

Efeitos benéficos tardios da oxigenoterapia hiperbárica nas úlceras crônicas dos membros inferiores dos diabéticos que não cicatrizaram com este tratamento

Delayed beneficial effects of hyperbaric oxygen therapy in chronic diabetic lower-extremity ulcers which were not cured with this adjunctive therapy

Albuquerque e Sousa J.G.*

Resumo

Objetivos: Análise retrospectiva, observacional, controlada, da evolução das úlceras crônicas dos diabéticos que não cicatrizaram com oxigenoterapia hiperbárica (OTHB) e das que não beneficiaram de OTHB.

Material e métodos: 66 doentes diabéticos, com úlceras crônicas, graus 2 a 4 de Wagner, repartidos por 2 grupos: não submetido a OTHB- 32 doentes; submetido a OTHB- 34 doentes; este último dividido em 2 subgrupos: melhorado com OTHB- 19 doentes; não melhorado com OTHB- 15 doentes.

OTHB: inalação diária de oxigênio puro a 2.5 atmosferas absolutas, durante 90 minutos consecutivos; média de 54 sessões/doente. "Follow-up" de 55 meses (média) para o grupo não tratado, e de 45 meses para o grupo tratado e respectivos subgrupos.

Resultados: Decréscimo das taxas de amputação (global) e aumento das taxas de cicatrização das lesões, estatisticamente significativos, no grupo submetido a OTHB (44.1% e 41.2%) e subgrupo melhorado com OTHB (31.6% e 57.9%), em comparação com as do grupo não submetido a OTHB (84.4% e 3.1%).

Decréscimo, não significativo, das taxas de amputação "major", no grupo submetido a OTHB (23.5%) e subgrupos, melhorado (21.1%) e não melhorado (26.7%), em comparação com a do grupo não submetido a OTHB (53.1%).

Aumento, não significativo, da taxa de cicatrização das lesões, no subgrupo não melhorado com OTHB (20%), comparada com a do grupo não submetido a OTHB (3.1%).

Conclusões: Constatou-se melhoria significativa do perfil evolutivo das úlceras que não cicatrizaram com OTHB (especialmente das que melhoraram), comparado com o das não sujeitas a OTHB, durante um "follow-up" médio de 4 anos.

Palavras-chave: hiperbárico, oxigênio, diabetes, úlceras.

Abstract

Objective: A retrospective non-randomized controlled clinical trial was undertaken. The objectives of this study were to calculate

and compare the healing rate and the amputation rate for diabetic patients with chronic lower-extremity ulcers not healed after hyperbaric oxygen therapy (HBOT), and for diabetic patients with chronic lower-limb ulcers not treated with HBOT.

Research design and methods: 66 diabetic patients with chronic lower-extremity ulcers, Wagner grades II-IV, not healed despite full standard treatment were included. 34 patients received HBOT (HBOT group). 15 did not improve (HBOT failure group) and 19 improved with this adjunctive therapy (HBOT improved group). 32 patients did not receive HBOT (control group).

HBOT consisted of pure oxygen inhalation, during 90 minutes, through a facial mask in a semi-closed circuit, inside a multi-place chamber pressurized with air at 2.5 absolute atmospheres, once a day, 5 days a week. Average of 54 individual HBOT sessions.

The study was carried out over a mean 55 month period for the control group, and over a mean 45 month period for the HBOT group, HBOT failure group and HBOT improved group. The patients were assessed for wound healing and need for amputation.

Results: The need for amputation was significantly less in the HBOT group (44.1%) and in the HBOT improved group (31.6%), when compared with that of the control group (84.4%). The mean healing rate of ulcers was significantly higher in the HBOT group (41.2%) and in the HBOT improved group (57.9%), when compared with that of the control group (3.1%). The mean rate of "major" amputation was less in the HBOT group (23.5%), and in the HBOT improved and failure groups (21.1% and 26.7%, respectively), when compared with that of the control group (53.1%). The mean healing rate of ulcers was higher, but not statistically significant, in the HBOT failure group (20%), when compared with that of the control group (3.1%).

Conclusions: The outcome of chronic diabetic lower-extremity ulcers non-healed after HBOT was significantly better, when compared with that of the non-HBOT treated diabetic lower-limb ulcers, over a mean follow-up period of about 4 years.

Key words: hyperbaric, oxygen, diabetes, ulcers.

* Especialista de Medicina Interna
Chefe do Serv. de Med. Int. e do Centro de Med. Hiperbárica do Hosp. da Marinha.

Recebido para publicação a 28.04.06
Aceite para publicação a 02.10.07

Introdução

O “pé diabético” é causado por uma neuro-vasculopatia periférica e caracteriza-se pela sua elevada predisposição para a ulceração, para a qual contribui, também, o aumento do stress biomecânico ao seu nível.¹⁻⁵

As úlceras dos membros inferiores dos diabéticos caracterizam-se pela sua elevada prevalência e resistência ao tratamento, e antecedem, em cerca de 85% dos casos, as amputações realizadas nestes doentes.⁶⁻⁸

As úlceras dos pés dos diabéticos, bem como as suas complicações (infecção, gangrena e isquemia), são as principais responsáveis pela hospitalização prolongada e pelas amputações a que estes doentes se submetem, contribuindo de forma muito significativa para o impacto negativo que esta síndrome metabólica tem, do ponto de vista social, económico e de saúde pública, sobre as comunidades.⁹⁻¹⁴

Estes dados justificam a procura de novas modalidades complementares de tratamento deste tipo de lesões, de entre as quais a oxigenoterapia hiperbárica (OTHB), que visem o aumento das suas taxas de cicatrização e a atenuação das taxas de amputação que se lhes associam.

OTHB. Mecanismos fisiológicos.

O aumento da quantidade de O₂ molecular dissolvido no plasma, das tensões arteriais deste gás e da sua transferência para os tecidos, proporcionado pela sua inalação, no estado puro, em ambiente hiperbárico, são os mecanismos fisiológicos que fundamentam o recurso à OTHB em determinadas situações patológicas que cursam com hipoxia ao nível dos tecidos, como no caso das úlceras dos pés diabéticos.¹⁵⁻²⁴

A maior disponibilidade local de oxigénio molecular ao nível das lesões hipóxicas, promove a sua cicatrização (aumento, quantitativo e qualitativo, do colagénio fibroblástico, depositado ao nível da matriz extracelular de tecido conjuntivo,^{25,26} estimulação da angiogénese local,^{27,28} e da reepitelização²⁹) e combate a infecção local (aumento da actividade fagocitária das bactérias³⁰ e da sua lise ao nível dos granulócitos polimorfonucleares neutrófilos,^{26,31} sinergismo em relação a certos antibióticos, efeito bacteriostático e bactericida, este último em anaeróbios estrictos³²⁻³⁴).

