

Oxigenoterapia hiperbárica

Nº292

Outubro/2018



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar- ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabe à Secretaria-Executiva –exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA.....	5
2.1.	TRATAMENTO RECOMENDADO	8
3.	A TECNOLOGIA	12
4.	BUSCA E ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	13
5.	ASPECTOS ECONÔMICOS – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	31
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
7.	RECOMENDAÇÕES DA CONITEC	40
8.	CONSULTA PÚBLICA	41
A.	CONTRIBUIÇÕES – FORMULÁRIO EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	41
B.	CONTRIBUIÇÕES – FORMULÁRIO TÉCNICO-CIENTÍFICO.....	45
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	50
10.	REFERÊNCIAS	51
	APÊNDICE 1 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS NO PARECER.....	54
	APÊNDICE 2 – RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO DE KRANKE ET AL.	65



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Oxigenoterapia hiperbárica

Indicações: Como tratamento adjuvante de pacientes diabéticos com ulcerações infectadas profundas da extremidade inferior comprometendo ossos ou tendões em casos selecionados.

Demandante: Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica (SBMH).

Contexto: As ulcerações diabéticas são soluções de continuidade da pele com perda do epitélio e que podem se estender à derme ou a camadas mais profundas, comprometendo inclusive ossos e músculos. Essas lesões são complicações do pé diabético que se caracteriza pelo comprometimento de fibras nervosas sensoriais, motoras e autonômicas, com problemas nas articulações, pele, propriocepção e marcha; doença vascular periférica e problemas ortopédicos. As úlceras podem ser agrupadas em neuropáticas, isquêmicas ou neuro-isquêmicas. Em função do comprometimento dos mecanismos fisiológicos envolvidos na cicatrização, há uma tendência que ocorra a cronificação das úlceras, com infecção e envolvimento funcional de estruturas musculares, ósseas e tendões, o que caracteriza a história natural da doença. Em função dessa piora gradual no quadro clínico, uma das intervenções médicas que se fazem necessárias são as amputações totais ou de partes dos membros nos quais se desenvolvem essas lesões. O Sistema Único de Saúde oferta tratamento integral ao indivíduo com pé diabético. O tratamento visa à estabilização dos principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de complicações decorrentes da diabetes. No que se refere especificamente ao pé diabético são providenciadas medidas no sentido de tratar a doença de base (diabetes) e estabilizar ou corrigir quando possível os quadros de neuropatia e doença vascular periférica, as alterações cutâneas, as deformidades e a dor neuropática. Para o tratamento das úlceras se preconizam as terapias tópicas; a troca periódica de curativos; a limpeza das feridas; o desbridamento e o tratamento de infecções bacterianas e fúngicas. Outros procedimentos estão disponíveis para o tratamento dessas úlceras, como a oxigenoterapia hiperbárica. A oxigenoterapia hiperbárica (OH) é um procedimento médico, não-experimental, que se caracteriza pela inalação de oxigênio puro em ambiente com pressão maior que a atmosférica (2,5 a 2,8 atmosferas). Por meio desse parecer objetiva-se avaliar a eficácia e segurança da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de ulcerações infectadas profundas da extremidade inferior comprometendo ossos ou tendões em indivíduos diabéticos.

Pergunta: “A oxigenoterapia hiperbárica como adjuvante em associação ao cuidado convencional é eficaz e segura no tratamento de ulcerações crônicas graves da extremidade inferior em diabéticos e que não resolvem após tratamento padrão?”

Evidências científicas: Foi conduzida uma busca estruturada nas bases MEDLINE via Pubmed, Cochrane, TRIPDATABASE, Clinical Trials e LILACS entre dezembro de 2016 e janeiro de 2017. Foram selecionados 19 documentos para serem incluídos no parecer, 5 revisões sistemáticas, 10 estudos clínicos controlados randomizados e 4 *guidelines*. Os estudos avaliados são de moderada a baixa qualidade metodológica e heterogêneos do ponto de vista dos pacientes incluídos, forma como os desfechos são mensurados e parâmetros de funcionamento da oxigenoterapia hiperbárica. Pela



análise das evidências conclui-se que há um indicativo de que a oxigenoterapia hiperbárica adjuvante seja benéfica no tratamento de úlceras diabéticas quando se avalia a resolatividade dessas lesões. Entretanto, esse resultado é associado à grande incerteza, derivada, principalmente, da grande variabilidade entre os estudos clínicos existentes sobre o assunto e à baixa qualidade metodológica dos estudos avaliados. Com relação às amputações, outro desfecho avaliado nos estudos, é improvável que tratamento adjuvante com oxigenoterapia hiperbárica diminua o número de amputações maiores e menores em indivíduos com úlcera diabética.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Para a avaliação de impacto orçamentário foram construídos três cenários, no primeiro, que reflete a situação de tratamento de pé diabético atualmente institucionalizada no SUS, classificaram-se por número de internações os gastos totais para tratamento dessa condição, dessa forma, para cada ano, foram determinados os gastos totais em grupos que se submeteram a um ou várias internações para tratamento. O segundo cenário projeta a introdução do procedimento de oxigenoterapia hiperbárica, assumindo que seria ofertado para todos aqueles internados pela primeira vez para tratamento de pé diabético complicado, mantendo-se paralelamente o tratamento padrão ofertado pelo SUS. Para a construção do terceiro cenário foi utilizado como pressuposto que o critério de elegibilidade para a oferta do procedimento de oxigenoterapia hiperbárica seria a falha ao primeiro tratamento convencional da ferida. A implementação do cenário 2 geraria um impacto incremental para o primeiro ano de R\$ 206.439.836,56 e para o último de R\$ 254.357.745,12 para um impacto incremental de R\$ 1.151.994.128,37 no período, o que representa um aumento de investimento no tratamento de pé diabético em cerca de 2.000% para cada ano e para o período. A implementação do cenário 3 geraria um impacto incremental para o primeiro ano de R\$ 9.483.926,64 e para o último de R\$ 13.141.081,94 para um impacto incremental total de R\$ 56.562.550,26 no período, o que representa um aumento de investimento no tratamento de pé diabético de 92 a 100% entre 2017 e 2021 para cada ano e de 98% para o período.

Experiência Internacional: O procedimento de oxigenoterapia hiperbárica não é recomendado pelas Agências de Avaliação de Tecnologias internacionais, de forma que nesse parecer registrou-se a recomendação da Agência do Reino Unido (NICE), o qual foi considerado o mais atualizado entre os recuperados na literatura.

Recomendações da CONITEC: O plenário, em reunião da CONITEC realizada no dia 08 de março de 2017, recomendou que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação da oxigenoterapia hiperbárica para tratamento adjuvante de úlceras em indivíduos diabéticos. Considerou-se que há grande incerteza a respeito da eficácia do procedimento no tratamento adjuvante dessas lesões e que há dois grandes estudos multicêntricos europeus em andamento cujos resultados podem ajudar a elucidar um possível papel desse procedimento no tratamento de úlceras isquêmicas em indivíduos diabéticos.

Consulta pública: A consulta pública Nº 6 de 24 de março de 2017 foi realizada entre os dias 25/03/2017 e 13/04/2017. Ao todo, foram recebidas 416 contribuições, sendo 398 do formulário “experiência ou opinião” e 18 do formulário “técnico científico”. A discordância em relação à recomendação inicial da CONITEC foi alta entre todos os que contribuíram, de forma que entendem que o procedimento é benéfico no tratamento de úlceras em pacientes diabéticos, diminuindo o



tempo de tratamento e evitando amputações. Por meio do formulário técnico-científico foram recebidos 13 documentos entre consensos de especialistas e protocolos de sociedades médicas, estudos observacionais e clínicos não incluídos nesse parecer, avaliação de tecnologia elaborada por agência canadense e pareceres elaborados por profissionais de saúde com revisão da literatura.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 06/07/2017 deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação da oxigenoterapia hiperbárica para o tratamento do pé diabético. Esse tema poderá ser revisto pelo Ministério como parte do processo de elaboração de protocolo clínico. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 274/2017.

Decisão: A recomendação inicial da CONITEC não foi acolhida pelo Ministério da Saúde, que decidiu pela incorporação da oxigenoterapia hiperbárica para o tratamento do pé diabético, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, sem a criação de procedimento específico e sem custo adicional. Dada pela Portaria nº 55 de 25 de outubro de 2018.



2. A DOENÇA

O termo “pé diabético” se refere a uma série de condições clínicas que afetam os membros inferiores de indivíduos com diabetes, principalmente as neuropatias diabéticas e doença vascular periférica em diferentes estágios, mas também as infecções e as ortopédicas. Uma das complicações mais graves da ação sinérgica dessas condições é a formação de úlceras, que são soluções de continuidade da pele com perda do epitélio e que podem se estender à derme ou a camadas mais profundas, comprometendo inclusive ossos e músculos.

Em meta-análise publicada em 2017 por Zhang e colaboradores sistematizaram informações de prevalência provenientes de 67 publicações incluindo 39 estudos seccionais, descritivos e observacionais, que envolviam 801.985 indivíduos de 33 países. O grupo não identificou estudos provenientes da América Latina. O resultado sumário da prevalência de úlceras em diabéticos foi de 6,3% (IC 95% 5,4 a 7,3), o que representaria a prevalência global dessa complicação. Identificou-se maior prevalência para América do Norte com taxa de 13% (IC 95% 10 a 15,9) e a menor para a Oceania, de 3% (IC 0,9 a 5). Em estudo transversal conduzido em 2005 na cidade do Recife em Pernambuco se identificou uma prevalência de 9% entre indivíduos com diabetes tipo 2 atendidos em um programa de saúde da família (VIEIRA-SANTOS *et al.*, 2005).

O risco durante toda a vida de um indivíduo com diabetes desenvolver uma ulcera nos membros inferiores pode atingir 25%, mas se encontram na literatura valores próximos de 15%.

A maioria das úlceras podem ser classificadas em neuropáticas, isquêmicas ou neuroisquêmicas. As neuropáticas ocorrem no membro com boa perfusão, mas com a sensibilidade comprometida e geralmente sob áreas submetidas à maior pressão, como os locais nos quais há deformidades ósseas, sendo circundadas, na maioria das vezes, por calosidades. As neuropatias diabéticas caracterizam-se pela perda das fibras dos sistemas nervosos autonômico e somático, que, de forma simplificada, implicam em alteração da marcha, deformidade e perda de massa óssea, diminuição da sudorese nos pés o que contribui para o ressecamento e maior propensão a rachaduras, diminuição ou perda da propriocepção e perda de sensibilidade nos membros afetados.

Em contraste, as úlceras isquêmicas aparecem em membros pouco perfundidos nas pontas dos dedos ou nas laterais dos pés, sendo as calosidades pouco comuns. Acometem número bastante



inferior de indivíduos (cerca de 20%) em relação às úlceras neuropáticas. A doença vascular periférica deriva do dano às paredes dos vasos sanguíneos decorrente de processos inflamatórios, o que, em longo prazo, gera estenose e oclusão desses vasos. Esse mecanismo é ainda agravado em função do comprometimento do metabolismo lipídico causado pela hiperglicemia em diabéticos. As implicações da baixa perfusão passam pela dificuldade de cicatrização e menor resistência a infecções em lesões que se formam nesses indivíduos, o que contribui para a piora e cronificação do quadro clínico.

Nas neuro-isquêmicas as características dependerão do mecanismo patológico subjacente predominante. A diferenciação entre os principais tipos de úlceras tem implicações no prognóstico e tratamento dessas lesões.

Além desses, outros fatores de risco para o desenvolvimento de úlceras em indivíduos com pé diabético são: idade, gênero, duração da doença de base (diabetes), índice de massa corpórea, presença de co-morbidades como retinopatia e nefropatia, níveis de hemoglobina glicada, presença de complicações macrovasculares, presença de deformações nos pés, edema e hábitos de cuidado dos pés. Entretanto, a influência desses fatores ainda não está tão bem estabelecida quanto a presença de neuropatia e doença vascular periférica e ainda mais importante do histórico clínico de úlceras e amputações passadas.

O grupo de Yotsu e colaboradores (2014) acompanhou um grupo de indivíduos com úlceras de três diferentes etiologias, como descrito anteriormente, compararam as características dessas lesões e também sua evolução clínica. Com relação às características das lesões, identificou-se a presença de múltiplas úlceras e gangrena em grupos com a forma isquêmica ou neuro-isquêmica. A presença de infecção foi uniforme entre os grupos, assim como os tamanhos das úlceras. No grupo com úlceras isquêmicas, mais participantes progrediram para osteomielite. A resolução completa das úlceras ocorreu em 45% dos participantes com a forma isquêmica em comparação com 87% e 64% dos participantes com as formas neuropática e neuro-isquêmica, respectivamente.

Além da identificação do mecanismo fisiopatológico subjacente que origina as úlceras utilizam-se, para diversos fins, outras características para classificar essas lesões. Essas ferramentas de classificação ou de avaliação da gravidade por meio de escores numéricos, de extrema importância na condução de estudos clínicos, são desenvolvidas para que se considerem características consideradas importantes na orientação da prática clínica e avaliação da



evolução de tratamentos instituídos. Nessas ferramentas são consideradas características como a área, localização e profundidade das úlceras, presença de infecção, edema, gangrena, múltiplas lesões e a duração da lesão. A escala de Meggitt-Wagner (escala de Wagner) foi uma das primeiras a serem desenvolvidas e é amplamente utilizada em estudos clínicos. Consiste em um sistema linear com seis graus (0 a V) nos quais as úlceras são classificadas, de forma que o estágio 0 representa pele intacta e os três subsequentes (I, II, III) são utilizados para medir incrementos na profundidade das úlceras. A utilização da escala de Wagner não é preconizada pelo Ministério da Saúde em função de suas limitações, preconizando-se o uso da classificação da ferida diabética da Universidade do Texas, na qual se considera em todos os graus ou estágios a presença de infecção e isquemia.

Os estágios da escala são os seguintes: Grau 0 – Pé em risco de ulceração, mas com ausência de úlceras; Grau I – Úlceras superficiais com perda total da pele; sem infecção e comumente de etiologia neuropática. Presentes em áreas de pressão, tais como as extremidades metatársicas, mas podem ocorrer nos dedos ou outros locais; Grau II – Principalmente neuropáticas e mais profundas, freqüentemente penetrando no tecido subcutâneo. Têm infecção, mas sem envolvimento ósseo. O diagnóstico de infecção é geralmente feito com a evidência de secreção purulenta, inflamação e celulite. Febre geralmente ausente. Em mais de 70% dos pacientes, uma média de 3 a 5 microrganismos são observados em cultura; Grau III - Celulite, formação ocasional de abscesso, osteomielite; Grau IV – Presença de gangrena no antepé; Grau V – Presença de gangrena em todo o pé.ⁱ

Em função do comprometimento dos mecanismos fisiológicos envolvidos na cicatrização em indivíduos com pé diabético, há uma tendência que ocorra a cronificação das úlceras, com infecção e envolvimento funcional de estruturas musculares, ósseas e tendões, o que caracteriza a história natural da doença. Em função dessa piora gradual no quadro clínico, uma das intervenções médicas que se fazem necessárias são as amputações totais ou de partes dos membros nos quais se desenvolvem essas lesões.

Margolis & Jeffcoate (2013) relataram a ampla variação na incidência de amputações identificada como a faixa de 2 a 21 por 1.000 pessoas com diabetes por ano em estudos mais antigos e depois confirmada em revisão sistemática mais recente como 0,46 a 96 por 1.000

ⁱAdaptado

http://www2.eerp.usp.br/site/grupos/feridasronicas/index.php?option=com_content&view=article&id=42&Itemid=60



peessoas com diabetes. Da mesma forma que a incidência, o risco relativo de sofrer uma amputação entre populações com e sem diabetes varia amplamente sendo relatadas taxas entre 7,4 a 22 que denotam riscos aumentados por essas magnitudes de sofrer amputações em diabéticos. Segundo os autores, a ampla variação encontrada se relaciona a diferenças na população (fatores sócio demográficos e genéticos), o comportamento dos indivíduos e aspectos diferenciais de conduta profissional.

A necessidade de cuidados constantes, incluindo internações prolongadas e a possibilidade de amputações são os aspectos da doença que mais impactam os sistemas de saúde, tanto em termos da utilização de recursos humanos e físicos quanto do ponto de vista econômico.

