



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

A oxigenoterapia hiperbárica enquanto terapêutica complementar do pé diabético: útil ou inútil?

Rodrigo dos Santos Vicente

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Doutor Diogo d'Agorreta d'Alpuim Santos Costa
Coorientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco Sousa

Covilhã, abril de 2017

Agradecimentos

À Universidade da Beira Interior, à Faculdade de Ciências da Saúde, ao seu corpo docente e não-docente pelo inestimável contributo, durante estes 6 anos de caminhada, na minha formação pessoal e profissional.

Ao Dr. Diogo Costa, por me ter transmitido o entusiasmo e a motivação pelo tema. Pela disponibilidade constante ao longo da consecução deste trabalho, pela boa disposição contagiante, paciência e espírito crítico.

Ao Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco, que desde sempre se mostrou cooperante e disponível. Pelo profissionalismo e dedicação que pautam a sua carreira de médico e docente, e que refletem no curso de medicina da UBI os padrões de qualidade.

Ao Dr. Pedro Vaz, pelos conselhos e orientações na estruturação e abordagem do tema.

À Prof. Doutora Assunção Vaz Patto, pelo apoio incondicional e motivação. Pela preocupação contínua e empenho no ensino médico na UBI.

À Prof. Ana Isabel Alves, pelo contributo na realização deste trabalho.

À minha família, em especial aos meus pais e à minha irmã, por serem o exemplo máximo de empenho e dedicação, por todos os valores humanos que me inculcaram e por me acompanharem incondicionalmente no alcançar deste sonho.

À Carolina, à Mariana e à Sofia pela camaradagem desde sempre neste percurso, pelo apoio diário e pelos conselhos que prestaram nos momentos mais difíceis.

A quem sempre acreditou em mim.

Resumo

Introdução: O pé diabético constitui uma complicação grave da diabetes mellitus com repercussões económicas e biopsicossociais relevantes, exigindo dos prestadores de cuidados de saúde uma otimização da abordagem terapêutica. Foi definido como objetivo principal a revisão da literatura acerca do tratamento do pé diabético, com especial enfoque na utilidade clínica e perspectivas futuras sobre o uso da oxigenoterapia hiperbárica neste contexto.

Material e Métodos: Pesquisa de revisões sistemáticas no motor de busca *Pubmed*, em língua inglesa, que incluem uma análise de pelo menos dois dos seguintes termos: amputação *major*, amputação *minor*, taxa e/ou tempo de cicatrização, redução da área da úlcera, saturação de oxigénio transcutânea, efeitos adversos, impacto na qualidade de vida e custo-efetividade. Na pesquisa inicial foram obtidas 27 publicações desde 2005 (inclusive). Após revisão manual dos resumos e aplicação dos critérios definidos anteriormente, foram incluídos 6 artigos.

Resultados: A análise da literatura perscrutada revela um perfil favorável de segurança pela baixa incidência de efeitos adversos, a utilidade clínica da oxigenoterapia hiperbárica na cicatrização para um período de seguimento de 6 meses e, possivelmente, até para além dos 12 meses. A saturação de oxigénio transcutânea do pé foi maior nos grupos de doentes tratados com esta terapêutica complementar. Verificou-se a diminuição da necessidade de amputação *major* dos membros inferiores.

Conclusões: A evidência atual sugere o benefício clínico da oxigenoterapia hiperbárica no pé diabético, particularmente no que concerne à cicatrização e à menor taxa de amputação. No entanto, são necessários mais estudos de carácter prospetivo, aleatorizado e controlado que consubstanciem o referido.

Palavras-chave

Diabetes mellitus, Pé Diabético, Oxigenoterapia Hiperbárica

Abstract

Introduction: Diabetic foot is one of the most serious complications of diabetes mellitus with relevant economic and psychosocial repercussions, which requires an optimization of therapeutic approach from health care providers. The main purpose was to review the literature on the treatment of diabetic foot, with special focus on the clinical utility and future perspectives of hyperbaric oxygen therapy in this context.

Material and Methods: Pubmed search of systematic reviews, written in English, with an analysis of at least two of the following results: major amputation, minor amputation, rate and / or healing time, ulcer area reduction, transcutaneous oxygen saturation, adverse effects, impact on quality of life and cost-effectiveness. 27 publications were obtained since 2005 (inclusive). The abstracts were manually revised and 6 articles were included according to previously defined criteria.

Results: The literature review reveals the favourable safety profile due to low incidence of side effects, the clinical benefit of hyperbaric oxygen therapy in the healing process in follow-up periods up to 6 months and probably for a follow-up equal to or greater than 12 months. The transcutaneous oxygen saturation of the foot was greater in the groups of patients treated with this complementary therapy. There was a decrease in the need for major amputation of the lower limbs.

Conclusions: Current evidence points to the clinical utility of hyperbaric oxygen therapy, especially in the amputation and healing outcomes. However, more prospective, randomized and controlled studies are needed to overcome the limitations of existing publications.

Keywords

Diabetes mellitus, Diabetic Foot, Hyperbaric Oxygen Therapy

Índice

Lista de Figuras.....	vi
Lista de Tabelas.....	vii
Lista de Acrônimos.....	viii
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivo.....	2
2. Metodologia.....	3
3. Pé Diabético.....	4
3.1. Fisiopatologia.....	4
3.2. Prevenção e tratamento.....	6
3.2.1. Prevenção da úlcera.....	7
3.2.2. Abordagem terapêutica da úlcera estabelecida.....	8
4. Oxigenoterapia hiperbárica.....	10
4.1. Princípios Técnicos.....	10
4.2. Fundamentos biofísicos e fisiológicos.....	11
4.3. Efeitos adversos.....	13
4.4. Reconhecimento e regulamentação da oxigenoterapia hiperbárica enquanto técnica terapêutica.....	15
5. A oxigenoterapia hiperbárica como terapêutica complementar do pé diabético.....	16
6. Discussão e perspectivas futuras.....	21
6.1. Críticas aos estudos analisados.....	21
6.2. Estudos que refutam a utilização da oxigenoterapia hiperbárica.....	22
6.3. A necessidade de novos estudos: consolidação e redefinição de parâmetros.....	23
7. Considerações finais.....	26
8. Referências bibliográficas.....	27

Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma do tratamento *standard* para a úlcera do pé diabético

Figura 2 - Mecanismos terapêuticos da oxigenoterapia hiperbárica

Figura 3 - Estratificação de parâmetros que necessitam de homogeneização para o tratamento complementar da úlcera do pé diabético com oxigenoterapia hiperbárica

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação de *Wagner*

Tabela 2 - Classificação da Ferida Diabética da Universidade do Texas

Tabela 3 - Critérios de inclusão, exclusão e parâmetros analisados nas revisões sistemáticas selecionadas

Lista de Acrónimos

atm	Atmosferas
bFGF	Fator de crescimento derivado do fibroblasto
CC	Estudos caso-controlo
CMSH-MP	Centro de Medicina Subaquática e Hiperbárica da Marinha Portuguesa
DM	Diabetes mellitus
ECHM	<i>European Committee for Hyperbaric Medicine</i>
EPAC	Estudos prospetivos, aleatorizados e controlados
EPNA	Estudos prospetivos e não-aleatorizados
ERA	Espécies reativas de azoto
ERO	Espécies reativas de oxigénio
EUBS	<i>European Underwater Baromedical Society</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
HIF	Fator induzido pela hipoxia
HR	<i>Hazard ratio</i>
IFN γ	Interferão gama
IL	Interleucina
ITB	Índice tornozelo-braço
Keap1	Chaperão citoplasmático Keap1
ND	Número de doentes
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NO	Óxido nítrico
NOSe	Óxido nítrico sintetase endotelial medular
Nrf2	Fator de transcrição Nrf2
OHB	Oxigenoterapia hiperbárica
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PDGF	Fator de crescimento derivado das plaquetas
PGs	Prostaglandinas
PTB	<i>Probe-to-bone test</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
RR	Risco relativo
SDF	Fator derivado do estroma
TcPO $_2$	Saturação de oxigénio transcutânea
TGF β 1	Fator de crescimento de transformação β 1
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
UHMS	<i>Undersea and Hyperbaric Medical Society</i>
VEGF	Fator de crescimento endotelial
WMD	Diferença média ponderada

1. Introdução

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) revelam a tendência para o aumento da prevalência de diabetes mellitus (DM) na população mundial com idade superior a 18 anos. Em 2014, estimou-se a existência de 422 milhões de adultos diabéticos no mundo, com uma prevalência de 8,5%, face a 4,7% em 1980.¹ Portugal, também em 2014, registou na faixa etária entre os 20 e 79 anos, uma prevalência total estimada de 13,1%, uma das mais altas da Europa.^{2,3} Em 2035, no mundo, prevê-se que o número de casos diabéticos reportados ascenda aos 592 milhões.³

A patologia neurológica, microvascular e macrovascular inerentes ao aumento gradual e perpetuado da glicemia da DM estabelecida, desencadeiam inúmeras complicações locais e sistémicas (ex.: retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença cardio e cerebrovascular) com impacto na morbilidade e mortalidade dos doentes.⁴

Com uma prevalência global de 6,3% entre diabéticos⁵, a úlcera do pé é uma complicação major, definida como uma condição neuropática facilitada por traumatismo prévio, que pode ou não estar associada a doença vascular periférica. Estas lesões são agravadas frequentemente por infeções e/ou gangrena.⁴

Com um risco de 15 vezes superior na população com diagnóstico de DM, com maior frequência nas situações de baixos recursos socioeconómicos, higiene e cuidados de saúde precários, a amputação é o desfecho mais temido, mas potencialmente prevenível.^{6,7}

Na literatura são encontradas diferentes definições para amputação. Segundo o consenso internacional sobre pé diabético (2001), é considerada amputação *minor* quando se procede à desarticulação ao nível ou abaixo do médio tarso e *major* quando a amputação ocorre acima do mesmo. Esta classificação é importante pela repercussão que tem na qualidade de vida do doente, uma vez que, a amputação *major*, mesmo com o sucesso na protetização, determina uma menor capacidade de marcha e conseqüente autonomia.⁸

O estudo *EURODIALE 2016*, realizado pelo *European Study Group on Diabetes and The Lower Extremity*, revelou que o tratamento de uma úlcera não infetada envolve um custo médio de 10.000€, por oposição aos 17.000€ despendidos em úlceras infetadas coexistentes com doença arterial periférica. Nos Estados Unidos da América, para uma dada úlcera grave e infetada, resistente ao tratamento e que culmine em amputação abaixo do joelho, o custo total estimado do tratamento prestado foi cerca de 190.000\$ em 2012.⁹

No âmbito do Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes, a circular normativa de 2010 N°5/PNPCD regulamenta os procedimentos a adotar pelos serviços e prestadores de cuidados de saúde para uma abordagem sistematizada do pé diabético.¹⁰ Não obstante, após um ano de tratamento *standard*, a taxa de cicatrização completa alcança valores que rondam os 60%.¹¹

Com o objetivo de melhorar a oxigenação dos tecidos e o processo de cicatrização em úlceras resistentes ao tratamento habitual, a oxigenoterapia hiperbárica (OHB) tem vindo a constituir-se como uma modalidade terapêutica em centros certificados e especializados.¹² No entanto, ainda não existe consenso quanto ao seu verdadeiro posicionamento no contexto do pé diabético perante a heterogeneidade da informação disponível.

