

## Principais evidências clínicas da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de úlceras de pé diabético: uma revisão sistemática

Main clinical evidence of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review

Principales evidencias clínicas de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de las úlceras de pie diabético: una revisión sistemática

Recebido: 11/07/2022 | Revisado: 22/07/2022 | Aceito: 24/07/2022 | Publicado: 01/08/2022

### Letícia de Sousa Eduardo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0229-5266>  
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil  
E-mail: [leticialivesousa@gmail.com](mailto:leticialivesousa@gmail.com)

### Maria Eduarda Gonçalves Farias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5799-921X>  
Universidade de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [eduardagon59@gmail.com](mailto:eduardagon59@gmail.com)

### Camila Carvalho de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3533-5647>  
Universidade Paulista, Brasil  
E-mail: [camyllacarvalho2009@hotmail.com](mailto:camyllacarvalho2009@hotmail.com)

### Juliana Alves de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9914-3228>  
Centro Universitário Brasileiro, Brasil  
E-mail: [julianaalvesdesouza@outlook.com](mailto:julianaalvesdesouza@outlook.com)

### Simone Barbosa da Silva Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-6973>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [Sibarbosamone2107@gmail.com](mailto:Sibarbosamone2107@gmail.com)

### Cynthia Lopes Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1704-0095>  
Faculdade de Ciências Humanas de Olinda, Brasil  
E-mail: [cynthialopesferreira@gmail.com](mailto:cynthialopesferreira@gmail.com)

### José William Araújo do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1844-1117>  
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [jwan@cin.ufpe.br](mailto:jwan@cin.ufpe.br)

### Resumo

**Objetivo:** Analisar as principais evidências clínicas acerca do uso da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de úlceras de pé diabético. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio do método PRISMA, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e Web of Science, por meio dos seguintes descritores: “hyperbaric oxygenation”, “diabetes”, “diabetic foot”, “leg ulcer” e “ischemia”. Foram incluídos textos completos, disponíveis em português, inglês ou espanhol, publicados entre janeiro de 2016 a dezembro de 2021; os estudos precisavam avaliar a proporção de pessoas com úlceras de pé diabético cicatrizadas completamente em participantes randomizados para oxigenoterapia hiperbárica e em um grupo controle. **Resultados:** 08 artigos compuseram a amostra final desse estudo, com maior frequência de publicação em 2019 (n: 03). Todas as pesquisas apresentaram a metodologia do Ensaio Clínico Randomizado, apresentando nível de evidência forte (II). No geral, identificou-se que a taxa de amputação nos pacientes submetidos a oxigenoterapia hiperbárica foi inferior em relação ao tratamento padrão estabelecido nos ensaios clínicos. Três estudos relataram a redução da área da úlcera e cinco estudos mostraram que a oxigenoterapia hiperbárica aumentou a taxa de cicatrização das úlceras de pé diabético em relação ao tratamento convencional, com resultados estatisticamente significantes. **Conclusão:** As evidências atuais mostram algumas evidências da eficácia da oxigenoterapia hiperbárica na melhoria da cicatrização de úlceras de pé diabético. Ensaios clínicos maiores e de maior qualidade são necessários antes que a implementação desta terapia na prática clínica de rotina possa ser justificada.

**Palavras-chave:** Oxigenação hiperbárica; Extremidade inferior; Pé diabético.

## Abstract

**Objective:** To analyze the main clinical evidence about the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. **Methodology:** This is a systematic review carried out using the PRISMA method, in the electronic databases PubMed, Scopus and Web of Science, using the following descriptors: “hyperbaric oxygenation”, “diabetes”, “diabetic foot”, “leg ulcer” and “ischemia” Full texts were included, available in Portuguese, English or Spanish, published between January 2016 and December 2021; studies needed to assess the proportion of people with completely healed diabetic foot ulcers in participants randomized to hyperbaric oxygen therapy and in a control group. **Results:** 08 articles made up the final sample of this study, with a higher frequency of publication in 2019 (n: 03). All studies used the Randomized Clinical Trial methodology, presenting a strong level of evidence (II). Overall, it was found that the rate of amputation in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy was lower compared to the standard treatment established in clinical trials. Three studies reported a reduction in ulcer area and five studies showed that hyperbaric oxygen therapy increased the healing rate of diabetic foot ulcers compared to conventional treatment, with statistically significant results. **Conclusion:** Current evidence shows some evidence of the effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in improving the healing of diabetic foot ulcers. Larger and higher quality clinical trials are needed before the implementation of this therapy in routine clinical practice can be justified.

**Keywords:** Hyperbaric Oxygenation; Lower extremity; Diabetic foot.

## Resumen

**Objetivo:** Analizar las principales evidencias clínicas sobre el uso de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática realizada mediante el método PRISMA, en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando los siguientes descriptores: “hyperbaric oxygenation” “diabetes”, “diabetic foot”, “leg ulcer” y “ischemia”. Se incluyeron textos completos, disponibles en portugués, inglés o español, publicados entre enero de 2016 y diciembre de 2021; se necesitaban estudios para evaluar la proporción de personas con úlceras del pie diabético completamente curadas en los participantes asignados al azar a la oxigenoterapia hiperbárica y en un grupo control. **Resultados:** 08 artículos conformaron la muestra final de este estudio, con mayor frecuencia de publicación en 2019 (n: 03). Todos los estudios utilizaron la metodología de Ensayo Clínico Aleatorizado, presentando un fuerte nivel de evidencia (II). En general, se encontró que la tasa de amputación en pacientes sometidos a oxigenoterapia hiperbárica fue menor en comparación con el tratamiento estándar establecido en los ensayos clínicos. Tres estudios informaron una reducción en el área de la úlcera y cinco estudios mostraron que la oxigenoterapia hiperbárica aumentó la tasa de cicatrización de las úlceras del pie diabético en comparación con el tratamiento convencional, con resultados estadísticamente significativos. **Conclusión:** La evidencia actual muestra alguna evidencia de la efectividad de la oxigenoterapia hiperbárica para mejorar la cicatrización de las úlceras del pie diabético. Se necesitan ensayos clínicos más grandes y de mayor calidad antes de que pueda justificarse la implementación de esta terapia en la práctica clínica habitual.