2.1. Tratamento recomendado

O Sistema Único de Saúde oferta tratamento integral ao indivíduo com pé diabético. O Ministério da Saúde por meio do manual de cuidado ao pé diabético descreve de forma exhaustiva os procedimentos que devem ser adotados em todos os níveis de complexidade para atender o indivíduo que sofre com essa condição em todos os estágios de evolução da doença (BRASIL, 2016).

Os cuidados aos indivíduos com pé diabético são estratificados de acordo com o risco no qual se classificam de acordo com o quadro 1. Importante que mesmo diante do risco aumentado de desenvolvimento da ulcera, mas sem a presença dessas lesões, já se recomenda o início de um trabalho compartilhado de cuidados com os indivíduos. Dessa forma esse indivíduo é submetido inicialmente à avaliação para identificar possíveis alterações decorrentes da doença e então encaminhado se necessário para tratamento.

O tratamento visa à estabilização dos principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de complicações decorrentes da diabetes. No que se refere especificamente ao pé diabético são providenciadas medidas nos sentido de tratar a doença de base (diabetes) e estabilizar ou corrigir quando possível os quadros de neuropatia e doença vascular periférica, as alterações cutâneas, as deformidades e a dor neuropática.



Sempre que presente, recomenda-se que a ferida deve ser avaliada quanto à(ao):

- Localização anatômica.
- Tamanho: área (cm²)/diâmetro (cm)/profundidade (cm), observando se há exposição de estruturas profundas, como estruturas ósseas e tendões.
- Tipo/quantidade de tecido: granulação, epitelização, desvitalizado ou inviável: esfacelo e necrose.
- Exsudato: quantidade, aspecto, odor.
- Bordas/margens: aderida, perfundida, macerada, descolada, fibrótica, hiperqueratótica, outros.
- Pele perilesional: edema, coloração, temperatura, endurecimento, flutuação, crepitação, descamação, outros.
- Infecção: presença de sinais sugestivos de infecção concomitante.

Para o tratamento das úlceras se preconizam as terapias tópicas; a troca periódica de curativos; a limpeza das feridas; o desbridamento e o tratamento de infecções bacterianas e fúngicas. Esses procedimentos serão brevemente descritos a seguir de acordo com o manual do pé diabético do Ministério da Saúde.

A terapia tópica tem por objetivo criar um microambiente local adequado no leito da úlcera. O principal objetivo do tratamento é manter a úlcera limpa, úmida e coberta, favorecendo o processo de cicatrização. O enfermeiro ou o médico deverão avaliar a ferida tomando-se o cuidado de identificar tecidos viáveis de granulação e epitelização e tecidos inviáveis de necrose seca e úmida. A troca do curativo secundário deve ser realizada diariamente, e paciente e/ou cuidador devem estar orientados sobre isso. O uso de gaze umedecida com solução salina (soro fisiológico – SF a 0,9%), bem como outros tipos de curativos que cobrem e proporcionam um ambiente úmido para ferida, é útil ao tratamento. As indicações das coberturas devem ser escolhidas mediante o predomínio do tipo de tecido e a prioridade que o tratamento exija, no momento da avaliação da ferida.

Os curativos são uma forma de tratamento das feridas cutâneas e consistem na limpeza e na aplicação de material sobre uma ferida para sua proteção, absorção e drenagem, com o intuito de melhorar as condições do leito da ferida e auxiliar em sua resolução. A escolha do curativo depende de fatores intrínsecos e extrínsecos. O tratamento das feridas cutâneas é dinâmico e depende, a cada momento, da evolução das fases de cicatrização. Há uma grande variedade de curativos e um só tipo não preenche os requisitos para ser aplicado em todos os tipos de feridas cutâneas. Para atuar como um curativo ideal, a cobertura deve: remover o excesso do exsudato, manter umidade entre a ferida e o curativo, permitir trocas gasosas, proteger contra infecção, fornecer isolamento térmico, ser isento de partículas e substâncias tóxicas contaminadas,



permitir a remoção sem causar traumas locais. A troca de curativo visa proporcionar limpeza das lesões, de modo que possa facilitar a avaliação da ferida com vistas à diminuição de riscos de infecção, proporcionando, assim, um melhor processo de cicatrização.

Entende-se por limpeza da ferida o processo de remoção de qualquer corpo estranho, agente tóxico residual, fragmento de curativo anterior, exsudato da lesão, resíduo metabólico ou sujidade que possa interferir na evolução natural da reparação dos tecidos lesionados e na integridade das regiões circundantes. A cada troca de curativo primário, deve ser realizada a limpeza criteriosa da ferida. A reparação tissular fica prejudicada se não for realizada esta etapa de modo adequado. É preconizado pela *Agency for Health Care, Policy and Research* (órgão oficial do governo dos Estados Unidos) em feridas granuladas o uso de irrigação suave, de maneira a não danificar tecidos neoformados. Em feridas com tecidos inviáveis (esfacelo ou necrose seca), deve-se realizar o desbridamento.

Em feridas profundas ou cavitárias, a avaliação criteriosa da presença de exposição de tecidos nobres (osso, tendão, nervo, periósteo, peritônio, e outros) é fator de escolha da técnica a ser utilizada. A limpeza, nesses casos, torna-se eficaz quando se utiliza um cateter conectado a uma seringa, preferencialmente de 20 ml, o qual deve ser introduzido cuidadosamente no espaço e irrigado.

O debridamento (ou desbridamento) é a técnica de remoção dos tecidos inviáveis por meio de mecanismo autolítico, enzimático, mecânico ou cirúrgico. O tecido necrótico possui excessiva carga bacteriana e células mortas que inibem a cicatrização. O desbridamento, quando indicado, é necessário para manter o leito propício para a cicatrização. Cabe ao enfermeiro e/ou ao médico escolher o melhor método. O método mecânico é sempre mais rápido, no entanto, a escolha deve depender do estado da ferida e da capacidade do profissional, respeitando a lei normativa de restrição. O excessivo desbridamento pode resultar em uma reinstalação do processo inflamatório com uma consequente diminuição de citocinas inflamatórias, piora na ferida e complicações graves.

As infecções do pé diabético dividem-se em bacterianas e fúngicas (micoses). Para os quadros de onicomicose, nos quais é recomendada a confirmação diagnóstica por raspado ungueal, o diagnóstico das infecções é eminentemente clínico. A utilização de antifúngicos e antibacterianos é preconizada nesses casos.





Quadro 1 - Cuidados recomendados para o Pé Diabético, segundo a classificação de risco

Categoria de risco	Definição	Recomendação	Acompanhamento
0	Sem PSP (Perda de Sensibilidade Protetora dos pés). Sem DAP (Doença Arterial Periférica).	Orientações sobre calçados apropriados. Estímulo ao autocuidado.	Anual, com enfermeiro ou médico da Atenção Básica.
1	PSP com ou sem deformidade	Considerar o uso de calçados adaptados. Considerar correção cirúrgica, caso não haja adaptação.	A cada 3 a 6 meses, com enfermeiro ou médico da Atenção Básica.
2	DAP com ou sem PSP	Considerar o uso de calçados adaptados. Considerar necessidade de encaminhamento ao cirurgião vascular.	A cada 2 a 3 meses com médico e/ou enfermeiro da Atenção Básica. Avaliar encaminhamento ao cirurgião vascular.
3	História de úlcera ou amputação	Considerar o uso de calçados adaptados. Considerar correção cirúrgica, caso não haja adaptação. Se houver DAP, avaliar a necessidade de encaminhamento ao cirurgião vascular.	A cada 1 a 2 meses*, com médico e/ou enfermeiro da Atenção Básica ou médico especialista.

Fonte: Boulton et al., 2008; Brasil, 2013.

3. A TECNOLOGIA

A oxigenoterapia hiperbárica (OH) é um procedimento médico, não-experimental, que se caracteriza pela inalação de oxigênio puro em ambiente com pressão maior que a atmosférica (2,5 a 2,8 atmosferas).

O procedimento é realizado em câmaras hiperbáricas que podem abrigar um (câmaras monopaciente) ou vários pacientes por sessão (multipaciente). Essas câmaras são equipamentos estanques (impermeáveis à passagem de gases) e de paredes rígidas, resistentes a uma pressão interna maior que 1,4 atmosferasⁱⁱ. O meio gasoso no interior da câmara fica isolado do ambiente externo e, por meio de um sistema de pressurização, pode ser modificado em termos de sua composição, temperatura, umidade e pressão.

ⁱⁱ A resolução do Conselho Federal de Medicina preconiza que procedimentos de oxigenoterapia conduzidos em tendas, bolsas ou outros equipamentos, não se caracterizam como OH.



A Resolução 1.457/95 do Conselho Federal de Medicina, que regulamenta a OH como atividade terapêutica, lista exaustivamente as condições clínicas para as quais é reconhecidamente aplicável, a saber: embolias gasosas; doença descompressiva; embolias traumáticas pelo ar; envenenamento por monóxido de carbono ou inalação de fumaça; envenenamento por cianeto ou derivados cianídricos; gangrena gasosa; síndrome de Fournier; outras infecções necrotizantes de tecidos moles: celulites, fascites e miosites; isquemias agudas traumáticas: lesão por esmagamento, síndrome compartimental, reimplantação de extremidades amputadas e outras; vasculites agudas de etiologia alérgica, medicamentosa ou por toxinas biológicas (aracnídeos, ofídios e insetos); queimaduras térmicas e elétricas; lesões refratárias: úlceras de pele, lesões pé-diabético, escaras de decúbito, úlcera por vasculites auto-imunes, deiscências de suturas; lesões por radiação: radiodermite, osteorradionecrose e lesões actínicas de mucosas; retalhos ou enxertos comprometidos ou de risco; osteomielites; anemia aguda, nos casos de impossibilidade de transfusão sangüínea.

Essa resolução trata ainda da caracterização do procedimento, limita sua indicação à competência médica, obriga a presença desse profissional durante as sessões e ainda estabelece parâmetros gerais para a boa condução destas. Além dessa resolução, não há norma que trate de maneira centralizada da OH em todas as suas especificidades e sua regulamentação técnica é feita por meio de uma série de normas que tratam isoladamente de aspectos concernentes à operacionalização desse procedimento.

Entre as aplicações reconhecidas pelo CFM enfatiza-se que a SBMH pediu que se avaliassem para a inclusão ao SUS um conjunto menor, ou como tratamento principal como em todos os casos de doença descompressiva, embolia traumática pelo ar, embolia gasosa, envenenamento por CO ou inalação de fumaça, envenenamento por gás cianídrico/sulfídrico e gangrena gasosa e uma indicação para a qual seria aplicada como procedimento adjuvante, no tratamento de pacientes diabéticos com ulcerações infectadas profundas da extremidade inferior (comprometendo ossos ou tendões) quando não houver resposta a tratamento convencional.

Apesar da diversidade de aplicações elegeu-se a utilização no tratamento adjuvante de úlceras infectadas como o foco na condução desse parecer por se tratar da condição mais prevalente, de forma que as outras além de raras são relacionadas, em sua maioria, a acidentes de trabalho, ambientes nos quais, muitas vezes, já se disponibilizam esse serviço.

4. BUSCA E ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Conduziu-se busca estruturada a partir da elaboração de pergunta de pesquisa de acordo com a estratégia PICO (Tabela 1). A Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica protocolou o pedido de incorporação da tecnologia em análise para tratamento adjuvante de ulcerações crônicas infectadas profundas da extremidade inferior em diabéticos comprometendo ossos ou tendões



nos casos em que, apesar da oferta de tratamento padrão, não se observasse resolução. A partir desses elementos se elaborou a seguinte pergunta de pesquisa: *“A oxigenoterapia hiperbárica como adjuvante em associação ao cuidado convencional é eficaz e segura no tratamento de ulcerações crônicas graves da extremidade inferior em diabéticos e que não resolvem após tratamento padrão?”*

Tabela 1 – Componentes da pergunta utilizada para estruturar a busca em bases de dados

Componente da pergunta de pesquisa	Descrição
População	Diabéticos com úlceras crônicas da extremidade inferior graves e não responsivas ao tratamento padrão
Intervenção	Oxigenoterapia hiperbárica associada ao tratamento padrão
Comparador	Tratamento padrão
Desfechos	Desfechos relevantes de eficácia e segurança, sem restrições.

Uma vez estruturada a pergunta de pesquisa foram desenvolvidas estratégias de busca específicas para cada base de dados consultada, utilizando-se, para tanto, termos específicos extraídos dos tesouros Mesh e DeCS, palavras-chave de artigos de revisão sobre o tema e também estratégias de busca disponibilizadas em revisões sistemáticas publicadas sobre o assunto (Tabela 2).

A busca foi conduzida nas bases MEDLINE via Pubmed, Cochrane, TRIPDATABASE, Clinical Trials e LILACS entre dezembro de 2016 e janeiro de 2017, sem limite inferior de período. Foram selecionados somente artigos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Os filtros ativados em cada base estão descritos na Tabela 2. Priorizou-se a busca por revisões sistemáticas, estudos controlados e randomizados e *guidelines*. Foram conduzidas buscas manuais adicionais por outros artigos não recuperados nas buscas e também em sítios de sociedades médicas nacionais e internacionais.



Tabela 2 – Bases de dados consultadas, estratégias de busca, estudos recuperados selecionados.

BASES DE DADOS	ESTRATÉGIAS	FILTROS	DATA BUSCA	DOCUMENTOS RECUPERADOS
PubMed	("chronic disease" [tiab] or "wound healing" [tiab] or "skin ulcer" [tiab] or "diabetic foot" [tiab] or foot ulcer* or varicose ulcer* or venous ulcer* or leg ulcer* or stasis ulcer* or arterial ulcer* or (lower extremit* and ulcer*) or crural ulcer* or ulcus cruris or ((ischaemic or ischemic) and (wound* or ulcer*)) or bed sore* or pressure sore* or pressure ulcer* or decubitus ulcer* or chronic wound* or (chronic and ulcer*)) and (hyperbaric oxygen therapy or hyperbaric oxygenation/ or oxygen inhalation therapy/ or oxygen/ or atmospheric pressure/ or atmosphere exposure chambers/ or recompression or hyperbar* or hbo* or high pressure oxygen or 100% oxygen or monoplace or multiplace or chamber*) and (randomized controlled trial [pt] or controlled clinical trial or randomized [tiab] or randomly [tiab] or trial [tiab] or groups [tiab])	Filtro Cochrane ⁱⁱⁱ para ECR	Janeiro/2017	807
	"chronic disease" or "wound healing" or "skin ulcer" or "diabetic foot" or skin ulcer* or foot ulcer* or diabetic foot or varicose ulcer* or venous ulcer* or leg ulcer* or stasis ulcer* or arterial ulcer* or (lower extremit* and ulcer*) or crural ulcer* or ulcus cruris or ((ischaemic or ischemic) and (wound* or ulcer*)) or bed sore* or pressure sore* or pressure ulcer* or decubitus ulcer* or chronic wound* or (chronic and ulcer*) and (hyperbaric oxygenation/ or oxygen inhalation therapy/ or oxygen/ or atmospheric pressure/ or atmosphere exposure chambers/ or recompression or hyperbar* or hbo* or high pressure oxygen or 100% oxygen or monoplace or multiplace or chamber*) and (systematic review [ti] or meta-analysis [pt] or meta-analysis [ti] or systematic literature review [ti] or this systematic review [tw] or pooling project [tw] or (systematic review [tiab] and review [pt]) or meta synthesis [ti] or meta synthesis [ti] or integrative review [tw] or integrative research review [tw])	Filtro NIH para revisões sistemáticas ^{iv}		124
Cochrane	("chronic wound" or "chronic ulcer") and "hyperbaric oxygen therapy"	Em título, resumo e palavras-chave		1
Turning Research Into Practice – Trip database	("skin ulcer" or "diabetic ulcer" or "diabetic foot") and "hyperbaric oxygen therapy"	Estudos clínicos controlados, revisões sistemáticas, guidelines		27
Clinical Trials	"diabetic foot" and "hyperbaric oxygen therapy"	-		9
LILACS	(úlceras de pressão or úlcera diabética do pé or úlcera do pé or pé diabético or ferida) and oxigenação hiperbárica	-		6
CRD/UNIVERSITY OF YORK	("diabetic ulcer" or "diabetic foot") and "hyperbaric oxygen therapy"	-		17
NICE – REINO UNIDO	diabetic ulcer and hyperbaric oxygen therapy		5	
CADTH -CANADÁ	diabetic ulcer and hyperbaric oxygen therapy		12	

ⁱⁱⁱ Disponível em <http://work.cochrane.org/pubmed>

^{iv} Disponível em https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html



Os estudos selecionados foram avaliados pela análise de título e resumo para eliminar duplicatas e os que não apresentassem relevância no contexto da questão de pesquisa definida. Os estudos selecionados nessa primeira etapa foram avaliados na íntegra para então determinar se seriam incluídos nesse parecer. O número de documentos selecionados em cada etapa de acordo com o fluxo descrito foi documentado e está representado na Figura 1.

