



Faculdade de Ciências da Educação e Saúde - FACES
Curso de Medicina

VINÍCIUS BEZERRA LOPES

**OS EFEITOS DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA ADJUVANTE
SOBRE AS ÚLCERAS DO PÉ DIABÉTICO
Uma revisão sistemática**

Brasília

2019

Vinícius Bezerra Lopes

**OS EFEITOS DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA ADJUVANTE
SOBRE AS ÚLCERAS DO PÉ DIABÉTICO**

Uma revisão sistemática

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de
Medicina do Centro Universitário
de Brasília, como requisito parcial
para obtenção do grau de Médico.**

Orientador: Nivaldo Pereira Alves

Brasília

2019

Autorizo a reprodução e divulgação, total ou parcial, deste trabalho por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

LOPES, Vinícius Bezerra

Os efeitos da oxigenoterapia hiperbárica adjuvante sobre as úlceras do Pé Diabético: uma revisão sistemática, 2019. 38 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) – Curso de Medicina do Centro Universitário de Brasília.

Orientador: Nivaldo Pereira Alves

CURSO DE MEDICINA DO UNICEUB
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO-TCC

BANCA EXAMINADORA

DATA: ____/____/____

ORIENTADOR: _____

1ª EXAMINADOR: _____

2ª EXAMINADOR: _____

SUMÁRIO

1 DEDICATÓRIA	I
2 AGRADECIMENTOS	III
3 EPÍGRAFE	V
4 LISTA DE FIGURAS	VII
5 LISTA DE TABELAS	IX
6 LISTA DE SIGLAS.....	XI
7 RESUMO.....	XIII
8 ABSTRACT.....	XV
9 INTRODUÇÃO	1
9.1 PÉ DIABÉTICO.....	2
9.2 OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA (OHB).....	8
10 OBJETIVOS.....	13
10.1 OBJETIVO GERAL.....	13
10.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
11 MATERIAIS E MÉTODOS	15
12 RESULTADOS.....	17
12.1 CHEN <i>ET AL.</i> (2017)	17
12.2 FEDORKO <i>ET AL.</i> (2016)	18
12.3 LÖNDAHL <i>ET AL.</i> (2010).....	19
12.4 SANTEMA <i>ET AL.</i> (2018).....	20
13 DISCUSSÃO	23
14 CONCLUSÃO	27
15 REFERÊNCIAS.....	29

1 DEDICATÓRIA

Dedico a Deus, por me dar forças para alcançar meus objetivos. Dedico à minha família por acreditar em mim.

2 AGRADECIMENTOS

Agradeço a meu orientador, pela paciência e grandes ensinamentos.

3 EPÍGRAFE

“Eu não estou aqui por ser o melhor atleta. O que me trouxe aqui foi a Educação.”

Astronauta Marcos Pontes, em mensagem gravada a bordo da Estação Espacial Internacional

4 LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - DEDOS EM GARRA	4
FIGURA 2 - DEDOS SOBREPOSTOS E HÁLUX VALGO	4
FIGURA 3 - OSTEOARTROPATIA DE CHARCOT	5
FIGURA 4 - CÂMARA HIPERBÁRICA <i>MULTIPLACE</i>	8
FIGURA 5 - CÂMARA HIPERBÁRICA <i>MONOPLACE</i>	9
FIGURA 6 - FLUXOGRAMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA	16

5 LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DE ÚLCERAS DE WAGNER-MEGGITT	6
TABELA 2 - INDICAÇÕES PARA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA (OHB).....	11
TABELA 3 - ESCALA USP DE GRAVIDADE PARA TRATAMENTO COM OHB	12

6 LISTA DE SIGLAS

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
CO	Monóxido de carbono
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DF	Diabetic Foot
DM	Diabetes Mellitus
FI	Fração inspirada
HBOT	Hyperbaric oxygen therapy
I²	Inconsistência
ITB	Índice tornozelo-braquial
ITT	Intenção-de-tratamento (intention-to-treat)
O₂	Oxigênio
OHB	Oxigenoterapia hiperbárica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PD	Pé Diabético
RD	Risk difference
RN	Resolução Normativa
RR	Relative risk
USP	Universidade de São Paulo

7 RESUMO

Introdução: A síndrome do Pé Diabético (PD) e suas complicações apresentam elevado custo socioeconômico para o sistema de saúde e para os pacientes portadores dessa doença. Diante disso, a oxigenoterapia hiperbárica (OHB) adjuvante tem sido discutida como uma possível alternativa de tratamento para essa condição. **Objetivos:** Esta revisão teve, por objetivo geral, compreender os efeitos da OHB adjuvante no tratamento de úlceras do PD, sendo que os objetivos específicos foram avaliar os efeitos desse procedimento na capacidade de cura das lesões ulcerosas e na incidência de amputações maiores ou menores. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática de literatura nas bases de dados *Pubmed* e *Cochrane Library* em busca de ensaios clínicos controlados e randomizados comparando a OHB adjuvante com a terapia convencional no PD. A partir dos critérios de inclusão, foram encontrados, selecionados e analisados quatro estudos, sendo eles: Chen *et al.* (2017); Fedorko *et al.* (2016); Löndahl *et al.* (2010); e Santema *et al.* (2018). **Resultados:** Apenas Chen *et al.* (2017) demonstraram uma redução na incidência de amputações maiores ou menores, sendo que Chen *et al.* (2017) e Löndahl *et al.* (2010) revelaram aumento na capacidade de cura das lesões ulcerosas, respectivamente. Considerando os pacientes que completaram o esquema terapêutico em sua quase totalidade, Löndahl *et al.* (2010) e Santema *et al.* (2018) evidenciaram, respectivamente, o aumento do percentual de cura das feridas e a redução da incidência de amputações maiores. Além disso, Fedorko *et al.* (2016) não apontaram quaisquer benefícios da OHB em relação à cura das lesões ou à prevenção de amputações maiores ou menores. **Conclusão:** Esta revisão foi incapaz de concluir, com um grau

suficiente de certeza, os efeitos da OHB sobre a capacidade de cura das lesões ulcerosas ou sobre a redução da incidência de amputações maiores ou menores no PD. Porém, em condições ideais de tratamento, é possível que haja benefício do procedimento em relação à diminuição de amputações maiores ou ao aumento da incidência do fechamento de feridas.

Palavras-chave: Oxigenação hiperbárica. Pé Diabético. Úlcera da perna. Amputação.

8 ABSTRACT

Introduction: Diabetic foot syndrome (DF) and its complications present themselves as a high socioeconomic burden for the health system and for the patients with this disease. Therefore, adjuvant hyperbaric oxygen therapy (HBOT) has been discussed as a possible alternative treatment for this condition. **Objectives:** The purpose of this review was to understand the effects of the adjuvant HBOT in the treatment of DF ulcers. The specific objectives considered in the analysis were to evaluate the effects of this procedure on the healing capacity of ulcer lesions and the incidence of major or minor amputations. **Materials and methods:** A systematic review of the literature was conducted in the Pubmed and Cochrane Library databases in the search for randomized controlled clinical trials comparing adjuvant HBOT to conventional therapy in DF patients. Taken into account the inclusion criteria chosen, four studies were found, selected and analysed, being them: Chen et al. (2017); Fedorko et al. (2016); Löndahl et al. (2010); and Santema et al. (2018). **Results:** Only Chen et al. (2017) demonstrated a reduction in the incidence of major or minor amputations. Also, Chen et al. (2017) and Löndahl et al. (2010) revealed an increase in the healing capacity of ulcer lesions, respectively. Considering the patients who completed the therapeutic regimen almost entirely, Löndahl et al. (2010) and Santema et al. (2018) showed, respectively, an increase in wound healing percentage and a reduction in the incidence of major amputations. Moreover, Fedorko et al. (2016) did not report any benefits of HBOT over ulcer healing capacity or prevention of major and minor amputations. **Conclusion:** This review was not able to achieve an enough degree of certainty about the effects of HBOT over ulcer healing capacity or the

incidence of major and minor amputations on DF patients. However, under optimum conditions of treatment, there may be a benefit of the procedure in relation to the reduction of major amputations or to the improvement in incidence of wound closure.