**Palabras clave:** Oxigenación Hiperbárica; Extremidad inferior; Pie diabético.

## 1. Introdução

O diabetes mellitus (DM) se trata de uma doença crônica que afeta 1 em cada 10 pessoas em todo o mundo, atingindo desproporcionalmente aqueles que não têm acesso regular aos cuidados de saúde (Lin et al., 2020). Uma de suas principais complicações se referem às úlceras de pé diabético (UPDs), condição grave que reduz a capacidade nas atividades da vida diária e prejudica significativamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos (Nascimento et al., 2022).

Aproximadamente 12% a 15% dos pacientes diabéticos desenvolvem UPDs e são responsáveis por 40% a 60% das amputações não traumáticas do pé (Guariguata et al., 2014). Estas úlceras geralmente se desenvolvem após lesão, especialmente na presença de neuropatia periférica, isquemia ou ambos. A úlcera inicial pode ser precipitada por estresse mecânico agudo, crônico repetitivo ou aplicado continuamente, ou trauma térmico (Armstrong et al., 2017).

A via mais comum para o desenvolvimento de uma UPD é através do alto estresse do tecido plantar (devido à alta pressão plantar e/ou alta atividade) no pé de uma pessoa com perda de sensação protetora devido à neuropatia periférica relacionada ao DM (Schaper et al., 2020). O estresse do tecido plantar é o resultado de um acúmulo de ciclos repetitivos de pressão plantar e pressão de cisalhamento durante a atividade diária de sustentação de peso. A neuropatia periférica não apenas causa perda da sensação protetora, mas também pode resultar em maior estresse do tecido plantar devido a alterações prejudiciais na marcha, tecidos moles e deformidades do pé. O alto estresse do tecido plantar, se não for tratado, leva a danos no tecido subcutâneo e, eventualmente, uma UPD se desenvolve (Lazzarini et al., 2019).

O tratamento ideal para a cicatrização mais eficaz das UPDs envolve uma equipe multidisciplinar de diferentes

profissionais de saúde, em colaboração com o paciente, que abordam coletivamente os múltiplos fatores que contribuem para a etiologia da úlcera, gerenciando vários aspectos da lesão, incluindo infecção, isquemia e estresse do tecido plantar (Zhang et al., 2021). Na linha de tratamento padrão para UPDs, diferentes modalidades estão disponíveis, dentre elas importantes são o alívio da pressão, desbridamento cirúrgico, antibioticoterapia para a infecção e controle da glicemia (Yazdanpanah, 2015).

Salienta-se que lesões como essa geralmente demoram a cicatrizar dado ao grau de infecção por agentes polimicrobianos presente em grande parte dos pacientes, além de um sistema imunológico desfavorável e uma alta taxa de resistência aos antibióticos (Hassan et al., 2019; Ramirez-Acuña et al., 2019). Neste contexto, estas úlceras crônicas que não cicatrizam podem não responder ao tratamento de rotina, associado ao fato de que todo paciente com UPDs não poder ser tratado com desbridamento cirúrgico, necessitando então, de modalidades alternativas de tratamento (Martínez et al., 2019).

Nas úlceras crônicas, os tecidos afetados tornam-se hipóxicos, o que dificulta a cicatrização da lesão, de tal forma que o oxigênio desempenha um grande papel na cicatrização. Nesta perspectiva, a oxigenoterapia hiperbárica (OH) tem sido proposta como um adjuvante útil no tratamento complexo das UPDs. Esta terapia envolve o paciente inalar oxigênio a 100% a duas a três vezes a pressão atmosférica normal em uma câmara hiperbárica, resultando em tensão elevada de oxigênio nas artérias e tecidos. Este tipo de terapia tem sido recomendado por vários autores como tratamento adjuvante para UPDs resistentes a outras terapias, especificamente, pacientes com UPDs de Wagner 3 ou superior e que não obtiveram melhora significativa após 30 dias de tratamento padrão da ferida (Löndahl et al., 2011; Kranke et al., 2015; Sharma et al., 2021).

Muitas alterações fisiológicas benéficas já foram registradas em pacientes com úlceras crônicas que fizeram uso da OH, como aumento da angiogênese, melhor deposição de colágeno, atividade leucocitária e diminuição do edema. Além destes benefícios, a OH é reconhecida por promover a oxigenação tecidual local, melhorar a hipóxia tecidual e a medida transcutânea da pressão de oxigênio ( $TcpO_2$ ) e por reduzir a infecção da ferida através do efeito antibacteriano, acelerando o processo de cicatrização da úlcera e prevenindo amputações (Brouwer et al., 2020).

Apesar dos benefícios com potencial aplicação para UPDs, a OH permaneceu sob terapia questionável e mantida como última opção durante o tratamento destas lesões. Alguns pesquisadores apoiam que esta terapia não contribui para a cicatrização de úlceras crônicas isquêmicas ou neuroisquêmicas, enquanto mais recursos devem ser investidos em pesquisas que busquem outros tratamentos eficazes (Löndahl & Boulton, 2020). Além disso, outros pesquisadores constataram que a OH não tem vantagem sobre os tratamentos convencionais na promoção da cicatrização de UPDs ou na redução do risco de amputação (Fedorko et al., 2016).

Diante disso, a aplicação clínica da OH nas UPDs carece de evidências científicas suficientes para apoiar e orientar os profissionais de saúde envolvidos no tratamento, especialmente enfermeiros estomaterapeutas e médicos vasculares. Desta forma, este estudo objetivou analisar as principais evidências clínicas acerca do uso da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de úlceras de pé diabético.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática, tipo de estudo responsável por coletar, avaliar criticamente, integrar e apresentar descobertas de vários estudos sobre uma questão de pesquisa ou tópico de interesse, de forma sistemática (Pati & Lorusso, 2018). A pesquisa em questão foi realizada por meio do método *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis* (PRISMA), sendo utilizado o conteúdo dos 27 itens da sua lista de verificação (Page et al., 2021). A seguinte questão norteadora foi delineada: “Quais as principais evidências clínicas acerca do uso da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de úlceras de pé diabético?”