Os critérios de inclusão utilizados na seleção dos documentos foram os seguintes: estudos clínicos controlados randomizados nos quais se incluíssem participantes diabéticos com úlceras crônicas nas extremidades inferiores e que receberam tratamento padrão antes de serem incluídos nos estudos. Foram somente incluídos estudos nos quais se avaliassem desfechos clínicos e não se tratasse exclusivamente de qualidade de vida.

Quanto aos critérios de seleção das revisões sistemáticas, foram selecionadas revisões nas quais se incluíssem ou se analisassem de forma separada estudos controlados randomizados incluindo participantes com as características descritas acima. Em função da grande quantidade de estudos de revisão sistemática, foram selecionados somente aqueles elaborados nos últimos cinco anos. Utilizou-se esse critério de tempo de elaboração também para selecionar os *guidelines*.

Após a leitura do texto completo foram selecionados 19 documentos para serem incluídos no parecer. Foram selecionadas 5 revisões sistemáticas, 10 estudos clínicos controlados randomizados e 4 *guidelines*. Esses estudos serão descritos a seguir.

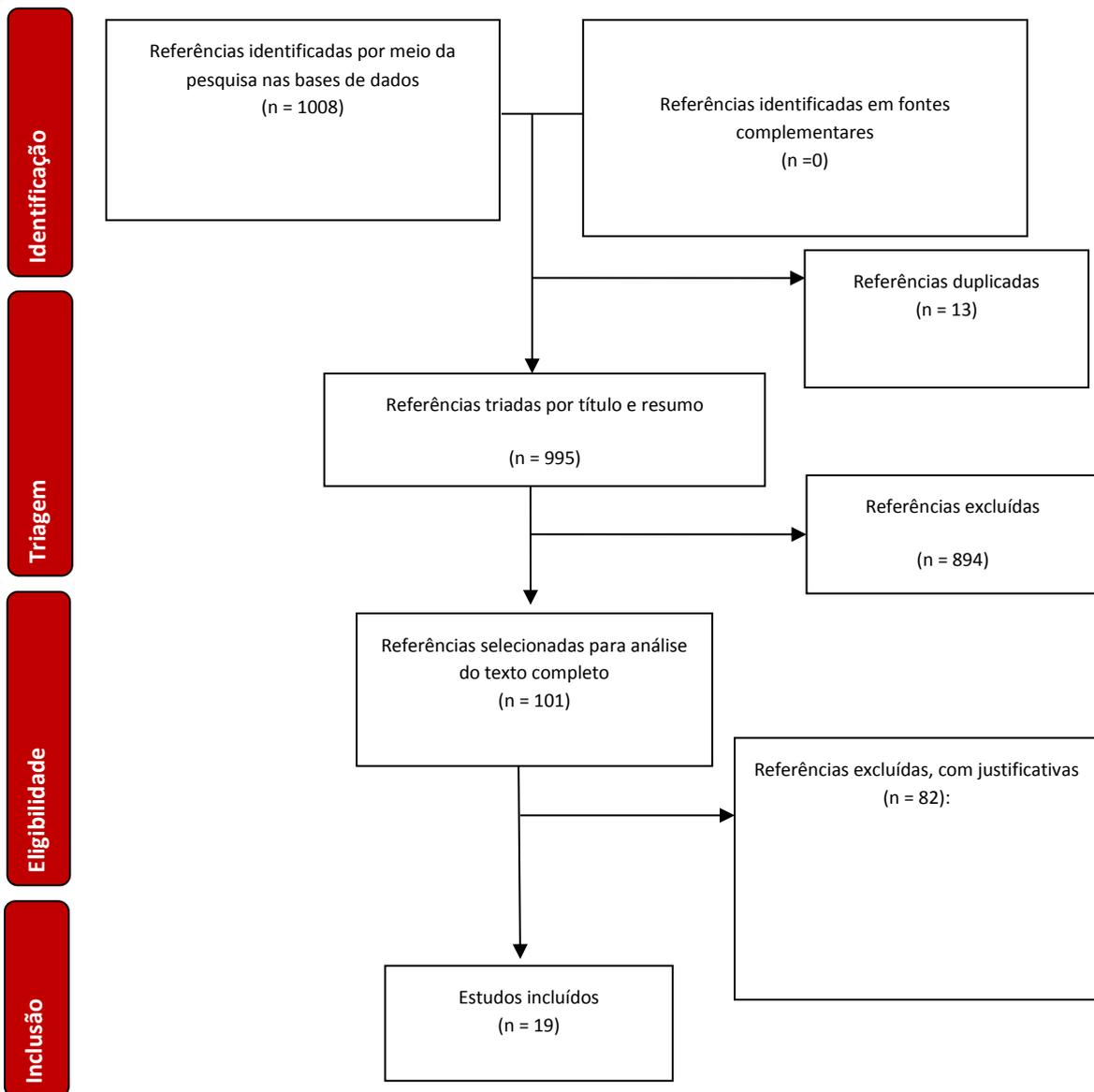


Figura 1 – Fluxograma de seleção das evidências

Estudos selecionados

As características dos estudos selecionados são apresentadas a seguir nas Tabelas 3 a 5.



Tabela 3 – Características dos estudos controlados randomizados selecionados

ESTUDO	PACIENTES	DESFECHOS AVALIADOS	TRATAMENTO CONTROLE	TRATAMENTO INTERVENÇÃO	PROTOCOLO DE TRATAMENTO	TEMPO DE SEGUIMENTO
Ma <i>et al.</i> , 2013	Diabetes mellitus, feridas não-iskêmicas grau III ou menor, sem comprometimento ósseo, sem arteriopatia. Histórico de tratamento padrão prévio por mais de 2 meses. (n=36)	Área da úlcera	Tratamento padrão incluindo antibioticoterapia e desbridamento	Oxigenoterapia hiperbárica + tratamento padrão	100% oxigênio, duas vezes ao dia administrado por 90 minutos em 2,5 atmosferas absolutas (ATA), 5 dias por semana por 2 semanas (20 sessões)	2 semanas
Faglia <i>et al.</i> , 1996	Diabetes mellitus, feridas grau II, III ou IV (60% em IV). Histórico de tratamento padrão prévio. (n=68)	Amputações menor e maior	Tratamento padrão incluindo antibioticoterapia e desbridamento	Oxigenoterapia hiperbárica + tratamento padrão	100% oxigênio, uma vez ao dia por 90 minutos em 2,5 atmosferas absolutas (ATA), 5 dias por semana (38 sessões em média).	2 a 3 meses
Duzgun <i>et al.</i> , 2008	Diabetes mellitus. Feridas grau II, III ou IV (80% em III ou IV). Sem resposta a tratamento após 4 semanas. (n=100)	(1) Resolução total da úlcera (2) Necessidade de enxerto; (3) Amputação maior; (4) Amputação menor	Tratamento padrão incluindo antibioticoterapia e desbridamento	Oxigenoterapia hiperbárica + tratamento padrão	Sessões alternadas de 1 ou 2 vezes ao dia. Sessões de 90 minutos a 2,5 a 3,0 atmosferas. tratamento por 20 a 30 dias.	23 meses
Kaur <i>et al.</i> , 2012	Feridas sem resposta ao tratamento após 4 semanas. (n=30)	Área da úlcera	Tratamento padrão incluindo antibioticoterapia e desbridamento	Oxigenoterapia hiperbárica + tratamento padrão	Seis sessões de 90 minutos a 2,5 atmosferas por semana para um total de 30 sessões por participante.	1 mês
Fedorko <i>et al.</i> , 2015	Diabetes mellitus. Feridas grau II, III ou IV. Sem resposta a tratamento após 4 semanas. (n=103)	(1) Amputação (2) área e aspecto das úlceras	Oxigenoterapia hiperbárica sham + tratamento padrão	Oxigenoterapia hiperbárica + tratamento padrão	Cinco sessões de 90 minutos por semana para um total de 30 sessões por participante.	2 meses
L'ondahl <i>et al.</i> , 2010	Diabetes mellitus. Feridas graus III ou IV. Inclusão de doença vascular periférica. Sem resposta ao tratamento após período maior que 2 semanas. (n=94)	(1) Resolução total da úlcera (2) amputação maior (3) morte	Oxigenoterapia hiperbárica sham + tratamento padrão	Oxigenoterapia hiperbárica + tratamento padrão	100% oxigênio em cinco sessões de 90 minutos por semana para um total de 40 sessões por participante em 2,5 atmosferas.	1 ano
Kessler <i>et al.</i> , 2003	Diabetes mellitus. Feridas graus I, II ou III. Sem resposta ao tratamento após período maior que 3 meses de estabilização dos participantes. Feridas sem infecção e não isquêmicas. (n=27)	(1) Pressão transcutânea de oxigênio (2) área da úlcera	Tratamento padrão incluindo antibioticoterapia e desbridamento	Oxigenoterapia hiperbárica + tratamento padrão	100% oxigênio duas vezes por dia em sessões de 90 minutos cinco dias por semana para um total de 2 semanas por participante em 2,5 atmosferas.	1 mês
Abidia <i>et al.</i> , 2003	Diabetes mellitus. Feridas graus I ou II. Sem resposta ao tratamento após período maior que 6 semanas de estabilização dos participantes. Comprometimento vascular (n=18)	Área da úlcera	Oxigenoterapia sham + tratamento padrão com antibioticoterapia e desbridamento	Oxigenoterapia hiperbárica + tratamento padrão	100% oxigênio uma vez por dia em sessões de 90 minutos cinco dias por semana para um total de 30 sessões por participante em 2,4 atmosferas.	1 ano
Khandelwal <i>et al.</i> , 2013	Diabetes mellitus. Feridas graus III ou IV não-iskêmicas, sem resposta ao tratamento após período maior que 8 semanas de tratamento (n=60).	(1) Tempo até a resolução total; (2) resolução total da úlcera; (3) área da úlcera.	Braço com curativo antisséptico e braço com aplicação de fator de crescimento derivado de plaquetas (em gel)	Oxigenoterapia hiperbárica + desbridamento, sem antissépticos	100% oxigênio, uma vez por dia ou dias alternados. Sessões de 60 minutos cinco dias por semana para um total de 30 sessões por participante em 2,5 atmosferas.	10 semanas



Tabela 4 – Características das revisões sistemáticas selecionadas

REVISÃO SISTEMÁTICA	ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO	GRUPOS COMPARADOS	DESFECHOS E EFEITO SUMÁRIO	HETEROGENEIDADE	QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
Elraiyah <i>et al.</i> 2016	Abidia, 2003; Doctor, 1992; Duzgun, 2008; Faglia, 1996; Londahl, 2010; Kessler, 2003	Tratamento padrão vs. tratamento padrão + oxigenoterapia hiperbárica ou tratamento com oxigenoterapia hiperbárica vs. oxigenoterapia sham	RESOLUÇÃO TOTAL DA ÚLCERA: (Peto OR 14,25; IC 95% 7,08-28,68)	I ² = 0%	Baixa a moderada
			REDUÇÃO DE AMPUTAÇÃO MAIOR (Peto OR 0,30; IC 95%, 0,10-0,89)	I ² = 59%	
Stoekenbroek <i>et al.</i> 2014	Abidia, 2003; Doctor, 1992; Duzgun, 2008; Faglia, 1996; Londahl, 2010; Ma, 2013; Kessler, 2003	Tratamento padrão vs. tratamento padrão + oxigenoterapia hiperbárica. Ou tratamento com oxigenoterapia hiperbárica vs. oxigenoterapia sham	Não meta-analisou os resultados por considerar os estudos muito heterogêneos	-	Baixa a moderada
Kankre <i>et al.</i> , 2015	Abidia 2003; Doctor 1992; Duzgun 2008; Faglia 1996; Kessler 2003; Lin 2001; Londahl 2010; Khandelwal 2013; Ma 2013	Tratamento padrão vs. tratamento padrão + oxigenoterapia hiperbárica. Ou tratamento com oxigenoterapia hiperbárica vs. oxigenoterapia sham	RESOLUÇÃO TOTAL DA ÚLCERA (SEIS SEMANAS) RR 2,35 [1,19, 4,62]	I ² = 4%	Baixa a moderada
			RESOLUÇÃO TOTAL DA ÚLCERA AO FINAL DE SEIS MESES RR 1,70 [0,90, 3,20]	I ² = 0	
			RESOLUÇÃO TOTAL DA ÚLCERA AO FINAL DE UM ANO RR 9,53 [0,44, 207,76]	I ² = 85%	
			AMPUTAÇÃO MAIOR RR 0,36 [0,11, 1,18]	I ² = 63%	
			AMPUTAÇÃO MENOR RR 0,76 [0,19, 3,10]	I ² = 70%	
O'Reilly <i>et al.</i> , 2013	Abidia 2003; Doctor 1992; Duzgun 2008; Faglia 1996; Kessler 2003; Londahl 2010	Tratamento padrão vs. tratamento padrão + oxigenoterapia hiperbárica. Ou tratamento com oxigenoterapia hiperbárica vs. oxigenoterapia sham	RISCO DE NÃO RESOLUÇÃO TOTAL DA ÚLCERA RR 0,54 (0,26, 1,13; P = 0,10). MODELO DE EFEITOS ALEATÓRIOS.	I ² =87%	Baixa a alta
			AMPUTAÇÃO MAIOR 0,40 (0,07, 2,23; P = 0,29). MODELO DE EFEITOS ALEATÓRIOS.	I ² =63	
			AMPUTAÇÃO MENOR 0,79 (0,19, 3,30; P = 0,75). MODELO DE EFEITOS ALEATÓRIOS.	I ² =84	
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016	Abidia 2003, Doctor 1992, Duzgun 2008, Faglia 1996, Fedorko 2016, Kessler 2003, Khandelwal 2013, Londahl 2010, and Ma 2013	Tratamento padrão vs. tratamento padrão + oxigenoterapia hiperbárica. Ou tratamento com oxigenoterapia hiperbárica vs. oxigenoterapia sham	RESOLUÇÃO TOTAL DA ÚLCERA OR 1,95; IC 95% [1,09; 3,49]; p = 0,025 (Sem o estudo de Duzgun 2008)	I ² = 7,6%	Baixa a moderada
			OBS: Não foram meta-analisados efeitos de outros desfechos (amputações, mortalidade, dor e problemas cardiovasculares) em função da heterogeneidade dos estudos	-	



Tabela 5 – Características dos *guidelines* selecionados

GUIDELINE	RECOMENDAÇÕES			QUALIDADE DA EVIDÊNCIA
	FERIDAS GRAU 2 OU MENOR	FERIDAS GRAU 3 OU MAIOR SEM MELHORA 30 DIAS APÓS O TRATAMENTO	FERIDAS GRAU 3 OU MAIOR APÓS DEBRIDAMENTO	
Sociedade de medicina hiperbárica e subaquática – Estados Unidos (2015)	Não recomenda	Recomenda como adjuvante ao tratamento convencional para evitar amputações e promover a resolução	Recomenda como adjuvante ao tratamento convencional para evitar amputações e promover a resolução	-
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> (2015)	Não recomenda para a prática clínica diária de cuidados			-
<i>Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine</i> (2016)	Recomenda como adjuvante nos casos de feridas com perfusão adequada e que não responderam após tratamento convencional por 4 a 6 semanas.			2B
<i>Wound, Ostomy and Continence Nurses Society (WOCN)</i> (2014)	Recomenda como adjuvante nos casos de feridas isquêmicas e que não responderam após tratamento			2B





DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS POR DESFECHO

Estudos controlados randomizados

Selecionaram-se nove estudos controlados e randomizados uma vez que foram considerados relevantes no contexto de investigação da eficácia e segurança do uso adjuvante de oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de úlceras como as descritas na pergunta de pesquisa. Dentre os desfechos avaliados nos estudos, a avaliação da área das úlceras ao longo do tempo é de importância limitada para a decisão clínica, uma vez que há incerteza a respeito de sua correlação com a resolutividade total das lesões, enquanto os desfechos resolutividade total das úlceras e amputações são críticos para a decisão clínica. Esses desfechos e os resultados correspondentes serão descritos a seguir. A qualidade dos estudos, avaliada no estudo de Kranke, está descrita no Apêndice 2.