1.1. Objetivo

Foi definido como objetivo principal a revisão da literatura acerca do tratamento do pé diabético, com especial enfoque na utilidade clínica e perspetivas futuras da oxigenoterapia hiperbárica neste contexto.

2. Metodologia

Foi realizada pesquisa bibliográfica de revisões sistemáticas na base de dados *MEDLINE (PubMed)* utilizando os termos “*Diabetic Foot*” AND “*Foot Ulcer*” AND “*Hyperbaric Oxygenation*”. A seleção de artigos teve como base os seguintes critérios:

1. Revisões sistemáticas, com carácter qualitativo ou quantitativo, de estudos aleatorizados e controlados. Podem ainda incluir estudos prospetivos não-aleatorizados e/ou casos controlo;

2. Publicações com uma análise centrada em pelo menos dois dos seguintes *outcomes*: amputação *major*, amputação *minor*, taxa e/ou tempo de cicatrização, redução da área da úlcera, saturação de oxigénio transcutânea, efeitos adversos, impacto na qualidade de vida e custo-efetividade;

3. Em revisões de múltiplas terapêuticas complementares e/ou condições patológicas, foram valorizadas apenas as seções relativas à OHB no pé diabético.

4. Revisões sistemáticas redigidas em língua inglesa, com data posterior a 2005 (inclusive);

Na pesquisa inicial, foram identificados 27 artigos. Entre estes, 7 foram selecionados após revisão manual dos resumos e a aplicação dos critérios definidos. Uma das revisões sistemáticas¹³ não foi disponibilizada pelos autores pelo que foram integradas nesta análise, no total, 6 publicações.

A base de dados DORCTHIM¹⁴, específica da Medicina Hiperbárica, foi utilizada para a consulta dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas. Três estudos¹⁵⁻¹⁷ utilizados como referência bibliográfica complementar nos artigos selecionados foram também abordados nesta revisão da literatura por serem considerados pertinentes para a discussão.

Adicionalmente, foi consultado o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2015 e *websites* de entidades oficiais como Direção-Geral da Saúde e OMS.

3. Pé Diabético

3.1. Fisiopatologia

O processo de glicação facilitado pela perpetuação do estado hiperglicémico é responsável por alterações na conformação molecular de proteínas, lípidos e ácidos nucleicos.¹⁸ Para além de afetar a ligação molécula-recetor, o impacto nos mecanismos intracelulares é também agravado pela libertação de citocinas inflamatórias e radicais livres, fatores estes responsáveis pelas complicações conhecidas da DM.¹⁸ A úlcera do pé, desencadeada pela díade de neuropatia diabética periférica e doença arterial periférica, tem um grande peso social e económico no serviço nacional de saúde. A frequente infeção determina um substancial aumento da morbidade.¹⁹

As duas componentes da úlcera anteriormente referidas integram uma panóplia de alterações do membro inferior que podem ser agrupadas pela ampla expressão “pé diabético”. Esta descreve uma síndrome clínica que inclui, para além da ulceração, a neuroartropatia de *Charcot* e a osteomielite. Em comum têm o facto de serem quadros clínicos com afetação cutânea, de planos profundos, nervosa e vascular que têm como resultado final mais temido, porém potencialmente evitável, a amputação.²⁰

A úlcera do pé diabético tem como base etiopatogénica a neuropatia periférica, resultante da degeneração dos axónios e desmielinização desencadeada pela desregulação metabólica. Durante a história natural da doença, a parte terminal dos axónios mais longos é geralmente a primeira a degenerar, com implicação nas finas fibras amielínicas do sistema simpático à qual se seguem as fibras grossas mielínicas somáticas.²⁰ As fases iniciais do pé diabético são caracterizadas pelo calor, edema e pele seca, reflexo da disfunção simpática que desencadeia a abertura de comunicações arteriovenosas com hipervascularização consequente, calcificação vascular e artropatia (Pé de *Charcot*). Seguem-se, posteriormente, os sinais e sintomas sensitivos e motores.¹⁹⁻²¹ O doente pode, por um lado, referir câimbras, dores lancinantes, sensação de queimadura ou hiperestesia. Além das alterações tróficas, atrofia muscular com deformidades em garra dos dedos e focos de hiperpressão plantar, podem surgir parestesias com diminuição das sensações tátil-cinestésicas e dolorosas profundas, por vezes com anestesia completa do pé.²⁰

A perda de sensibilidade pela neuropatia dá azo a que úlceras possam ocorrer em zonas do pé mais expostas a agressões.²⁰ O pé neuropático torna-se gradualmente mais suscetível à ulceração, quer pela redução da flexibilidade decursiva da glicosilação do colagénio e da queratina da derme e epiderme, quer pela pele seca decorrente da disfunção simpática. As deformidades consequentes da atrofia muscular condicionam a posição fisiológica da almofada plantar, interferindo na sua função protetora de pressão. A

deformidade em garra dorsal, plantar ou lateral faz com que ocorram alterações do equilíbrio dinâmico do pé e predispõe à formação de pé cavo, aumento da pressão sobre a área das cabeças dos metatarsos e deformação das unhas.²¹

Ainda que a causa traumática responsável pela ulceração mais comum seja mecânica, com frequência, a lavagem dos pés com água quente, uso de aquecedores (ou outros agressores térmicos) ou ainda o uso de químicos no tratamento das calosidades também podem estar envolvidos no processo.²¹

Para além das comunicações arteriovenosas e da calcificação das artérias, existe um terceiro evento vascular que pode estar implicado nesta condição clínica. A aterosclerose no diabético, apesar de independente da neuropatia, é outro processo que tem impacto na extremidade inferior pela obstrução que provoca a montante, em especial nas artérias femorais profundas e infrageniculares.^{22,23} A sua incidência, na população diabética, é cerca de 4 a 7 vezes superior em comparação à população normal. O pé neuro-isquémico compreende 35% dos casos de pé diabético.²⁰ Para além dos sintomas neuropáticos, os pulsos não são geralmente palpáveis, fruto da diminuição de fluxo sanguíneo e o índice tornozelo-braço (ITB) é inferior a 0,9. Podem ainda haver queixas de claudicação intermitente, assim como a coexistência de úlceras isquémicas, caracterizadas por áreas de cianose circundante em localizações mais inespecíficas.²³

As infeções no pé diabético podem, quando presentes, afetar desde planos superficiais até ao plano mais profundo, com possível envolvimento do osso ainda que os tecidos moles sejam os mais frequentemente afetados.²⁰ A gravidade é justificadamente maior em graus de menor sensibilidade neuropática, já que a propagação da infeção é favorecida pela incapacidade de detetar precocemente a presença de uma infeção ativa.²⁰ O diagnóstico clínico de infeção pela presença de exsudado purulento ou sinais clássicos de inflamação, está associado a um aumento da frequência e duração da hospitalização e do risco de amputação *major*. Existe em cerca de 50% das úlceras *ab initio* um processo infeccioso concomitante.²⁴

A classificação da úlcera do pé diabético é essencial para orientar o tratamento, caracterizar a evolução e o risco de complicações. Foram desenvolvidos diversos sistemas de classificação, porém os estudos que avaliam a sua reprodutibilidade são escassos e de baixa qualidade.²⁵ O sistema de *Wagner* foi amplamente utilizado na prática clínica, pela vantagem em descrever as úlceras quanto à profundidade e pela correlação que estabelece com o seguimento e tratamento necessários.²⁰ Pela existência de outras classificações mais detalhadas e clinicamente úteis, as diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, 2016) recomendam a não utilização desta escala.²⁶

A utilização do sistema de classificação da úlcera diabética da Universidade do Texas é recomendada quer, pelas diretrizes do NICE quer, pelas diretrizes para a prática clínica da Associação Canadense de Diabetes (2013).^{26,27}

Tabela 1- Classificação de Wagner²⁰

Grau	
0	Risco elevado, ausência de úlcera
1	Úlcera superficial, não infectado em termos clínicos
2	Úlcera profunda ± celulite, ausência de abscesso ou osteomielite
3	Úlcera profunda com osteomielite ou formação de abscesso
4	Gangrena localizada
5	Gangrena em todo o pé

Tabela 2- Classificação da Ferida Diabética da Universidade do Texas²⁷

Estágio	Grau			
	0	I	II	III
A (ausência de infecção ou isquemia)	Lesão pré ou pós-ulcerativa completamente epitelizada	Ferida superficial não envolvendo tendão, cápsula ou osso.	Ferida com exposição de tendão ou cápsula	Ferida com exposição de osso ou articulação
B	Infeção	Infeção	Infeção	Infeção
C	Isquemia	Isquemia	Isquemia	Isquemia
D	Infeção e isquemia	Infeção e isquemia	Infeção e isquemia	Infeção e isquemia

3.2. Prevenção e tratamento

A cada 20 segundos, uma amputação ocorre como consequência do pé diabético (mais de um milhão de casos/ano a nível mundial).²⁸ As estatísticas indicam que pelo menos 25% das úlceras do pé diabético tendem a não cicatrizar e que até 28% podem sofrer de algum tipo de amputação. O impacto avassalador na esfera pessoal, familiar e socioeconómica exige dos responsáveis uma atitude proactiva no sentido da otimização das diversas modalidades de

tratamento. A elaboração e aplicação de protocolos custo-efetivos com base na evidência científica torna-se, portanto, uma prioridade.²⁹