Para a condução do estudo foi tomado como base as seguintes etapas idealizadas por Pati e Lorusso (2018): 1) Definição da questão norteadora e objetivos da pesquisa; 2) Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão/ amostragem

dos estudos; 3) Busca na literatura; 4) Categorização e análise dos estudos; 5) Apresentação e discussão dos resultados da amostra e; 6) Apresentação e síntese do conhecimento.

A investigação dos estudos ocorreu nas bases de dados eletrônicas - *Nacional Institute of Medicine* (NIH-PubMed), *Scopus* e *Web of Science*, no período de abril a junho de 2022. As bases de dados foram selecionadas pela sua grande abrangência de estudos. Para as buscas foram utilizados os seguintes descritores extraídos do *Medical Subject Headings* (MeSH): “*hyperbaric oxygenation*” “*diabetes*”, “*diabetic foot*”, “*leg ulcer*” e “*ischemia*”. Foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” para o cruzamento dos descritores, com aplicações específicas para cada base de dados, conforme demonstrado no Quadro 1.

**Quadro 1:** Estratégias de busca nas bases de dados.

Base de dados (artigos recuperados)	Estratégia de busca
PubMed (174)	(((hyperbaric oxygenation) AND (diabetes)) OR (diabetic foot)) OR (leg ulcer)
Scopus (109)	(((hyperbaric oxygenation) AND (diabetes)) OR (diabetic foot)) OR (leg ulcer)) OR (ischemia))
Web of Science (85)	(((hyperbaric oxygenation) AND (diabetic foot)) OR (leg ulcer))

Fonte: Autores.

Os artigos selecionados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: textos completos, disponíveis em português, inglês ou espanhol, publicados entre janeiro de 2016 a dezembro de 2021. Os estudos precisavam avaliar a proporção de pessoas com UPDs cicatrizadas completamente em participantes randomizados para OH e em um grupo controle. A OH tinha que consistir em sessões de oxigênio inalado a 100% entregue a > 1 atmosfera absoluta. Os grupos de controle foram considerados aceitáveis se receberam sessões de OH simulado nas quais apenas ar foi fornecido ou receberam apenas tratamento padrão. O tratamento padrão foi autorizado a incluir qualquer tipo de cobertura e terapias estabelecidas para condições médicas subjacentes, incluindo revascularização de isquemia do membro e controle da hiperglicemia. O cuidado padrão não pode incluir tratamentos experimentais que não foram estabelecidos, como tratamentos com fator de crescimento ou similares.

Foram excluídos estudos em que os dados sobre a proporção de participantes que tiveram cicatrização completa da úlcera durante pelo menos um momento de acompanhamento não fora relatado ou disponível. Também se optou por excluir estudos que incluíam pessoas que não apresentavam úlceras relacionadas ao diabetes e ensaios investigando a administração de oxigênio hiperbárico tópico para a úlcera e pesquisas com dados incompletos ou indisponíveis. Além disso, foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados (duplicatas), relatos de casos, estudos de revisão, editoriais, artigos de opinião, dissertações e teses e pesquisas com temática não relevante a questão norteadora da pesquisa.

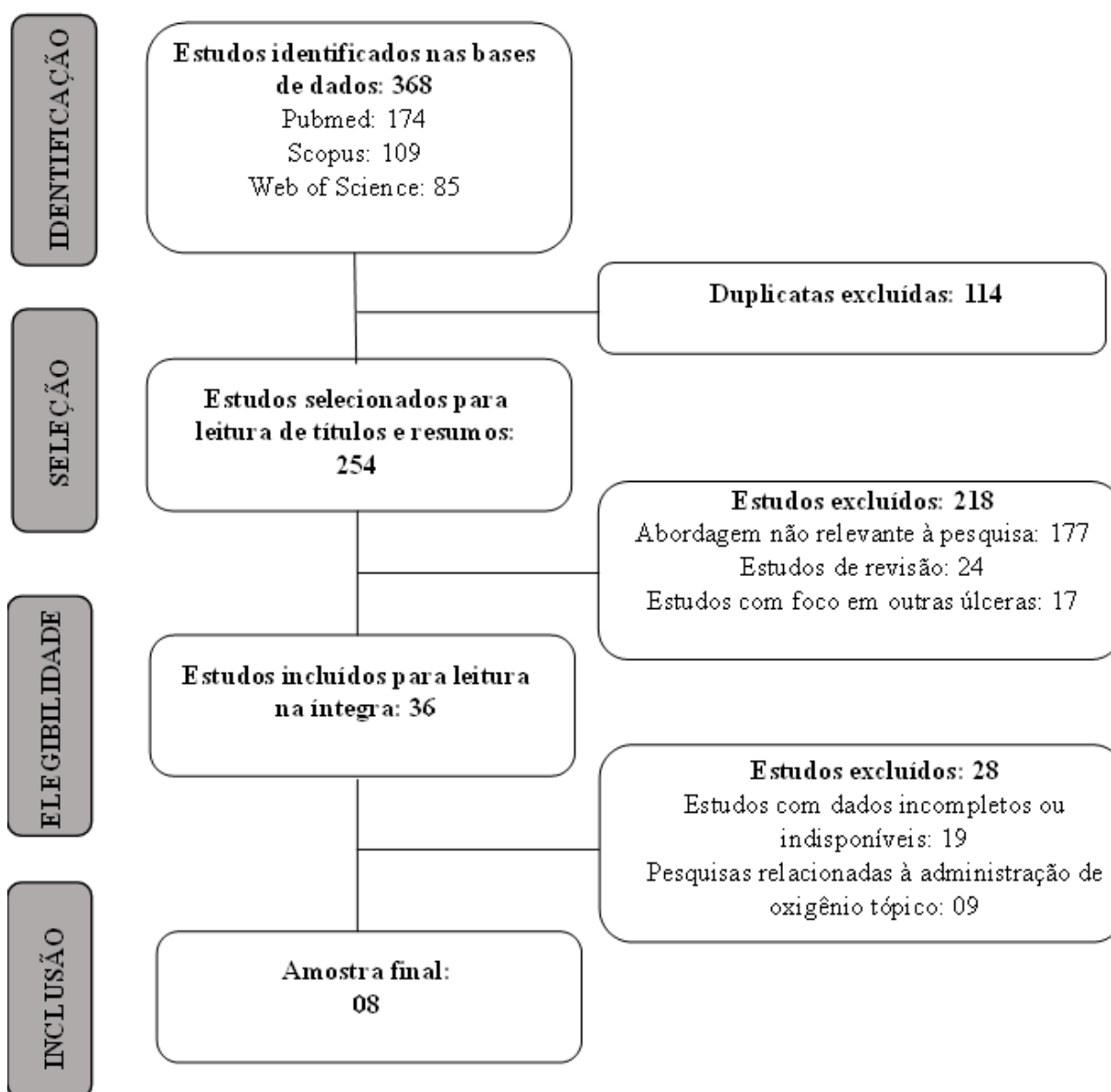
Os estudos derivados da aplicação das estratégias foram selecionados por revisores independentes e filtrados pela leitura do título e resumo, com o devido registro no formulário de elegibilidade dos estudos. Após confrontação das listas, obteve-se o coeficiente Kappa de 0,74, valor satisfatório que refletiu a objetividade e clareza dos dados a serem coletados (McHugh, 2012). As divergências em relação à inclusão de estudos foram resolvidas em reunião de consenso. Posteriormente, houve a exportação das citações para o gerenciador de referências EndNote online.