Keywords: Hyperbaric oxygen therapy. Diabetic Foot. Leg ulcer. Amputation".

9 INTRODUÇÃO

A síndrome do Pé Diabético (PD), composta por suas feridas ulcerativas e suas complicações, apresenta-se como um transtorno crônico de elevado custo econômico e psicossocial para o sistema de saúde e os portadores dessa moléstia (GUEST *et al.*, 2018). Nesse sentido, têm sido propostas algumas terapias auxiliares com o propósito de, somadas ao tratamento convencional, acelerar a cura dessas lesões e prevenir os desfechos indesejados, como infecções e amputações (EVERETT; MATHIOUDAKIS, 2018).

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB), diante disto, apresenta-se, de acordo com algumas pesquisas já publicadas, como uma possibilidade relevante de técnica adjuvante para o tratamento do PD (DUZGUN *et al.*, 2008). Seu uso na prática médica, porém, ainda não está devidamente difundido, seja por desconhecimento de muitos profissionais de saúde em relação a sua existência, seja por falta de evidências científicas consolidadas, além de terem sido obtidos resultados discrepantes em diferentes ensaios clínicos sobre sua eficácia (FERNANDES, 2009; GOMES; JESUS, 2012). Mesmo assim, a ANS, conforme a RN nº 428, de sete de novembro de 2017, considera este procedimento como elemento presente no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, o que torna obrigatória sua cobertura pelos planos de saúde e seguradoras, dando maior acessibilidade ao seu emprego na prática médica (BRASIL, 2017). Diante disso, este estudo visa a compreender o papel da OHB como intervenção adjuvante no PD, de forma a estimular, por sua vez, a discussão sobre o tema.

9.1 Pé Diabético

O Pé Diabético (PD) é o termo utilizado para nomear uma síndrome caracterizada por diversas alterações e complicações em pés e membros inferiores de pessoas com Diabetes Mellitus (DM) (ROMUALDO *et al.*, 2016). Segundo o Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético (2001, p.16), a Organização Mundial da Saúde (OMS) define a moléstia como uma situação de "infecção, ulceração e/ou destruição dos tecidos profundos, associada a anormalidades neurológicas e vários graus de doença vascular periférica nos membros inferiores".

Considerando que apenas cerca de dois terços das úlceras de membros inferiores em diabéticos conseguirão atingir a cura, e até 28% resultarão em algum tipo de amputação, o PD gera no mundo um elevado custo socioeconômico (INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT, 2015). Só nos Estados Unidos, por exemplo, os custos anuais com tais úlceras podem alcançar somas de nove a 13 bilhões de dólares (6% das hospitalizações), sendo que no mundo, por sua vez, mais de um milhão de pessoas perdem anualmente algum segmento da perna em consequência de complicações do DM (INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT, 2015; ROCHA *et al.*, 2009; SEN, 2019).

Em relação à etiologia, esta se apresenta de forma multifatorial, sendo composta, associada ou isoladamente, por elementos de neuropatia ou vasculopatia. Estes, por sua vez, podem complicar com um componente infeccioso (BROCCO *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2017). Além disso, há variação do tratamento de acordo com o fator etiológico (YAZDANPANAHI *et al.*, 2015).

O desenvolvimento da neuropatia no DM poderia, basicamente, ser explicado por duas teorias, capazes de gerar alterações sensitivo-motoras e autonômicas. Na teoria vascular, uma microangiopatia isquêmica da *vasa nervorum* seria responsável pela lesão do nervo e suas respectivas manifestações clínicas. Já na teoria bioquímica, por outro lado, a elevação de elementos tóxicos, como sorbitol e frutose, associada à depleção do mioinositol, seria a responsável por lesar as células de Schwann e causar o quadro neuropático (CAIAFA *et al.*, 2011; GHORBANI, 2017; SLOAN *et al.*, 2018; SYTZE VAN DAM *et al.*, 2013).

A neuropatia acarreta a perda da chamada sensação protetora, representada pela sensibilidade tátil e dolorosa que protege os pés dos pequenos traumas. Isso faz com que o indivíduo diabético não mais perceba caso, por exemplo, um sapato apertado ou algum objeto pontiagudo no chão venham a gerar algum tipo de lesão na pele (BOELL *et al.*, 2014; OCHOA-VIGO *et al.*, 2006). Além disso, a atrofia das musculaturas intrínsecas dos pés leva à formação de deformidades (dedos em garra, dedos sobrepostos, hálux valgo), expostas nas **figuras 1 e 2**, por desequilíbrio das forças extensoras e flexoras, e, conseqüentemente, ocorrem alterações dos pontos de pressão de apoio do membro, gerando ulcerações (CARVALHO *et al.*, 2010; OCHOA-VIGO; PACE, 2005).

A destruição de fibras do sistema nervoso autônomo, por sua vez, além de cursar com anidrose, ressecamento da pele e formação de fissuras, provoca a perda do tônus vascular (CARVALHO *et al.*, 2010). Isso origina a abertura de comunicações (*shunts*) arterio-venosas, que, devido ao aumento do fluxo sanguíneo, promovem elevação do processo de reabsorção óssea,

culminando, como resultado, no desenvolvimento da osteoartropatia de Charcot (edema, hiperemia, hipertermia, dor e deformações osteoarticulares, como o desabamento do arco médio), demonstrada na **figura 3** (CUBAS *et al.*, 2013; JANSEN *et al.*, 2018; LIMA, 2016).

Figura 1 - Dedos em garra



Fonte: FONSECA, 2018

Figura 2 - Dedos sobrepostos e hálux valgo



Fonte: CAIAFA *et al.*, 2011

Figura 3 - Osteoartropatia de Charcot



Fonte: SILVA; SKARE, 2012

A vasculopatia no PD é representada, basicamente, pela doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), cuja isquemia periférica torna o processo de cicatrização das lesões de membros inferiores em algo lento e prejudicado. Em relação à clínica, as alterações vasculares manifestam-se por queixas de claudicação intermitente e dores no pé em repouso, além de alterações de crescimento em pelos e unhas (APELQVIST, 2012; DUARTE; GONÇALVES, 2011; KHOO; JANSEN, 2018). Ademais, o surgimento de pontos de necrose favorece a instalação de infecções polimicrobianas, ocasionando osteomielite e necessidade de amputações (GHOSTASLOU *et al.*, 2018).

O diagnóstico baseia-se, sobretudo, na realização de anamnese e exame físico minuciosos, sendo que, na história clínica, deve ser dada ênfase nos antecedentes pessoais patológicos e, principalmente, nos hábitos de vida (como histórico de tabagismo, etilismo e dieta inadequada) (AL-RUBEAN *et al.*, 2015; ROSYID, 2017). Também, alguns recursos, como o Teste do Monofilamento (Semmes-Weinstein 10g) e a avaliação da sensibilidade vibratória com o diapasão de 128 Hz, podem ser utilizados para a verificação do comprometimento neuropático (FENG *et al.*, 2011; KANJI *et al.*, 2010). Por fim, para detecção e análise da evolução das úlceras do PD, podem ser utilizadas diversas classificações, tendo, como exemplo, a de Wagner-Meggitt (**tabela 1**) (SILVA *et al.*, 2014).

Tabela 1 - Classificação de úlceras de Wagner-Meggitt

Grau	Característica da ferida
0	Lesões pré-ulceração, úlceras cicatrizadas, presença de deformidade óssea.
1	Úlcera superficial sem envolvimento de tecido subcutâneo.
2	Penetração através de tecido subcutâneo; pode expor osso, tendão, ligamento ou cápsula de articulação.
3	Osteíte, abscesso ou osteomielite.
4	Gangrena do dedo.
5	Gangrena do pé.