Para além disso, a OTHB, causa uma vasoconstrição hiperóxica, não hipoxemiante, selectiva, que ocorre predominantemente ao nível dos tecidos

sãos,³⁵⁻³⁷ com atenuação do edema³⁸ e redistribuição da volemia periférica a favor dos tecidos hipóxicos (efeito *Robin Hood*), reforçando os efeitos anti-isquémicos e anti-hipóxicos desta terapêutica.^{22,23}

Evidência clínica do valor da OTHB nas úlceras dos pés diabéticos.

Vários ensaios clínicos, uns retrospectivos e outros prospectivos, sugerem a utilidade do oxigénio hiperbárico (OHB) no tratamento complementar das úlceras crónicas que complicam os pés dos diabéticos (isquémicas ou não), contribuindo para o aumento das suas taxas de cicatrização e para a redução das amputações que se lhes associam.^{23,40-66}

Actualmente, as úlceras crónicas dos pés diabéticos, integram a listagem das indicações reconhecidas, por parte da comunidade científica, para a OTHB (Recomendações das 1^a e 7^a Conferências Europeias de Consensus sobre a Medicina Hiperbárica, realizadas em Lille, em 1994 e 2004, respectivamente,^{67,68} e do Júri da Conferência de *Consensus do European Committee on Hyperbaric Medicine (ECHM)*, sobre o valor do oxigénio hiperbárico no tratamento das lesões do pé em doentes diabéticos, realizada em Londres, em Dezembro de 1998³⁹).

De uma forma geral, a OTHB está recomendada no tratamento das úlceras que complicam os pés dos diabéticos, hipóxicas e em que a cirurgia de revascularização é inexequível, ou se revela ineficaz, constituindo uma indicação do tipo 2, nível B (recomendação suportada por nível de evidência 2, baseado em estudo duplamente oculto controlado, estudos randomizados mas com falhas metodológicas, estudos com pequenas amostras populacionais, ou um único ensaio clínico).^{31, 68}

Objectivos

Com base na experiência acumulada ao nível do Centro de Medicina Hiperbárica do Hospital da Marinha (CMH-HM), em Lisboa, entre 1990 e 2003, relativamente ao tratamento complementar deste tipo de lesões com OHB, decidimos proceder à avaliação dos seus efeitos, a médio e a longo prazo, sobre a história natural das lesões ulceradas crónicas ao nível das extremidades inferiores dos diabéticos, que não lograram a cicatrização no final desta terapêutica.

Material e métodos.

Crítérios de inclusão. Procedeu-se à análise dos ficheiros clínicos dos doentes diabéticos, que recorre-

ram à consulta do CMH-HM entre 1990 e 2003, com úlceras ao nível das extremidades inferiores, graus 2 a 4 de Wagner, com, pelo menos, um mês de evolução, após terem beneficiado da terapêutica protocolar, medicamentosa e/ou cirúrgica, revascularização arterial incluída (quando exequível).

As úlceras eram neuro-isquémicas e exibiam sinais clínicos de infecção.

Só foram considerados para análise, os doentes que não chegaram a fazer OTHB e aqueles que, tendo feito este tratamento, mantinham as lesões por cicatrizar no seu final.

População seleccionada. Foram, desta forma, seleccionados 96 doentes; destes, 41 não beneficiaram de OTHB, por abandono após a primeira consulta, ou recusa de tratamento, e 55 realizaram 20 ou mais sessões de OTHB, tendo, para o efeito, sido considerados como tratados. Foram as seguintes, as características clínicas e demográficas destes dois grupos de doentes:

- Grupo de doentes não tratados com OTHB (grupo de controlo): sexo feminino- 34.1%; sexo masculino- 65.9%; média etária- 64 anos (extremos de 28 a 89 anos); diabetes do tipo 1- 17.1%; diabetes do tipo 2- 82.9%; insulino-dependente- 46.3%; não insulino-dependente- 34.1%; não definida- 19.5%; anos de evolução da diabetes- média de 19 (extremos de 6 a 40 anos). Co-morbilidades associadas: incidência global- 77.4%; tabagismo- 64.3%; hipertensão arterial- 58.6%; dislipidemia- 37%; hiperuricemia- 27.3%. Distribuição das úlceras: grau 2- 9.8%; grau 3- 22%; grau 4- 68.3%. Tempo médio de evolução das lesões- 7 meses (extremos de 1 a 34 meses).

- Grupo de doentes tratados com OTHB: sexo feminino- 25.5%; sexo masculino- 74.5%; média etária- 61 anos (extremos de 31 a 88 anos); diabetes do tipo 1- 18.2%; diabetes do tipo 2- 81.8%; insulino-dependente- 61.8%; não insulino-dependente- 38.2%; anos de evolução da diabetes- média de 22 (extremos de 3 a 38 anos). Co-morbilidades associadas: incidência global- 80.6%; tabagismo- 70%; hipertensão arterial- 61.3%; dislipidemia- 35.5%; hiperuricemia- 19.4%. Distribuição das úlceras: grau 2- 14.5%; grau 3- 20%; grau 4- 65.5%. Tempo médio de evolução das lesões- 6 meses (extremos de 1 a 48 meses).

Protocolo terapêutico. A OTHB consistiu na inalação de oxigénio puro, durante 90 minutos consecutivos, por meio de máscara buco-nasal, no interior de uma câmara multilugar pressurizada com ar, à pressão

ambiente de duas atmosferas e meia, todos os dias úteis da semana, uma vez por dia.

A decisão de terminar a OTHB em doentes que ainda mantinham as lesões por cicatrizar, fundamentou-se na constatação da ausência de evolução favorável das referidas lesões, no decurso das 10 últimas sessões terapêuticas (15 dias de tratamento), realizadas após, pelo menos, 20 sessões de OTHB (equivalentes a 1 mês de tratamento prévio).