Para garantir o registro conjunto de informações relevantes ao tema, foi utilizado o instrumento proposto por Nascimento et al. (2021), adaptado para este estudo com as seguintes variáveis: dados de identificação (título, autores,

periódico, ano de publicação, país de origem do estudo, fator de impacto segundo o *Journal Citation Reports* – JCR, qualis e base de dados), delineamento metodológico (tipo/abordagem do estudo e nível de evidência), número de participante dos estudos, número de sessões da OH, tempo de acompanhamento, idade média dos participantes e principais resultados (taxa de amputação, taxa de cicatrização completa da UPD, tempo de cura em dias e taxa de mortalidade).

Após a aplicação dos filtros de pesquisa nas bases de dados, inicialmente foram encontrados 368 artigos. Os estudos duplicados (114) foram registrados apenas uma vez, totalizando em 254 para leitura dos títulos e resumos. Nesta etapa foram excluídas 177 publicações que não tinham abordagem relevante a temática deste estudo, 624 estudos de revisão e 17 publicações com foco em úlceras que não seja UPDs. Sendo assim, 36 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra, porém 19 foram excluídas por apresentarem dados incompletos ou indisponíveis e 09 foram excluídas por serem estudos voltados a administração tópica da oxigenoterapia. Desta forma, 08 artigos constituíram a amostra final desta revisão, conforme explicitado na Figura 1.

**Figura 1:** Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos no estudo.



Os artigos selecionados foram submetidos à classificação do nível de evidência, a partir do instrumento de Classificação Hierárquica das Evidências para Avaliação dos Estudos (Stillwell et al., 2010). Segundo esta classificação, os níveis I e II são considerados evidências fortes, III e IV moderadas e V a VII fracas. Salienta-se que este estudo preservou os aspectos éticos de tal forma que todos os autores das publicações analisadas foram referenciados apropriadamente, mediante a Lei de Direitos Autorais nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 (Brasil, 1998).

### 3. Resultados

08 artigos compuseram a amostra final deste estudo, onde observa-se por meio do Quadro 2, maior frequência de publicação em 2019 (n: 03) e maior produção do continente asiático (n: 04). Em relação aos Qualis dos periódicos da amostra, 03 estudos são classificados como A1 pela CAPES. Quanto ao fator de impacto destes periódicos, o *Diabetes Care* apresentou o JCR mais elevado (17.152). Referente à abordagem dos artigos encontrados, verifica-se que todos utilizaram o Ensaio Clínico Randomizado (ECR) (n: 08), caracterizando as pesquisas como apresentando nível de evidência forte (II), mediante a classificação utilizada para análise.

**Quadro 2:** Caracterização dos artigos da amostra final.

ID	Autoria/ ano	País	Periódico (Qualis – JCR)	Design do estudo (NE*)	Objetivos
01	Fedorko et al., 2016	Canadá	Diabetes Care (A1 – 17.152)	ECR** (II)	Avaliar a eficácia da OH na redução da necessidade de amputação maior e melhorar a cicatrização de feridas em pacientes com diabetes e UPDs crônicas.
02	Chen et al., 2017	Taiwan	Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing (A1 - 1.970)	ECR** (II)	Comparar o efeito do tratamento padrão de feridas com OH ao tratamento padrão de feridas sozinho na cicatrização de ferida.
03	Perren et al., 2018	Malta	Open Cardiovascular Medicine Journal (B1 – 0.764)	ECR** (II)	Comparar tratamento padrão de feridas sozinho versus com OH no tratamento de úlceras isquêmicas do pé diabético.
04	Santema et al., 2018	Holanda e Bélgica	Diabetes Care (A1 – 17.152)	ECR** (II)	Investigar se a OH adicional beneficiaria pacientes com diabetes e úlceras de perna isquêmicas.
05	Dong, 2019	China	New World of Diabetes	ECR** (II)	Explorar os métodos de gerenciamento de enfermagem e o efeito da aplicação clínica da oxigenoterapia hiperbárica em UPDs.
06	Nik Hisamuddin et al., 2019	Malásia	Medical Journal of Malaysia	ECR** (II)	Investigar o efeito da OH em pacientes com UPDs.
07	Salama et al., 2019	Egito	International Journal of Lower Extremity Wounds (B2 – 1.922)	ECR** (II)	Avaliar a eficácia da OH sistêmica na cicatrização da úlcera crônica não isquêmica do pé diabético.
08	Kumar et al., 2020	Índia	Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology (0.944)	ECR** (II)	Avaliar a eficácia da OH como adjuvante à terapia padrão para o tratamento de UPDs.