Fonte: SILVA *et al.*, 2014

O envolvimento vascular pode ser ponderado pela palpação dos pulsos distais dos membros inferiores, podendo, além disso, ser feito uso de métodos ultrassonográficos (Eco-Doppler, por exemplo), com aferição do Índice Tornozelo-Braquial (ITB), e radiográficos, como conduta complementar (ARAÚJO; ALENCAR, 2009; BROWNRIGG *et al.*, 2016). A infecção, por sua

vez, é suspeitada na existência de sinais flogísticos, associados à drenagem de secreções purulentas e à exalação de odor fétido, sendo que a presença de exposição óssea ou a saída de fragmentos ósseos são altamente sugestivas de osteomielite (LAM *et al.*, 2016; SCHMITT, 2017).

Em relação ao tratamento, o paciente deve ser submetido a controle metabólico rigoroso, com manejo dos níveis glicêmicos, cessação de tabagismo ou etilismo, além de controle de comorbidades, como hipertensão arterial, dislipidemia ou vasculopatia (FRAGA *et al.*, 2017; LEFRANCOIS *et al.*, 2017). Além disso, é necessária a troca diária dos curativos (exceto quando em uso de coberturas específicas), além de ser crucial o desbridamento de materiais necróticos ou segmentos com osteomielite (CAIAFA *et al.*, 2011). Por fim, podem ser fundamentais o uso de órteses ou, também, a realização de alívios cirúrgicos, quando houver deformidades que apresentem pontos de pressão com grandes possibilidades de ulceração (BLUME; WU, 2018; SENNEVILLE; ROBINEAU, 2017).

O uso de curativos a vácuo na melhora da cicatrização de úlceras do PD tem se mostrado eficiente em alguns casos, principalmente, em pacientes com lesões extensas, de difícil recuperação e sem grandes avanços com a terapêutica convencional instituída (GARWOOD; STEINBERG, 2016; LAVERY *et al.*, 2016) Igualmente, o emprego da oxigenoterapia hiperbárica (OHB), por sua vez, tem, também, sido discutido como terapia adjuvante, apresentando a possibilidade de diminuir graves desfechos, como amputações maiores (acima do tornozelo) e menores (DUZGUN *et al.*, 2008; LÖNDAHL *et al.*, 2010).

9.2 Oxigenoterapia hiperbárica (OHB)

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) é uma terapia caracterizada pelo aumento do oxigênio (O₂) sérico por meio de sua administração a uma fração inspirada (FI) de 100%, em elevada pressão ambiente (HEALTH QUALITY ONTARIO, 2017). Baseando-se na Lei de Henry, que prevê que a quantidade de um gás dissolvido é diretamente proporcional a pressão parcial deste, a técnica busca, a partir da criação de um meio hiperóxico, interferir na fisiopatologia de diferentes distúrbios, atuando de forma adjuvante ou podendo ser definida como terapêutica de escolha (JOHNSTON *et al.*, 2016; HOWARD *et al.*, 2013).

Figura 4 - Câmara hiperbárica *multiplace*



Fonte: IBR, 2016

Os pacientes, ao serem submetidos à OHB, são alocados em câmaras hermeticamente fechadas, que, por sua vez, podem ser *monoplace* ou *multiplace* (LÖNDAHL, 2013; PEZZOLLA *et al.*, 2018). Além disso, conforme a *Undersea and Hyperbaric Medical Society* (2014), a eficácia clínica da terapia

só é observada a partir de pressões de compartimento maiores ou iguais a 1,4 ATA (atmosfera absoluta, em que 1 ATA corresponde à pressão atmosférica ao nível do mar), sendo, em média, utilizados valores entre 2 e 3 ATA durante as sessões.

Figura 5 - Câmara hiperbárica *monoplace*



Fonte: SEICHRIST INDUSTRIES, 2019

As indicações para o emprego da OHB são múltiplas, estando algumas delas descritas na **tabela 2**, sendo que o número e a duração das sessões (em média, 20 a 40, durando entre 90 a 120 minutos), por sua vez, variam de acordo com o distúrbio alvo, sempre a critério do médico hiperbarista, que pode basear sua decisão no risco de mortalidade do paciente, de acordo com a escala USP (apresentada na **tabela 3**) (D'AGOSTINO DIAS *et al.*, 1997; KRANKE *et al.*, 2015; LÖNDAHL *et al.*, 2011; SBMH, 2016). Ademais, em relação ao Pé Diabético, recomenda-se, conforme a *Undersea and Hyperbaric Medical Society* (2015), o tratamento hiperbárico adjuvante apenas em úlceras

com grau III ou mais (pela classificação de Wagner-Meggitt) que não obtiverem resposta após 30 dias de terapia convencional. Porém, o tratamento precoce (como em feridas classificadas como Wagner II) pode refletir em maior taxa de cura dessas lesões iniciais e, também, em redução de uma futura necessidade de amputações menores nos membros afetados (DUZGUN *et al.*, 2008).

O processo fisiológico de cicatrização das feridas no organismo é constituído por quatro fases (homeostasia, inflamação, proliferação e, por fim, maturação ou remodelamento) (DELAVERY *et al.*, 2011). Também, as feridas crônicas, como as úlceras diabéticas de membros inferiores, tendem a se estagnar na fase de inflamação, sem progredirem para o estágio de proliferação, o que se dá por meio da angiogênese (SORG *et al.*, 2017). Dessa forma, o mecanismo de ação presumido da OHB sobre o PD se baseia na elevação da oferta de O₂ ao tecido hipóxico, fomentando, assim, a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, além de outros fatores, que detêm um importante papel na neovascularização e na supressão do fenômeno inflamatório (LAM *et al.*, 2017; LIN *et al.*, 2018; TIBBLES; EDELSBERG, 1996).

A OHB, felizmente, é uma técnica que apresenta muito poucas contraindicações absolutas, sendo o pneumotórax não tratado (por risco de se tornar hipertensivo) e as malignidades as mais notáveis e relevantes. Além disso, pode-se, também, contraindicar, de forma relativa, determinadas condições, como desordens convulsivas, gravidez e claustrofobia, além de doenças pulmonares, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (HEYBOER *et al.*, 2017; YAN *et al.*, 2015). Por fim, os eventos adversos observados durante as sessões de forma mais

preponderantes incluem, entre eles, episódios de barotraumas de ouvidos, pulmões ou seios nasais, além de convulsões, miopia e neurotoxicidade por O₂ (sendo esta mais evidente sob pressões acima de 4 ATA) (HADANNY *et al.*, 2016; JOKINEN-GORDON *et al.*, 2017).

Tabela 2 - Indicações para oxigenoterapia hiperbárica (OHB)

		Início	Indicação	Situações	Nº de sessões
EMERGÊNCIA	Tratamento Principal	Imediato	1. Doença descompressiva	- Todos os casos.	2 a 5 sessões
			2. Embolia traumática pelo ar		
			3. Embolia gasosa		
			4. Envenenamento por CO ou inalação de fumaça		
			5. Envenenamento por gás cianídrico / sulfídrico		
URGÊNCIA	Tratamento Adjuvante	Imediato conforme condições clínicas / outros procedimentos	6. Gangrena gasosa	- Todos os casos.	10 a 30 (em 95% dos casos)
			7. Síndrome de Fournier	- Classificação de gravidade da USP III ou IV.	
			8. Outras infecções necrotizantes de tecidos moles: celulites, fasciites, miosites (inclui infecção de sítio cirúrgico).	- Classificação de gravidade da USP II, III ou IV.	
			9. Isquemias agudas traumáticas: lesão por esmagamento, síndrome compartimental, reimplantação de extremidades amputadas e outras.	- Classificação de gravidade da USP II, III ou IV.	
			10. Vasculites agudas de etiologia alérgica, medicamentosa ou por toxinas biológicas: (aracnídeos, ofídios e insetos)	- Em sepse, choque séptico, ou insuficiências orgânicas.	
			11. Queimaduras térmicas e elétricas	- Acima de 30% de 2º e 3º graus ou queimaduras em áreas nobres (face, mamas, mãos, pés, perineo, genitália).	
ELETIVO	Tratamento Adjuvante	Início planejado	12. Lesões refratárias: úlceras de pele, pés diabéticos, escaras de decúbito, úlceras por vasculite autoimune e deiscência de suturas.	- Após revascularização ou outros procedimentos cirúrgicos se indicados; - Osteomielite associada; - Perda de enxertos ou retalhos prévios; - Infecção com manifestações sistêmicas.	30 a 60 (em 95% dos casos)
			13. Lesões por radiação: radiodermite, osteoradionecrose e lesões actínicas de mucosa.	- Todos os casos.	
			15. Osteomielites	- Após limpeza cirúrgica e/ou remoção de material de síntese.	
SITUAÇÕES ESPECIAIS	Casos Selecionados	Início imediato	14. Retalhos ou enxertos comprometidos ou de risco.	- Evolução desfavorável nas primeiras 48 horas e avaliação a cada 5 sessões.	10 a 40 (em 95% dos casos)
			16. Anemia aguda nos casos de impossibilidade de transfusão sanguínea.	- Associada a suporte respiratório e eritropoietina.	