Os doentes que realizaram menos de 30 sessões de OTHB, fizeram-no por abandono do tratamento (decisão pessoal, ou do clínico assistente). Contudo, em virtude de terem beneficiado de 20 ou mais sessões de OTHB, foram considerados tratados, para efeitos do presente estudo.

Cada um dos doentes tratados com OTHB foi submetido, em média, a 54 sessões terapêuticas (mínimo de 20 e máximo de 151).

Protocolo de aferição da resposta clínica à OTHB.

Durante o período de tratamento com OTHB, os doentes foram submetidos a reavaliações clínicas periódicas (no final de cada série de 10 sessões terapêuticas), durante as quais foram apreciados o grau de edema, a área de superfície e a profundidade das úlceras, a quantidade de tecido de granulação e o grau de vascularização do seu leito, assim como a presença de infecção, de isquemia e de gangrena.

Com base nestes parâmetros, foram definidos os seguintes critérios de resposta clínica imediata à OTHB:

- Cura – cicatrização total da lesão ulcerada. Como já se disse, todos os doentes cujas lesões cicatrizaram no decurso da OTHB foram excluídos do presente estudo.

- Melhoria – persistência da úlcera no final do tratamento, mas redução da sua área de superfície, igual ou superior a 50% da que tinha no início da OTHB.

- Falência – persistência das úlceras com uma área de superfície, no final do tratamento, igual ou superior a metade da que tinham no início do mesmo. Amputação da extremidade inferior realizada ao fim de um número de sessões de OTHB igual ou superior a 20.

Foi considerada *major*, toda a amputação realizada acima do tornozelo.

Foi considerada *minor*, toda a amputação realizada abaixo do tornozelo (digital e transmetatarsica).

Reavaliação clínica. Só foi possível realizar consultas de reavaliação clínica (seguimento) em 78% (32/41) dos doentes não tratados, e em 61.8% (34/55) dos

doentes tratados, ou seja, em 68.75% (66/96) de todos os doentes seleccionados para este estudo.

Os 66 doentes submetidos a seguimento, foram repartidos pelo grupo de doentes não tratados, constituído por 32 doentes, e pelo grupo de doentes tratados com OHB, constituído por 34 doentes; este último foi, por sua vez, dividido pelos subgrupos de doentes que melhoraram e que não melhoraram com OTHB, constituído, cada um, por 19 e 15 doentes, respectivamente. As características clínicas e demográficas dos vários grupos (tratado e não tratado com OHB) e subgrupos (melhorado e não melhorado com OHB) de doentes abrangidos pelo *follow-up*, encontram-se ilustradas nos Quadros I e II.

Os 34 doentes incluídos no seguimento, previamente tratados com OHB, tinham sido submetidos, em média, a 47 sessões de OTHB/doente (extremos:20-105). Destes, os 19 doentes melhorados com OTHB, foram submetidos, em média, a 54 sessões terapêuticas/doente (extremos:20-105), e os 15 doentes que não melhoraram com OTHB, submeteram-se, em média, a 38.5 sessões terapêuticas/doente (extremos:20-84).

Nas consultas de seguimento procedeu-se ao registo dos casos que, entretanto, tinham evoluído para a cicatrização, dos que tinham necessitado de amputação, do tipo de amputação realizada (*major* ou *minor*), e dos que ainda mantinham as úlceras por cicatrizar.

Estes doentes foram reavaliados, em média, cerca de 50 meses (mínimo de 17 meses e máximo de 120 meses) após a primeira observação.

O tempo médio de seguimento foi de 55 meses (mínimo de 23 e máximo de 120 meses) para o grupo não tratado, e de 45 meses para o grupo tratado

QUADRO I

Características clínicas e demográficas da população incluída no “follow-up”, de acordo com a realização, ou não, de OTHB.

Doentes incluídos no “follow-up” N=66	Não tratado c/ OHB =32 (48.5%)		Tratado c/ OHB (mantém lesão) N=34 (51.5%)	
	N	%	N	%
Sexo^b (p=0.570)				
Feminino	9	28.1	7	20.6
Masculino	23	71.9	27	79.4
Idade (média±DP)^a (t=0.626, p=0.534)	65.5±13.3		63.5±12.7	
Factores de Risco^b (p=0.1.00)				
HTA (p=1.00)	17(29)	58.6	19(31)	61.3
Dislipidemia (p=1.00)	10(27)	37.0	11(31)	35.5
Tabagismo (p=0.781)	18(28)	64.3	21(30)	70.0
Hiperuricemia (p=0.524)	6(22)	27.3	6(31)	19.4
Diabetes (p=1.00)				
Tipo 1	5	15.6	5	14.7
Tipo 2	27	84.4	29	85.3
Insulino-dependente (p=0.097)	16	50.0	21	61.8
Não insulino-dependente	12	37.5	13	38.2
Tempo evolução diabetes (média±DP) ^c (t=1.080, p=0.285)	19.8±7.7		22.4±10.3	
Grau de Lesão (p=0.443)				
II	3	9.4	7	20.6
III	5	15.6	5	14.7
IV	24	75.0	22	64.7
Tempo de lesão (média±DP) ^d (t=0.502, p=0.618)	7.2±8.3		6.1±8.9	
Nº sessões de tratamento (média±DP)	NA		47.0±25.0	

^aDP= desvio padrão;
^bnúmero de doentes com determinado factor de risco (número total de doentes em análise);
^cN não tratados = 26 e N tratados = 32;
^dN não tratados = 31 e N tratados = 32

(mínimo de 17 e máximo de 108 meses) e respectivos subgrupos, melhorado (mínimo de 17 e máximo de 108 meses) e não melhorado com OTHB (mínimo de 22 e máximo de 108 meses).