Avaliação da área das úlceras – A resolução parcial da úlcera avaliada por meio do registro de mudanças incrementais no tamanho dessas feridas não é considerada um desfecho por meio do qual se possa avaliar o benefício clínico de uma intervenção, a não ser que o objetivo da intervenção seja possibilitar ou facilitar o fechamento cirúrgico dessas úlceras em um momento posterior. Preconiza-se que o desfecho utilizado seja preferencialmente a resolução total da úlcera. Entretanto, um número substancial de ECR e estudos observacionais mostraram uma correlação importante entre a redução na área da úlcera em 4 semanas e a resolução total em 12 a 20 semanas. Essa correlação foi identificada somente em estudos nos quais se registraram reduções maiores que 50% na área das úlceras.

Em cinco dos estudos selecionados se utilizou a área das úlceras como medida de efeito da intervenção (Ma, 2013; Fedorko, 2015; Kaur, 2012; Kessler, 2003, Abidia, 2003 e Khandelwal, 2013). Em todos os estudos exceto pelo de Ma (medida em 2 semanas) acessaram-se as áreas das úlceras na linha de base e depois pelo menos quatro semanas após o início do tratamento (4 semanas a 1 ano).

Em todos os estudos os participantes apresentavam na linha de base úlceras classificadas como graus II, III ou IV na escala de Wagner, com maior proporção de úlceras nos estágios II ou III. Exceto para os estudos de Abidia (n=18) e Kaur (n=30) foram incluídos somente participantes que não apresentavam arteriopatias obstrutivas e sem infecção de tecido ósseo. No estudo de Abidia foram incluídos somente participantes com índice tornozelo braço < 0,80, o que caracteriza arteriopatias. No estudo de Kaur não fica claro se os participantes apresentavam ou não arteriopatias.

Em todos os estudos os participantes passaram por fase inicial de tratamento convencional das úlceras por períodos que variavam entre 4 e 6 semanas sem, entretanto, alterar a evolução do quadro clínico inicial. Esse tratamento inicial consistia em estabilização da glicemia, limpeza e



desbridamento das úlceras, diminuição da pressão plantar e antibioticoterapia e foi continuado ao longo do estudo tanto nos grupos submetidos à oxigenoterapia hiperbárica quanto nos grupos controle.

Os participantes do estudo de Khandelwal divididos em três braços recebiam oxigenoterapia hiperbárica adjuvante ao desbridamento sem antisséptico, gel de fator de crescimento derivado de plaquetas ou tratamento com uma solução de hipoclorito e bicarbonato (EUSOL), assim como peróxido de hidrogênio e iodo. Aqui não será considerado o efeito do gel de fator de crescimento derivado de plaquetas.

A população incluída nesses estudos caracteriza suficientemente o grupo para o qual a Sociedade de Medicina Hiperbárica fez a indicação de uso da oxigenoterapia hiperbárica no pedido de incorporação desse procedimento ao SUS, aqui em avaliação.

Exceto pelos participantes dos estudos de Ma, Kessler e Khandelwal todos os outros receberam oxigenoterapia hiperbárica conforme Resolução CFM 1.457/95 e classificação de gravidade elaborada pela Universidade de São Paulo (USP) de acordo com as quais são preconizadas 30 a 60 sessões nos casos de úlcera diabética com duração de 90 a 120 minutos, com pressão variando de 2 a 3 ATA. Ainda segundo esses documentos, as sessões poderão variar desde uma a três por dia. Nos estudos de Ma e Kessler os participantes receberam 20 sessões de 90 minutos à 2,5 ATM de oxigenoterapia hiperbárica diferenciando-se dos outros nos quais se ofereceram 30 sessões por participante nas mesmas condições. No estudo de Khandelwal os participantes receberam sessões de 60 minutos em um total de 30 sessões.

Nos estudos em que se incluíram indivíduos sem arteriopatia se registraram nos estudos de Ma e Kaur maior diminuição, com significância estatística, da área das úlceras nos grupos submetidos à oxigenoterapia adjuvante em associação ao tratamento convencional em relação aos grupos controle. No estudo de Ma, a redução média da área das úlceras em porcentagem 2 semanas após o tratamento foi de $42,4\pm 20\%$ para o grupo que recebeu OH e de $18,1\pm 6,5\%$ para o grupo controle ($p<0,05$). Essas reduções não foram, portanto, clinicamente significativas, uma vez menores em média que 50%. No estudo de Kaur registrou-se após 4 semanas redução de 59% na área das úlceras no grupo intervenção e aumento de 26% no grupo controle ($p=0,001$). Não foram publicados os intervalos de confiança associados às médias das diminuições registradas para cada grupo.

Nos estudos de Kessler, Khandelwal e Fedorko não foram identificadas diferenças significativas na modificação da área das úlceras quando se compararam os grupos controle e intervenção nos períodos de 4 e 12 semanas após o tratamento, respectivamente.

Em função das limitações metodológicas (tempo de seguimento e tratamento insuficientes e delineamento com alto potencial de viés) e do pequeno número de participantes nos estudos de Ma, Kaur e Kessler, é possível que os resultados do estudo do grupo de Fedorko, de melhor qualidade metodológica, reflitam de forma mais verossímil o efeito dessa intervenção na resolução de úlceras diabéticas em indivíduos sem arteriopatia.



No estudo de Abidia se incluíram somente participantes com comprometimento vascular da extremidade inferior, para os quais foi registrada diminuição média significativamente maior das áreas das úlceras entre aqueles que se submeteram ao tratamento com oxigenoterapia hiperbárica em relação ao grupo controle após seis semanas (100% vs. 52%; $p=0,027$). Entretanto essa diferença perdeu a significância estatística após seis meses. O estudo de Abidia é de alta qualidade metodológica, mas o número de participantes é muito reduzido (8 em cada braço) e dessa forma é necessário interpretar esses resultados com cautela.

Resolução total das úlceras – A resolução total da úlcera é um dos desfechos clínicos preconizados para se aferir o efeito de intervenções em úlceras diabéticas e é definido como a reepitelização total da lesão com ausência de drenos ou curativos verificada em duas avaliações consecutivas durante o estudo clínico.

Em cinco dos estudos incluídos foi avaliada a resolução total das úlceras, a saber, Fedorko, 2015; Kessler, 2003; Abidia, 2003; ; Khandelwal, 2013; L'ondahl, 2010 e Duzgun, 2008. Os estudos maiores de Duzgun ($n=100$) e Londahl ($n=94$) não haviam sido mencionados até esse ponto do texto e serão, por sua relevância, brevemente descritos.

No estudo de Duzgun todos os participantes apresentavam úlceras infectadas classificadas, em sua maioria, nos graus III e IV na escala de Wagner e que não apresentaram melhoras após 4 semanas de tratamento convencional. Não foi possível identificar se os participantes incluídos apresentavam comprometimento vascular na área afetada pelas lesões ou neuropatia. Aos participantes em ambos os braços do estudo foi ofertado tratamento padrão antes e durante a intervenção com oxigenoterapia hiperbárica semelhante ao descrito anteriormente. Ao braço controle se ofertou somente tratamento padrão. As condições nas quais foram conduzidas as sessões de oxigenoterapia hiperbárica são semelhantes às descritas anteriormente com oferta de 30 a 45 sessões aos participantes. O tempo de seguimento médio foi de 23 meses.

No estudo de Londahl os participantes apresentavam úlceras nos graus II, III e IV há mais de três meses e haviam sido tratadas da maneira convencional por pelo menos 2 meses sem resposta adequada. No estudo foram também incluídos participantes com comprometimento vascular. Tratamento padrão semelhante ao descrito foi ofertado a todos os participantes antes e durante a fase com a oxigenoterapia hiperbárica. Os participantes do grupo controle foram submetidos à oxigenoterapia sham, que consiste na aspiração de ar comum ao invés de oxigênio. As condições nas quais foram conduzidas as sessões de oxigenoterapia hiperbárica são semelhantes às descritas anteriormente com oferta de até 40 sessões aos participantes. O tempo de seguimento foi de 12 meses.

Os critérios utilizados para considerar a resolução total da úlcera foram: avaliação segundo a escala de Wager de forma que a classificação nos graus 0 e I foi considerada como resolução total (Fedorko, 2015); reepitelização total avaliada em dois momentos consecutivos durante o estudo (L'ondahl, 2010); reepitelização total aparente (Abidia, 2003); fechamento da úlcera sem necessidade de intervenção cirúrgica (Duzgun, 2008); avaliação do tamanho da úlcera antes e após 10 semanas de tratamento (Khandelwal, 2013). No estudo de Kessler não se informa a



metodologia utilizada para classificar as úlceras como totalmente resolvidas e, portanto, não serão considerados os resultados desse estudo.

Nos estudos de L'ondahl, Duzgun, Khandelwal e Abidia foram registradas taxas significativamente maiores de resolutividade total das úlceras em participantes submetidos à oxigenoterapia hiperbárica adjuvante em associação ao tratamento convencional em comparação aos submetidos somente ao tratamento convencional isoladamente ou associado à oxigenoterapia *sham*.

No estudo de L'ondahl registraram-se após um ano taxas de 58% (25/48) de resolução para indivíduos submetidos à oxigenoterapia hiperbárica adjuvante e de 29% (12/42) para indivíduos submetidos ao procedimento *sham*, com diferença estatisticamente significativa entre os resultados ($p=0,03$). Nesse estudo participaram indivíduos com comprometimento vascular.

De acordo com o estudo de Duzgun nenhum dos participantes do grupo que recebeu apenas tratamento convencional apresentou resolução total das úlceras sem necessidade de intervenção cirúrgica em contraponto aos que se submeteram à oxigenoterapia hiperbárica adjuvante, para os quais foi registrada taxa de resolutividade de 66% sem necessidade de intervenção cirúrgica. A diferença foi estatisticamente significativa ($p<0,05$). Esse efeito se manteve significativo para participantes com úlceras em diferentes graus de evolução, das menos graves às mais graves, grau IV, quando se avaliou os resultados nesses subgrupos.

No estudo de Abidia envolvendo somente participantes com úlceras isquêmicas observou-se após um ano também um efeito benéfico da oxigenoterapia hiperbárica adjuvante em relação ao procedimento *sham*. Foram registradas taxas de resolutividade de 5/8 no grupo intervenção e de 0/8 no grupo controle ($p=0,026$).

No estudo de Khandelwal identificou-se que a porcentagem de úlceras com resolutividade completa foi maior no grupo que recebeu oxigenoterapia hiperbárica adjuvante ao desbridamento em relação ao que recebeu tratamento antisséptico e desbridamento.

Já no estudo de Fedorko não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as taxas de resolutividade observadas 12 semanas após o tratamento nos grupos controle e intervenção (OR 0,90 IC 95% 0,35 a 2,31; $p=0,823$).

Assim há dois estudos de melhor qualidade metodológica e com maior número de participantes nos quais se registram efeitos em direções opostas, de forma que no estudo de L'ondahl registrou-se um benefício com maior resolutividade das úlceras, enquanto no estudo de Fedorko não se registraram nem benefícios nem danos associados ao uso da oxigenoterapia hiperbárica adjuvante.

Vale comentar também sobre o estudo de Duzgun, que apesar de ser de qualidade inferior envolve número maior de participantes. Nesse apresenta-se o caso mais extremo com nenhum participante no grupo controle apresentando resolutividade das úlceras sem intervenção cirúrgica.



Essas incertezas serão discutidas de forma mais aprofundada na seção sobre as revisões sistemáticas e meta-análises.

Amputações maiores e menores – As taxas de amputação maior e menor são desfechos desejáveis na avaliação de intervenções para o tratamento de úlceras diabéticas uma vez que a uma avaliação da história natural da doença revela alta taxa de amputações decorrentes de complicações associadas a essas lesões. As amputações menores são conduzidas quando é possível salvar o membro e geralmente são feitas abaixo do tornozelo, enquanto as amputações maiores são feitas acima do tornozelo, do joelho ou através da tíbia em situações nas quais não é possível salvar o membro. Entre os estudos incluídos há dissidência em relação aos critérios utilizados para classificar as amputações em maiores ou menores, com destaque para o estudo de Duzgun no qual se considera, diferentemente dos outros estudos, amputação na articulação metatarsfalangeana como amputação maior.

Os estudos nos quais são reportadas as taxas de amputações são os de Faglia, 1996; Duzgun, 2008; L'ondahl, 2010 e Fedorko, 2015. De forma semelhante ao estudo de Abidia, incluíram-se no de Faglia participantes com arteriopatia severa, e ainda com neuropatia diabética e úlceras classificadas nos graus III e IV na escala de Wagner.

Registraram-se taxas de amputação maior significativamente menores nos grupos submetidos à oxigenoterapia hiperbárica adjuvante nos estudos de Faglia e Duzgun. No estudo de Faglia 8,6% dos que se submeteram à oxigenoterapia hiperbárica sofreram amputações maiores em contraste com 33% no grupo controle (OR 0,26 IC 95% 0,08 a 0,84; $p=0,016$). No estudo de Duzgun as taxas foram de zero para o grupo que recebeu a oxigenoterapia hiperbárica adjuvante e de 34% no grupo controle ($p<0,05$).

O grupo de L'ondahl apenas registrou os números absolutos das amputações maiores sem apresentar teste estatístico apontando 3 amputações para o grupo que se submeteu à oxigenoterapia hiperbárica adjuvante e uma para o grupo controle. No estudo de Fedorko não se demonstrou diferença estatisticamente significativa nas proporções de indicações para amputações maiores entre os grupos intervenção e controle (OR 0,91 IC 95% 0,37 a 2,28; $p=0,846$). Entre as indicações para amputação, somente uma não foi concretizada pelos cirurgiões (grupo intervenção).

O único estudo no qual se identificou benefício da oxigenoterapia hiperbárica no sentido de evitar amputações menores foi o de Duzgun (48% para o controle e 8% para a intervenção; $p<0,05$). Entretanto, como já citado, o critério de classificação de amputações maiores utilizado foi diferente no estudo de Duzgun. No estudo de Faglia o número de amputações menores registrado foi maior no grupo submetido à oxigenoterapia adjuvante.

Da mesma forma que ocorreu com o desfecho resolução total da úlcera, os resultados de diferentes estudos apontam para efeitos em direções opostas, gerando incerteza sobre o real efeito da intervenção na proporção de amputações maiores e menores em participantes com úlcera diabética.



Revisões sistemáticas

Foram selecionadas cinco revisões sistemáticas publicadas entre 2013 e 2016 nas quais se incluíram somente estudos controlados randomizados ou se avaliaram esses estudos de forma separada de outros com diferentes delineamentos experimentais. A qualidade dessas revisões sistemáticas varia entre 6 e 10 de acordo com o instrumento AMSTAR (Apêndice 1), de forma que a revisão conduzida pelo Instituto alemão recebeu nota 6 (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, 2016) e a de Kranke e colaboradores (2015) nota 10, dada uma nota máxima possível de 11. Os desfechos selecionados para as meta-análises foram: resolução total das úlceras, amputações maiores e amputações menores, que são críticos, clinicamente relevantes. Stoekenbroek e colaboradores (2014) não apresentaram meta-análise das medidas dos efeitos dos estudos incluídos por entenderem que existe uma alta heterogeneidade entre eles.

Nas revisões de Stoekenbroek, Elraiyah e O'Reilly foram incluídos os estudos de Abidia, 2003; Doctor, 1992; Duzgun, 2008; Faglia, 1996; Londahl, 2010 e Kessler, 2003. No trabalho de Stoekenbroek incluiu-se ainda o estudo de Ma, 2013. Na revisão de Kranke foram incluídos mais estudos além desses, Lin 2001 e Khandelwal 2013. Já no trabalho publicado pelo Instituto alemão foram incluídos os estudos de Fedorko 2016 e Khandelwal 2013.