3.2.1. Prevenção da úlcera

Na presença de um doente diabético, a atenção deve ser focada, em primeiro lugar, na prevenção primária da úlcera.^{10,29} Em qualquer circunstância, um doente diabético deve ser seguido no contexto da gravidade do seu quadro clínico. A inspeção do pé constitui um dos gestos básicos que, além de diagnóstico, tem também um potencial preventivo pela antecipação de futuras complicações. Esta prevenção é mais eficaz na existência de um correto aconselhamento ao doente.¹⁰

O perfil de risco de ulceração deverá ser determinado: um pé sem alterações deverá ser vigiado anualmente (baixo risco); a presença de neuropatia periférica implica uma vigilância semestral (médio risco). Por outro lado, a coexistência de neuropatia com deformidades e/ou doença arterial periférica irá exigir consultas de 3 em 3 meses (alto risco). Nesta situação, a história de ulcerações ou amputações prévias pode ainda legitimar uma observação mensal.¹⁰

A evidência atual recomenda que a avaliação do pé inclua uma avaliação da neuropatia periférica com recurso ao teste de *Semmes-Weinstein*^a. Para a avaliação da isquemia, são importantes os relatos de claudicação ou dor em repouso, alterações de cor, avaliação da temperatura da pele, pulsos periféricos, assim como a medição do ITB (figura 1).^{10,29}

Pela suscetibilidade que o processo primário de neuropatia despoleta no desenvolvimento de úlceras, a pele seca, as calosidades, assim como as unhas e outras patologias do tegumento coexistentes devem ser monitorizadas e tratadas se possível.^{10,20} Os agentes agressores devem também ser identificados e minorados. Nos casos categorizados com alto risco de ulceração, é recomendado o uso de calçado terapêutico personalizado, assim como facultada a informação que oriente o doente na escolha daquele que será o melhor na sua situação clínica.^{10,29}

^aAplicação de um monofilamento de 10g perpendicularmente à superfície da pele sã, com pressão suficiente para o dobrar durante o máximo de 2 segundos. O teste deverá ser realizado em 3 locais diferentes. Com o doente de olhos fechados, em cada local são realizados 3 toques que deverão alternar entre toques reais e irreais. Considera-se sensação protetora se, para cada local, 2 das 3 respostas forem corretas.¹⁰

O encontro entre doentes, seus familiares e as equipas multidisciplinares, neste contexto, deve ser pautado por conselhos e estratégias educativas sobre os cuidados a tomar num pé em risco ou com úlcera.¹⁰ Várias estratégias de ensino têm sido postas em prática,

sendo que o seu potencial de prevenção do desenvolvimento de úlcera e amputação pode ser otimizado por uma correta abordagem clínica.²⁹

Sabe-se hoje que as complicações macro e microvasculares da DM dependem de um aumento da glicemia decorrente de um distúrbio metabólico. Níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) < 7% sugerem uma redução da incidência de úlcera e de infeção, com conseqüente menor risco de amputação.²⁹ A evidência indica ainda que um aumento de 1% na hemoglobina glicada implica um aumento do risco relativo de doença arterial periférica de 25 a 28%. As conclusões de um estudo demonstraram que, para cada aumento de 1% de HbA1c, ocorreu uma diminuição da taxa de cicatrização em 0,028 cm/d.³⁰

3.2.2. Abordagem terapêutica da úlcera estabelecida

Uma vez estabelecida a úlcera, é fulcral determinar a sua etiologia, assim como a presença de infeção. A realização do exame físico deve socorrer-se da medição do ITB, do oxigénio transcutâneo e ainda das radiografias simples do pé (figura 1).²⁹

A otimização dos cuidados prestados na ulceração no diabético requer inspeção frequente com desbridamento, pensos que mantenham húmido o leito da ferida, controlo da infeção e inflamação, assim como alívio de pressão de forma a facilitar os processos de granulação e epitelização para um processo favorável de cicatrização.²⁹ A evidência atual recomenda a avaliação da ferida a cada 1 a 4 semanas com respetiva medição das suas dimensões para monitorização da evolução do quadro.²⁹ Após a parametrização do grau de infeção, deverá ser ponderado a introdução de antibioterapia adequada, o desbridamento cirúrgico do tecido desvitalizado e/ou intervenção cirúrgica urgente aquando da presença de abscessos, bolhas gasosas ou fascíte necrotizante.²⁹ A seleção do tipo de desbridamento e de penso a aplicar dependerá do contexto clínico, do custo-eficácia da técnica e da preferência dos doentes.^{10,29}

As técnicas de modulação da pressão dependem do local da úlcera: numa úlcera plantar, a recomendação passa pela imobilização com contacto total, como o gesso ou uma *bota-walker* fixa. Aos doentes com úlceras não plantares, deve ser proporcionado o alívio da pressão local.¹⁰⁻²⁹

A vascularização do pé deve ser avaliada anualmente em todos os doentes com úlcera, com base no ITB, *doppler* do pé e do tornozelo, assim como a pressão sistólica do hálux ou pressão de oxigénio transcutâneo.²⁹ Nos diabéticos com doença arterial periférica

cl clinicamente significativa, deve ser ponderada a revascularização com recurso a *bypass* cirúrgico ou terapêutica endovascular.²⁹

A prestação de cuidados contínuos às úlceras é um procedimento dispendioso e moroso, com uma taxa de recorrência de 70% das feridas num período de 5 anos.³¹ Por esta razão, é essencial uma revisão da terapêutica adequada e a observação periódica do pé para identificação precoce da recidiva. Considera-se falência do tratamento quando o processo de encerramento da úlcera é inferior a 50% da sua área, após 4 semanas de evolução.²⁹ Estudos que monitorizaram o processo de encerramento da ferida revelaram uma forte correlação entre a redução da área superior a 50% nesse período e a cicatrização completa às 16 semanas.²⁹ Uma resposta terapêutica favorável em 4 semanas está associada a menores taxas de complicações como a infeção e a amputação e constitui um bom indicador de sucesso terapêutico.²⁹

De forma a potenciar o tratamento de úlceras do pé diabético que não reduziram mais de 50% da sua área às 4 semanas, foram testadas novas técnicas complementares ao tratamento padronizado.²⁹

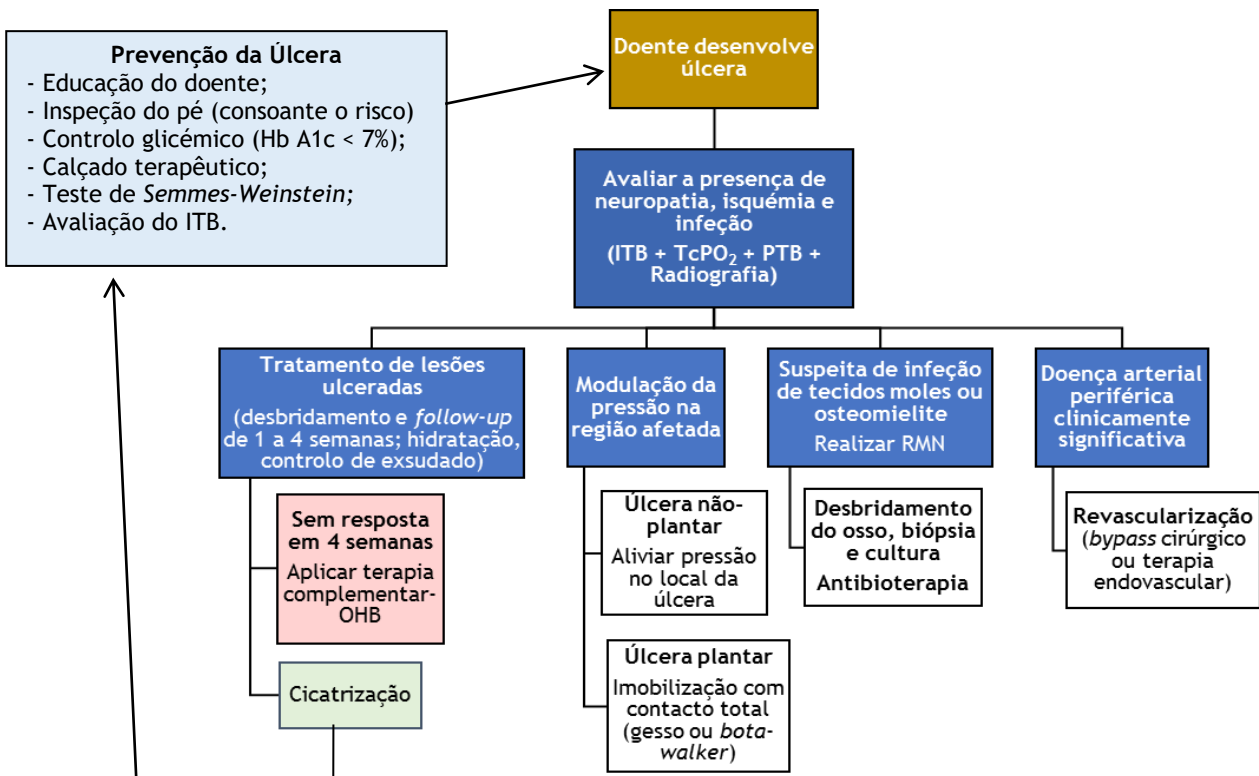


Figura 1- Fluxograma do tratamento *standard* para a úlcera do pé diabético²⁹

HbA1c - Hemoglobina glicada; ITB - Índice tornozelo-braço; TcPO₂- Saturação de oxigénio transcutânea; PTB - *Probe-to-bone test*; OHB - Oxigenoterapia hiperbárica; RMN - Ressonância magnética nuclear

4. Oxigenoterapia hiperbárica

Entre as inúmeras modalidades terapêuticas atualmente propostas no tratamento multidisciplinar do pé diabético, destaca-se a OHB.²⁹ Esta terapêutica pretende tirar partido dos efeitos fisiológicos obtidos pela inalação de uma fração inspirada de oxigénio próxima de 1 ($FiO_2=100\%$), no interior de uma câmara pressurizada, a pressões superiores à existente ao nível médio do mar.^{14,32}