Metodologia da análise estatística. Em geral, foi

QUADRO II

Características clínicas e demográficas da população incluída no “follow-up”, de acordo com a realização, ou não, de OTHB, e com o tipo de resposta clínica a esta terapêutica

Doentes incluídos no “follow-up” N=66	Não tratado c/ OHB N=32 (48.5%)		Tratado c/ OHB melhorado N=19 (29.0%)		Tratado c/ OHB não melhorado N=15 (22.5%)	
	N	%	N	%	N	%
Sexo (p=0.236)						
Feminino	9	28.1	2	10.5	5	33.3
Masculino	23	71.9	17	89.5	10	66.7
Idade (média±DP) ^a (Qui2=4.371, p=0.112)	65.5±13.3		60.4±11.5		67.5±13.3	
Factores de Risco ^b (p=0.172)	24(31)	77.4	15(16)	93.8	10(15)	66.7
HTA (p=0.667)	17(29)	58.6	11(16)	68.8	8(15)	53.3
Dislipidemia (p=0.452)	10(27)	37.0	4(16)	25.0	7(15)	46.7
Tabagismo (p=0.781)	18(28)	64.3	13(16)	81.3	8(14)	57.1
Hiperuricemia (p=0.792)	6(22)	27.3	3(16)	18.8	3(15)	20.0
Diabetes (p=1.00)						
Tipo 1	5	15.6	4	21.1	1	6.7
Tipo 2	27	84.4	15	78.9	14	93.3
Insulino-dependente (p=0.239)	16	50.0	13	68.4	8	53.3
Não insulino-dependente	12	37.5	6	31.6	7	46.7
Tempo evolução diabetes (média±DP) (Qui2=2.311, p=0.315) ^c	19.8±7.7		24.1±9.4		20.5±11.4	
Grau de Lesão (p=0.487)						
II	3	9.4	3	15.8	4	26.7
III	5	15.6	4	21.1	1	6.7
IV	24	75.0	12	63.2	10	66.7
Tempo de lesão (média±DP) ^d (Qui2=2.589, p=0.274)	7.2±8.3		3.2±1.6		9.4±12.2	
Nº sessões de tratamento (média±DP) (Qui2=2.899, p=0.089)	NA		54.0±26.0		39.0±22.0	
^a DP= desvio padrão; ^b número de doentes com determinado factor de risco (número total de doentes em análise); ^c N não tratados = 26, N tratados melhorados = 17 e N tratados mantêm = 15; ^d N não tratados = 31, N tratados melhorados = 17 e N tratados mantêm = 15						

efectuada uma análise descritiva de todas as variáveis, sendo avaliada a frequência absoluta e relativa para variáveis categoriais e a média, a mediana, o desvio-padrão, os máximos e os mínimos para as variáveis contínuas.

Foram efectuadas comparações bivariadas utilizando o teste t de Student para amostras independentes (ou o correspondente não paramétrico, teste de Mann-Whitney), para comparação de médias entre dois grupos, e a análise da variância ANOVA (ou o



Casos clínicos seleccionados – Doente com úlcera crónica, grau 4 de Wagner, que persistia ao fim de 80 sessões de OTHB, com cicatrização durante o período de “follow-up”.

FIG. 1



Casos clínicos seleccionados – Doente com úlcera crónica, grau IV de Wagner, que persistia ao fim de 100 sessões de OTHB, que cicatrizou durante o “follow-up”.

FIG. 2

teste de Kruskal-Wallis, sempre que não se verificou a normalidade da distribuição), para comparação de médias entre os vários grupos.

A comparação, entre proporções, foi efectuada utilizando os Intervalos de Confiança a 95% (IC 95%).

Todos os testes foram efectuados, considerando um nível de significância de 95%.

Resultados

Dados clínico-demográficos. Não se registou qualquer diferença estatisticamente significativa, relativamente à distribuição por sexos ($p=0.570$), às médias etárias ($t=0.626$, $p=0.534$), ao tipo de diabetes ($p=1.00$), ao seu grau de insulino-dependência ($p=0.097$), ao tempo de evolução da diabetes ($t=1.080$, $p=0.285$), à incidência do tabagismo ($p=0.781$), da hipertensão arterial ($p=1.00$), da dislipidemia ($p=1.00$), da hiperuricemia ($p=0.524$), à incidência global das co-morbilidades atrás discriminadas ($p=1.00$), à inci-

dência e distribuição das lesões por graus da classificação de Wagner ($p=0.443$), ao tempo de lesão à data da primeira consulta ($t=0.502$, $p=0.618$), entre os grupos constituídos pelos doentes não tratados e previamente tratados com OTHB incluídos no seguimento.

Também não se registou qualquer diferença estatisticamente significativa, relativamente à distribuição por sexos ($p=0.236$), às médias etárias ($Qui^2=4.371$, $p=0.112$), ao tipo de diabetes ($p=0.507$), ao seu grau de insulino-dependência ($p=0.239$), ao tempo de evolução da diabetes ($Qui^2=2.311$, $p=0.315$), à incidência do tabagismo ($p=0.335$), da hipertensão arterial ($p=0.667$), da dislipidemia ($p=0.452$), da hiperuricemia ($p=0.792$), à incidência global das co-morbilidades atrás discriminadas ($p=0.172$), à incidência e distribuição das lesões por graus da classificação de Wagner ($p=0.487$), ao tempo de evolução da lesão à data da primeira consulta ($Qui^2=2.589$, $p=0.274$), entre o grupo de doentes não tratados e os subgrupos

QUADRO III

OTHB nas úlceras crônicas diabéticas que não cicatrizaram com esta terapêutica. Resultados clínicos “tardios” de acordo com a realização, ou não, de OTHB

Doentes incluídos no “follow-up” N=66	Não tratado c/ OHB N=32 (48.5%)		Tratado c/ OHB (mantém lesão) N=34 (51.5%)	
	N	%	N	%
Nº sessões de tratamento (média±DP)	NA		54.5±30.7	
Cicatrizado* (3.1%, IC 95%, 1.1-16.1% VS 41.2%, IC 95%, 26.2-58.2%)	1	3.1	14	41.2
Persistência de lesão	4	12.5	5	14.7
Amputação* (84.4%, IC 95%, 68.4-93.4% VS 44.1%, IC 95%, 29.1-60.1%)	27	84.4	15	44.1
Amputação minor (31.3%, IC 95%, 18.3-48.3% VS 20.6%, IC 95%, 10.6-36.6%)	10	31.3	7	20.6
Amputação major (53.1%, IC 95%, 33.1-69.1% VS 23.5%, IC 95%, 12.5-39.5%)	17	53.1	8	23.5

^aDP= desvio padrão
^bnúmero de doentes com determinado factor de risco (número total de doentes em análise)
^cN não tratados = 26 e N tratados = 32
^dN não tratados = 31 e N tratados = 32
^ediferença estatisticamente significativa entre os doentes não tratados e tratados.

de 41.2% (14 doentes) e de 14.7% (5 doentes), respectivamente; a taxa global de amputações, registada nestes doentes, foi de 44.1% (15 doentes), com 20.6% de amputações *minor* (7 doentes) e 23.5% de amputações *major* (8 doentes).