Com relação ao desfecho resolutividade total da úlcera (a qualquer tempo), os resultados das meta-análises dos grupos de Elraiyah e O'Reilly apontam para um benefício da utilização de oxigenoterapia hiperbárica. O grupo de Elraiyah relata a medida sumária como probabilidade de atingir a resolutividade total da úlcera (Peto OR 14,25; IC 95% 7,08-28,68, $I^2=0\%$) enquanto o de O'Reilly como o risco relativo de não ter a úlcera totalmente resolvida (RR 0,52; IC 95% 0,40 - 0,68; $P<0,00001$; $I^2=87\%$). Ambos os resultados foram obtidos considerando-se um modelo de efeitos fixos e utilizando-se medidas de efeitos diferentes (Peto OR para Elraiyah e RR para O'Reilly), resultando em estimativas de heterogeneidade de 0 e 87%, respectivamente. O grupo de O'Reilly, em função da alta heterogeneidade, utilizou também um modelo de efeitos variáveis para calcular o risco relativo sumário obtendo efeito na mesma direção (menor risco de não ter a úlcera totalmente resolvida), mas intervalo de confiança mais amplo com perda de significância estatística entre os efeitos observados nos grupos intervenção e controle (RR 0,54; 0,26-1,13; $p = 0,10$). Os estudos incluídos na meta-análise foram os mesmos em ambos os trabalhos (Abidia, 2003; Duzgun, 2008; Londahl, 2010 e Kessler, 2003).

O grupo de Kranke relatou esse desfecho de forma estratificada pelo tempo em que foi avaliado após a intervenção (seis semanas, seis meses ou um ano). Relataram que o efeito sumário da intervenção após seis semanas de tratamento é benéfico, demonstrando um aumento estatisticamente significativo na proporção de úlceras com resolutividade total após intervenção com oxigenoterapia hiperbárica (resolutividade total da úlcera em seis semanas - RR 2,35; IC 95% 1,19-4,62; $p= 0,01$; $I^2 = 4\%$ - modelo de efeitos fixos) (estudos incluídos: Abidia 2003; Kessler 2003; Londahl 2010; Khandelwal 2013). A significância estatística não se mantém



quando se avaliam a **resolutividade total da úlcera em seis meses** (RR 1,70; IC 95% 0,90-3,20; $p = 0,10$; $I^2 = 0\%$ - modelo de efeitos fixos) (estudos incluídos: Abidia 2003 e Londahl 2010) e a **resolutividade total da úlcera em um ano** (RR 9,53; IC 95% 0,44-207,76; $p = 0,15$ – modelo de efeitos variáveis) (estudos incluídos: Abidia, 2003; Duzgun, 2008 e Londahl, 2010).

No estudo do Instituto alemão verificou-se um efeito benéfico da oxigenoterapia hiperbárica quando se avaliou o desfecho resolutividade total da úlcera (a qualquer tempo) mesmo com a inclusão do estudo de Fedorko e colaboradores (2015) (OR 1,95; IC 95%; 1,09-3,49; $p=0,025$; $I^2=7,6\%$) (estudos incluídos: Abidia 2003, Fedorko 2016, Kessler 2003, Khandelwal 2013, Löndahl 2010, Ma 2013).

A introdução dos dados provenientes do estudo de Duzgun cria uma heterogeneidade associada à medida sumária obtida pela meta-análise. Entre outros fatores, é possível que essa heterogeneidade seja decorrente da ausência de eventos registrados no grupo controle, ou seja, nenhum dos 50 participantes do grupo controle obteve resolutividade para as úlceras. Esse problema foi tratado de formas diferentes nas revisões discutidas acima. O grupo de Elraiyah empregou o método de Peto que é uma alternativa quando um ou mais estudos apresentam zero eventos em pelo menos um dos grupos comparados, enquanto os outros grupos retiraram o estudo de Duzgun ou aplicaram um modelo de efeitos variáveis para lidar com a heterogeneidade.

Não foram encontrados estudos nos quais se realizassem análise de subgrupos para explicar a variabilidade identificada nas meta-análises. Seria importante entender se há algum subgrupo que se beneficiaria mais pelo uso do procedimento, ou seja, qual o grau de gravidade das lesões que responderiam melhor ao tratamento e se úlceras isquêmicas e com comprometimento vascular responderiam melhor que úlceras não-isquêmicas.

Dessa forma há um indicativo de que a oxigenoterapia hiperbárica adjuvante seja benéfica no tratamento de úlceras diabéticas quando se avalia a resolutividade dessas lesões. Entretanto, esse resultado é associado à grande incerteza, derivada, principalmente, da grande variabilidade entre os estudos clínicos existentes sobre o assunto e à baixa qualidade metodológica dos estudos avaliados.

A taxa de amputação maior foi avaliada nos estudos de Elraiyah, Oreilleys e Kranke. No estudo de Elraiyah obteve-se um efeito sumário de redução das amputações maiores estatisticamente significativo (Peto OR 0,30; IC 95% 0,10-0,89, $I^2=59\%$). A heterogeneidade entre os estudos, entretanto, é alta e os autores não informaram se outra análise foi conduzida para resolver ou tratar essa questão de forma apropriada e assim esse resultado não será considerado. Já no estudo de Oreilley's, que utilizou um modelo de efeitos variáveis foi identificado efeito sumário protetor, mas não estatisticamente significativo quando se avaliou a taxa de amputações maiores (0,40; 0,07-2,23; $p = 0,29$). Da mesma forma o grupo de Kranke identificou um efeito protetor, mas não estatisticamente significativo (0,36; IC 95% 0,11-1,18; $p=0,08$, $I^2=50\%$) (estudos incluídos: Doctor 1992; Faglia 1996; Abidia 2003; Londahl 2010 e Duzgun 2008).



Assim, de acordo com a evidência atualmente disponível é improvável que tratamento adjuvante com oxigenoterapia hiperbárica diminua o número de amputações maiores em indivíduos com úlcera diabética.

A taxa de amputação menor foi avaliada nos estudos de O'Reillys e Kranke. No estudo de O'Reillys a medida sumária do efeito da intervenção foi de 0,79 (0,19-3,30; $p=0,75$; $I^2=84\%$) e no de Kranke 0,76 (IC 95% 0,19-3,10; $p=0,71$; $I^2=70\%$) (estudos incluídos: Doctor 1992; Abidia 2003; Duzgun 2008; Londahl 2010). Para ambos identifica-se um efeito protetor não estatisticamente significativo quando se avalia o desfecho amputações menores.

Assim, de acordo com a evidência atualmente disponível é improvável que tratamento adjuvante com oxigenoterapia hiperbárica diminua o número de amputações menores em indivíduos com úlcera diabética.

Guidelines – recomendações de agências de avaliação de tecnologias e sociedades médicas

Foram incluídos três guias de prática clínica de sociedades médicas Norte-Americanas e uma avaliação de tecnologia da agência de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido (NICE). Outras agências internacionais avaliaram a tecnologia, entretanto, esses documentos não foram incluídos nesse parecer porque não estavam atualizados.

A Sociedade de Medicina Hiperbárica e Subaquática Norte-Americana, em documento atualizado em 2015, recomenda o tratamento adjuvante com oxigenoterapia hiperbárica em associação ao cuidado convencional nos casos de úlceras grau 3 ou maior sem melhora 30 dias após o tratamento e em úlceras grau 3 ou maior após desbridamento para evitar amputações e promover a resolução. Não recomenda em úlceras grau 2 ou menor.

A agência de avaliação de tecnologias do Reino Unido, em documento atualizado em 2015, não recomenda a oxigenoterapia hiperbárica na prática clínica diária de cuidados de úlceras diabéticas. O NICE recomenda a diminuição da carga (pressão) no membro com a lesão (*offloading*), controle de infecções e de isquemia, desbridamento e medidas de limpeza e curativo.

A Sociedade de Cirurgia Vasculare Norte-Americana (*Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine - 2016*) recomenda como adjuvante nos casos de feridas com perfusão adequada e que não responderam após tratamento convencional por 4 a 6 semanas.

A *Wound, Ostomy and Continence Nurses Society (WOCN)* (2014) recomenda como adjuvante nos casos de feridas isquêmicas e que não responderam após tratamento convencional.



Em conclusão há incerteza a respeito do benefício do procedimento de oxigenoterapia hiperbárica como adjuvante ao tratamento convencional de úlceras em diabéticos quando se avaliam os efeitos desse procedimento em desfechos clínicos críticos no tratamento da doença. Há também incerteza a respeito do perfil de paciente que melhor se beneficiaria com o procedimento considerando os diferentes graus de gravidade das lesões e também diferentes características como a vascularização no membro afetado. As recomendações das Sociedades médicas Norte-Americanas também não são homogêneas de forma que algumas restringem o uso às lesões isquêmicas enquanto outras fazem recomendações mais abrangentes.

Importante destacar que há dois grandes estudos multicêntricos em andamento, com um deles em fase final. O estudo do grupo de O'Reilly (NCT00621608) no qual serão incluídos apenas participantes com doença vascular e que não são candidatos à revascularização e o estudo DAMOCLES-trial (NTR3944), no qual serão incluídos participantes exclusivamente com úlceras isquêmicas. Por meio desses estudos será possível identificar com menor incerteza o efeito desse procedimento no tratamento de úlceras em diabéticos.



5. ASPECTOS ECONÔMICOS – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Metodologia: Optou-se por conduzir o impacto orçamentário se utilizando como dados primários aqueles associados aos registros de autorizações de internações hospitalares (AIH) no Sistema Único de Saúde (SUS). Escolheu-se, para a extração de dados, o procedimento 03.03.06.026-3 - TRATAMENTO DE PE DIABETICO COMPLICADO uma vez que, do ponto de vista de prevalência, a principal indicação para a incorporação da oxigenoterapia, entre as propostas pela Sociedade Brasileira de Oxigenoterapia Hiperbárica (SBOH) ao SUS, é o tratamento de úlceras em diabéticos e que, de forma mais específica, se aponta como critério de elegibilidade para tratamento a existência de ulcerações infectadas profundas da extremidade inferior (comprometendo ossos ou tendões) quando não houver resposta ao tratamento convencional realizado por pelo menos um mês, o qual deve incluir, obrigatoriamente, procedimentos conduzidos em âmbito hospitalar como tratamento de insuficiência arterial, debridamento completo e antibioticoterapia. Dessa forma, considerou-se que os pacientes que receberam autorizações de internação (AIH) para tratamento de pé diabético complicado representariam a população elegível para se submeter ao tratamento por oxigenoterapia hiperbárica.

Para que sejam faturados os gastos realizados pela condução de procedimentos na rede hospitalar do SUS são emitidas AIH. As unidades hospitalares participantes do SUS (públicas ou particulares conveniadas) enviam as informações das internações efetuadas por meio das AIH, para os gestores municipais (se em gestão plena) ou estaduais (para os demais). Estas informações são processadas gerando os créditos referentes aos serviços prestados e formando base de dados (Sistema de Informações Hospitalares - SIH) contendo informações de grande parte das internações hospitalares realizadas no Brasil. Os arquivos com as AIHs possuem uma série de informações que compõem cerca de 50 variáveis relativas às internações, tais como identificação e qualificação do paciente, procedimentos, exames e atos médicos realizados e diagnóstico.

O SIH não contém informações que permitam identificar, de forma direta, o número de indivíduos internados para se submeterem a um determinado procedimento, mas somente o número de AIHs emitidas para que o procedimento pudesse ser realizado, de forma que é possível se emitir mais de uma AIH para um mesmo indivíduo. Dessa forma, a estimativa do número de AIHs emitidas para que um determinado procedimento seja realizado não é compatível com o número de indivíduos que submeteram a esse procedimento.

Uma das principais características de um estudo de impacto orçamentário é a determinação do número de indivíduos elegíveis para receberem determinada intervenção, o que pode ser determinado por método epidemiológico ou por meio de pesquisa em bases de registros, de forma que esse último método gera estudos mais verossímeis, uma vez que retorna o número de indivíduos que utilizaram o sistema de saúde sobre o qual se deseja obter informações econômicas.



A fim de se trabalhar nessa perspectiva foram exportados os arquivos de AIHs emitidas pela rede hospitalar do SUS no período de 2011 a 2015 para o *software* IBM SPSS Statistics®. A base construída foi inicialmente filtrada para se obterem somente informações referentes às AIHs emitidas para o procedimento 03.03.06.026-3 - TRATAMENTO DE PÉ DIABÉTICO COMPLICADO. Depois e com a finalidade de identificar cada paciente criou-se uma nova variável (*string*) formada pela contração de três outras variáveis, a saber, data de nascimento, sexo e município de residência. Assim ao agrupar os *strings* de forma ordenada identificou-se o número de iguais, o que informa indiretamente o número de pacientes para os quais havia se emitido mais de uma AIH. Dessa forma foi possível reconhecer quantas autorizações de internação foram emitidas por indivíduo, considerando cada nova emissão como uma nova internação para aquele indivíduo. Indiretamente determinou-se o número de vezes que cada indivíduo foi internado.

Foram determinados também os valores médios para as AIHs emitidas somente uma vez e também os valores médios para aquelas emitidas pelas segunda, terceira ou mais vezes de forma agrupada para o período de 2011 a 2015. Esses valores foram considerados como os valores médios de internação para tratamento e utilizados para determinar os custos totais com a oferta do procedimento convencional de tratamento de pé diabético.

Para se projetar o número de indivíduos que seriam elegíveis para tratamento de pé diabético complicado nos próximos cinco anos, período entre 2017 e 2021, foram analisadas estatisticamente as séries históricas de 2011 a 2015 para se construírem regressões lineares por meio das quais se calcularam os pontos para os anos futuros correspondentes ao período de 2017 a 2021. Assim, o número de indivíduos que receberam o tratamento foi ordenado por ano e pelo número de internações às quais se submeteram (Figura 2)

Foram construídos três cenários, no primeiro, que reflete a situação de tratamento de pé diabético atualmente institucionalizada no SUS, classificaram-se por número de internações os gastos totais para tratamento dessa condição, dessa forma, para cada ano, foram determinados os gastos totais em grupos que se submeteram a um ou várias internações para tratamento. Foram determinados cinco grupos que representaram o quantitativo de indivíduos em primeira até a quinta internação. Supõe-se que os indivíduos que transitam para as próximas internações sejam aqueles para os quais o tratamento inicial não tenha sido resolutivo ou que apresentem feridas mais difíceis de tratar e que exigem, portanto, mais tempo de tratamento. Foram também construídas regressões lineares utilizando as séries compostas pelo número de indivíduos em cada grupo de internação, para cada ano (Figura 2). O quantitativo de indivíduos que compuseram esse cenário foi extraído diretamente das informações captadas dos arquivos gerados pelas AIHs e refletem o número real de indivíduos tratados para pé diabético complicado por meio do tratamento atualmente ofertado pelo SUS.



ANO	NÚMERO INICIAL DE INTERNAÇÕES	NÚMERO DE SEGUNDAS INTERNAÇÕES	NÚMERO DE TERCEIRAS INTERNAÇÕES	NÚMERO DE QUARTAS INTERNAÇÕES	NÚMERO DE QUINTAS INTERNAÇÕES
2011	10.894	826	106	19	2
2012	11.083	852	115	20	8
2013	12.140	1.013	138	35	10
2014	13.052	1.052	132	24	1
2015	14.588	1.295	214	53	14
2016	15.159	1.349	211	52	12
2017	16.094	1.463	234	59	14
2018	17.030	1.577	258	66	16
2019	17.966	1.690	281	73	17
2020	18.901	1.804	304	81	19
2021	19.837	1.918	327	88	21

setas - regressões lineares para estimativa de dados futuros

Figura 2 – Exemplo de ordenação das informações, por número de internações e ano para o período de 2011 a 2021. As setas representam as séries de dados com as quais foram realizadas as regressões lineares. **Fonte:** elaboração própria com dados SIH/SUS.

O segundo cenário projeta a introdução do procedimento de oxigenoterapia hiperbárica, assumindo que seria ofertado para todos aqueles internados pela primeira vez para tratamento de pé diabético complicado, mantendo-se paralelamente o tratamento padrão ofertado pelo SUS. Nesse cenário, o número de indivíduos que transita para a segunda internação é diferente da apresentada no primeiro cenário porque a transição, nesse caso, depende do risco de falha ao tratamento com a associação entre oxigenoterapia hiperbárica e cuidados convencionais, que é diferente do risco associado somente ao tratamento com cuidados convencionais. O risco associado à falha de cada tratamento, ou não ter a ferida curada (RR 2,35 IC 95% 1,19 - 4,62) foi extraído de revisão sistemática e meta-análise publicadas por Kranke e colaboradores (2015)^v e refere-se ao benefício auferido após seis semanas de acompanhamento, que, segundo a revisão, entre os períodos de acompanhamento avaliados de seis semanas, seis meses e um ano, é o que apresentou o melhor benefício de uso desse procedimento (Figura 3).