Notas: \*NE - Nível de evidência; \*\*ECR – Ensaio Clínico Randomizado. Fonte: Autores.



Por meio do Quadro 3 é possível analisar algumas informações importantes acerca dos estudos realizados. No total, 497 pacientes com UPDs foram alocados nos ensaios clínicos, onde 248 receberam a OH e 249 foram submetidos ao tratamento padrão de feridas (grupo controle). A idade média dos pacientes dos grupos experimentais foi de 61,2 anos, enquanto que nos grupos controles a média foi de 62,2 anos. Observa-se que os estudos utilizaram um protocolo clínico para administração da OH nos pacientes com UPDs, com um tempo de acompanhamento que variou de 2 semanas a 2 meses, porém com maior frequência de 2 ou 4 semanas (n: 04). A quantidade de sessões variou de 20 a 40, com maior frequência de 30 a 40.

Os estudos incluídos focaram principalmente na taxa de amputação, cicatrização completa da úlcera, redução do tamanho e tempo de cicatrização como medidas de resultado primário. No geral, identificou-se que a taxa de amputação nos pacientes submetidos a OH foi inferior em relação ao tratamento padrão estabelecido nos ensaios clínicos, embora no estudo ID01 a taxa tenha sido superior, apesar de apresentar uma vantagem ao tratamento das lesões. Um total de três ECRs (ID03, ID06 e ID07) relataram a redução da área da úlcera. Nestes três ensaios verificou-se que a OH apresentou evidências estatísticas que a demonstraram ser significativamente superior aos tratamentos básicos na redução da área das UPDs.

Referente à taxa de cicatrização das úlceras, seis ECRs destacaram resultados relacionados a esta variável primária (ID01, ID02, ID04, ID05, ID07 e ID08). Destes, um estudo (ID01) revelou um aumento da taxa de cicatrização de UPDs nos pacientes em 6 semanas após a OH, mas nenhuma diferença na taxa de cicatrização da úlcera em 1 ano foi observada entre a OH e o tratamento padrão; em contrapartida, cinco estudos mostraram que a OH aumentou a taxa de cicatrização das UPDs em relação ao tratamento convencional, com resultados estatisticamente significantes.

**Quadro 3:** Análise das evidências acerca da terapia com células-tronco em pacientes com queimaduras.

ID	Amostra	Idade média	n (sessões)	Tempo de acompanhamento	Principais resultados
01	103 (OH: 49; Controle: 54)	OH: 61; Controle:62	30	6 semanas	A porcentagem de amputações recomendadas de foi de 51% no grupo OH e 48% no grupo controle ( $\epsilon$ OR 1,12; *IC95: 0,52-2,43; p = 0,771). O benefício hipotético da OH foi uma redução na indicação de amputação de 28%. Em 12 semanas, a porcentagem de participantes cujas feridas foram cicatrizadas foi de 20% e 22% nos grupos OH e controle, respectivamente ( $\epsilon$ OR 0,90; *IC95%: 0,35-2,31; p = 0,823). Verificou-se então que a OH não oferece uma vantagem adicional ao tratamento abrangente de feridas ao reduzir a indicação de amputação ou facilitar a cicatrização de feridas em pacientes com UPDs crônicas.
02	38 (OH: 20; Controle: 18)	OH: 64,3; Controle: 60,8	20	2 semanas	A cicatrização completa da UPD foi alcançada em 5 pacientes (25%) no grupo OH versus 1 participante (5,5%) no grupo de cuidados de rotina (p = 0,001). A taxa de amputação foi de 5% para o grupo OH e 11% para o grupo de cuidados de rotina ( $\chi^2 = 15,204$ , p = 0,010). O grupo OH mostrou melhorias estatisticamente significativas no índice de inflamação, fluxo sanguíneo e qualidade de vida relacionada à saúde desde o pré-tratamento até 2 semanas após o término da última terapia (p <0,05). A hemoglobina A1c foi significativamente menor no grupo OH após o tratamento (p <0,05), mas não no grupo de cuidados de rotina.
03	26 (OH: 13; Controle: 13)	-	40	4 semanas	Ambos os grupos de tratamento conseguiram reduzir a área e a profundidade da úlcera (p<0,001). A redução da área da ferida (3,75 cm <sup>2</sup> no grupo OH vs. 1,05 cm <sup>2</sup> no grupo controle, p<0,001) e a profundidade da úlcera (0,89 cm no grupo OH vs. 0,19 cm no grupo controle, p<0,001) foram mais pronunciadas no grupo OH.