Os doentes do subgrupo melhorado no final da OTHB, tinham no *follow-up*, taxas de cicatrização e de persistência das lesões tróficas ulceradas, de 57.9% (11 doentes) e de 10.5% (2 doentes), respectivamente. A taxa global de amputações foi de 31.6% (6 doentes), com 10.5% de amputações *minor* (2 doentes) e 21.1% de amputações *major* (4 doentes).

Os doentes do subgrupo não melhorado com OHB, evidenciaram taxas de cicatrização e de persistência das lesões tróficas ulceradas, de 20% (3 doentes) cada. A taxa global de amputações foi de 60% (9 doentes), com 33.3%

de amputações *minor* (5 doentes) e 26.7% de amputações *major* (4 doentes).

Os doentes do grupo de controlo (não tratados com OHB) evidenciaram taxas de cicatrização e de persistência das lesões tróficas ulceradas, de 3.1% (1 doentes) e de 12.5% (4 doentes), respectivamente. A taxa global de amputações foi de 84,4% (15 doentes), com 31.3% de amputações *minor* (10 doentes) e 53.1% de amputações *major* (17 doentes), neste grupo de doentes.

Os doentes tratados com OHB, que mantinham as lesões ulceradas no final do tratamento, no *follow-up* tinham uma percentagem de curas significativamente superior à dos doentes com úlceras nas suas extremidades que não beneficiaram de oxigenoterapia hiperbárica (41.2%, IC 95%, entre 26.2% e 58.2%, vs 3.1%, IC 95%, entre 1.1% e 16.1%).

A taxa global de amputações foi significativamente menor no grupo de doentes tratados com OHB do que

de doentes que melhoraram e que não melhoraram sob OTHB, englobados pelo *follow-up*.

Número de tratamentos/doente. De igual forma, não se registaram diferenças estatisticamente significativas, relativamente ao número médio de sessões individuais de OTHB, entre os dois subgrupos de doentes previamente tratados com OHB (melhorados e não melhorados), incluídos no *follow-up* (Qui²=2.899, p=0.089).

Follow-up. Não se registaram diferenças estatisticamente significativas, relativamente ao tempo de *follow-up*, entre o grupo tratado e o não tratado (t=1.647, p=0.104), nem entre este último e os subgrupos de doentes tratados, melhorados e não melhorados (Qui²=4.169, p=0.124).

Resultados clínicos “tardios” (Quadros III e IV). O grupo de 34 doentes previamente tratados com OHB, revelou, na consulta de *follow-up* taxas de cicatrização e de persistência das lesões tróficas ulceradas,

QUADRO IV

OTHB nas úlceras crônicas diabéticas que não cicatrizaram com esta terapêutica. Resultados clínicos “tardios” de acordo com a realização, ou não, de OTHB, e com o tipo de resposta clínica a esta terapêutica

Doentes incluídos no “follow-up” N=66	Não tratado c/ OHB N=32 (48.5%)		Tratado c/ OHB melhorado N=19 (29.0%)		Tratado c/ OHB não melhorado N=15 (22.5%)	
	N	%	N	%	N	%
Nº sessões de tratamento (média±DP) (Qui2=1.941, p=0.164)	NA		59.9±30.4		50.3±30.6	
Cicatrizado* (3.1%, IC 95%, 1.1-16.1% VS 57.9%, IC 95%, 35.9-76.9% VS 20%, IC 95%, 7.0-45.0%)	1	3.1	11	57.9	3	20.0
Persistência lesão	4	12.5	2	10.5	3	20.0
Amputação* (84.4%, IC 95%, 68.4-93.4% VS 31.6%, IC 95%, 15.6-53.6% VS 60%, IC 95%, 36.0-80.0%)	27	84.4	6	31.6	9	60.0
Amputação menor (31.3%, IC 95%, 18.3-48.3% VS 10.5%, IC 95%, 3.5-31.5% VS 33.3%, IC 95%, 15.3-58.3%)	10	31.3	2	10.5	5	33.3
Amputação maior (53.1%, IC 95%, 33.1-69.1% VS 21.1%, IC 95%, 8.1-43.1% VS 26.7%, IC 95%, 10.7-51.7%)	17	53.1	4	21.1	4	26.7

^aDP= desvio padrão
^bnúmero de doentes com determinado factor de risco (número total de doentes em análise)
^cN não tratados = 26, N tratados melhorados = 17 e N tratados mantêm = 15
^dN não tratados = 31, N tratados melhorados = 17 e N tratados mantêm = 15
^ediferença estatisticamente significativa entre os doentes não tratados com OHB e os doentes tratados com OHB - melhorados

no grupo de controlo (44.1%, IC 95%, entre 29.1% e 60.1%, vs 84.4%, IC 95%, entre 68.4% e 93.4%).

Não se registaram diferenças estatisticamente significativas, relativamente às taxas de amputações *menor* e *major* registadas nestes dois grupos de doentes.

O subgrupo de doentes melhorados com OHB, no *follow-up*, tinha uma percentagem de curas significativamente superior à do grupo de controlo (57.9%, IC 95% entre 35.9% e 76.9% vs 3.1%, IC 95%, entre 1.1% e 16.1%), e superior, embora destituída de significado estatístico, à do subgrupo de doentes não melhorados com OHB (57.9%, IC 95% entre 35.9% e 76.9% vs 20%, IC 95% entre 7% e 45%).

O subgrupo de doentes que não melhorou com OTHB tinha, à data do seguimento, uma percentagem de curas superior à do grupo controlo, embora não

estatisticamente significativa (20%, IC 95% entre 7% e 45% vs 3.1%, IC 95%, entre 1.1% e 16.1%).

O subgrupo de doentes que melhorou com OTHB, no seguimento tinha uma percentagem global de amputações significativamente menor do que a do grupo de controlo (31.6%, IC 95%, entre 15.6% e 53.6% vs 84.4%, IC 95%, entre 68.4% e 93.4%), e inferior, embora destituída de significado estatístico, à do subgrupo de doentes não melhorados com OTHB (31.6%, IC 95%, entre 15.6% e 53.6% vs 60%, IC 95% entre 36% e 80%).