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA HIPERBÁRICA, 2016, p. 71

Tabela 3 - Escala USP de gravidade para tratamento com OHB

ITENS	PONTOS		
	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Idade	< 25 anos	26 a 50 anos	>50 anos
Tabagismo		Leve / moderado	Intenso
Diabetes		Sim	
Hipertensão Art. Sist.		Sim	
Queimadura		< 30%	> 30%
Osteomielite		Sim	c/ exposição óssea
Toxemia		Moderada	Intensa
Choque		Estabilizado	Instável
Infecção / Secreção	Pouca	Moderada	Acentuada
> Diâmetro DA > Lesão	< 5 cm	5 a 10 cm	> 10 cm
Crepitação Subcutânea	< 2 cm	2 a 6 cm	> 6 cm
Celulite	< 5 cm	5 a 10 cm	> 10 cm
Insuf. Arterial Aguda		Sim	
Insuf. Arterial Crônica			Sim
Lesão Aguda		Sim	
Lesão Crônica			Sim
FQAlteração Linfática		Sim	
Amputação / Desbridamento	Em risco	Planejada	Realizada
Dreno de Tórax		Sim	
Ventilação Mecânica		Sim	
Períneo / Mama / Face			Sim

CLASSIFICAÇÃO EM 4 GRUPOS (I a IV) PELA SOMATÓRIA DOS PONTOS:

G I < 10 pontos G II 11 a 20 pontos G III 21 a 30 pontos G IV > 31 pontos

MORTALIDADE DE ACORDO COM OS GRUPOS:

G I = 1,2% G II = 7% G III = 30% G IV = 66% (p < 0.001)

Fonte: D'AGOSTINO DIAS *et al.*, 1997, p.1

10 OBJETIVOS

10.1 Objetivo geral

Diante do grande impacto socioeconômico gerado pelo DM e suas complicações relacionadas às feridas de membros inferiores, emerge a urgente necessidade de se buscar alternativas para se somar ao tratamento tradicional já aplicado, cuja eficácia tem se mostrado questionável e insuficiente. Portanto, este estudo tem, por objetivo geral, compreender os efeitos da oxigenoterapia hiperbárica (OHB), quando executada de forma adjuvante à terapia convencional, no tratamento de úlceras do Pé Diabético (PD).

10.2 Objetivos específicos

- Analisar a repercussão do uso da OHB sobre a incidência de amputações maiores (acima do tornozelo) em pacientes com PD.
- Avaliar o papel do método terapêutico na prevenção de amputações menores nesses doentes.
- Investigar a eficácia da técnica em relação ao fechamento de úlceras de membros inferiores em indivíduos diabéticos.

11 MATERIAIS E MÉTODOS

Na busca por elementos que solucionem os questionamentos levantados por este trabalho, de acordo com os objetivos propostos, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, sendo consultadas as bases de dados *PubMed* e *Cochrane Library*. Assim, considerando a evolução nos estudos sobre a aplicação da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento do Pé Diabético e o amadurecimento dessa técnica ao longo do tempo, foram utilizados apenas artigos publicados nos últimos dez anos (janeiro de 2009 a março de 2019). Além disso, foram utilizados os filtros *Clinical Trial* e *Trials* nas bases *PubMed* e *Cochrane Library*, respectivamente.

Os critérios de inclusão empregados, semelhantes aos da metanálise de Zhao *et al.* (2017), foram:

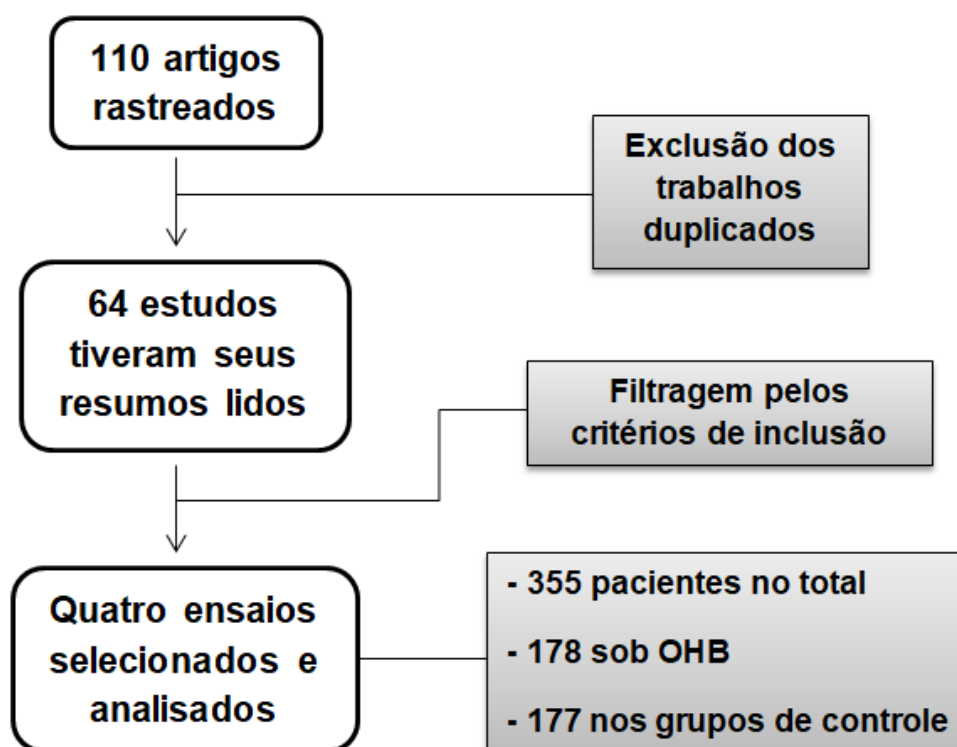
1. Estudos clínicos controlados e randomizados realizados em humanos;
2. População composta por pacientes diabéticos (DM1 ou DM2) apresentando úlceras em membros inferiores;
3. Trabalhos controlados comparando a OHB adjuvante com a terapia convencional (TC) (controle glicêmico, drenagens, curativos, desbridamento) ou com o placebo;
4. Ensaio clínico avaliando a incidência de amputações, maiores ou menores, além da ocorrência de cura das lesões ulcerosas.

As palavras-chave utilizadas, por sua vez, foram “oxigenação hiperbárica”, “Pé Diabético”, “úlceras da perna” e “amputação”, sendo empregadas sob a forma das *strings* de busca: “(*hyperbaric oxygen therapy*)

AND diabetic foot”, “(hyperbaric oxygen therapy) *AND leg ulcer*” e “(hyperbaric oxygen therapy) *AND amputation*”.

Durante a fase de rastreio de trabalhos nas bases de dados, foi identificado um total de 110 artigos, restando, após exclusão dos estudos duplicados, apenas 64 publicações (como está evidenciado na **figura 6**). Estas, por sua vez, tiveram seus resumos lidos e analisados, sendo que apenas quatro (apresentados na **tabela 3**) foram capazes de cumprir com os critérios de inclusão pré-definidos e terminaram, portanto, por ser estudados, cautelosamente, em toda sua extensão. Diante disso, obteve-se, nesta revisão, uma população total de 355 pacientes, estando 178 alocados no grupo de intervenção (OHB) e 177 distribuídos pelos agrupamentos de controle.