4.1. Princípios Técnicos

As sessões de OHB decorrem em estruturas rígidas denominadas câmaras hiperbáricas. Consideradas enquanto dispositivos médicos em 1993, possuem geralmente uma forma cilíndrica e têm na sua constituição materiais resistentes a altas pressões que permitem realizar um “mergulho em seco”.¹⁴ Com base no objetivo da sua utilização e potencial terapêutico, são divididas em várias categorias e podem ser monolugar (com capacidade para uma pessoa) ou multilugar. Nas primeiras, o oxigénio puro é inalado diretamente do ambiente da câmara em contacto com o doente, o que determina um perigo acrescido de incêndio e eventual dificuldade de evacuação. As multilugar são as mais utilizadas, sendo a administração do gás realizada com recurso a máscara facial, tenda cefálica ou tubo endotraqueal.¹⁴ Estes dispositivos tornam possível o acompanhamento dos doentes em tratamento por profissionais de saúde e técnicos que, em situações de emergência, estão aptos a prestar medidas de suporte imediato e mediar a interrupção do tratamento através da antecâmara ativada nestas circunstâncias.^{14,32}

Em função da patologia e da idade do doente, são aplicados diferentes protocolos de tratamento.³² No entanto, no que diz respeito ao pé diabético, não existe ainda um esquema específico estabelecido. De um modo geral, a tabela terapêutica aplicada depende da experiência do centro especializado. A título de exemplo, no Centro de Medicina Subaquática e Hiperbárica da Marinha Portuguesa (CMSH-MP), a permanência no interior da câmara hiperbárica, neste contexto, é de 100 minutos no total. Cada tratamento pressupõe a inalação de oxigénio com $FiO_2=100\%$ durante 70 minutos, a uma pressão de 2,5 Atmosferas (atm). A meio do protocolo, é realizado um intervalo de 5 minutos, com inalação de ar ambiente, de forma a reduzir o risco de hiperóxia do sistema nervoso central. São também necessários 10 minutos iniciais para pressurização e outros 15 minutos finais para despressurização da câmara. Em função da gravidade do quadro clínico, o número de sessões é variável. Por regra, o período de tratamento não é inferior a um mês (20 sessões), seguindo-se uma avaliação primária da úlcera. A necessidade de tratamento mais prolongado dependerá sempre da resposta clínica obtida, podendo ser adicionadas entre 20 a 30 sessões.

4.2. Fundamentos biofísicos e fisiológicos

Vários princípios bioquímicos e celulares estão envolvidos neste processo. O efeito volumétrico e a influência sobre a solubilidade do oxigênio fundamentam o recurso à OHB em determinadas situações patológicas (figura 2).^{14,32}

O aumento de pressão no interior de uma câmara hiperbárica faz com que os volumes das cavidades orgânicas, encerradas ou com potencial para encerrar, e preenchidas por ar sofram uma diminuição em proporção inversa. Tal é estabelecido pela Lei de *Boyle-Mariotte* para uma temperatura mantida ao longo do tempo.^{14,32}

A Lei de *Dalton*, por seu lado, explica que o aumento da pressão parcial alveolar do gás é maior quando inalado oxigênio puro num ambiente hiperbárico. A um valor de 3 atm, é conseguido um aumento de oxigênio molecular dissolvido do volume plasmático que é cerca de 20 vezes superior ao obtido com a inalação de ar ambiente ao nível do mar (6 ml *versus* 0,285 ml O₂/100 ml de plasma). O incremento da difusão pulmonar de oxigênio e consequente aumento da sua solubilidade no sangue é justificável pela Lei de *Henry*.^{14,32}

A oxigenação tecidual, essencial para a regeneração, depende do gradiente de concentração do gás estabelecido entre os capilares e os tecidos com que contactam. O aumento da pressão parcial e da quantidade de moléculas de oxigênio em circulação permite a sua aplicação em condições patológicas de hipóxia, quer pelo atingimento de territórios inalcançáveis apenas com o normal transporte pela hemoglobina eritrocitária, quer pelo aumento da distância e quantidade de perfusão peri-capilar.^{32,33}

Em contexto de pé diabético, o estadio inicial do processo de cicatrização caracteriza-se por um estado hipóxico da úlcera. A ativação de inúmeras citocinas, hormonas e fatores de crescimento decorrentes desse processo, tem como objetivos finais a neovascularização e o concomitante encerramento da ferida. Consequentemente, vários estudos demonstram os benefícios proporcionados pela OHB ao amplificar os efeitos biológicos de angiogénese, vasculogénese e da resposta imunitária que contribuem para o aumento eficiente e eficaz da cicatrização da úlcera. Tal reforço tem como base etiológica uma produção molecular aumentada de espécies reativas de oxigênio (ERO) e de azoto (ERA) induzida pelo oxigênio puro hiperbárico, numa extensa e complexa rede de interações moleculares.³²⁻³⁴

O restabelecimento vascular é um dos parâmetros mais importantes na recuperação da úlcera e pode ocorrer mediante dois processos distintos. A OHB parece ter um efeito estimulador tanto na angiogénese, que despoleta formação de novos vasos a partir de células endoteliais locais e de vasos pré-existentes pela produção de fatores de crescimento, e na

vasculogénese, que consiste no desenvolvimento de vasos *de novo* a partir do recrutamento de células estaminais ou progenitoras de células circulantes.^{33,34}

O recrutamento de células estaminais da medula óssea é um processo mediado pelo óxido nítrico (NO) e que se revela comprometido nos diabéticos. O potencial que a OHB mostra ter nestes doentes baseia-se no aumento da sua produção pela estimulação da óxido nítrico sintetase endotelial medular (NOSe).³⁴

Induzidos pela formação de ERO e pelo aumento do ácido láctico, os fatores induzidos pela hipóxia (HIF-1 e HIF-2) fazem parte de um conjunto de fatores de transcrição que regulam ambos os processos da neovasclogénese, quer pelo aumento de fatores de crescimento das células estaminais, quer pela produção de VEGF (fator de crescimento endotelial). Pensa-se que a cronicidade de úlceras inerente à deficiente cicatrização seja determinada pela expressão dos HIF.³⁴

Outros quimiomediadores são ainda estimulados pelo *stress* oxidativo: os fatores de crescimento VEGF e fator derivado do estroma (SDF-1) que medeiam o processo de migração e diferenciação das células progenitoras/estaminais em células endoteliais. A ausência da expressão de SDF-1 parece contribuir parcialmente para o ineficaz processo de cicatrização em úlceras crónicas.^{33,34}

A OHB também é responsável por induzir o fator de crescimento de transformação $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), o fator de crescimento do fibroblasto (bFGF), a angiopietina-2 pelas células endoteliais da veia umbilical e o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF). Dependente de oxigénio está ainda o mecanismo de formação de matriz extracelular, desconhecendo-se atualmente o exato processo.^{33,34}

Do ponto de vista inflamatório e imunológico, a OHB mostrou também ter benefícios. Os efeitos imunossupressores poderão advir da redução da produção de IL-1 e os efeitos anti-inflamatórios sobretudo pelo impacto inibitório na IFN γ , prostaglandinas (PGs), TNF α , IL-1, e IL-6. O possível benefício obtido na imunidade geral e local deve-se à redução ao nível da PGs, IL-1, and IL-10.^{33,34}

Em resposta ao *stress* celular, mecanismos anti-oxidantes são ativados. Em consequência, a interação entre a Keap1 (chaperão citoplasmático) e a Nrf2 (fator de transcrição) parece estimular a produção de elementos de resposta anti-oxidante, assim como activação de mais de 200 genes anti-oxidantes. A análise da expressão genética após a exposição ao OHB permitiu algumas conclusões: ainda que integrado num mecanismo complexo, existe um provável efeito citoprotetor endotelial pelo padrão de resposta ao nível da Nrf2.³³

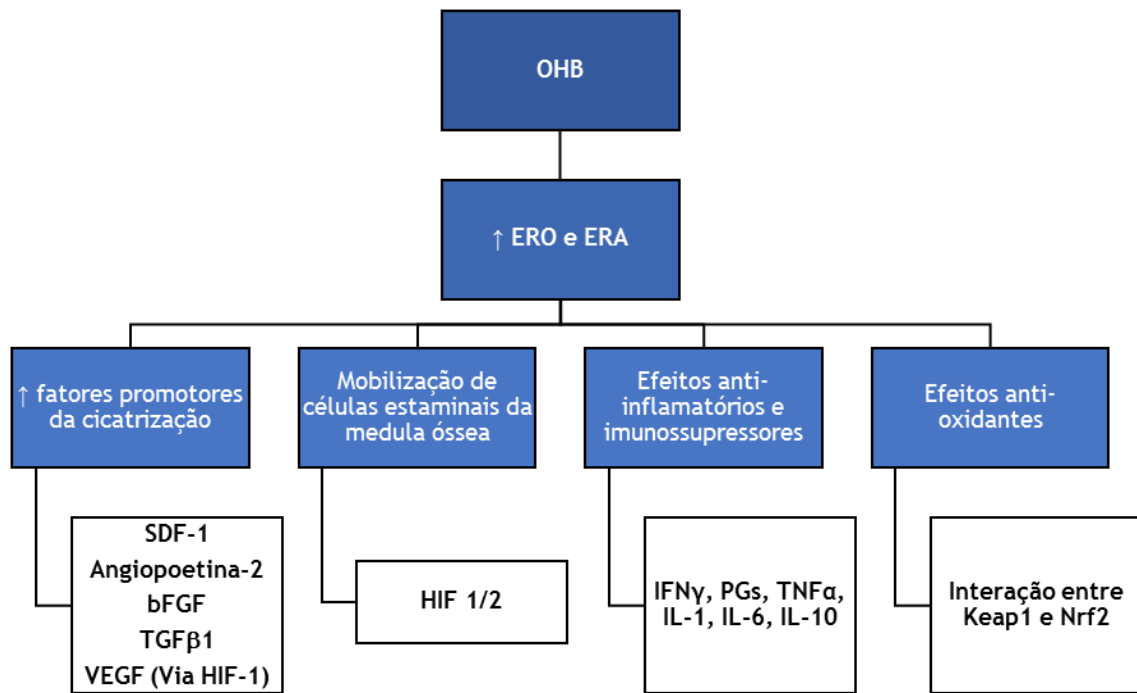


Figura 2- Mecanismos terapêuticos da oxigenoterapia hiperbárica^{33,34}

OHB- oxigenoterapia hiperbárica; ERO- espécies reativas de oxigênio; ERA- espécies reativas de azoto; SDF-1 - fator derivado do estroma; bFGF - fator de crescimento do fibroblasto; TGFβ1- fator de crescimento de transformação B1; VEGF - fator de crescimento endotelial; HIF - fatores induzidos pela hipoxia; IFNγ - interferência gama; PGs - prostaglandinas; TNFα - fator de necrose tumoral alfa; IL - interleucinas; Keap1 - chaperão citoplasmático Keap1; Nrf2 - fator de transcrição Nrf2