O subgrupo de doentes que não melhorou com OTHB tinha, à data do seguimento, uma percentagem global de amputações inferior, embora não estatisticamente significativa, à do grupo controlo (60%, IC 95% entre 36% e 80% vs 84.4%, IC 95%, entre 68.4% e 93.4%).

O subgrupo de doentes que melhorou com OTHB, no seguimento tinha uma percentagem de amputações *minor* menor, embora destituída de significado estatístico, do que a do grupo de controlo (10.5%, IC 95%, entre 3.5% e 31.5% vs 31.3%, IC 95%, entre 18.3% e 48.3%), e do que a do subgrupo de doentes não melhorados com OTHB (10.5%, IC 95%, entre 3.5% e 31.5% vs 33.3%, IC 95% entre 15.3% e 58.3%).

A percentagem de amputações *minor*, registada no seguimento dos doentes do subgrupo que não melhorou com OTHB foi muito próxima da dos do grupo de controlo (33.3% vs 31.3%).

O subgrupo de doentes que melhorou com OTHB, no seguimento tinha uma percentagem de amputações *major* inferior (menos de metade), embora destituída de significado estatístico, do que a do grupo de controlo (21.1%, IC 95%, entre 8.1% e 43.1% vs 53.1%, IC 95%, entre 33.1% e 69.1%), e ligeiramente inferior à do subgrupo de doentes não melhorados com OTHB (21.1%, IC 95%, entre 8.1% e 43.1% vs 26.7%, IC 95%, entre 10.7% e 51.7%).

A percentagem de amputações *major* registada no subgrupo de doentes que não melhorou com OTHB, foi inferior (cerca de metade), embora não estatisticamente significativa, à do grupo de controlo (26.7%, IC 95%, entre 10.7% e 51.7% vs 53.1%, IC 95%, entre 33.1% e 69.1%).

Embora destituído de significado estatístico, constatou-se um incremento do período de tempo, que decorreu entre a 1ª consulta e a amputação, de 4.6 meses nos doentes não tratados com OHB, para 10.09 meses nos tratados (IC 95%, entre 2.80 e 6.50% vs IC 95%, entre 2.09 e 33.09%).

Este incremento foi exclusivamente registado nos doentes que melhoraram em resposta à OTHB. Neste grupo de doentes, o intervalo de tempo compreendido entre a 1ª consulta e a realização do sacrifício cirúrgico, foi, em média, de 17.71 meses, em contraste com os 4.60 meses registados no grupo de doentes não tratados (IC 95%, entre 3.71 e 54.71% vs IC 95%, entre 2.80 e 6.50%), e com os 4.16 meses obtidos no subgrupo de doentes que não melhoraram em resposta à OTHB (IC 95%, entre 3.71 e 54.71% vs IC 95%, entre 1.76 e 7.16%).

Discussão

Os doentes diabéticos que beneficiaram de OTHB, embora mantivessem as lesões por cicatrizar no final desta terapêutica, evidenciaram, no seguimento, um

aumento significativo (de mais de 13 vezes) da taxa de cicatrização das referidas lesões e uma redução, igualmente significativa (para cerca de metade), da taxa global de amputações das suas extremidades inferiores, em comparação com as de um grupo de doentes diabéticos, de semelhantes características, que não beneficiou de tratamentos com OHB.

Os efeitos benéficos “tardios” da OTHB, foram particularmente notórios no grupo de doentes cujas lesões ulceradas melhoraram em resposta a este tratamento, tendo-se registado, no seu seguimento, um acréscimo estatisticamente significativo (de quase 20 vezes) da taxa de cicatrização das úlceras, assim como uma redução, também significativa sob o ponto de vista estatístico (para pouco mais do que um terço), da taxa global de amputações das extremidades inferiores, em comparação com as taxas de cicatrização e de amputação obtidas no grupo de doentes não tratados com OHB.

Mesmo no grupo de doentes não melhorados com OTHB, foi possível registar, no seu seguimento, um aumento, de mais de seis vezes, da taxa de cicatrização das suas úlceras, e um decréscimo da taxa global de amputações para pouco menos do que três quartos, e da taxa de amputações *major* para cerca de metade das registadas no grupo de controlo, muito embora a análise estatística de tais resultados não tivesse revelado diferenças significativas.

Embora as diferenças entre os resultados obtidos no *follow-up* dos dois subgrupos, de doentes tratados com OHB não fossem estatisticamente significativas, registou-se, no grupo melhorado com OHB, um aumento, de quase três vezes, da taxa de cicatrização das lesões, e uma redução, para cerca de metade, da taxa global de amputações, em relação às do grupo não melhorado com OHB.

Relativamente às taxas de amputação *minor* e *major*, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de doentes tratados e o grupo de controlo, nem entre este e os dois subgrupos de doentes tratados, nem entre estes dois últimos.

Contudo, constatou-se, no seguimento do grupo de doentes tratados com OHB, uma redução das taxas de amputação *minor* e *major*, para cerca de dois terços e para cerca de pouco menos de metade, relativamente às taxas obtidas no seguimento do grupo de controlo.

De igual forma, o *follow-up* do subgrupo melhorado com OHB, revelou uma redução, para cerca de um

terço, da taxa de amputação *minor*, em comparação com as taxas obtidas no *follow-up* do grupo de controlo e do subgrupo que não melhorou com OHB.

É, também, de realçar a redução, para cerca de metade, das taxas de amputação *major*, registadas no *follow-up* dos dois subgrupos, de doentes tratados com OHB, em comparação com a taxa do grupo de controlo, assim como a dilatação, nos doentes tratados com OHB (embora obtida exclusivamente à custa dos doentes que melhoraram em resposta à OTHB), para o dobro, do período de tempo compreendido entre a 1ª consulta e a realização de amputação.

Conclusões

Em resumo, o presente estudo revelou o aumento, em cerca de treze vezes mais, das taxas de cicatrização e a preservação, a longo prazo, da integridade dos membros inferiores dos diabéticos com úlceras crónicas que não tinham cicatrizado com OTHB, em cerca de metade dos que dela beneficiaram, e proporcionou, nestes doentes, uma redução, também para cerca de metade, da taxa de amputações *major*.