Figura 6 - Fluxograma da revisão sistemática de literatura



Fonte: Próprio autor

12 RESULTADOS

Tabela 4 - Artigos selecionados e suas amostras populacionais*

Autores	OHB	TC ou placebo	Total
Chen <i>et al.</i> (2017)	20	18	38
Fedorko <i>et al.</i> (2016)	49	54	103
Löndahl <i>et al.</i> (2010)	49	45	94
Santema <i>et al.</i> (2018)	60	60	120
Total	178	177	355

*representadas em número de pacientes.

Fonte: Próprio autor

12.1 Chen *et al.* (2017)

O estudo de Chen *et al.* (2017) foi composto por uma população de 38 indivíduos de um único centro, sendo 18 alocados no grupo controle (tratamento convencional) e outros 20 no grupo de intervenção (terapia convencional associada à OHB). Neste grupo, a terapia consistiu em um total de 20 sessões (uma sessão diária, em cinco dias por semana, por quatro semanas consecutivas) de 120 minutos cada, sob 2,5 ATA de pressão.

Os resultados foram positivos para o grupo sob intervenção, sendo que cinco pacientes (25%) deste conjunto atingiram a cura das lesões, contra apenas um (5,5%) do grupo controle. As taxas de amputações, por sua vez, foram de 5% para o grupo sob OHB e 11% para aquele em terapia convencional. Além disso, a pesquisa também demonstrou redução dos níveis e glicêmicos (HbA1c) e de marcadores inflamatórios (VHS e PCR), além de melhora do fluxo sanguíneo no membro acometido pela úlcera e, também, dos indicadores de qualidade de vida (*Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Questionnaire*).

Por fim, foi observada, entre aqueles que receberam a OHB, uma queda na colonização das feridas por *Proteus mirabilis* e *Staphylococcus aureus*. Enquanto isso, nos casos tratados apenas por medidas convencionais, houve detecção de cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, que estavam ausentes no início do estudo. Além disso, a conclusão foi de que são necessárias pelo menos 20 sessões para se obter o máximo benefício do procedimento.

12.2 Fedorko *et al.* (2016)

Em um estudo monocêntrico com 103 pacientes, sendo que 49 foram submetidos à OHB e 54 receberam uma terapia placebo, todos sob cuidados convencionais das lesões, Fedorko *et al.* (2016) não concluíram benefícios do procedimento em relação à incidência de amputação (maiores ou menores) ou úlceras curadas. Nesse trabalho, um grupo foi sujeito a 30 sessões de 90 min (diariamente, em cinco dias semanais, por seis semanas), com cinco minutos de intervalo a cada 30 minutos de oxigenação. O grupo controle, por sua vez, experimentou o mesmo número de intervenções, porém apenas com ar ambiente dentro da câmara (FI de 21% de O₂), sendo a pressurização suficiente apenas para dar a sensação de elevação da tensão interna e, assim, manter o cegamento da análise.

Os resultados obtidos mostraram que 22,5% do grupo da OHB manifestaram critérios de indicação para amputações maiores, enquanto que, no grupo controle, isso representou 24,1% dos indivíduos ($OR = 0.91$, $IC\ 95\% = \{0.37-2.28\}$, $P = 0.846$). Ademais, 28,6% e 24,1%, respectivamente, exibiram critérios de amputações menores ($OR = 1.26$, $IC\ 95\% = \{0.52-3.04\}$, $P = 0.605$). No total, 51% e 48,1%, respectivamente, mostraram algum critério de

amputação (maior ou menor) ($OR = 1.12$, $IC\ 95\% = \{0.52-2.43\}$, $P = 0.771$). Por fim, não houve, também, diferenças estatisticamente significativas no número de úlceras curadas, sendo 20% no grupo da OHB e 22% no grupo placebo ($OR = 0.90$, $IC\ 95\% = \{0.35-2.31\}$, $P = 0.823$). Além disso, a pesquisa não constatou diferenças nos níveis de controle glicêmico (HbA1c) entre os dois conjuntos analisados.

12.3 Löndahl *et al.* (2010)

Em um trabalho monocêntrico, elaborado por Löndahl *et al.* (2010), foram avaliados um total de 94 pacientes, sendo 49 e 45, respectivamente, alocados nos grupos de OHB (inalando O₂ a 100% de FI) e placebo (recebendo ar ambiente hiperbárico). Nesse ensaio, ambos os conjuntos foram submetidos cinco sessões semanais, de 95 minutos cada (com cinco minutos reservados para compressão e outros cinco para descompressão), por 8 a 10 semanas, até o limite máximo de 40 intervenções, sendo utilizada a tensão de 2,5 ATA. Além disso, todos os participantes receberam os devidos cuidados tradicionais em uma clínica multidisciplinar de atenção ao Pé Diabético.

Os dados não puderam demonstrar um papel relevante da terapia hiperbárica em relação à prevenção de amputações maiores ou menores. Diante disso, o autor questiona se os critérios de amputação utilizados na pesquisa não foram, em comparação com outros trabalhos, muito austeros (exprimindo pouca sensibilidade e grande especificidade), resultando, conseqüentemente, em grande salvamento de membros. Porém, em relação à capacidade de cura das lesões ulcerativas, as informações colhidas relataram que 52% dos pacientes sob OHB, contra apenas 29% daqueles do grupo

placebo, atingiram o fechamento das feridas, com a devida regeneração epitelial ($P = 0.03$). Ademais, considerando apenas os indivíduos que concluíram ao menos 35 sessões, incluindo, dessa forma, os receptores do placebo, 61% e 29% dos doentes sob intervenção e dos controles, respectivamente, obtiveram a cura das úlceras, o que sugere um efeito positivo do O₂ hiperbárico sobre os processos envolvidos na cicatrização ($P = 0.009$).

12.4 Santema *et al.* (2018)

Em um ensaio clínico multicêntrico (totalizando 25 hospitais e 10 centros de Medicina Hiperbárica), Santema *et al.* (2018) avaliaram 120 pacientes com DM, DAOP e úlceras de membros inferiores, sendo 60 submetidos à OHB e os outros 60 definidos como controles. Neste estudo, foram realizadas sessões diárias de 90 minutos (com três intervalos de cinco minutos), em cinco dias por semana, até que o número máximo de 40 intervenções fosse atingido, sendo que a pressão utilizada foi de 2,4-2,5 ATA. Além disso, os participantes receberam um acompanhamento de 12 meses, contados a partir do recrutamento, sendo todos submetidos também à terapia convencional, incluindo procedimentos de revascularização, realizados antes do início do regime de OHB, caso houvesse indicação por um cirurgião vascular.

Considerando a intenção-de-tratamento (*ITT*), os resultados encontrados foram incapazes de demonstrar superioridade significativa da OHB adjuvante em relação à prevenção de amputações ou à capacidade de curar lesões ulcerosas. Durante o acompanhamento, por exemplo, 12% do grupo da OHB sofreram amputações maiores, contra 22% da população controle ($RD = 10\%$, $IC\ 95\% = \{-4-23\}$; $RR = 0.54$, $IC\ 95\% = \{0.23-1.26\}$). Além disso, 55% e 48%,

respectivamente, alcançaram a cura das lesões em algum momento do ensaio, desconsiderando as recidivas ou o surgimento de novas úlceras ($RD = 7\%$, $IC\ 95\% = \{-11-24\}$; $RR = 0.87$, $IC\ 95\% = \{0.60-1.26\}$), sendo que os autores consideraram como curadas todas as lesões que apresentaram re-epitelização, mesmo após a ocorrência de uma amputação menor. Por fim, 63% e 52%, respectivamente, terminaram a pesquisa sem qualquer amputação (maior ou menor) ($RD = 12\%$, $IC\ 95\% = \{-6-28\}$; $RR = 0.76$, $IC\ 95\% = \{0.50-1.16\}$).