4.3. Efeitos adversos

No decorrer do tratamento com OHB, a exposição ao elevado teor de oxigênio e às variações de pressão e volume que ocorrem no interior da câmara hiperbárica não é inócua. Como tal, existe uma suscetibilidade acrescida para a ocorrência de fenómenos barotraumáticos devido a alterações físicas dos gases, assim como eventos relacionados com a toxicidade do oxigênio promovida pela produção excessiva de radicais de oxigênio.¹²

O tímpano é uma das estruturas anatómicas mais afetadas por barotraumatismo durante as sessões de OHB.^{12,35} Deformidades anatómicas ou outras condições que causam a obstrução da trompa de eustáquio levam a um deficiente arejamento do ouvido médio. A lei de *Boyle-Mariotte* determina que, na pressurização ou despressurização da câmara, uma incapacidade do ouvido de estabilizar o seu volume de gases interno possa levar ao colapso das suas estruturas envolventes, onde o tímpano, pela sua fragilidade, será um dos primeiros

afetados. Ainda que menos frequentes, repercussões podem ocorrer também ao nível do ouvido interno, seios peri-nasais, dentes cariados, rotura de víscera oca, entre outros.¹²

As alterações clínicas mais perceptíveis dos efeitos tóxicos do oxigénio derivam do impacto cerebral, pulmonar e ocular, ainda que todos os órgãos estejam sujeitos ao efeito da hiperóxia. A toxicidade cerebral pelo oxigénio, descrita pelo *efeito Paul Bert*, expressa-se por um quadro convulsivo do tipo comicial, reversível e em geral sem sequelas quando terminada a exposição ao elevado teor de oxigénio. Por outro lado, a toxicidade pulmonar, explicada pelo efeito *Lorrain Smith*, cursa com uma diminuição precoce da capacidade pulmonar total e sintomas irritativos do aparelho respiratório. Com uma exposição prolongada, a gravidade do quadro aumenta com o desencadear de edema agudo do pulmão e com a irreversibilidade da fibrose pulmonar sequelar. As consequências oculares têm sido descritas na forma de miopia transitória e do agravamento da evolução de cataratas previamente existentes.¹²

Para além do barotraumatismo, as crises claustrofóbicas são dos efeitos secundários mais frequentes, especialmente em doentes suscetíveis, tendo em conta o ambiente fechado e restrito das câmaras hiperbáricas.^{12,35}

A utilização de frações de oxigénio num ambiente tão restrito cursa inevitavelmente com o aumento de risco de incêndio e deflagração. O aumento da temperatura durante a fase de compressão amplia ainda mais esta possibilidade. Por esta razão, existe uma grande restrição no material potencialmente combustível que pode ser introduzido nas câmaras pelos doentes, de forma a evitar o denominado “triângulo de fogo”, responsável por algumas catástrofes OHB descritas na literatura. Existe uma grande responsabilidade da equipa médica e de enfermagem no aconselhamento e esclarecimento dos doentes sobre o que podem ou não transportar para o interior da câmara.¹²

A prevenção de potenciais efeitos adversos decorre da avaliação prévia do doente, baseada na história clínica cuidada, na avaliação de exames complementares de diagnóstico (electrocardiograma, radiografia do tórax e timpanograma) e na análise do relatório clínico do médico assistente. Devem também ser despistadas potenciais contraindicações absolutas (pneumotórax não drenado) e relativas (claustrofobia, doença pulmonar obstrutiva crónica, história de pneumotórax espontâneo, história de cirurgia torácica, neoplasia ativa ou ainda a toma de fármacos como a cisplatina, doxorubicina e bleomicina).³⁶

4.4. Reconhecimento e regulamentação da oxigenoterapia hiperbárica enquanto técnica terapêutica

Durante o século XX vários foram os estudos que abriram portas ao uso das propriedades terapêuticas da OHB em diversas patologias. A frequente indicação empírica no passado desta modalidade terapêutica em casos sem resultados benéficos ou perfil de segurança cientificamente documentados, gerou alguma crítica na classe médica relativamente à sua utilização.¹²

Fazendo face ao ceticismo, foram criadas várias sociedades e comités científicos internacionais, como a *Undersea and Hyperbaric Medical Society* (UHMS), a *European Underwater Baromedical Society* (EUBS) e a *European Committee for Hyperbaric Medicine* (ECHM).¹² Em Portugal, a Ordem dos Médicos reconheceu a Medicina Subaquática e Hiperbárica enquanto Competência em 2014, tendo sido aprovado pelo Conselho Nacional Executivo o seu programa de formação com base no documento *European Code of Good Practice For Hyperbaric Oxygen Therapy* emitido conjuntamente pelo ECHM e pelo *European Diving Technology Committee*.³⁷ Atualmente, após a extinção da antiga pós-graduação, a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa ministra uma formação com grau conducente a mestre nesta mesma área em colaboração com o CMSH-MP.³⁸

5. A oxigenoterapia hiperbárica como terapêutica complementar do pé diabético

A úlcera do pé diabético é atualmente uma das indicações médicas referidas pela UHMS e foi revalidada enquanto recomendação do tipo 2 na *X Consensus Conference on Hyperbaric Medicine* sob alçada da ECHM em abril de 2016.³⁹

O trabalho levado a cabo pelas entidades internacionais reflete a investigação autónoma que ministram, bem como o estado de arte atual, tendo como base a validade e evidência científica dos estudos mais recentes. Principalmente na última década, diversas publicações procuram analisar, do ponto de vista clínico, a eficiência e eficácia deste método no tratamento complementar de úlceras do pé diabético comparativamente a outros tratamentos. Múltiplos resultados têm sido analisados de forma concordante em ensaios clínicos e reunidos, por conseguinte, em revisões sistemáticas que tentam determinar objetivamente a eficiência e eficácia da OHB nesta complicação da DM.

A amputação da extremidade distal inferior relacionada com a DM é, em 80% dos casos, precedida por úlcera.²⁶ Evitar a amputação *major*, pela sua implicação na qualidade de vida dos doentes, promover o encerramento da úlcera a curto prazo e a prevenção de reincidências são os principais objetivos da OHB. Consequentemente, os *outcomes* “amputação *major*” e “cicatrização” são transversalmente avaliados nos estudos. Outras variáveis são ainda determinadas a curto e a longo-prazo de forma a avaliar o seu potencial benefício, entre as quais a amputação *minor*, a variação da oxigenação transcutânea e área da úlcera com o tratamento, e o registo de efeitos adversos. Alguns estudos incluem uma análise custo-efetiva da terapêutica e da qualidade de vida dos doentes tratados. Os critérios de inclusão e exclusão das revisões sistemáticas selecionadas encontram-se descritos na tabela 3.⁴⁰

Tabela 3 - Critérios de inclusão, exclusão e parâmetros analisados nas revisões sistemáticas selecionadas

EPAC- Estudos prospetivos, aleatorizados e controlados; EPNA - Estudos prospetivos e não-aleatorizados; CC- Estudos caso-controlo; ND- Número de doentes com úlcera de pé diabético envolvidos; DM- Diabetes mellitus; OHB- Oxigenoterapia hiperbárica, atm - Atmosferas

Revisão sistemática	Nº e características dos estudos incluídos	ND	Critérios de inclusão e exclusão	Parâmetros analisados
<i>I. Roeckl-Wiedmann et al., 2005</i> ⁴¹	5 EPAC Total: 5 estudos	175	<ul style="list-style-type: none"> - Comparação do efeito da OHB com placebo ou outros tratamentos que não a OHB; - Inclusão de úlceras crónicas devido a DM, doença venosa, arterial ou úlceras devido a pressão externa; - Úlceras crónicas definidas como feridas que não melhoraram após tratamento específico e que não tenham sido submetidas a OHB previamente; - Excluídos estudos sobre o tratamento com oxigénio tópico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Úlceras cicatrizadas; - Redução da área da úlcera; - Taxa de amputação <i>major</i> e <i>minor</i>; - Diferença absoluta na saturação de oxigénio transcutânea; - Efeitos adversos.
<i>F.L.Game et al., 2012</i> ⁴²	2 EPAC 1 CC Total: 3 estudos	236	<ul style="list-style-type: none"> - Intervenções em úlceras crónicas de pé diabético em pessoas com idade ≥ 18 anos, com DM tipo 1 ou 2; - Estudos realizados entre dezembro de 2006 e junho de 2010. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrização da úlcera; - Tempo de cicatrização; - Redução da área da úlcera; - Amputação.
<i>Rui Liu et al., 2013</i> ⁴³	7 EPAC 4 EPNA 2 CC Total: 13 estudos	624	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusão de diabéticos tipo 1 e 2 com úlcera crónicas das extremidades distais inferior; - Estudos que reportam controlo da glicemia, revascularização, desbridamento, alívio da carga sobre a úlcera e ainda controlo metabólico e da infeção; - Estudo que comparam OHB e terapêutica tradicional <i>versus</i> terapêutica sem OHB; 	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrização de úlceras a curto (seguimento ≤ 6 meses) e longo-prazo (seguimento ≥ 1 ano); - Amputação <i>major</i> e <i>minor</i>; - Análise da custo-efetividade do tratamento <ul style="list-style-type: none"> - Qualidade de vida; - Eventos relacionados com infeção; - Efeitos Adversos.
<i>R.M. Stoekenbroek et al., 2014</i> ⁴⁴	7 EPAC Total: 7 estudos	376	<ul style="list-style-type: none"> - Doentes diabéticos com úlcera da extremidade do membro inferior; - Estudos aleatorizados, comparando a terapêutica tradicional com ou sem OHB, independentemente do uso de placebo; 	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrização da úlcera; - Redução da área da úlcera seu tamanho; - Amputação <i>major</i> e <i>minor</i>; - Necessidade de intervenções adicionais; - Efeitos adversos.