Estes resultados sugerem que os efeitos anti-hipóxicos e pró-cicatrizantes da oxigenoterapia hiperbárica se perpetuam após a sua cessação, contribuindo para o ulterior aumento das taxas de cicatrização, das lesões ulceradas que persistiam no final deste tipo de tratamento, para a mais eficaz prevenção da sua recorrência, e para a redução das taxas dos sacrifícios cirúrgicos tardios que se lhes associam.

Constatou-se, também, haver um paralelismo entre o tipo de resposta clínica da lesão à OTHB e a sua evolução após cessação desta terapêutica, sendo, por isso, possível antever uma evolução tardia da úlcera tanto mais favorável, quanto melhor o resultado terapêutico obtido no final deste tipo de tratamento.

O presente estudo sugere a utilidade, a médio e a longo prazo, da inalação de oxigénio puro em meio hiperbárico, como forma complementar do tratamento das úlceras das extremidades inferiores dos doentes diabéticos, graus 2 a 4 de Wagner, com mais de um mês de evolução após a instituição da terapêutica protocolar e que não lograram cicatrizar em resposta à OTHB. ■

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (1): S3-S36.
2. American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in People with Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3333-3341.

3. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot. Amsterdam, International Working Group on the Diabetic Foot 1999.
4. Frykberg RG, Armstrong DG, Giurini J et al. Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. *American College of Foot and Ankle Surgeons. J Foot Ankle Surg* 2000; 39(5): S1-S60.
5. Frykberg R. Diabetic Foot Ulcers: Pathogenesis and Management. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1655-1662.
6. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990;13: 513-521.
7. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston Massachusetts. *Diabetes Care* 1990; 22: 1354-1360.
8. Ortegon MM, Redekop WK, Niessen LW. Cost-Effectiveness of Prevention and Treatment of the Diabetic Foot. *Diabetes Care* 2004; 27: 901-907.
9. Rayman G, Krishnan STM, Baker NR, Wareham AM, Rayman A. Are We Underestimating Diabetes-Related Lower-Extremity Amputation Rates? *Diabetes Care* 2004;27: 1892-1896.
10. Bloomgarden Z. The Diabetic Foot. American Diabetes Association 60th Scientific Sessions, 2000. *Diabetes Care* 2001; 24: 946-951.
11. Thomas PK. Diabetic peripheral neuropathies: their cost to patient and society and the value of knowledge of risk factor for development of interventions. *Eur Neurol* 1999; 41: 35-43.
12. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In: National Diabetes Data Group (US). *Diabetes in America*. 2d ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH 1995; n° 95:1468.
13. Boulton AJ. The diabetic foot: a global view. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16(1): S2-S5.
14. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: current concepts. *J Foot Ankle Surg* 1998; 37: 440-446.
15. http://www.ohb-rio.med.br/bases_cientificas.html.
16. Mathieu D, Poisot D, Wattel F. Oxygénothérapie hyperbare en réanimation. *Soins Intensiv Méd Urg* 1986 ; 2 (2):71-83.
17. Philip Foster. La plongée sous-marine à l'air. L'adaptation de l'organisme et ses limites. Grenoble : Presses Universitaires de Grenoble 1993 : 28-44.
18. Barthélémy L., Michaud A. Transport de l'oxygène sous forme physique dissoute en condition normoxique et hyperoxique. In *Le transport de l'oxygène*. Paris : Expansion Scientifique Française 1977: 109-139.
19. Basset B, Bennett P. Physical and physiological bases of hyperbaric therapy. In Davis J, Hunt T. eds. *Hyperbaric oxygen therapy*. Bethesda: Undersea Medical Society 1977: 11-24.
20. Mac Donald A. Hydrostatic pressure physiology. In Bennett and Elliot's *physiology and medicine of diving* (3rd ed). London: Baillière Tindal 1982: 157-188.
21. Sheffield PJ. Measuring tissue oxygen tension: a review. *Undersea Hyper Med* 1998; 25: 179-188.
22. Albuquerque e Sousa JG. Inalação de Oxigénio em Meio Hiperbárico: Fundamentos da sua utilização no tratamento do pé diabético. *RPCCTV* 2002; 9(22): 35-43.
23. Albuquerque e Sousa JG. Oxigénio Hiperbárico no Tratamento das Úlceras Crónicas dos Pés dos Diabéticos: um estudo clínico retrospectivo. *RPCCTV* 2002; 9(2): 105-116.
24. Peirce EC. In Charle C, Thomas CO eds. *Extracorporeal circulation for open heart surgery*. Springfield II. 1969: 83-84.
25. Zamboni W A. Applications of hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery. In Oriani G, Marroni A, Wattel F eds. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Milano: Springer- Verlag Italia 1996: 443-483.
26. Niinikoski J, Hunt TK. Oxygen and healing wounds: tissue-bone repair enhancement. In Oriani G, Marroni A, Wattel F eds. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Milano: Springer- Verlag Italia 1996: 485-507.
27. Sheilkh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in wound model. *Arch Surg* 2000; 135: 1293-1297.