04	120 (OH: 60; Controle: 60)	OH: 67,6; Controle: 70,6	40	–	O salvamento do membro foi alcançado em 47 pacientes no grupo controle vs. 53 pacientes no grupo OH ( $\epsilon$ OR 10%; *IC95%: 4-23). Após 12 meses, 28 feridas índice foram curadas no grupo controle vs. 30 no grupo OH ( $\epsilon$ OR 3%; *IC95%: 14-21). A sobrevida livre de amputação foi alcançada em 41 pacientes no grupo controle e 49 pacientes no grupo OH ( $\epsilon$ OR 13%; *IC95%: 2-28).
05	68 (OH: 34; Controle: 34)	–	–	2 meses	Comparado com a cicatrização de feridas entre os dois grupos, o grupo OH foi significativamente melhor que o grupo controle ( $p < 0,05$ ), e o escore HAMA do grupo OH foi inferior ao do grupo controle após a intervenção de enfermagem ( $p < 0,05$ ). Verificou-se que a OH combinada com o manejo de enfermagem eficaz para pacientes com UPDs tem efeito clínico significativo, que pode promover a cicatrização de feridas e melhorar o mau humor psicológico dos pacientes.
06	58 (OH: 29; Controle: 29)	–	30	4 semanas	Verificou-se que as médias do tamanho da ferida ao longo dos pontos de tempo (Dia 0, 10, 20 e 30) entre os pacientes do grupo OH foram estatisticamente e significativamente diferentes ( $\epsilon$ OR 30,86, $p < 0,001$ ) comparado ao grupo de terapia convencional. A análise de regressão logística múltipla mostrou que o grupo OH tem chances quase 44 vezes maiores de atingir pelo menos 30% de redução do tamanho da ferida dentro do período do estudo (*IC95%: 7,18, 268,97, $p < 0,001$ ).
07	30 (OH: 15; Controle: 15)	OH: 55,1; Controle: 57,7	20-40	–	A área mediana da superfície da úlcera foi significativamente reduzida no grupo OH, mas não no grupo controle (OH: 7,5 cm <sup>2</sup> vs. 8 cm <sup>2</sup> ; $p = 0,0001$ ). A cicatrização completa da úlcera alvo, ao final do tratamento, foi observada em 5 casos no grupo OH vs. nenhum caso no grupo controle, $p = 0,014$ .
08	54 (OH: 28; Controle: 26)	OH: 58,4; Controle: 56,9	36	6 semanas	As UPDs em 78% dos pacientes do grupo OH cicatrizaram completamente sem qualquer intervenção cirúrgica, enquanto nenhum paciente do grupo controle cicatrizou sem intervenção cirúrgica ( $p = 0,001$ ). A duração das UPDs no grupo OH foi de 8 meses vs. 9 meses no grupo controle ( $p = 0,869$ ).

Notas: \*IC95% - Intervalo de confiança de 95%;  $\epsilon$ OR - Odds Ratio (Razão de probabilidade). Fonte: Autores.

#### 4. Discussão

Este estudo analisou a produção científica a respeito das principais evidências clínicas acerca do uso da OH no tratamento de UPDs, a fim de fomentar uma discussão científica mais abrangente acerca desta problemática. Atualmente, a OH pode ser usada como última tentativa de salvamento de membros em pacientes com UPDs graves que falharam em todos os outros tratamentos. Dada a incerteza e evidências inconsistentes relatadas na literatura sobre sua eficácia, a aplicação clínica da OH para UPDs permanece controversa, o que suscita a realização de revisões sistemáticas mais abrangentes a fim de gerar mais evidências acerca do uso desta terapia para este caso em específico.

Neste contexto, a literatura científica explana que pacientes diabéticos desenvolvem úlceras nos pés devido a múltiplos fatores. Idade avançada, gênero masculino, duração do diabetes >10 anos, obesidade, neuropatia periférica, doença vascular periférica, controle glicêmico deficiente juntamente com trauma no pé aumentam a probabilidade de desenvolvimento de úlceras nos pés nestes pacientes (Waaijman et al., 2014). A hipóxia presente na ferida representa o fator de risco mais acentuado para a não cicatrização destas lesões, de tal forma que o risco de amputação é maior em pacientes diabéticos que têm esse tipo de úlcera que não cicatriza do que na população não diabética (Nascimento et al., 2022).

As modalidades de tratamento utilizadas nas UPDs podem ser opções de tratamento comuns como desbridamento (mecânico, cirúrgico, autolítico, enzimático e biológico por meio de larvas), técnicas de alívio/descarga de pressão (sapatos, meia calça, sandálias, palmilhas, órteses em calçados e meias) e diversas coberturas e agentes tópicos (hidrocoloides, hidrogeis, espumas, filmes e coberturas impregnadas de prata) são utilizados para fechamento e reepitelização da ferida. As modalidades mais recentes de cuidados avançados incluem o uso de fator de crescimento, bioengenharia de pele, estimulação, terapia de ultrassom e terapia de feridas por pressão negativa (Yazdanpanah et al., 2015). Várias modalidades são praticadas



para promover a cicatrização em pacientes com UPDs, mas a OH pode ser útil quando essas modalidades falham ou não estão disponíveis (Couto et al., 2021).

À luz dos resultados, verificou-se que o uso da OH para o tratamento de UPDs resultou em taxas menores de amputação no grupo de pacientes com essas lesões. O número de casos de amputação menor, maior e de todos os grupos foi maior entre os pacientes do grupo padrão do que o grupo OHB, mas apenas na taxa de amputação maior houve diferença significativa. Em dois ensaios clínicos os resultados evidenciaram menores taxa de amputações maiores em pacientes submetidos à OH do que o tratamento padrão (Chen et al., 2017; Santema et al., 2018).

Resultados semelhantes podem ser identificados em uma revisão sistemática realizada por Stoekenbroek et al. (2014), onde constatou-se que a OH resultou em diminuição significativa das amputações maiores, com *Odds Ratio* de 4,2 (IC95%: 2,4 a 17), em um dos três estudos que incluíram pacientes com úlceras isquêmicas. No entanto, significativamente mais amputações menores foram realizadas em pacientes que receberam OH e nenhum efeito nas taxas de amputação foi observado em outros estudos que incluíram úlceras isquêmicas.

Ainda à luz dos resultados, foi constatado um aumento da taxa de cicatrização de UPDs após o tratamento com OH, em cinco ECRs (Chen et al., 2017; Santema et al., 2018; Dong, 2019; Salama et al., 2019; Kumar et al., 2020). A eficácia da OH como tratamento de UPDs tem sido defendida por outros ensaios clínicos. Londahl et al. (2012), Tiaka et al. (2012) e Kranke et al. (2015) encontraram que a cicatrização completa da úlcera índice ocorre em 50% dos pacientes no grupo hiperbárico comparado a 29% dos pacientes no grupo de tratamento convencional.