A oxigenoterapia hiperbárica enquanto terapêutica complementar do pé diabético: útil ou inútil?

<p><i>Kranke P et al., 2015⁴⁵</i></p>	<p>10 EPAC Total: 10 estudos</p>	<p>531</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estudos que comparam o efeito da OHB com outros tratamentos que não a OHB; - Grupos de controlo diversos e qualquer regime de tratamento <i>standard</i> que promovam a cicatrização; - Qualquer pessoa que necessite de cuidados de saúde por úlcera crónica (cicatrização prolongada ou por segunda intenção); - Necessidade de cuidados de saúde por úlcera crónica (cicatrização prolongada ou por segunda intenção), de etiologia venosa, arterial, diabética ou de pressão externa; - Protocolo de administração de OHB, com pressões entre 1,5 e 3 atm, com sessões entre 30 e 120 minutos diários ou duas vezes por dia; 	<ul style="list-style-type: none"> - Úlceras cicatrizadas em 6 semanas, 6 meses e 1 ano <ul style="list-style-type: none"> - Amputação <i>major</i> e <i>minor</i>; - Variação e saturação absoluta do oxigénio transcutânea; <ul style="list-style-type: none"> - Redução da área da úlcera; - Qualidade de vida; - Efeitos adversos.
<p><i>Tarig Elraiyah, et al., 2016⁴⁶</i></p>	<p>7 RCT 7 EPNR 2 CC Total: 16 estudos</p>	<p>7570</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Doentes com úlcera do pé diabético tratados com diferentes terapêuticas complementares ao tratamento padrão; - Grupo controlo constituído por doentes que recebem tratamento <i>standard</i> (curativos, alívio da carga na úlcera e desbridamento) que não recebe a terapêutica a ser testada; - Estudos que incluem terapêutica com OHB, dispositivos de pressão arterial e agentes farmacológicos (pentoxifilina, cilostazol e iloprost); - Escolha independente do idioma, tamanho, ou da duração do seguimento; - Excluídos artigos não-originais como revisões da literatura, comentários, cartas e estudos não-controlados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrização completa da úlcera; - Amputação <i>major</i>.

As revisões sistemáticas de *F.L.Game et al. (2012)*⁴² e *R.M. Stoekenbroek et al. (2014)*⁴³ são estudos qualitativos que fazem uma análise descritiva dos estudos que incluíram. A tabela 4 integra a generalidade dos resultados dessas revisões que corroboram os resultados estatisticamente significativos obtidos pela meta-análises dos restantes quatro estudos selecionados. Destaca-se que *R.M. Stoekenbroek et al. (2014)*⁴³ previam realizar uma meta-análise dos estudos incluídos. No entanto, esta revelou-se inapropriada devido à heterogeneidade clínica e à inconsistência estatística dos dados analisados.

Da análise dos estudos selecionados, resulta a evidência de que a OHB diminui o risco de amputação, em especial a amputação *major*, quando comparada com o regime de tratamento sem OHB. O risco relativo obtido na análise da cicatrização de úlceras em doentes, num seguimento até 6 meses, revela um impacto significativamente positivo. Ainda que não seja estatisticamente consistente em todas as meta-análises, existe uma tendência para um efeito benéfico da OHB na proporção de úlceras cicatrizadas num seguimento de 12 meses ou mais. O *outcome* “redução do tamanho da úlcera” não detém um significado estatístico que permita estabelecer conclusões. Inequivocamente, a saturação de oxigénio transcutânea do pé afetado foi maior nos doentes tratados com OHB. A incidência de efeitos adversos foi baixa, envolvendo maioritariamente eventos de barotrauma do ouvido. No total, 106 doentes em 2 estudos providenciaram informação controversa sobre a qualidade de vida, após tratamento, com base em questionários. Desses, o mais recente revela que poderá haver benefício na qualidade de vida a longo prazo.

Na individualidade dos estudos prospetivos, aleatorizados e controlados (EPAC) analisados, *M. Londahl et al. (2010)*¹⁵ destaca-se pelos resultados benéficos apresentados. Além de englobar um maior número de doentes comparativamente aos estudos existentes, os resultados mostram que nos doentes com úlceras crónicas (com duração superior a 3 meses) do pé diabético, 52% dos doentes que receberam OHB tiveram cicatrização completa ao fim de um ano, comparativamente a 29% dos doentes que receberam tratamento placebo ($p=0,03$). O perfil dos doentes estudados revela que o tratamento poderá ser considerado em úlceras de grau III ou IV do sistema de *Wagner*. Ainda que avaliado anteriormente por outro EPAC¹⁵, este estudo sugere que a OHB poderá melhorar a qualidade de vida a longo-prazo nas vertentes emocional e mental.

Tabela 4 - Oxigenoterapia hiperbárica: resultados apontados pelas revisões sistemáticas

EPAC- Estudo prospectivo aleatorizado e controlado; OHB- Oxigenoterapia hiperbárica; RR- Risco relativo; WMD - Diferença média ponderada; OR- Odds ratio

Revisão sistemática	Caráter quantitativo/ qualitativo da análise	Benefício sugerido	Efeitos Adversos
<i>I.Roeckl-Wiedmann et al., 2005</i> ⁴¹	Quantitativo	- Diminuição do risco de amputação <i>major</i> (RR=0,31); - Saturação de oxigênio transcutânea foi mais alta nos doentes tratados com OHB (WMD: 11,76 mmHg)	Dois casos de barotrauma do ouvido.
<i>F.L.Game et al., 2012</i> ⁴²	Qualitativo	- Diminuição significativa no número de amputações <i>major</i> em doentes tratados com OHB; - Aumento marcado no resultado “cicatrização sem intervenção cirúrgica” nos doentes tratados com OHB; - Efeito benéfico na cicatrização em 1 ano.	Sem referência
<i>Rui Liu et al., 2013</i> ⁴³	Quantitativo	- Efeito benéfico na cicatrização a curto-prazo ≤ 6 meses (RR 1,50; $p=0,02$) e a longo prazo ≥ 1 ano (RR 2,97; $p=0,02$); - Diminui o risco de amputação <i>major</i> (RR 0,29; $p<0,01$); - Diminui o risco total de amputação quando comparado com terapêutica sem OHB (RR 0,29); - Um EPAC sugere uma possível melhoria na qualidade de vida a longo-prazo; um outro indica não existir aumentos significativos da qualidade de vida.	Ocorrência de barotrauma, hiperóxia, claustrofobia e efeitos oculares.
<i>R.M. Stoekenbroek et al., 2014</i> ⁴⁴	Qualitativo	- Existe alguma evidência na efetividade da OHB no aumento da cicatrização de úlceras em pés diabéticos com isquemia concomitante.	HBO pode ser considerada um tratamento seguro pela baixa ocorrência de efeitos adversos (otite barotraumática, hipoglicemia, agravamento de cataratas e convulsões).
<i>Kranke P et al., 2015</i> ⁴⁵	Quantitativo	- Efeito benéfico na cicatrização no fim do período de tratamento 6 semanas (RR 2,35; $p=0,01$); - Saturação de oxigênio transcutânea foi mais alta nos doentes tratados com OHB (WMD: 11,8 mmHg); - 2 EPAC reportaram um aumento da redução do tamanho da úlcera no fim do tratamento. - Um dos EPAC sugere a melhoria da qualidade de vida a curto e longo-prazo nas componentes mental e emocional.	Dois estudos incluídos referem não haver efeitos adversos; Um outro refere a ocorrência de um barotrauma do ouvido. Existe relato de dois doentes que interromperam o tratamento por claustrofobia, um por acufenos e um por cefaleia.
<i>Tarig Elraiyah, et al., 2016</i> ⁴⁶	Quantitativo	- Efeito benéfico na cicatrização (OR 14,25); - Diminui o risco de amputação <i>major</i> (OR 0,30)	Sem referência

6. Discussão e perspectivas futuras

Para úlceras refratárias ao tratamento padronizado, são hoje múltiplas as modalidades terapêuticas discutidas no tratamento complementar do pé diabético.^{42,46} Os resultados das revisões sistemáticas analisadas, de uma forma geral, sugerem um benefício da OHB (tabela 4). Grande parte dos estudos publicados têm, no entanto, um carácter retrospectivo, não aleatorizado ou estudo-caso, com limitações metodológicas importantes que condicionam a validade dos resultados apresentados. Por outro lado, os EPAC revelam-se promissores, mas o reduzido número de publicações, os lapsos nos seus protocolos e a heterogeneidade das conclusões devem ser analisadas de forma crítica.

6.1. Críticas aos estudos analisados

No que concerne aos EPAC englobados nas revisões sistemáticas selecionadas, mesmo que tenham um significativo potencial para fornecer a mais alta evidência científica e que o seu número tenha aumentado ao longo dos anos, as dimensões das amostras analisadas individualmente não são substanciais (tabela 3). Inevitavelmente, este facto condiciona o poder estatístico e, por conseguinte, a universalidade das suas conclusões.

Não obstante, muitos estudos incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas continuam a ser anteriores a 2005 e a tendência para a inclusão dos mesmos estudos nas diferentes revisões aponta para uma escassez da diversidade e qualidade de investigação na área. Paralelamente, houve uma tentativa destas em atenuar o viés introduzido pelas amostras de pequena dimensão, incorporando na sua análise, para além de EPAC, também estudos prospetivos não aleatorizados (EPNA) e estudos caso-controlo (CC).^{42,43,46} Ainda que o objetivo fosse fortalecer a validade estatística, esta sai prejudicada pela obtenção de um elevado índice de heterogeneidade na meta-análise de alguns parâmetros que pode colocar em causa a legitimidade das conclusões obtidas.⁴⁴

Os resultados apresentados na tabela 4 resultam de um tratamento de dados complexo. As metodologias aplicadas e as características clínicas dos doentes assumem uma grande variabilidade inter e intraestudos, podendo até estar omissos. Não são uniformes os regimes e protocolos de OHB aplicados, nem as próprias definições usadas para os parâmetros de amputação *major* e cicatrização da úlcera.