Um fenômeno importante verificado durante o trabalho foi o fato de que 35% dos participantes sob intervenção não completaram o protocolo de terapia hiperbárica (pelo menos 30 sessões ou até o fechamento da ferida), o que se deu, entre os motivos, por ser muito desgastante a locomoção frequente a um centro de Medicina Hiperbárica, além de que alguns doentes necessitaram interromper o tratamento para receber atendimento hospitalar ou realizar procedimentos cirúrgicos. Diante disso, quando os 39 participantes que completaram o regime da OHB foram comparados com o restante dos indivíduos do estudo, observou-se que 5% do grupo sob intervenção, contra 22% dos controles, sofreram amputações maiores, o que apresentou significância estatística ($RD = 17\%$, $IC\ 95\% = \{3-28\}$; $RR = 0.23$, $IC\ 95\% = \{0.06-0.95\}$), sugerindo, em condições ideais, um papel benéfico da OHB sobre o salvamento de membros inferiores no PD.

13 DISCUSSÃO

As divergências encontradas entre os artigos selecionados não permitiu determinar, com clareza, a superioridade do uso adjuvante da OHB, em relação à terapia convencional. Apenas o estudo de Chen *et al.* (2017) conseguiu demonstrar, tanto uma diminuição significativa na incidência de amputações maiores e menores, como um aumento do número de úlceras curadas, além de melhora dos níveis de controle glicêmico e marcadores inflamatórios. Porém, assim como grande parte dos trabalhos publicados previamente na literatura, a amostra utilizada nessa análise foi muito pequena, o que não reflete, infelizmente, o variado perfil demográfico e epidemiológico dos pacientes com úlceras do Pé Diabético. Além disso, foi observada, nos demais ensaios, uma grande quantidade de pacientes que, por diversos motivos, foram incapazes de completar os esquemas de tratamento hiperbárico propostos, o que tornou a avaliação da intervenção muito prejudicada.

Diante da necessidade de se avaliar uma população de estudo maior, Zhao *et al.* (2017) realizaram uma metanálise com nove ensaios clínicos controlados e randomizados avaliando a OHB adjuvante, o que totalizou uma amostra de 526 pacientes, distribuídos entre controles (placebo ou terapia convencional) ou grupos submetidos à intervenção. Os resultados, por sua vez, não demonstraram diferenças nas incidências de úlceras curadas ($RR = 2.22$; $IC\ 95\% = \{0.87-5.62\}$, $P = 0.32$, $I^2 = 81\%$), amputações maiores ($RR = 0.47$, $IC\ 95\% = \{0.17-1.28\}$, $P = 0.14$, $I^2 = 61\%$), amputações menores ($RR = 0.95$, $IC\ 95\% = \{0.39-2.29\}$, $P = 0.91$, $I^2 = 74\%$) e eventos adversos ($RR = 1.00$, $IC\ 95\% = \{0.64-1.56\}$, $P = 0.99$, $I^2 = 26\%$), demonstrando, este último dado, ao menos a segurança relacionada ao procedimento, sendo não inferior ao tratamento

tradicional. A revisão, porém, foi capaz de detectar uma redução significativa, relacionada ao uso da OHB, da área de lesão no PD (diferença média padronizada = 1.12, IC 95% = {0.20–2.04}, $P = 0.04$, $I^2 = 70\%$), o que valida essa abordagem como recurso terapêutico.

Em uma revisão da *Cochrane*, por sua vez, elaborada por Kranke *et al.* (2015), foram avaliados 10 trabalhos comparando a OHB adjuvante aos grupos controles, reunindo uma amostra de 536 indivíduos, considerando ambos os conjuntos. Nessa publicação, o benefício da terapia hiperbárica, em relação à cura das lesões ulcerosas, foi encontrado apenas após seis semanas de tratamento ($RR = 2.35$, IC 95% = {1.19-4.62}, $P = 0.01$, $I^2 = 4\%$), não estando essa mesma relação presente após um ano de seguimento ($RR = 9.53$, IC 95% = {0.44-207.76}, $P = 0.15$, $I^2 = 85\%$). Além disso, não ficaram evidenciadas, significativamente, diminuições nas incidências de amputações maiores ($RR = 0.36$, IC 95% = {0.11-1.18}, $P = 0.08$, $I^2 = 50\%$) ou menores ($RR = 0.76$, IC 95% = {0.19-3.10}, $P = 0.71$, $I^2 = 70\%$). Por fim, este trabalho evidenciou, também, uma redução de área da úlcera naqueles pacientes submetidos à intervenção (diferença média = 18.10, IC 95% = {1.40-34.79}; $P = 0.03$, $I^2 = 54\%$), o que corrobora com resultados encontrados por Zhao *et al.* (2015).

Os trabalhos de Löndahl *et al.* (2010) e Santema *et al.* (2018), considerando a intenção-de-tratamento (*ITT*), foram incapazes de demonstrar reduções relevantes nas taxas de amputações, sendo que apenas o primeiro ensaio revelou aumento da capacidade de fechamento de lesões ulcerosas. Porém, considerando apenas os pacientes que completaram os protocolos terapêuticos hiperbáricos em sua quase totalidade (mínimo de 35 e 30 sessões, respectivamente, ou até o fechamento das úlceras), ambos os

ensaios demonstraram, significativamente, o papel benéfico da OHB adjuvante sobre a terapia convencional desacompanhada, sendo, respectivamente, o aumento do percentual de cura das feridas e a redução da incidência de amputações maiores.

Um elemento importante, observado nesta revisão, foi o grande abandono dos esquemas de intervenção por parte dos participantes das pesquisas, estando, entre os motivos relatados, o grande desgaste gerado pelo frequente deslocamento aos centros de Medicina Hiperbárica, associado a episódios de complicações das condições de base dos doentes, o que demandou interrupção do tratamento para realização de cuidados cirúrgicos ou atendimentos hospitalares. Logo, isso sugere que o uso da OHB adjuvante, tendo em vista o variado perfil demográfico e epidemiológico dos indivíduos com PD, pode desempenhar um efeito promissor na evolução de pacientes em estágios mais precoces das lesões ulcerosas do PD, além daqueles em condições gerais de saúde menos debilitadas, isto é, que permitam suportar o esquema terapêutico hiperbárico em sua quase totalidade.

Conforme o ensaio de Chen *et al.* (2017), as feridas submetidas à OHB apresentaram redução na colonização por cepas de *Proteus mirabilis* e *Staphylococcus aureus*, além da inibição do surgimento de *Pseudomonas aeruginosa*, que é um microorganismo associado à cronificação e à maior profundidade das lesões ulcerosas (RAHIM *et al.*, 2016; SERRA *et al.*, 2015). Assim, considerando que as infecções são um dos principais fatores de risco relacionados à amputação no paciente com PD, o O₂ hiperbárico, seja por meio da hiperoxigenação do tecido, ideal contra bactérias anaeróbias, seja pelo estímulo à atividade dos neutrófilos, que atuam produzindo espécies reativas

de oxigênio, emerge como uma possível ferramenta na prevenção de complicações e no salvamento de membros em pacientes diabéticos com úlceras de membros inferiores (MEMAR *et al.*, 2019; SANFORD *et al.*, 2018; UYSAL *et al.*, 2017).

Um grande problema encontrado, nesta revisão e nos trabalhos previamente publicados, foi a falta de padronização dos esquemas terapêuticos hiperbáricos empregados nos ensaios, que variaram em quantidade, duração e pressurização das sessões executadas durante as intervenções, o que prejudicou fortemente a análise e a comparação dos dados encontrados pelos diferentes autores (ABIDIA *et al.*, 2003; DUZGUN *et al.*, 2008). Dessa forma, torna-se necessário que novos estudos sejam elaborados com a finalidade de se determinar um protocolo de tratamento de referência, que possa, portanto, basear as futuras pesquisas em torno da OHB adjuvante no PD. Além disso, o diversificado perfil demográfico e epidemiológico dos pacientes diabéticos com úlceras de membros inferiores demanda, também, que trabalhos sejam produzidos tendo, como populações, subgrupos específicos de indivíduos com PD, obtendo-se, dessa forma, a maior eficácia possível do procedimento, de acordo com as características de base das amostras estudadas.