^v Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD004123. DOI: 10.1002/14651858.CD004123.pub4.



Analysis 1.1. Comparison 1 Diabetic ulcers, Outcome 1 Healed at end of treatment (6 weeks).

Review: Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds
Comparison: 1 Diabetic ulcers
Outcomes: 1 Healed at end of treatment (6 weeks)

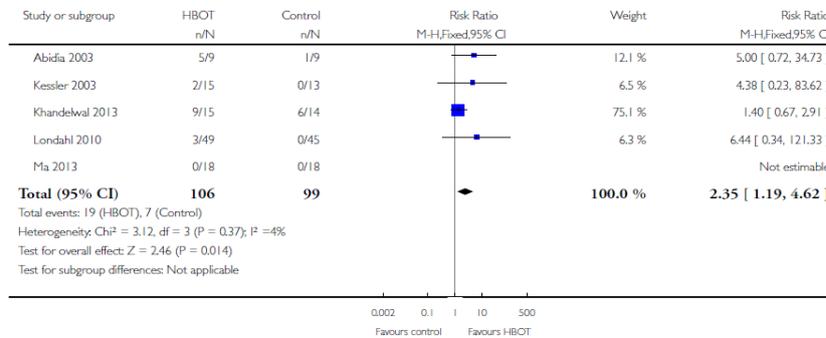


Figura 3 – Meta-análise com risco relativo de cura de úlcera em pé diabético após seis semanas de acompanhamento pós-tratamento. No braço controle os pacientes foram tratados pelos métodos convencionais. **Fonte:** Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD004123. DOI: 10.1002/14651858.CD004123.pub4.

Ainda em relação ao segundo cenário, além dos custos relacionados ao atendimento convencional foram introduzidos também os custos das sessões de oxigenoterapia, exclusivamente para os indivíduos internados pela primeira vez. Os custos totais com oxigenoterapia hiperbárica foram calculados para cada ano pela multiplicação do número de indivíduos elegíveis para receber o tratamento pelo número de sessões preconizadas para cada indivíduo para tratamento de pé diabético (45 sessões^{vi}) pelo custo de uma sessão sugerido pela Sociedade Brasileira de Oxigenoterapia Hiperbárica (R\$ 286,00 por sessão). Supõe-se que os indivíduos que falham a essa associação de tratamentos continuam a ser receber os cuidados convencionais, associando-se dessa forma o custo do tratamento convencional médio a essa coorte de indivíduos que segue em tratamento. Nesse caso, na ausência de dados reais, o número de indivíduos que segue em tratamento após falha foi estimado por meio de regressão linear como exemplificado na Figura 2.

Para a construção do terceiro cenário foi utilizado como pressuposto que o critério de elegibilidade para a oferta do procedimento de oxigenoterapia hiperbárica seria a falha ao primeiro tratamento convencional da ferida. Dessa forma, só seriam elegíveis para receberem o tratamento hiperbárico aqueles que, passando por uma primeira internação, não obtiveram resolutividade para o problema de saúde. Foram acrescentados os custos do procedimento hiperbárico aos custos do tratamento convencional somente à população que falhou ao

^{vi} Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica. Indicações de Oxigenoterapia Hiperbárica conforme resolução CFM 1457/95 e classificação de gravidade da USP.



tratamento inicial. Os custos do tratamento hiperbárico foram calculados da mesma forma que para o segundo cenário.

Estruturados os três cenários, foram calculados, para o período de 2017 a 2021 e na perspectiva do SUS, os valores totais gastos com o tratamento de pé diabético para cada ano da série em cada cenário. O impacto orçamentário incremental foi calculado pela diferença entre a projeção de gastos no período de 2017 a 2021 para o tratamento convencional (cenário 1) e a projeção de gastos para esse período com a introdução da oxigenoterapia hiperbárica.

Por fim, não foram consideradas as amputações decorrentes da piora no quadro clínico de úlceras em pé diabético porque segundo o trabalho de Kranke e colaboradores (2015), não há diferença significativa no número de amputações maiores (RR para amputações maiores com OH foi de 0,36, IC 95% 0,11 a 1,18, P=0,08, I²=50%) ou menores (RR para amputações menores com OH foi de 0,76, IC 95% 0,19 a 3,10, P=0,71, I² = 70%) quando se avalia o risco relativo entre grupos submetidos ao tratamento convencional e grupos submetidos à oxigenoterapia hiperbárica associada ao cuidado tradicional. Além disso, os estudos utilizados para avaliar esses desfechos foram classificados com alto risco de viés pelos autores da referida revisão sistemática, principalmente em função da alta perda não justificada de pacientes durante os estudos. Além disso, na meta-análise que se produziu com esses estudos identificou-se alto grau de heterogeneidade (I²>50%). Esses resultados sugerem que ainda são necessários mais estudos de boa qualidade metodológica para que se possa concluir em favor da oxigenoterapia hiperbárica como procedimento capaz de evitar amputações.

Resultados: Quando se avaliam as séries históricas constituídas pelo número de AIHs emitidas quanto pelo gasto total associado para tratamento de pé diabético complicado no período de 2008 a 2015 observa-se uma tendência de crescimento para os próximos cinco anos. O número de AIHs cresceu cerca de 130% nesse período passando de 7.106 em 2008 para 16.259 em 2015, assim como os gastos que eram de 3,1 milhões em 2008 e figuraram como 9,2 milhões em 2015, o que representou um crescimento de 190% (Figura 4).

Da mesma forma, o número de pacientes internados tanto em primeira internação quanto em segunda e terceira internações para o tratamento de pé diabético complicado aumentou, quando se avalia o período de 2011 a 2015. O número de pacientes em primeira internação aumentou de 10.894 em 2011 para 14.586 em 2015, o número daqueles em segunda internação aumentou de 826 para 1.295 e em terceira de 106 para 2014, nesse mesmo período. Há registros, em número muito menor, de indivíduos que seguem em internações consecutivas, identificando-se entre quatro e oito internações em um mesmo ano.

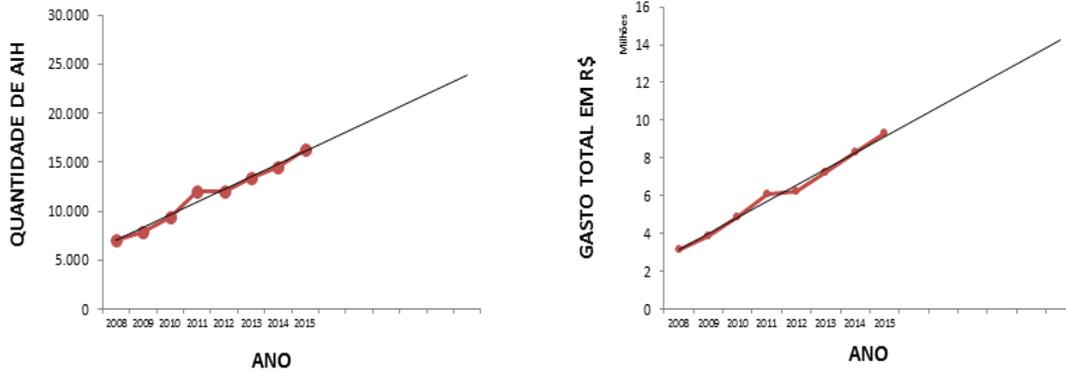


Figura 4 – Evolução do número de AIHs e dos gastos com o procedimento 03.03.06.026-3 - TRATAMENTO DE PE DIABETICO COMPLICADO. Demonstra-se também a projeção de crescimento para os próximos cinco anos. **Fonte:** SIH/SUS

O custo médio por indivíduo por uma internação aumentou de R\$ 505,72 para R\$ 570,98, valor que aumenta à medida que aumentam o número de reinternações, de forma que o custo médio por indivíduo internado duas vezes variou entre R\$ 1.054,23 a R\$ 1.143,13; três vezes entre R\$ 1.555,61 a R\$ 1.607,31 e quatro vezes entre R\$ 2.056,92 a R\$ 2.213,09. Os custos médios para indivíduos internados cinco e seis vezes aumenta para R\$ 3.443,36 e R\$ 3.699,03, respectivamente.

A projeção de impacto proveniente da manutenção do tratamento da forma como é ofertado hoje pelo SUS para os anos de 2017 a 2021, que reflete o cenário 1, variou entre R\$ 10.234.166,80 a R\$ 12.715.006,38, respectivamente, o que representaria um aumento de recursos de 24% e um investimento total para o período de R\$ 57.372.932,96 (Tabela 6)

A implementação do cenário 2, no qual todos os elegíveis para uma primeira internação receberiam tratamento com oxigenoterapia hiperbárica, geraria um impacto incremental para o primeiro ano de R\$ 206.439.836,56 e para o último de R\$ 254.357.745,12 para um impacto incremental de R\$ 1.151.994.128,37 no período, o que representa um aumento de investimento no tratamento de pé diabético em cerca de 2.000% para cada ano e para o período. O impacto incremental informa o quanto a mais, além do que já é habitualmente gasto, se necessita investir para a implementação de um novo cenário de tratamento (Tabela 6).

A implementação do cenário 3, no qual todos os elegíveis para uma segunda internação receberiam tratamento com oxigenoterapia hiperbárica, geraria um impacto incremental para o primeiro ano de R\$ 9.483.926,64 e para o último de R\$ 13.141.081,94 para um impacto incremental total de R\$ 56.562.550,26 no período, o que representa um aumento de investimento no tratamento de pé diabético de 92 a 100% entre 2017 e 2021 para cada ano e de 98% para o período (Tabela 6).



Tabela 6 – Apresentação dos impactos associados aos cenários 1 a 3 e dos impactos orçamentários incrementais para a implementação desses cenários.

ANO	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO cenário 1 (R\$)	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO cenário 2 (R\$)	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO cenário 3 (R\$)	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL (IMPLEMENTAÇÃO CENÁRIO 2) (R\$)	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL (IMPLEMENTAÇÃO CENÁRIO 3) (R\$)	Aumento de investimento implementação cenário 2 (%)	Aumento de investimento implementação cenário 3 (%)
2017	10.234.166,80	216.674.003,36	19.718.093,44	206.439.836,56	9.483.926,64	2.017	92
2018	10.854.376,70	229.273.791,74	21.252.614,11	218.419.415,05	10.398.237,41	2.012	95
2019	11.474.586,59	241.873.331,09	22.787.068,99	230.398.744,50	11.312.482,40	2.007	98
2020	12.094.796,49	254.473.183,63	24.321.618,36	242.378.387,14	12.226.821,87	2.003	101
2021	12.715.006,38	267.072.751,50	25.856.088,33	254.357.745,12	13.141.081,94	2.000	103
GASTOS TOTAIS PARA O PERÍODO (R\$)							
	57.372.932,96	1.209.367.061,33	113.935.483,22	1.151.994.128,37	56.562.550,26	2.007	98

Fonte: Elaboração própria

Dessa forma, a inclusão do procedimento de oxigenoterapia hiperbárica para o tratamento de pé diabético complicado ao SUS requer aumentos de investimentos da ordem de 100 a 2.000% a depender do critério de elegibilidade que se escolha para inclusão, considerando que já exista capacidade instalada no país para atender essa demanda e que não seja necessário fazer investimentos em novos equipamentos.

O critério de elegibilidade que prevê a oferta para aqueles que já se submeteram ao tratamento convencional (cenário 3), além de menos oneroso, considerando a eficácia desse tratamento, assemelha-se ao que indica a própria SBHO, que prevê o uso da oxigenoterapia em indivíduos com ulcerações infectadas profundas da extremidade inferior (comprometendo ossos ou tendões) que não respondem ao tratamento convencional realizado por pelo menos um mês incluindo antibioticoterapia, controle estrito de glicemia, desbridamento completo da lesão e tratamento de insuficiência arterial.

Considerações sobre o mercado da OH no Brasil: Segundo a Sociedade de Medicina Hiperbárica, o Brasil dispunha em 2011 de pouco mais de 80 estabelecimentos que ofereciam o serviço de oxigenoterapia hiperbárica. Esse serviço encontrava-se distribuído de maneira bastante heterogênea pelo território nacional com cerca de 70% dos estabelecimentos existentes sediados na Região Sudeste, principalmente no estado de São Paulo (Figura 4). As regiões Centro-Oeste e Sul contam com 16 estabelecimentos distribuídos em todos os estados dessas regiões enquanto as regiões Norte e Nordeste, em conjunto, dispõem de 8 estabelecimentos distribuídos em apenas 6 estados.



Entre esses estabelecimentos, 59% dispõem de câmaras multipaciente (54 unidades), enquanto há cerca de 48 câmaras monopaciente distribuídas pelo território nacional (41%). Entre as câmaras multipaciente existentes no país em 2008 identificam-se 13 marcas comerciais com maior concentração de equipamentos (30%) fabricados pela empresa *Seaway Diver*[®] (Figura 5).

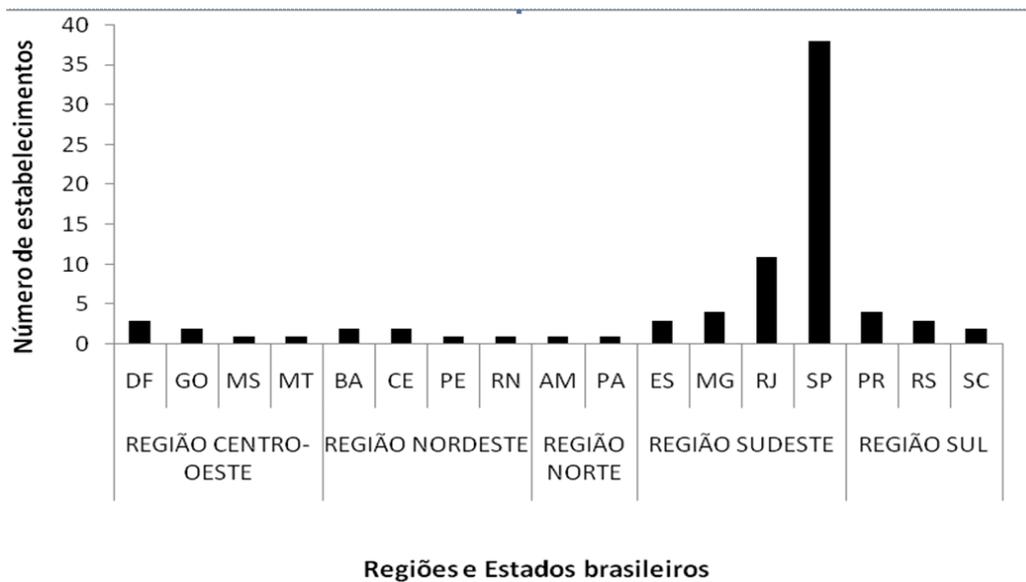


Figura 4 – Distribuição regional dos estabelecimentos que oferecem serviço de oxigenoterapia hiperbárica no Brasil.