A maior parte dos ensaios recorreu à utilização do sistema de *Wagner* para a classificação de úlceras. No entanto, este revela-se pouco objetivo e detalhado em comparação com outras escalas existentes, como é exemplo a escala de Texas. Atualmente estão também disponíveis no mercado aparelhos que permitem uma recolha digital das dimensões da úlcera que facilitam o processo de registo.⁴⁸

O tempo de seguimento dos doentes incluídos é divergente entre os estudos e foi muitas vezes insuficiente para obter conclusões do tratamento a longo-prazo. Constata-se também que a etiologia das úlceras incluídas nos grupos de tratamento e de controlo é variável: certos estudos incluem úlceras isquémicas, outras úlceras não-isquémicas, havendo ainda os que não prestam qualquer esclarecimento quanto à presença de doença vascular periférica.⁴⁴

Na individualidade dos EPAC analisados, o estudo de *M. Londahl et al. (2010)*¹⁵ pode ser estatisticamente questionado em dois pontos de análise. Por um lado, apenas 55% dos doentes elegíveis foram avaliados no seguimento de um ano. Por outro, o número de amputações *major* foi reduzido em ambos os braços em estudo, o que torna difícil retirar ilações sobre o efeito da OHB neste parâmetro.¹⁷

6.2. Estudos que refutam a utilização da oxigenoterapia hiperbárica

Enumeram-se dois estudos considerados relevantes para a discussão, pelos resultados que refutam a eficiência e eficácia da OHB. *Fedorko et al. (2016)*¹⁶ envolvendo um total de 107 doentes, após 30 sessões diárias de 90 minutos de OHB, num seguimento de 12 semanas, concluiu que a OHB não oferece vantagem adicional à terapêutica *standard* na redução da indicação de amputação (OR 0,91; p=0,846) ou facilitação no processo de cicatrização (OR 0,90; p=0,823).¹⁷ Estes resultados corroboram o estudo coorte multicêntrico e retrospectivo de *Margolis et al. (2013)* (793 doentes tratados com HBO *versus* 5466 tratados com terapêutica *standard*), sugerindo que não existe benefício no tratamento com OHB [*Hazard ratio* (HR) 0,68], tendo até encontrado maiores taxas de amputações *major* no grupo tratados com este tratamento (HR 2,37) depois de 16 semanas de seguimento.¹⁶

O estudo *Fedorko L et al. (2016)*¹⁶ pode ser criticados em várias vertentes. A avaliação do parâmetro “amputação” revela uma discrepância entre o protocolo do estudo validado e a concretização efetiva. O protocolo publicado definia o envio do doente, 6 semanas após o término do tratamento, a um cirurgião vascular para avaliação da necessidade de amputação em consulta. No entanto, no artigo publicado, verifica-se que tal avaliação foi feita à distância com base em fotografias da úlcera e informação clínica. Tal procedimento, segundo estudos efetuados, não está cientificamente comprovado. Por outro lado, aos doentes tratados com OHB, foi administrado um número considerado sub-ótimo de sessões para que possam surgir resultados clinicamente significativos.⁴⁷

O curto seguimento de 6 semanas após conclusão do tratamento é justificado pelos autores com o facto do estudo incluir apenas úlceras classificadas em grau 1 e 2 de *Wagner* e de excluir doentes com isquemia e infeção da ferida. No entanto, além do período de 6 semanas ser

considerado insuficiente para a obtenção de conclusões fidedignas, o perfil das úlceras incluídas não é considerado representativo dos doentes com pé diabético.⁴⁷

O ponto forte do estudo de *Margolis et al. (2013)* centra-se no elevado número de doentes tratados com OHB incluídos. Não obstante, várias limitações também podem ser apontadas. Em primeiro lugar, o inevitável viés introduzido pelo carácter retrospectivo do estudo. Em segundo, a maioria das úlceras envolvidas foram classificadas com o grau II no sistema de *Wagner* antes do tratamento, enquanto outros estudos prospetivos já realizados abrangeram graus de maior gravidade. Em terceiro lugar, é necessário um seguimento superior a 16 semanas para que um benefício significativo da OHB possa ser demonstrado. Por último, a coexistência de doença arterial periférica nos doentes tratados não é referida em nenhum momento.⁴⁴

6.3. A necessidade de novos estudos: consolidação e redefinição de parâmetros

A premente necessidade de estruturação de novos estudos é justificada, quer pela certeza do potencial que a OHB detém, quer pela disparidade entre a controvérsia da investigação atual e a experiência empírica dos centros especializados.

As fraquezas apontadas aos diferentes estudos, no que concerne à sua metodologia, devem projetar nos trabalhos do futuro uma busca de respostas às questões que permanecem total ou parcialmente por responder.^{40,48}

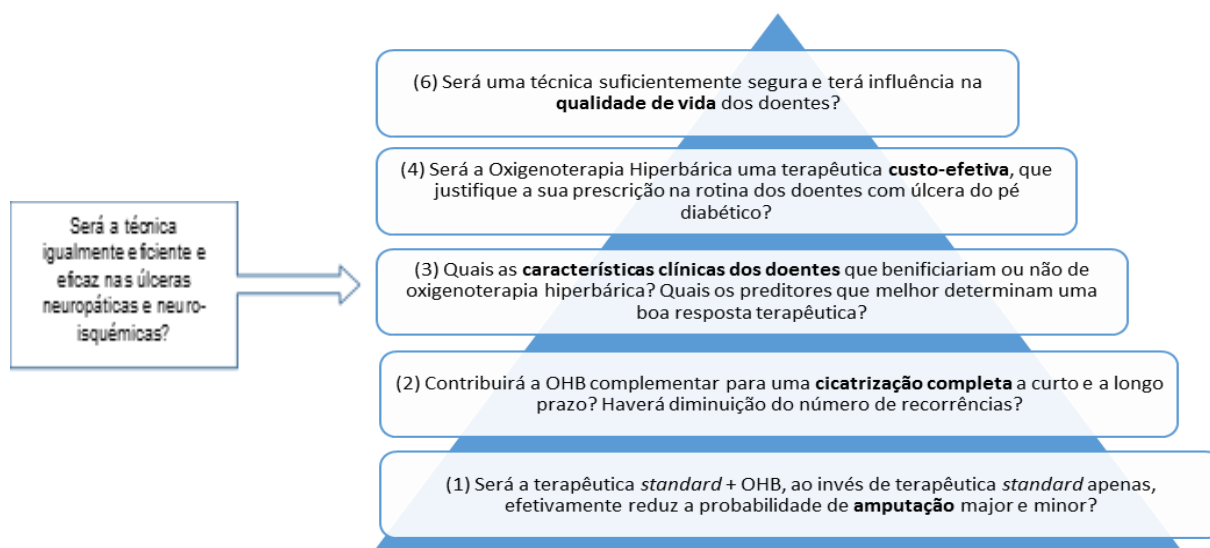


Figura 3 - Estratificação de parâmetros que necessitam de homogeneização para o tratamento complementar da úlcera do pé diabético com oxigenoterapia hiperbárica⁴⁰

OHB- Oxigenoterapia hiperbárica

Na figura 3 estratificam-se um conjunto de questões identificadas após a avaliação da evidência disponível que refletem os parâmetros que necessitam de homogeneização entre trabalhos, com vista à indicação ou refutação da prescrição de rotina de OHB nos fluxogramas de tratamento.

Em primeira instância, é necessário consolidar os dados relativos à sua eficácia e eficiência, tendo por base uma caracterização clara das populações em estudo e dos parâmetros que se pretendem avaliar. A amputação *major* e a cicatrização a longo prazo são dois dos *outcomes* primários que se consideram de maior relevo na análise.⁴⁰

A taxa de recorrência da úlcera do pé diabético de cerca de 70% num período de 5 anos determina a necessidade de estudar as intervenções terapêuticas durante um período de seguimento mais longo.³³ A evidência atual neste parâmetro não é ainda suficientemente esclarecedora, segundo os resultados analisados. Conduzir um EPAC desta natureza é um processo muito dispendioso, especialmente quando a dimensão da amostra em causa determina estatisticamente a qualidade e universalidade dos resultados.

Demonstrou-se anteriormente que não são ainda conhecidas inequivocamente as características clínicas que devem conduzir à prescrição de OHB, pela heterogeneidade das populações em estudo, nos diferentes trabalhos.⁴⁴ Por ser uma técnica que implica recursos imputados a um número considerável de sessões na câmara hiperbárica, é necessário estruturar com maior rigor os fatores preditivos com potencial para gerar uma boa resposta. Esta identificação permitirá ao doente e ao médico ponderarem sobre outras terapêuticas que possam ter uma melhor resposta perante o seu quadro clínico.

O *status* vascular deve ser merecedor de avaliação e registo antes e após a OHB de forma a assegurar a perfusão ótima do membro e conseqüente sucesso da técnica. Para além da identificação de isquemia periférica, determinar a etiologia neuropática ou neuroisquémica da úlcera é essencial de forma a validar ou não a possível vantagem da técnica anunciada em úlceras isquémicas numa das revisões sistemáticas anteriores.⁴⁴

O custo da terapia com oxigénio hiperbárico depende não só da utilização da câmara hiperbárica e dos recursos inerentes à técnica, mas também da região onde é praticada e do número de doentes tratados. Apesar dos custos-extra, associados à aquisição e utilização do equipamento, o custo total de cada doente tratado com OHB poderá ser inferior ao dispêndio com terapêutica habitual a longo prazo.¹⁵

DAMOCLES é um EPAC holandês, atualmente em concretização, que envolve uma amostra de 275 doentes com DM tipos I e II, úlceras do pé classificadas nos graus 2, 3 e 4 do sistema de *Wagner* e isquemia do membro inferior concomitante. Os doentes serão aleatorizados entre os que receberão apenas cuidados habituais e os que realizarão, complementando o tratamento padrão, 40

sessões de OHB. Os resultados primários a avaliar serão a amputação *major* e cicatrização para um seguimento de 12 meses. Como resultados secundários, define-se a determinação de amputações *minor*, taxa de recorrência de úlceras, oxigenação transcutânea, segurança e qualidade de vida dos doentes após tratamento. Está também prevista a execução de uma análise custo-efetiva.⁴⁸

Este ensaio é um dos maiores já realizados na área e é referido em múltiplas publicações não só pela qualidade metodológica, como também pelo importante papel que poderá ter na consolidação da OHB enquanto tratamento complementar no tratamento do pé diabético.⁴⁸

7. Considerações finais

Centros especializados e certificados em Medicina Subaquática e Hiperbárica têm reunido uma experiência de largos anos na área da OHB, que apontam para um benefício clínico no seu uso enquanto tratamento complementar do pé diabético. Para que a sua prescrição possa integrar os fluxogramas terapêuticos desta complicação da DM, são necessários estudos cujos resultados corroborem as vantagens sugeridas pela prática.