Os achados desta revisão acerca da cicatrização eficiente das UPDs podem ser atribuídos ao fato de que o O<sub>2</sub> hiperbárico estimula a angiogênese e aumenta a proliferação de fibroblastos e a produção de colágeno, levando a um aumento da resistência à tração da ferida (Sahni et al., 2014). O aumento da tensão de O<sub>2</sub> produzido pela OH, que persiste por várias horas após a terapia, é responsável por propriedades angiogênicas da terapia. A alta tensão de oxigênio ( $\geq 30$ -40 mmHg) produzida pela OH faz com que as enzimas superóxido atuem mais rapidamente nas bactérias aeróbicas e anaeróbicas, demonstrando assim os efeitos bactericidas e bacteriostáticos da OH (Stoekenbroek et al., 2014).

Salienta-se que a OH demonstrou ter efeitos sinérgicos com muitos antibióticos, como aminoglicosídeos, trimetoprima, nitrofurantoína e sulfisoxazol. Além disso, durante esta terapia, ocorre vasoconstrição hiperóxica, o que leva à redução da pressão capilar e aumento da permeabilidade vascular, resultando em diminuição da transferência de fluido transcapilar e aumento na reabsorção de fluido extravascular, o que reduz o edema de extremidades inferiores (Memar et al., 2019).

A reoxigenação intermitente através da barreira formada por edema e má perfusão mantém a integridade e função celular, o que pode auxiliar na recuperação do tecido marginalmente perfundido. O O<sub>2</sub> hiperbárico causa redução da agregação plaquetária, melhora da microcirculação tecidual e diminuição dos distúrbios metabólicos. Essas propriedades, juntamente com o aumento de O<sub>2</sub> dissolvido no plasma, levam a uma melhor oxigenação do tecido hipóxico (Zhao et al., 2017).

Ao explorar os resultados dos estudos individuais, algumas evidências foram encontradas de que a OH melhora a cicatrização de feridas em UPDs isquêmicas a longo prazo, em oposição às úlceras diabéticas não isquêmicas (Chen et al., 2017; Perren et al., 2018; Santema et al., 2018). Uma metanálise recente avaliou os efeitos da OH especificamente em pacientes com UPDs isquêmicas, onde identificou-se um número significativamente menor de amputações maiores no grupo OH. As evidências apresentadas pela metanálise constataram que a OH adjuvante melhora a taxa de amputação principal, mas não a cicatrização de UPDs isquêmicas, o que gera a necessidade de maiores pesquisas nesse grupo de pacientes.

## 5. Conclusão

Verificou-se que o tratamento de UPDs com OH promoveu taxas de amputação inferiores em relação ao tratamento

padrão, além de redução significativa nas áreas das lesões e aumento na taxa de cicatrização em relação ao tratamento convencional, com resultados estatisticamente significantes. Destaca-se que, apesar do elevado nível de evidência dos estudos, a maioria teve falhas metodológicas e tamanho de amostra pequeno e, embora os resultados sejam promissores, pesquisas mais robustas são necessárias antes que conclusões substanciais possam ser feitas.

Novas pesquisas com maior número de participantes seriam vantajosas para investigar o efeito de diferentes variáveis na evolução do paciente em curto e longo prazo, particularmente TcPO<sub>2</sub>, tabagismo, idade, insuficiência renal e gravidade da úlcera. Os resultados de tais estudos permitiriam aos profissionais de saúde fazer escolhas mais informadas sobre quais pacientes são mais propensos a se beneficiar de um curso de OH.

Desta forma, considerando as falhas presentes nos ensaios, associado aos elevados custos da OH e a natureza onerosa de um regime completo desta terapia, ainda não há evidências suficientes para apoiar o uso rotineiro de OH como adjuvante ao tratamento padrão de UPDs. Embora haja alguma indicação de um efeito benéfico na cicatrização de feridas, atualmente não se sabe quais pacientes provavelmente se beneficiarão da OH e quais não serão. Antes que a implementação em larga escala da OH na prática de rotina possa ser justificada, sua eficácia precisa ser confirmada em grandes ECRs de forte qualidade metodológica usando medidas de resultados uniformes para permitir a comparação de resultados. Além disso, estudos futuros devem identificar o subgrupo de pacientes com maior probabilidade de se beneficiar da OH e estabelecer seu regime ideal.

## Referências

- Armstrong, D. G., Boulton, A. J. M., & Bus, S. A. (2017). Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 376(24), 2367–2375.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). (1998). *Lei no 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, que altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências*. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde. [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/19610.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19610.htm)
- Brouwer, R. J., Laliou, R. C., Hoencamp, R., van Hulst, R. A., & Ubbink, D. T. (2020). A systematic review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers with arterial insufficiency. *J Vasc Surg*. 71(2), 682-692.e1.
- Chen, C. Y., Wu, R. W., Hsu, M. C., Hsieh, C. J., & Chou, M. C. (2017). Adjunctive hyperbaric oxygen therapy for healing of chronic diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 44(6), 536-545.
- Correia, E. F., Santos, W. C. F., Cunha, B. P. V., Souza, S. L. S., Raposo, B. R. C., Queiroz, L. K. L., et al. (2022). Principais fatores de risco para amputação de membros inferiores em pacientes com pé diabético: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*. 11(8), e59511831599.
- Couto, S. I. S., Silva, D. R. R., Lopes, E. T., Torres, B. K. F., Frazão, M. G. O., Silva, R. M., et al. (2021). Funcionamento da oxigenoterapia hiperbárica e seu uso no tratamento do pé diabético: quais os cuidados de enfermagem? *Research, Society and Development*. 10(13), e241101320708.
- Dong, Y. (2019). Nursing management and efficacy observation of hyperbaric oxygen treatment of diabetic foot ulcer wound. *New World of Diabetes*. 22(21), 87-88.
- Fedorcko, L., Bowen, J. M., Jones, W., Oreopoulos, G., Goeree, R., Hopkins, R. B., et al. (2016). 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*. 39(3), 392-399.
- Guariguata, L., Whiting, D. R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., & Shaw, J. E. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 103, 137-149.
- Hassan, M. A., Tamer, T. M., Rageh, A. A., Abou-Zeid, A. M., El-Zaher, E. H. F., & Kenawy, E. R. (2019). Insight into multidrug-resistant microorganisms from microbial infected diabetic foot ulcers. *Diabet. Metab. Syndr. Clin. Res. Rev*. 13(2), 1261–1270.
- Kranke, P., Bennett, M. H., Martyn-St James, M., Schnabel, A., Debus, S. E., & Weibel S. (2015). Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6), CD004123.
- Kumar, A., Shukla, U., Prabhakar, T., & Srivastava, D. (2020). Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant to standard therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 36(2), 213-218.
- Lazzarini, P. A., Crews, R. T., van Netten, J. J., Bus, S. A., Fernando, M. E., Chadwick, P. J., et al. (2019). Measuring plantar tissue stress in people with diabetic peripheral neuropathy: a critical concept in diabetic foot management. *J Diabetes Sci Technol*. 13(5), 869–880.
- Lin, X., Xu, Y., Pan, X., Xu, J., Ding, Y., Sun, X., et al. (2020). Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. 10(1), 14790.
- Löndahl, M., & Boulton, A. J. M. (2020). Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot ulceration: Useless or useful? A battle. *Diabetes Metab Res Rev*. 36(1), e3233.