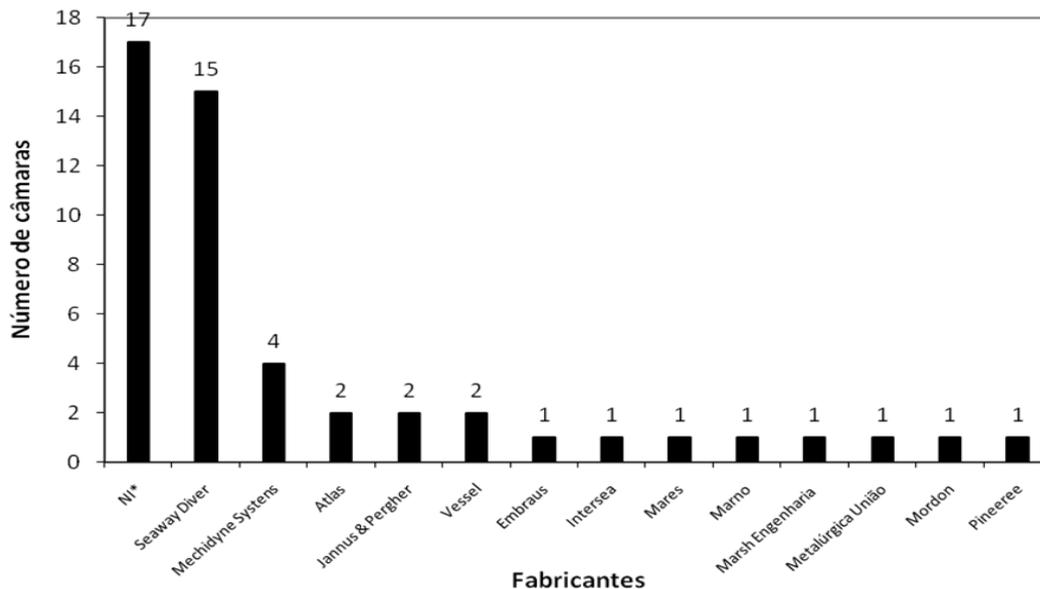


Figura 5 – Distribuição, por fabricantes, das câmaras multipaciente existentes nos serviços de medicina hiperbárica nacionais em 2008. *NI- Não informaram.



De acordo com dados de registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o mercado brasileiro de fabricantes de câmaras multipaciente conta atualmente com duas empresas sediadas no Brasil, uma multinacional e uma nacional^{vii}. Outras marcas existentes no mercado são fabricadas por empresas sediadas em outros países, principalmente nos Estados Unidos e em alguns países europeus. Há no Brasil atualmente cerca de 5 importadoras registradas na ANVISA que comercializam esses equipamentos.

Entre as câmaras monopacientes existentes no Brasil em 2008, 57% eram fabricadas pela empresa norte-americana Sechrist® e 31% pela russa M. V. Krunichev® (Figura 6). Atualmente o mercado brasileiro conta com uma empresa nacional que produz câmaras hiperbáricas monopaciente.

Dessa maneira é possível perceber que para as câmaras multipaciente, apesar do número de concorrentes, há uma maior concentração, nos serviços de OH, de equipamentos provenientes de poucos fabricantes, dos quais o maior distribuidor é uma multinacional com sede no Brasil. Já para as câmaras monopaciente, observa-se um número reduzido de fabricantes com grande concentração dos equipamentos existentes nos serviços de OH fabricados por apenas dois deles.

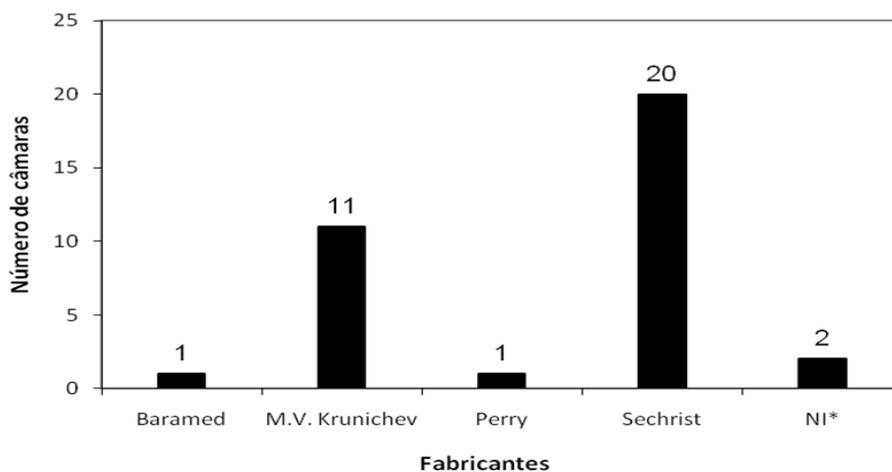


Figura 6 - Distribuição, por fabricantes, das câmaras monopaciente existentes nos serviços de medicina hiperbárica nacionais em 2008. * NI-Não informaram.



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a projeção da análise de impacto orçamentário, a implementação da oxigenoterapia hiperbárica para indivíduos submetidos ao tratamento convencional e que não atingiram a resolutividade do quadro clínico envolveria um aumento no investimento nessa área de 92 a 100% entre 2017 e 2021 para cada ano e de 98% para o período, considerando que a capacidade instalada atenda à demanda projetada no modelo. Os estudos recuperados nesse parecer se caracterizam principalmente pela baixa qualidade metodológica e heterogeneidade, principalmente com relação à variabilidade dos quadros clínicos dos participantes incluídos, com inclusão não seletiva, na maioria dos casos, dos três tipos de úlceras (úlceras isquêmicas, neuropáticas, neuro-isquêmicas) e de vários graus de gravidade das lesões. Identificou-se um benefício da oxigenoterapia hiperbárica adjuvante em relação ao procedimento padrão quando se avaliou o desfecho resolutividade total das lesões, entretanto, não se identifica de forma clara pra qual subgrupo esse benefício se concretizaria. Uma vez que dois estudos multicêntricos grandes que envolverão somente indivíduos com úlceras isquêmicas estão em andamento, é mais provável que o procedimento seja mais benéfico nesse grupo de indivíduos, entretanto, no presente momento não há certeza sobre esse efeito. Não foram identificados benefícios em relação à diminuição do número de amputações maiores ou menores.

7. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC

Na 54ª reunião ordinária da CONITEC no dia 08 de março de 2017 o plenário considerou que havia grande incerteza a respeito da eficácia da oxigenoterapia hiperbárica como tratamento adjuvante de úlceras em indivíduos diabéticos. Considerou que o procedimento está associado a um alto custo e que, dessa forma, não entendeu como benéfica a ampliação do procedimento para toda a sociedade brasileira. Considerou também que existem dois estudos clínicos europeus multicêntricos em andamento com foco em indivíduos que sofrem da forma isquêmica da doença e que os resultados desses estudos podem diminuir a incerteza a respeito da eficácia desse procedimento e identificar uma população elegível que possa auferir um maior benefício pelo tratamento com a oxigenoterapia hiperbárica. Dessa forma, recomendou que a matéria fosse à consulta pública com recomendação inicial não favorável à incorporação no Sistema Único de Saúde.



8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública Nº 6 de 24 de março de 2017 referente à proposta de incorporação no Sistema Único de Saúde da oxigenoterapia hiperbárica para tratamento de ulcerações infectadas profundas da extremidade inferior comprometendo ossos ou tendões em indivíduos diabéticos, quando não houver resposta ao tratamento convencional apresentada Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica foi realizada entre os dias 25/03/2017 e 13/04/2017. Ao todo, foram recebidas 416 contribuições, sendo 398 do formulário “experiência ou opinião” e 18 do formulário “técnico científico”. Somente foram consideradas contribuições de consulta pública aquelas encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da CONITEC, em formulário próprio.

A. CONTRIBUIÇÕES – FORMULÁRIO EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO

Entre as contribuições recebidas 396 partiram de pessoa física e 2 de pessoa jurídica. As de pessoa física se distribuem, quanto à origem, entre 107 provenientes de pacientes, 77 de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 153 de profissionais de saúde e 59 de interessados no tema. Contribuíram como pessoa física uma instituição de ensino e uma de saúde.

Ainda quanto à proveniência as respostas vieram de quatro regiões brasileiras, de forma que 59% partiram da região Sudeste; 19% da região sul; 11% da região Nordeste e 11% da Centro-Oeste. Entre os participantes, a maioria (73%) se declarou como branco ou pardo (21%), tendo o restante se declarado como amarelo ou preto. Quanto à faixa etária a maioria dos participantes tem entre 25 e 59 anos (78%). Houve um equilíbrio entre contribuições provenientes de participantes de ambos os sexos. A maioria teve conhecimento da consulta pública pelo intermédio de redes sociais ou por amigos, colegas ou profissionais de trabalho (79%).



No total a proporção de participantes que discordaram da recomendação inicial da CONITEC foi alta, de 90%, de forma que apenas 7% concordaram totalmente com a recomendação e os restantes concordaram ou discordaram parcialmente.

Entre os profissionais de saúde a discordância total foi alta, de 86%, e os argumentos e justificativas para tanto foram resumidos e agregados nos tópicos a seguir, organizados em ordem decrescente segundo a frequência com que apareciam nas contribuições. Entre os 133 profissionais que enviaram contribuição alegando discordância total, 110 declararam que têm ou já tiveram experiência profissional com a oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de lesões em pé diabético. Os tópicos são os seguintes:

1. A utilização da oxigenoterapia hiperbárica como tratamento adjuvante promove a cicatrização/reepitelização mais rápida/precoce das lesões em relação aos tratamentos ofertados pelo SUS.
2. Evita amputação (previne e reduz o número de amputações). Cita-se a contribuição de médica infectologista: *“As estatísticas de trabalhos sérios mundiais demonstram uma redução no número de amputação maiores de 40% para 10%. **Se os pacientes fossem encaminhados em uma fase mais precoce dentro de um plano terapêutico bem elaborado tem certeza que teríamos um resultado ainda melhor.** Durante nosso período de trabalho desde 2002 até os dias atuais já tratamos cerca 5000 pacientes, sendo a grande maioria diabéticos com feridas graves nos pés com um índice de salvamento de membro de 90%.”*
3. Evita mortalidade
4. Determina mudanças melhorando a evolução e o prognóstico da doença
5. Alivia a dor crônica
6. Promove a angiogênese/melhora a perfusão tecidual
7. Auxilia no tratamento de infecção/contribui para a ação de antibióticos/melhora a ação do sistema imunológico localmente/uso em osteomielite.
8. Acelera a recuperação dos pacientes
9. Reduz a necessidade e o tempo de tratamento e internação
10. Aprovado em outras instâncias – CITEC/2011 – ANS 2011 – governos estaduais – CFM – Sistema de Saúde Canadense. Afirmam que há recomendação do uso EUA e União Europeia, complementando que atualmente o *medicare* e *medicaid* pagam este



procedimento nos Estados Unidos. Citam-se também processos licitatórios por meio dos quais Secretarias de Saúde de três municípios do Estado de São Paulo (Franca, Orlandia e Leme) e as Secretarias Estaduais de Saúde dos estados do Espírito Santo e da Bahia contratam serviços hiperbáricos. Pacientes atendidos pelo SUS teriam uma evolução pior da doença com maior tempo de internação e amputações.

11. Melhora na qualidade de vida, rápido retorno às atividades, melhora da autoestima e de adesão ao tratamento.
12. Redução de custos por causar uma redução na utilização de cirurgias, antibióticos e curativos.
13. Interfere positivamente nas alterações neurológicas, vasculares e ortopédicas causadas pelo diabetes *mellitus*.

Em três contribuições os profissionais de saúde declararam discordâncias parciais. As justificativas para tanto é que defendem a incorporação, mas de forma mais criteriosa, como por exemplo na presença de osteomielite, quando a doença de base estiver controlada.

Houve quatro contribuições nas quais os profissionais de saúde manifestaram concordância parcial, identificando, por exemplo, que a incorporação deveria acontecer se o tratamento fosse indicado somente aos que apresentam feridas classificadas com o grau 3 na classificação de Wagner (úlceras profundas com abscesso, osteomielite ou celulite), uma vez que estes, segundo publicação em periódico de alto impacto, teriam melhor evolução. Para os pacientes dentro do grau 2 (úlceras profundas até o tendão, osso, ligamento ou articulação) a maioria dos centros estudados mostrou ter indicação desnecessária e, portanto, inapropriada. Outros aspectos condicionantes apontados foram o número de sessões e a pressão transcutânea de oxigênio-TcPO₂ em condições hiperbáricas, que é uma medida da pressão de oxigênio perilesional, quando o indivíduo está na câmara hiperbárica. Valores de TcPO₂ >200 mmHg estão relacionados a 84% de benefícios frente às feridas de pé diabético, enquanto que TcPO₂ <100 mmHg, somente 14% de benefício. Quando a TcPO₂ é utilizada >200 mmHg, os resultados tendem a surgir entre 15 e 40 sessões. Nestas condições ideais, o número de sessões < 15 é insuficiente para se perceber resultado positivo na cicatrização e quando > 40, geralmente não trazem benefícios.

Identificou-se uma contribuição na qual o profissional de saúde se declarou totalmente favorável à recomendação da CONITEC da seguinte forma: “*concordo totalmente com a*



recomendação preliminar. Acho que a oxigenoterapia hiperbárica é mal indicada e um rombo nos cofres públicos. Na minha experiência clínica ainda não vi resultados significativos além de mera coadjuvância quando associado a boas coberturas.”

Como referido, entre os profissionais de saúde, foi alta a participação daqueles que declararam ter experiência com a oxigenoterapia hiperbárica no contexto de tratamento de lesões em diabéticos. Os aspectos positivos apontados por esses profissionais em relação ao procedimento foram semelhantes às respostas apresentadas para justificar a discordância total e resumem-se nos seguintes tópicos: a oxigenoterapia hiperbárica no tratamento adjuvante de lesões em diabéticos diminui o tempo para resolução das lesões/favorece a cicatrização/reepitelização; combate a infecção/redução do uso antibióticos; auxilia na preservação do membro afetado; auxilia na diminuição do edema/granulação/angiogênese; proporciona uma melhora na qualidade de vida/bem-estar; gera uma redução do tempo de internação e dos custos/cirurgias. Entre os pontos negativos apontaram: incômodo nos ouvidos/barotrauma; claustrofobia/ansiedade; adesão ao tratamento; alto custo/preço; episódios de hipoglicemia e dificuldade no acesso ao tratamento.

Noventa e quatro declararam ter tido experiência com outras tecnologias utilizadas no tratamento de lesões/feridas em diabéticos. As principais tecnologias citadas foram: antibióticos; curativos; cirurgia/amputação; desbridamento; terapia VAC – pressão negativa; pomadas; laserterapia. Sobre essas tecnologias identificaram que a utilização viabiliza uma resolução temporária do quadro, que são benéficas à cicatrização e resolução de complicações sistêmicas. Com relação à terapia VAC por pressão negativa, disseram que o uso desse curativo favorece o controle de exsudato e estimula a granulação. Relativamente à laserterapia apontaram que causa estimulação de fibroblastos, diminuição reação inflamatória e auxilia no processo cicatricial. Destacaram, entretanto, mais pontos negativos em relação a essas tecnologias, como a baixa resolutividade e o longo tempo necessário para tratamento/internação e que nem sempre evitam amputações. Destacaram também o custo elevado.

Outros grupos de participantes como os pacientes, interessados no tema e familiares, amigos e cuidadores também manifestaram alta discordância (maior que 90%) com a recomendação inicial da CONITEC. As justificativas indicadas não foram diferentes daquelas submetidas pelos profissionais de saúde e, dessa forma, não serão descritas novamente.



Apenas 16 entre 233 contribuições declararam concordância total ou discordância ou concordância parcial.

Dessa forma, há um consenso entre os grupos que contribuíram no sentido de que o procedimento de oxigenoterapia hiperbárica para o tratamento de lesões em diabéticos é eficaz, promove a cicatrização mais rápida das lesões porque estimula a formação de vasos, a granulação e auxilia no combate a infecções, assim evitando amputações, diminuindo dor, tempo de internação.

B. CONTRIBUIÇÕES – FORMULÁRIO TÉCNICO-CIENTÍFICO

Foram recebidas 35 contribuições técnicas, sendo 21 de profissionais de saúde, 6 de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 4 de pacientes e 4 de interessados no tema.

Os participantes foram principalmente homens, que se declararam pardos, na faixa etária que varia de 25 a mais de 60 anos. As contribuições vieram principalmente das regiões Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste. Os participantes ficaram sabendo da consulta principalmente por meio de comunicação pessoal ou e-mail e também pelas redes sociais.

A discordância total foi bastante elevada e entre as 35 contribuições 30 expressavam discordância total. Em outras três manifestaram discordância parcial e em duas, concordância parcial.

Entre os profissionais de saúde a discordância total foi de 90% e foram submetidos 13 documentos técnicos (já retiradas as duplicatas) para análise. Foram apresentados 1 revisão sistemática (Kranke *et al.*, 2015); 1 consenso Europeu de oxigenoterapia hiperbárica (Mathieu; Marroni; Kot, 2017); 4 pareceres técnicos-científicos, sendo 3 elaborados por quem contribuiu e 1 pela CITEC/MS (2011); 2 revisões não sistemáticas (Antoniazzi, 2007; Costa Val *et al.*, 2003); 2 estudos econômicos (Chuck *et al.*, 2008; Eggert, Worth, Van Gils, 2016); 1 avaliação de tecnologias do da Agência canadense CADTH (2007), 1 protocolo de uso da Sociedade Norte-Americana de Oxigenoterapia Hiperbárica (Huang *et al.*, 2015) e 1 carta ao editor do Periódico *Diabetes Care*.