14 CONCLUSÃO

Diante dos trabalhos expostos e da discussão levantada tendo por base seus dados, este estudo foi incapaz de concluir, com um grau suficiente de certeza, os efeitos da oxigenoterapia hiperbárica sobre o aumento das taxas de cura de lesões ulcerosas ou a diminuição da incidência de amputações maiores ou menores em paciente com Pé Diabético. Essa revisão, porém, sugere que, em condições ideais (isto é, quando for possível completar boa parte dos esquemas terapêuticos hiperbáricos propostos), é possível que haja benefício do procedimento em relação à diminuição de amputações maiores ou ao aumento da incidência do fechamento de feridas. Além disso, conforme as metanálises analisadas, a OHB se mostrou eficaz na capacidade de redução das áreas de úlceras em membros inferiores.

Diante disso, torna-se necessária a elaboração de novos ensaios clínicos mais bem desenhados, que tenham, como amostras, subgrupos mais específicos de indivíduos com PD, tendo em vista o variado perfil destes doentes, de forma a detectar as condições em que a OHB se mostre mais eficaz. Ademais, futuros trabalhos que tenham, como foco, a padronização dos protocolos de terapia hiperbárica também se mostrarão relevantes, considerando a falta de uniformidade metodológica presente na atual literatura.

15 REFERÊNCIAS

ABIDIA, A. et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, v. 25, n. 6, p. 513-518, June 2003.

AL-RUBEAN, K. et al. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. **PLoS One**, Roma, v. 10, n. 5, May 2015.

APELQVIST, J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. **Endocrine**, Lund, v. 41, n. 3, p. 384–397, June 2012.

ARAÚJO, M. M.; ALENCAR, A. M. P. G. Pés de risco para o desenvolvimento de ulcerações e amputações em diabéticos. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, Fortaleza, v. 10, n. 2, p. 19-28, abril-junho 2009. ISSN 1517-3852.

BLUME, P.; WU, S. Updating the diabetic foot treatment algorithm: Recommendation on treatment using advanced medicine and therapies. **Wounds**, New Haven, v. 30, n. 2, p. 29–35, February 2018. ISSN 1044-7946.

BOELL, E. W. *et al.* Fatores de risco para o desencadeamento do pé diabético. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Florianópolis, v. 16, n. 2, p. 386-393, abril-june 2014. ISSN 1518-1944.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa - RN nº 428, de 7 de novembro de 2017, Brasília, DF, novembro 2017.

BROCCO, E. et al. Diabetic Foot management: multidisciplinary approach for advanced lesion's rescue. **The Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 59, n. 5, p. 670-684, October 2018.

BROWNRIGG, J. R. W. et al. Effectiveness of bedside investigation to diagnose peripheral arterial disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, London, v. 32, n. 1, p. 119–127, January 2016.

CAIAFA, J. S. *et al.* Atenção integral ao portador de Pé Diabético. **Jornal Vascular Brasileiro**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, Suplemento 2, p. 1-32, 2011.

CARVALHO, V. F. *et al.* Feridas em pacientes diabéticos. **Revista Médica (São Paulo)**, São Paulo, v. 89, n. 3/4, p. 164-169, julho-dezembro 2010.

CHEN, C. Y. *et al.* Adjunctive Hyperbaric Oxygen therapy for healing of chronic Diabetic Foot ulcers: a randomized controlled trial. **Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing**, v. 44, n. 6, p. 536-545, November-December 2017.

CUBAS, M. R. *et al.* Pé diabético: orientações e conhecimento sobre cuidados preventivos. **Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, v. 26, n. 3, p. 647-655, julho-setembro 2013. ISSN 1980-5918.

D'AGOSTINO DIAS, M. *et al.* The "University of Sao Paulo (USP) severity score" for hyperbaric oxygen patients. **Undersea & Hyperbaric Medicine**, v. 24, n. 1, p. 35, 1997.

DELAVARY, B. M. *et al.* Macrophages in skin injury and repair. **Immunobiology**, Amsterdam, v. 216, n. 7, p. 753-762, July 2011.

DUARTE, N.; GONÇALVES, A. Pé Diabético. **Angiologia e Cirurgia Vascolar**, Almada, v. 7, n. 2, p. 65-79, junho 2011.

DUZGUN, A. P. *et al.* Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Healing of Diabetic Foot Ulcers. **The Journal of Foot and Ankle surgery**, Ankara, v. 47, n. 6, p. 515–519, November-December 2008.

EVERETT, E.; MATHIOUDAKIS, N. Update on management of diabetic foot ulcers. **Annals of New York Academy of Sciences**, Baltimore, v. 1411, n. 1, p. 53–165, January 2018. ISSN 0077-8923.

FEDORKO, L. *et al.* Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. **Diabetes Care**, v. 39, n. 3, p. 392-399, March 2016.

FENG, Y. *et al.* The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus. **Journal of Vascular Surgery**, New Haven, v. 53, n. 1, p. 220-226, January 2011.

FERNANDES, T. Medicina Hiperbárica. **Acta Médica Portuguesa**, Porto, v. 22, n. 4, p. 323-334, abril 2009.

FONSECA, L. F. **Dr. Lucas Fonseca, Ortopedia e Traumatologia**, 2018. Disponível em: <<https://drlucasfonseca.med.br/dedos-em-garra-deformidade-dos-dedos-menores/>>. Acesso em: 16 mar. 2019. il. cor.

FRAGA, G. H. W. S. *et al.* Pé Diabético: onde podemos intervir? **HU Revista**, v. 43, n. 1, p. 13-18, janeiro-julho 2017.

GARWOOD, C. S.; STEINBERG, S. What's new in wound treatment: a critical appraisal. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, Washington, v. 32, n. 1, p. 268–274, January 2016.

GHORBANI, A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Mashhad, v. 96, p. 305-312, December 2017.

GHOTASLOU, R. *et al.* Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. **Journal of Wound Care**, Tabriz, v. 27, n. 7, p. 434-441, July 2018.

GOMES, C.; JESUS, C. Benefits of the Application of Hyperbaric Oxygen Therapy in Wound Healing of Lower Extremity. **Journal of Aging and Innovation**, Lisboa, v. 1, n. 2, p. 40-47, January 2012. ISSN 2182-696X.

GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO. **Consenso Internacional sobre Pé Diabético**, Brasília, 2001. ISSN 85-334-0384-

GUEST, J. *et al.* Diabetic foot ulcer management in clinical practice in the UK: costs and outcomes. **International Wound Journal**, Rickmansworth, v. 15, n. 1, p. 43-52, February 2018. ISSN 1742-4801.

HADANNY, A. *et al.* The safety of hyperbaric oxygen treatment--retrospective analysis in 2,334 patients. **Undersea and Hyperbaric Medicine**, Zerifin, v. 43, n. 2, p. 113-122, Março-Abril 2016.

HEALTH QUALITY ONTARIO. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of Diabetic Foot ulcers: a health technology assessment. **Ontario health Technology Assessmente Series**, Toronto, v. 17, n. 5, p. 1-142, May 2017.

HEYBOER, M. et al. Hyperbaric oxygen therapy: side effects defined and quantified. **Advances in Wound Care (New Rochelle)**, Syracuse, v. 6, n. 6, p. 210-224, June 2017.

HOWARD, A. et al. Oxygen and wound care: a review of current therapeutic modalities and future direction. **Wound Repair and Regeneration**, Chicago, v. 21, n. 4, p. 503-511, July-August 2013.

IBR. Conheça os benefícios da Oxigenoterapia Hiperbárica. **IBR**, 2016. Disponível em: <<http://ibr.com.br/noticias/hiperbarica/oxigenoterapiahiperbarica/>>. Acesso em: 16 mar. 2019. il. cor.

INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT. **The 2015 IWGDF Guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus**, 2015.

JANSEN, R. B. et al. Markers of Local Inflammation and Bone Resorption in the Acute Diabetic Charcot Foot. **Journal of Diabetes Research**, Copenhagen, August 2018.

JOHNSTON, B. R. et al. The Mechanism of Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic wounds and Diabetic Foot ulcers. **Rhode Island Medical Journal (2013)**, v. 99, n. 2, p. 26-29, February 2016.

JOKINEN-GORDON, H. et al. A Retrospective Analysis of Adverse Events in Hyperbaric oxygen therapy (2012-2015): lessons learned from 1.5 million treatments. **Advances in Skin and Wound Care**, Jacksonville, v. 30, n. 3, p. 125-129, March 2017.

KANJI, N. et al. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? **Journal of the American Medical Association**, Hamilton, v. 303, n. 15, p. 1526-1532, April 2010.

KHOO, R.; JANSEN, S. Slow to heel: a literature review on the management of diabetic calcaneal ulceration. **International Wound Journal**, Perth, v. 15, n. 2, p. 205-211, April 2018. ISSN 1742-4801.

KRANKE, P. et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, June 2015.

LAM, K. et al. Diagnostic accuracy of probe to bone to detect osteomyelitis in the Diabetic Foot: a systematic review. **Clinical Infectious Diseases**, Dallas, v. 63, n. 7, p. 944-948, October 2016.

LAM, G. et al. Hyperbaric oxygen therapy: exploring the clinical evidence. **Advances in Skin and Wound Care**, v. 30, n. 4, p. 181-190, April 2017.

LIVERY, L. A. et al. WHS guidelines update: diabetic foot ulcer treatment guidelines. **Wound Repair and Regeneration**, Dallas, v. 24, n. 1, p. 112-126, January-February 2016.

LEFRANCOIS, T. et al. Evidence based review of literature on detriments to healing of diabetic foot ulcers. **Foot and Ankle Surgery**, Halifax, v. 23, n. 4, p. 215-224, December 2017.

LIMA, P. V. Neuroartropatia de Charcot do Pé Diabético: identificação, tratamento conservador e prevenção de complicações. **Revista Portuguesa de Diabetes**, Lisboa, v. 11, n. 2, p. 51-61, julho 2016.

LIN, P. Y. et al. Hyperbaric oxygen therapy enhanced circulating levels of endothelial progenitor cells and angiogenesis biomarkers, blood flow, in ischemic areas in patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease. **Journal of Clinical Medicine**, v. 7, n. 12, p. 548, December 2018.

LÖNDAHL, M. et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of diabetic foot disease? **Current Diabetes Reports**, v. 11, n. 4, p. 285-293, August 2011.

LÖNDAHL, M. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment for diabetic foot ulcers. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, v. 12, n. 2, p. 152-157, June 2013.

LÖNDAHL, M. et al. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. **Diabetes Care**, Lund, v. 33, n. 5, p. 998-1003, May 2010.

MEMAR, M. Y. et al. Hyperbaric oxygen therapy: antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 109, n. 1, p. 440-447, January 2019.

OCHOA-VIGO, K.; PACE, A. E. Pé diabético: estratégias para prevenção. **Acta Paulista de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 18, n. 1, p. 100-109, agosto 2005.

OCHOA-VIGO, K. *et al.* Caracterização de pessoas com diabetes em unidades de atenção primária e secundária em relação a fatores desencadeantes do pé diabético. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 19, n. 3, p. 296-303, 2006. ISSN 01032100.

PEZZOLLA, F. M. G. et al. Support in the medical equipment incorporation decision: hyperbaric oxygen therapy adjunct for Diabetic Foot ulcers therapy, p. 335-339, 2019. In World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018, Springer, Singapore.

RAHIM, K. et al. Bacterial contribution in chronicity of wounds. **Microbial Ecology**, v. 73, n. 3, p. 710-721, April 2017.

ROCHA, R. M. *et al.* Comportamento e conhecimento: fundamentos para prevenção do pé diabético. **Acta Paulista de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 22, n. 1, p. 17-23, abril 2009.

ROMUALDO, S. H. *et al.* Prevenção e cuidado do Pé Diabético: uma questão de saúde pública sob a visão da Enfermagem. **Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde**, Manhuaçu, v. 2, n. 16, p. 134-154, 2016. ISSN 1983-0173.

ROSYID, F. N. Etiology, pathophysiology, diagnosis and management of diabetics' foot ulcer. **International Journal of Research in Medical Sciences**, v. 3, n. 10, p. 4206-4213, October 2017. ISSN 2320-6012.

SANFORD, E. et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in bacterial biofilm eradication. **Journal of Wound Care**, v. 27, n. 1, p. 20-28, January 2018.

SANTEMA, T. B. et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMO2CLES multicentre randomized clinical trial. **Diabetes Care**, v. 41, n. 1, p. 112-119, January 2018.

SCHMITT, K. Osteomyelitis. **Infectious Disease Clinics of North America**, Cleveland, v. 31, n. 2, p. 325-338, June 2017.

SECHRIST INDUSTRIES. 4100H Hyperbaric Oxygen Chamber. **Sechrist USA**, 2019. Disponível em: <https://sechristusa.com/featured_products/4100h-hyperbaric-chamber/>. Acesso em: 16 mar. 2019. il. cor.

SEN, K. Human wounds and its burden: an updated compendium of estimates. **Advances in Wound Care (New Rochelle)**, Indianapolis, v. 8, n. 2, p. 39-48, February 2019.

SENNEVILLE, E.; ROBINEAU, O. Treatment options for diabetic foot osteomyelitis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, Tourcoing, v. 18, n. 8, p. 759-765, June 2017. ISSN 1744-7666.

SERRA, R. et al. Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 13, n. 5, p. 605-613, May 2015.

SILVA, M. B. G.; SKARE, T. L. Manifestações musculoesqueléticas em diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 52, n. 4, p. 601-609, julho-agosto 2012. ISSN 0482-5004.

SILVA, C. A. *et al.* Pé diabético e avaliação do risco de ulceração. **Revista de Enfermagem Referência**, Coimbra, v. 4, n. 1, p. 153-161, fevereiro-março 2014.

SLOAN, G. et al. A new look at painful diabetic neuropathy. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Sheffield, v. 144, p. 177-191, October 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA HIPERBÁRICA. **Diretrizes de Segurança, Qualidade e Ética, 6ª revisão**, 2016. Criada no VII Fórum de Segurança, Qualidade e Ética, 2016.

SORG, H. et al. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. **European Surgical Research**, v. 58, n. 1-2, p. 81-94, 2017.

SYTZE VAN DAM, P. et al. Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 719, n. 1-3, p. 180-186, November 2013.

TIBBLES, P. M.; EDELSBERG, J. S. Hyperbaric-oxygen therapy. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 25, p. 1642-1648, June 1996.

UNDERSEA AND HYPERBARIC MEDICAL SOCIETY. **Hyperbaric Oxygen Therapy Indications**, 13th edition, 2014.

UNDERSEA AND HYPERBARIC MEDICAL SOCIETY. A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. **Undersea and Hyperbaric Medicine**, v. 42, n. 3, p. 205-247, May-June 2015.

UYVAL, S. et al. Risk factors for amputation in patients with diabetic foot infection: a prospective study. **International Wound Journal**, v. 14, n. 6, p. 1219-1224, December 2017.

YAN, L. et al. Hyperbaric oxygen therapy in China. **Medical Gas Research**, v. 5, n. 1, p. 3, February 2015.

YAZDANPANA, L. et al. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. **World Journal of Diabetes**, Ahvaz, v. 6, n. 1, p. 37-53, February 2015. ISSN 1948-9358.

ZHAO, H. M. et al. Pathogenesis and potential relative risk factors of diabetic neuropathic osteoarthropathy. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, Xi'an, v. 12, n. 1, p. 142, October 2017.