- Löndahl, M., Fagher, K., & Katzman, P. (2011). Hyperbaric oxygen therapy for chronic diabetic foot ulceration. *Diabet Foot J.* 14, 39-44. Löndahl, M. (2012). Hyperbaric oxygen therapy as treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev.* 28(1), 78–84.
- Martínez, L. J., Martín, R. S. G., & Acker, V. (2019). *Debridement and the Diabetic Foot*. Foot International. McHugh, M. L. (2012). Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica:* 22(3), 276-282.
- Memar, M. Y., Yekani, M., Alizadeh, N., & Bannazadeh, B. (2019). Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 109, 440-447.
- Nascimento, J. W. A., Roque, G. S. L., Thorpe, L. I. F., Morais, T. N., Santana, F. S. F. S., Silva, E. F. G. C., et al. (2022). Eficácia do mel de grau médico no tratamento de úlceras do pé diabético: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development.* 11(4), e4791142783.
- Nascimento, J. W. A., Santos, R. S., Santos, T. M. R., Silva, A. L. B., Rodrigues, L. D. C., Silva, V. W., et al. (2021). Complications associated with intimate partnerviolence in pregnant women: a systematic review. *Int. J. Dev. Res.* 11(7), 48924-48928.
- Nik Hisamuddin, N. A., Wan Mohd Zahiruddin, W. N., Mohd Yazid, B.m & Rahmah, S. (2019). Use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in chronic diabetic wound - A randomised trial. *Med J Malaysia.* 74, 418–424.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 372:n71.
- Pati, D.m & Lorusso, L. N. (2018). How to Write a Systematic Review of the Literature. *HERD.* 11(1), 15-30.
- Perren, S., Gatt, A., Papanas, N., & Formosa, C. (2018). Hyperbaric oxygen therapy in ischaemic foot ulcers in type 2 diabetes: a clinical trial. *Open Cardiovasc Med J.* 12, 80-85.
- Ramirez-Acuña, J. M., Cardenas-Cadena, S. A., Marquez-Salas, P. A., Garza-Veloz, I., Perez-Favila, A., Cid-Baez, M. A., et al. (2019). Diabetic foot ulcers: Current advances in antimicrobial therapies and emerging treatments. *Antibiotics.* 8(4). 193.
- Sahni, T., Shweta, G.m & Sapna, V. (2014). Hyperbaric oxygen therapy heals diabetic wounds. *Apollo Medicine.* 11(1), 27-31.
- Salama, S. E., Eldeeb, A. E., Elbarbary, A. H. ,&Adelghany, S. E. (2019). Adjuvant hyperbaric oxygen therapy enhances healing of nonischemic diabetic foot ulcers compared with standard wound care alone. *Int J Low Extrem Wounds.* 18(1), 75-80.
- Santema, K. T. B., Stoekenbroek, R. M., Koelemay, M. J. W., Reekers, J. A., Van Dortmont, L. M. C., Oomen, A., et al. (2018). Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMO2CLES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 41, 112-119.
- Schaper, N. C., Van Netten, J. J., Apelqvist, J., Bus, S. A., Hinchliffe, R. J., Lipsky, B. A., et al. (2020). Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 36(S1), e3266.
- Sharma, R., Sharma, S. K., Mudgal, S. K., Jelly, P., & Thakur, K. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Sci Rep.* 11(1), 2189.
- Stillwell, S., Fineout-Overholt, E., Melnyk, B. M., & Wiliamson, K. M. (2010). Evidence– based practice: step by step. *Am J Nurs;* 110(5), 41-47.
- Stoekenbroek, R. M., Santema, T. B., Legemate, D. A., Ubbink, D. T., van den Brink, A., & Koelemay, M. J. W. (2014). Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 47(6), 647-655.
- Tiaka, E. K., Papanas, N., Manolakis, A. C., & Maltezos, E. (2012). The role of hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot ulcers. *Angiology.* 4, 302– 314.
- Yazdanpanah, L. (2015). Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J. Diabetes.* 6, 37.
- Yazdanpanah, L., Nasiri, M., & Adarvishi S. (2015). Literature Review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes.* 6, 37–53.
- Zhang, Y., Cramb, S., McPhail, S. M., Pacella, R. E., Van Netten, J. J., Cheng, Q., et al. (2021). Factors associated with healing of diabetes-related foot ulcers: observations from a large prospective real-world cohort. *Diabetes Care.* 44(7), e143–e5.
- Zhao, D., Luo, S., Xu, W., Hu, J., Lin, S., & Wang, N. (2017). Efficacy and Safety of Hyperbaric Oxygen Therapy Used in Patients With Diabetic Foot: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Clinical Therapeutics.* 39(10), 2088-2094.e2.