28. Quah C, Rollins M, Hunt TK. Is oxygen therapy useful therapy for chronic wounds in diabetes: the basics. In Wattel FE, Mathieu D eds. ECHM Consensus Conference on Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Foot Lesions in Diabetic Patients. London: Glaxo-Wellcome 1998: 109-123.
29. Winter GD, Perrins DJD. Effects of hyperbaric oxygen treatment on epidermal regeneration. In Wada J, Iwa T eds. Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine. London: Baillière Tindal and Cassell 1970: 363-368.
30. Hunt TK, Pai MP. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg. Gynecol. Obstet* 1972; 135: 561-567.
31. Bakker DJ, Niinikoski J. Chronic hyperbaric oxygen therapy indications-final report. In Oriani G, Marroni A, Wattel F eds. Handbook on Hyperbaric Medicine. Milano: Springer-Verlag Italia 1996: 110-124.
32. Thom SR. A role for hyperbaric oxygen in clostridial myonecrosis (editorial). *Clin Infect Dis* 1993; 17 (2): 238.
33. Hill GB, Osterhout S. Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species, I, in-vitro studies. *J Infect Dis* 1972; 125 (1): 17-25.
34. Hill GB, Osterhout S. Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species, II, in-vivo studies. *J Infect Dis* 1972; 125 (1): 26-35.
35. Bird AD, Tefler ABM. Effects of hyperbaric oxygen on limb circulation. *Lancet* 1965; 1: 355.
36. Stalcup SA, Turino GM, Mellins RB. Endothelial cell function in altered oxygen environments. In Nossel HL. Ed. Pathobiology of the endothelial cell. New York: Academic Press Inc 1982: 471-485.
37. Sullivan SM, Johnson PC. Effect of oxygen on blood flow autoregulation in cat sartorius muscle. *Am J Physiol* 1981; 24: H807-H815.
38. Nylander G, Nordstrom H, Eriksson E. Effects of hyperbaric oxygen on oedema formation after a scald burn. *Burn Incl Therm Inj* 1984; 10: 193-196.
39. Wattel F, Mathieu D eds. Fourth ECHM Consensus Conference on Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Foot Lesions in Diabetic Patients. London: Glaxo-Wellcome-France 1998: 99-107.
40. Kessler L, Ortéga F, Passemard R, Stephan D, Pinget M, Schneider F. Hyperbaric Oxygenation Accelerates the Healing Rate of Nonischemic Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care* 2003; 26: 2378-2382.
41. Faglia E, Favales F, Aldeghi A et al. Change in major amputation rate in a center dedicated to diabetic foot care during the 1980s: prognostic determinants for major amputation. *J Diabetes Complications* 1998; 12: 96-102.
42. Faglia E, Favales F, Morabito A. New ulceration, new major amputation, and survival rates in diabetic subjects hospitalized for foot ulceration from 1990 to 1993: a 6.5 Year follow-up. *Diabetes Care* 2001; 24: 78-83.
43. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992; 38(3): 112-114, 111.
44. Davis JC. The use of adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg* 1987; 4: 429-437.
45. Faglia E, Favales F, Aldeghi A et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcers. A randomized study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1338-1343.
46. Wattel FE, Mathieu D, Coget JM, Billard V. Hyperbaric oxygen therapy in chronic vascular wound management. *Angiology* 1990; 41: 59-65.
47. Wattel FE, Mathieu D, Fossati P. Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot lesions. Search for healing predictive factors. *J Hyperbaric Med* 1991; 4: 263-268.
48. Hart GB, Strauss MD. Response of ischemic ulcerative conditions to OHB. In Smith G ed. Proceedings of the Sixth International Congress on Hyperbaric Medicine. Aberdeen: Aberdeen University Press 1979: 312-314.
49. Matos LA. Preliminary report of the use of hyperbarics as adjunctive therapy in diabetics with chronic non-healing wounds. *HBO Review* 1983; 4: 88-89.
50. Pedesini G, Oriani G, Barnini C et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic vasculopathies. In Desola Ala ed. Proceedings of the IX Congress of the European Undersea Biomedical Society. Barcelona: EUBS 1984: 207-212.
51. Perrins JD, Barr PC. Hyperbaric oxygenation and wound healing. In Schmutz J. ed. Proceedings of the First Swiss Symposium on Hyperbaric Medicine. Basel: Foundation for Hyperbaric Medicine 1986: 132-148.
52. Cianci P, Petrone G, Green B. Adjunctive hyperbaric oxygen in the salvage of the diabetic foot. *Undersea Biomed Res* 1991; 18 (Suppl):S108.
53. Weisz G, Ramon V, Melamed Y. Treatment of the diabetic foot by hyperbaric oxygen. *Harefuah* 1993; 124: 678-681.
54. Stone JA, Scott RG, Brill LR et al. The role of hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot wounds. In *Diabetes Abstr Book. 55th Ann Meeting.* 1995; 71 A:44.
55. Stone JA, Scott RG. The role of hyperbaric oxygen and platelet derived growth factors in the treatment of the diabetic foot. *Undersea Biomed Res* 1995; 2:78 (abstr).
56. Ciaravino ME, Friedell ML, Kammerlocher TC. Is hyperbaric oxygen a useful adjunct in the management of problem lower extremity wounds? *Ann Vasc Surg* 1996; 10: 558-562.
57. Lee, Chen Cr, Chan YS, Yen Cr, Chao EK, Veng SW. Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot infection. *Changeng Yi XueZaZhi* 1997; 20:17-22.
58. Baroni G, Porra L, Faglia E et al. Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. *Diabetes Care* 1987; 10:81-86.
59. Faglia E, Baroni GC, Favales F, Ballerio G. Traitement de la gangrene diabétique par l'oxygène hyperbare (Treatment of diabetic gangrene by hyperbaric oxygen therapy). *Journ Annu Diabetol Hôtel Dieu* 1987; 209-216.
60. Oriani G, Meazza D, Favales F, Pizzi GL, Aldeghi A, Faglia E. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic gangrene. *J Hyperbaric Medicine* 1990; 5: 171-175.
61. Oriani G, Sacchi C, Meazza D et al. Oxygen therapy and diabetic gangrene: a review of 10 years experience. In Schmutz J, Wendling J. eds. Proceedings of the Joint Meeting on Diving and Hyperbaric Medicine. Basel: Foundation of Hyperbaric Medicine 1992: 178-181.
62. Zamboni WA, Wong Hp, Stephenson LL, Pteifer MA. Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. *Undersea Hyperb Med* 1997; 24: 175-179.
63. Barr PO, Perrins DJD. Prolonged use of hyperbaric oxygen in indolent ulcers of leg. In. Proceedings of the VIII International Congress on Hyperbaric Medicine. Best Publishing Company 1987: 217-221.
64. Cianci P, Hunt TK. Adjunctive hyperbaric oxygen-therapy in treatment of diabetic foot wounds. In Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH. Eds. *The Diabetic Foot.* Mosby Year Book 1993: 305-319.
65. Faglia E, Oriani G. Efficacité clinique de l'OHB sur les lésions des pieds chez les diabétiques. In Wattel F, Mathieu D. eds. Proceedings of the 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Lille: CRAM Nord-Pas de Calais 1994: 190-195.
66. Albuquerque e Sousa JG. Avaliação a Longo Termo das Úlceras Diabéticas dos Membros Inferiores não Cicatrizadas, após Oxigenoterapia Hiperbárica. *RPCCTV* 2005; XII(4): 227-237.
67. Wattel F, Mathieu D eds. Proceedings of the 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Lille: CRAM Nord-Picardie, ISBN 3-908229-03-0 1994: 499.
68. Wattel F. Current justified indications for HBO (2.1). In Daniel Mathieu ed. Handbook on Hyperbaric Medicine. Dordrecht (The Netherlands): Springer 2006: 6-7.