Após análise das revisões sistemáticas selecionadas, conclui-se que a evidência atual aponta no sentido da utilidade clínica da OHB, em especial nos *outcomes* de amputação e cicatrização. Estes são essenciais na resposta do tratamento perante o impacto negativo da úlcera do membro inferior nos doentes diabéticos.

Foram constatadas limitações protocolares e estatísticas dos estudos existentes. Quer a escassez de EPAC nesta temática, quer a heterogeneidade clínica dos doentes incluídos no estudo, bem como a disparidade dos protocolos aplicados, condicionam a validade e a universalidade das conclusões obtidas.⁴⁴ A controvérsia é sustentada ainda por estudos que refutam a eficácia da técnica, ainda que sejam resultados criticáveis sob diversos pontos de vista.^{16,17}

Desta forma, não são totalmente conhecidas as características clínicas dos doentes que podem beneficiar com as sessões de OHB, nem está definido um protocolo específico para o tratamento desta patologia na câmara hiperbárica.⁴⁴

Os estudos lançam a hipótese de que o custo total com este tratamento poderá ser, a longo prazo, inferior ao dispêndio com a terapêutica habitual, se forem considerados nesta última, os contactos com instituições de saúde, pensos, desbridamento, potenciais infeções da ferida e amputações. No momento da decisão sobre qual a modalidade terapêutica a aplicar, este é um importante fator a ter em conta e daí a importância de ser determinado objetivamente.¹⁵

Salienta-se, por fim, que são necessários estudos com dimensões amostrais significativas e com boa qualidade metodológica, que complementem ou refutem a utilidade clínica da OHB verificada nas revisões sistemáticas selecionadas. O estudo *DAMOCLES*⁴⁸ poderá ter um importante papel neste sentido, pelos novos dados que acrescentará à discussão neste contexto.

8. Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2016. 88p
2. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: SPD, 2015. 64p
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Sixth Edition 2014 Update. Brussels: IDF; 2015
4. Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal. Complicações [Internet]. 2016 [cited 2016 Sep 30]. Available from: <http://www.apdp.pt/a-diabetes/complicacoes>
5. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2016 Nov;3:1-11
6. Santos I, Sobreira M, Nunes É, Morais M. The prevalence and factors associated with diabetic foot amputations. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2013;18(10):3007-3014
7. Assumpção E, Pitta G, Macedo A, Mendonça G, Albuquerque L, Lyra L, Timbó R, Buarque T. Comparison of risk factors for major and minor amputation in diabetic patients included in a Family Health Program. *J Vasc Bras*. 2009;8(2):133-138
8. Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético. Consenso internacional sobre pé diabético. Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal; 2001
9. Siersma V, Thorsen H, Holstein P, Kars M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Jirkovská A, Mauricio D, Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Acker K, Baal J, Schaper N. Health-Related Quality of Life Predicts Major Amputation and Death, but Not Healing, in People With Diabetes Presenting With Foot Ulcers: The Eurodiale Study. *Diabetes Care*. 2014 Mar;37(3):694-700
10. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes - Circular Normativa. Lisboa: DGS; 2010 Mar 22. 11p. N°05/PNPCD
11. Hinchliffe R, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Friederichs S, Lammer J. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:179-217
12. Albuquerque e Sousa J. Hiperbaric oxygen therapy. Historical perspective, physiological mechanisms and clinical applications. *Journal of Portuguese Society of Internal Medicine*. 2007 Oct;14(4):219-227
13. O'Reilly D, Pasricha A, Campbell K, Burke N, Assasi N, Bowen M, Tarride E, Goeree R. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic ulcers: systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013 Jul;29(3):269-81

14. Connor D, Bennett M. The Database of Randomised Controlled Trials in Diving and Hyperbaric Medicine [internet]. Sydney. 2016 [cited 2016 Oct 2]. Available from: <http://hboevidence.unsw.wikispaces.net/>
15. Londahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010 May;33(5):998-1003
16. Margolis DJ, Gupta J, Hoffstad O, Papdopoulos M, Glick HA, Thom SR, Mitra N. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study. *Diabetes Care* 2013;36:1961-1966
17. Fedorko L, Bowen JM, Jones W, Oreopoulos G, Goeree R, Hopkins RB, O'Reilly DJ. Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients With Diabetes With Nonhealing Ulcers of Lower Limb: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016;39:362-399
18. Tschiedel B. Complicações crônicas da diabetes. *JBM* 2014; 102(5):7-12
19. Markakis K, Bowling FL, Boulton AJ. The diabetic foot in 2015: an overview. *Diabetes Metab Res Rev* 2016 Jan;32 Suppl 1:169-78
20. Duarte, N. Gonçalves, A. Pé Diabético. *Angiol Cir Vasc.* 2011 Jun;2(7):65-79
21. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res.* 2016 Apr 25;5
22. Yang SL, Zhu LY, Han R, Sun LL, Li JX, Dou JT. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *J Diabetes* 2016 Aug 24
23. Jude B, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes - a review. *Diabet Med.* 2010 Jan;27(1):4-14
24. Hobizal K, Wukich D. Diabetic foot infections: current concept review. *Diabet Foot Ankle.* 2012 May 8;3:10
25. Nather A, Wong K. Distal amputations for the diabetic foot. *Diabet Foot Ankle.* 2013 Jul 16;4:10
26. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence(UK); 2015 Aug
27. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Bowering K, Embil M. Foot care. *Can J Diabetes.* 2013 Apr;37 Suppl 1:S145-9
28. Boulton A, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719-24
29. Hingorani A, LaMuraglia M, Henke P, Meissner H, Loretz L, Zinszer M, Driver R, Frykberg R, Carman L, Marston W, Mills L Sr, Murad H. The management of diabetic foot:

- A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016 Feb;63(2 Suppl):3S-21S.
30. Christman L, Selvin E, Margolis J, Lazarus s, Garza A. Hemoglobin A1c predicts healing rate in diabetic wounds. *J Invest Dermatol* 2011;131:2121-7
 31. Margolis J, Malay S, Hoffstad J, Leonard E, MaCurdy T, López K, Tan Y, Molina T, Siegel L. Incidence of diabetic foot ulcer and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008: Data Points #2. *Data Points Publication Series [Internet]* 2011 Feb 17 [cited 2016 Oct 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65149/>
 32. Guerreiro F. Practical Application of Hyperbaric Oxygen Therapy. North Atlantic Treaty Organization Science and Technology Organization documents [internet]. 2015 Mar 3 [cited 2016 Oct 3]. Available from: <https://www.sto.nato.int/publications>
 33. Johnston B.R, Ha A.Y, Brea B, Liu P.Y. The Mechanism of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Wounds and Diabetic Foot Ulcer. *R I Med J.* 2016 Feb;99(2):24-7
 34. Thom SR. Hyperbaric Oxygen - its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2011 Jan;127(Suppl 1):131S-141S
 35. Camporesi M. Side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med.* 2014 May-Jun;41(3):253-7
 36. Jain K. *Textbook of Hyperbaric Medicine [online book]*. Sixth edition. Switzerland: Springer; 2017 [cited 2017 Jan 2]. Available from: <https://books.google.pt>
 37. Ordem dos médicos. Documento orientador para formação e certificação do exercício da medicina hiperbárica e subaquática [internet]. 2014 [cited 2016 Dec 16]. Available from: <https://www.ordemdosmedicos.pt/?lop=conteudo&op=9b72e31dac81715466cd580a448cf823&id=f2b93ce08763fddf54bcb7beb62a2c74>
 38. Despacho 11950/2015, de 23 de Outubro. *Diário da República: II série, n.º 208 (2015)*. [cited 2016 Dec 14]. Available from: www.dre.pt
 39. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: preliminary report. *Diving Hyperb Med.* 2016 Jun;46(2):122-3
 40. Putten M. Consensus Conference on hyperbaric oxygen in the treatment of foot lesions in diabetic patients. *Foot (Edinb).* 1999 Jun;9(2):53-55
 41. Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg.* 2005;92:24-32

42. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, Londaal M, Prince P.E, Jeffcoate W.J. A systematic of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Ver* 2012;28:119-41
43. Liu R, Li L, Yang M, Boden G, Yang G. Systematic review if the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Mayo Clin Proc* 2013;88:166-75
44. Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT, van den Brink A, Koelemay MJW. Hyperbaric Oxygen for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Jun;47(6):647-55
45. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Scnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jun 24; (6):CD004123
46. Elraiyah T, Tsapas A, Prutsky G, Domecq J, Hasan R, Firwana B, Nabhan M, Prokop L, Hingorani A, Claus P, Steinkraus L, Murad M. A systematic review and meta-analysis of adjunctive therapies in diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg.* 2016 Fev;63(2S):46S-58s
47. Mutluoglu M, Uzun G, Bennett M, Germonpré P, Smart D, Mathieu D. Poorly designed research does not help clarify the role of hyperbaric oxygen in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Diving Hyperb Med.* 2016 Sep;46(3):133-134
48. Stoekenbroek M, Santema B, Koelemay J, van Hulst A, Legemate A, Reekers A, Ubbink T. Is additional hyperbaric oxygen therapy cost-effective for treating ischemic diabetic ulcers? Study protocol for the Dutch DAMOCLES multicenter randomized clinical trial?. *J Diabetes.* 2015 Jan;7(1):125-32