A revisão sistemática do grupo de Kranke (2015) já foi incluída e avaliada nesse parecer, as outras duas revisões não sistemáticas e o estudo da Agência canadense estão desatualizados com mais de 10 anos de publicação e, portanto, não foram considerados para análise.

Com relação ao consenso europeu, os especialistas consideram o uso de oxigenoterapia hiperbárica na cicatrização tardia das feridas como aceitável e sugerem sua utilização no tratamento de lesões do pé diabético. Classificam essa recomendação como tipo 2, com evidência de nível B, o que significa que a força da recomendação baseada em consenso é fraca e que o curso de ação é considerado adequado pela maioria dos especialistas, mas existe algum grau de dissensão entre o painel. Consideram que os efeitos desejáveis da adesão à recomendação provavelmente compensam os efeitos indesejáveis. O nível B denota nível de evidência moderado, ou seja, que o efeito verdadeiro provavelmente estará próximo dessa estimativa do efeito, mas há uma possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Importante registrar que no consenso o uso de OHB é recomendado na presença de uma isquemia crítica crônica sem lesões arteriais tratáveis cirurgicamente ou após cirurgia vascular, se as leituras TcPO₂ (em condições hiperbáricas - 253 kPa, 100% de oxigênio) são superiores a 100 mmHg (recomendação de Tipo I, evidência de nível A). Esses critérios seriam aplicados para selecionar pacientes que poderiam se beneficiar do uso dessa tecnologia.

Um dos pareceres se baseia na revisão da Agência canadense CADTH e em revisão própria para os anos de 2007 a 2009, no sentido de complementar a primeira. Ao total foram avaliados sete estudos, entre os quais os de Baroni 1987; Zamboni 1997 e Kalani 2002 não foram incluídos no estudo submetido à CONITEC porque são estudos não-randomizados. Os outros foram avaliados no estudo submetido à CONITEC. A qualidade do corpo de evidências foi avaliada como C, ou qualidade razoável com algumas limitações que devem ser consideradas em qualquer implementação dos achados do estudo.

Segundo esse parecer *“houve uma baixa proporção de amputação das extremidades inferiores nos grupos de pacientes que receberam OHB adjuvante em comparação com o tratamento padrão apenas (11% versus 32%). A cicatrização da ferida ocorreu em 83% dos pacientes OHB, comparados com 43% dos controles. A proporção de pacientes com feridas que permaneceram sem cicatrização, mas que não requereram amputação foi 6% (OHB) e 24% (controles). A avaliação do delineamento do estudo e da performance sugeriu que a evidência disponível de*



eficácia era de qualidade razoável, com algumas limitações que devem ser consideradas na implementação dos achados dos estudos”.

Em outro parecer os autores avaliam três grupos de estudos, os estudos clínicos controlados e randomizados, as revisões sistemáticas e os estudos observacionais. Os estudos clínicos avaliados são os mesmos descritos no parecer submetido à CONITEC. Com relação à revisão sistemática citou a do grupo de Kranke, já avaliada aqui, da seguinte maneira: *“uma revisão Cochrane 2012 de ensaios clínicos randomizados controlados de HB02 em feridas crônicas concluiu que há evidência em úlceras de pé diabético para melhorias de curto prazo nas taxas de cicatrização. No entanto, permanece a falta de evidência conclusiva para o benefício do HB02 no seguimento a longo prazo (um ano ou mais). A terapia adjuvante HB02 não parece alterar as taxas de amputação menores para este grupo de pessoas. As conclusões sobre a redução do número de amputações principais são limitadas devido ao pequeno tamanho dos ensaios e à apresentação de relatórios ou deficiências de concepção. A aplicação de HB02 a estes doentes pode justificar-se quando as instalações HB02 estão disponíveis. No entanto, as avaliações econômicas devem ser realizadas.”*

Sobre os estudos observacionais, comentou o do grupo de Margolis, estudo que considerou dissidente do restante da literatura sobre o assunto por concluir que a oxigenoterapia, da forma como é utilizada hoje, não traria benefícios no tratamento de úlceras. Nesse contexto, aproveita para discutir os critérios de estratificação e elegibilidade de pacientes para serem submetidos ao procedimento hiperbárico e também a importância da existência de protocolos de tratamento e da inserção do serviço de medicina hiperbárica em centro de atendimento multiprofissional, uma vez que vários fatores interferem na evolução da doença.

Citam-se as importantes passagens: *“o sistema de classificação de Wagner é arcaico e não estratifica adequadamente as úlceras do pé diabético. Permanece o padrão ouro para categorizar úlceras de pé diabético de uma perspectiva histórica, mas não de uma perspectiva funcional ou de resultados. Para melhorar o cuidado com a úlcera de pé diabético um novo sistema de pontuação de feridas com estratificação adequada deve ser usado. O estudo de Margolis também apontou que “adequada perfusão arterial de membro inferior” foi mal definida e deixada ao clínico para determinar a adequação do influxo arterial. Um exame clínico de rastreio simples foi frequentemente utilizado para estabelecer a patência dos vasos grandes das extremidades inferiores. A hipóxia perilítica e a resposta à oxigenoterapia têm sido sugeridas como outro meio para estratificar esta população de pacientes.”* e *“enquanto o estudo de Margolis é um estudo dissidente sobre a eficácia de HB02 e úlceras de pé diabético, levanta uma questão maior que pode beneficiar toda a comunidade de cuidados de feridas. Quando o*



procedimento é realizado de acordo com protocolos de tratamento em um ensaio controlado randomizado, os resultados tendem para HB02 sendo benéfico. Após a análise de um banco de dados baseado na comunidade, concluímos que os cuidados com úlceras de pé diabético a nível comunitário podem e devem ser melhorados. Ele também mostra que úlceras do pé diabético são complicadas por muitos fatores que devem ser abordados eficazmente para curar essas feridas.”

O terceiro parecer faz uma análise de estudos clínicos controlados, incluindo também estudos observacionais. Os seguintes estudos observacionais foram incluídos: Davis 1987; Oriani 1990 e 1992; Wattel 1991; Stone 1995; Fife 2007 e Chen 2010. Em todos os estudos observacionais apontados pôde-se aferir uma maior resolutividade das úlceras nos grupos que receberam oxigenoterapia como tratamento adjuvante. A chance de amputações foi menor nos grupos que se submeteram ao procedimento.

Em 2011 a CITEC do Ministério da Saúde publicou uma avaliação de múltiplas tecnologias em feridas crônicas e queimaduras na qual recomendada a incorporação da oxigenoterapia hiperbárica apenas para pacientes diabéticos com feridas crônicas (recomendação forte), em função da avaliação das evidências que demonstraram repetidamente um benefício de alto impacto na qualidade de vida.

A oxigenoterapia hiperbárica em associação ao cuidado convencional foi considerada como estratégia dominante em estudo de custo-efetividade quando comparada ao tratamento convencional isolado. Sugeriu-se que o tratamento, além de gerar uma economia de nove mil dólares canadenses em doze anos, proporcionou um aumento da qualidade de vida nesse mesmo período, quando avaliado por esse modelo na perspectiva do Ministério da Saúde canadense.

Em outro estudo Norte-Americano os autores apresentam os resultados da utilização de protocolo de tratamento multiprofissional, incluindo a oxigenoterapia hiperbárica, no cuidado de lesões de grau 3 e 4 de Wagner. Segundo os autores 92% dos indivíduos que aderiram ao protocolo de tratamento permaneceram sem amputações e com boa capacidade de deambulação. Paralelamente consideraram a aplicação do protocolo menos onerosa que o tratamento convencional isolado.

Submeteu-se também o protocolo clínico publicado pela Sociedade Norte-Americana de Medicina Hiperbárica. Uma das perguntas de pesquisa que balizaram a elaboração desse protocolo se refere ao tratamento de diabéticos com úlceras nas extremidades inferiores classificadas com grau 3 ou mais de Wagner e não responsivas ao tratamento convencional por



pelo menos 30 dias, o que se assemelha ao perfil de população estudada no parecer submetido à CONITEC. Os autores incluíram para análise os estudos de Duzgun 2008 (ECR) e 2 estudos observacionais (Zamboni 1997; Kalani 2002). Com relação ao **desfecho crítico amputação maior**, afirmaram que não foi possível metanalisar os estudos de Löndahl 2010 e Faglia 1996, permanecendo somente com o de Duzgun, no qual não houve amputações (qualidade moderada). No que diz respeito ao **desfecho crítico resolução incompleta das úlceras** os autores analisaram o estudo de Duzgun. Nenhum dos pacientes no grupo que recebeu tratamento convencional a apresentou resolução completa das úlceras (qualidade moderada). Dessa forma indicam o uso de oxigenoterapia hiperbárica para o tratamento de lesões em diabéticos classificadas em grau 3 ou maiores.

Finalmente foi entregue uma carta publicada no periódico *Diabetes Care*, na qual um médico norte-americano faz críticas ao estudo do grupo de Fedorko (2017), financiado pelo Ministério da Saúde de Ontário, Canadá. Na carta aponta falhas metodológicas no estudo do grupo, que sugeriu não haver melhora em desfechos de saúde críticos pela utilização da oxigenoterapia hiperbárica. Os principais problemas apontados foram os seguintes: 1. Os autores utilizaram o desfecho “atingiu os critérios médicos para amputação” ao invés de verificar se houve de fato a “amputação” após a indicação. 2. Esses critérios foram definidos somente por meio da avaliação de fotografias; 3. A população analisada não gera a força estatística necessária para detectar o desfecho primário entre os grupos; 4. A condução do estudo foi diferente do protocolo inicialmente submetido e aprovado pelo conselho de ética.

Nas contribuições submetidas por pacientes, cuidadores e interessados no tema não foram apresentados documentos científicos.

AVALIAÇÃO: No relatório submetido inicialmente à CONITEC considerou-se a utilização de oxigenoterapia hiperbárica adjuvante ao tratamento convencional mais benéfico quando se avaliou a resolução das úlceras em até seis semanas, sendo incerto se esse efeito se mantém em longo prazo (seis meses a um ano). Essa consideração segue os achados de revisão sistemática atualizada de alta qualidade (Kranke, 2015). Mesmo em outra revisão sistemática, também de alta qualidade, em que se incluiu o trabalho do grupo de Fedorko (2017), mantém-se indicação de efeito benéfico na resolução das úlceras quando comparado ao tratamento convencional. Pela avaliação do material submetido na consulta pública, inclusive as contribuições de experiência profissional e pessoal, não houve dissenso em relação a esse efeito. Reforçou-se, entretanto, que a indicação mais apropriada para o procedimento seriam as lesões isquêmicas crônicas cuja medida de oximetria perilesional em condições hiperbáricas superasse os 200 mmHg. Em relação ao desfecho amputações maiores encontrou-se discordância entre o



que se submeteu à CONITEC, incerteza sobre o benefício em amputações (RR 0,36, IC 95% 0,11 a 1,18, P = 0,08) (Kankre *et al.*, 2015), e o que se resgatou por meio do formulário de experiência e opinião, no qual houve consenso de que o procedimento evitaria amputações tanto por parte dos pacientes quanto de profissionais de saúde. Já as evidências complementares submetidas, principalmente estudos observacionais, estudos clínicos não randomizados e consensos de especialistas, dificilmente modificariam o resultado de revisões sistemáticas de alta qualidade. Segundo os autores da revisão sistemática do grupo Cochrane é possível que alguns dos estudos clínicos incluídos não tenham força estatística suficiente para detectar o efeito, levando à conclusão errônea de que não há diferença entre os grupos. Outras limitações importantes dos estudos incluem a variabilidade nos critérios de inclusão dos participantes e da forma e tempo de acesso desse desfecho. Há possibilidade de heterogeneidade em função de diferenças importantes no tamanho e severidade das feridas. No estudo de Londahl, 2010, por exemplo, excluíram-se todos os participantes com alto risco de amputação e a retirada desse estudo muda o efeito sumário da meta-análise, que passa a apontar para uma diminuição no número de amputações maiores naqueles submetidos à oxigenoterapia hiperbárica adjuvante. Não foram conduzidas análises de subgrupo na meta-análise, de forma a identificar se há algum subgrupo que se beneficiaria mais com o procedimento ou se há protocolos de atendimento mais eficazes que outros. Apesar de especialistas indicarem, inclusive por meio dessa consulta pública, pacientes com úlceras com isquemia crônica, cuja tensão de oxigênio perilesional chegasse a mais de 200 mmHg em condições hiperbáricas e aplicação de no mínimo 15 e no máximo 40 sessões, é necessário que se conduzam estudos clínicos de boa qualidade para confirmar o efeito nessas condições.

Outra questão que foi levantada, pertinente à formação de políticas públicas no tratamento de feridas complexas, diz respeito às outras tecnologias disponíveis para o tratamento de feridas. É necessário se estabelecer, por meio de protocolo, linha de cuidado para o tratamento dessas lesões considerando a necessidade de atendimento multiprofissional, os fluxos e a forma de encaminhamento desses pacientes dentro do sistema e o possível uso de múltiplas tecnologias. Esse tema poderá ser revisto pelo Ministério como parte do processo de elaboração de protocolo clínico.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 06/07/2017 deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação da oxigenoterapia hiperbárica para o tratamento do pé diabético.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 274/2017.



10. DECISÃO

Nos termos do artigo 20 do Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011, **NÃO ACOLHO** a deliberação, por maioria simples, dos membros do plenário da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, contida no Relatório Nº 292/2017, e decido pela incorporação da oxigenoterapia hiperbárica para o tratamento do pé diabético, sem a criação de procedimento específico e sem custo adicional para o Sistema Único de Saúde (SUS), tendo em vista o relevante interesse público, bem como o alto índice de discordância da recomendação inicial da CONITEC entre os profissionais da saúde, conforme contribuições recebidas através da Consulta Pública nº 6 de 24 de março de 2017.

Restitua-se à Secretaria Executiva da CONITEC dando a decisão final, com a informação de que não será solicitada a realização de audiência pública.

MARCO FIREMAN

Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

PORTARIA Nº 55, DE 24 DE OUTUBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar a oxigenoterapia hiperbárica para o tratamento do pé diabético no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporada a oxigenoterapia hiperbárica para o tratamento do pé diabético, sem a criação de procedimento específico e sem custo adicional para o Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



11. REFERÊNCIAS

ZHANG, P. ; LU, J. ; JING, Y. ; TANG, S. ; ZHU, D. ;BI, Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis, *Annals of Medicine*, DOI: 10.1080/07853890.2016.1231932. 2016.

VIEIRA-SANTOS, I. C. R. ; DE SOUZA, W. V. ; DE CARVALHO, E. F. DE MEDEIROS, M. C. W. C. ; NÓBREGA, M. G. L. LIMA, P. M. S. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 24(12):2861-2870, dez, 2008.

YOTSU, R. R. ; OE, N. M ; NAGASE, T. ; SANADA, H. ; HARA, H. ; FUKUDA S. ; FUJITANI J. ; YAMAMOTO-HONDA, R. ; KAJIO, H. ; NODA, M. ; TAMAKI, T. Comparison of characteristics and healing course of diabetic foot ulcers by etiological classification: neuropathic, ischemic, and neuro-ischemic type. *J Diabetes Complications*. Jul-Aug;28(4):528-35. 2014.

MARGOLIS, D. J. ; JEFFCOATE, W. Epidemiology of Foot Ulceration and Amputation Can Global Variation be Explained? *Med. Clin. N. Am.* 97 (2013) 791–805. 2013

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual do pé diabético : estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 62 p. : il. ISBN 978-85-334-2361-9.

ABIDIA A, KUHAN G, LADEN G, BAHIA H, JOHNSON B, WILKINSON A, et al. Role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic, diabetic, lower-extremity ulcers: a double-blind randomized controlled study. *British Journal of Surgery* 2001;88(5):744.

DOCTOR N, PANDYA S, SUPE A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *Journal of Postgraduate Medicine* 1992;38(3): 112–4.

DUZGUN AP, SATIR HZ, OZOZAN O, SAYLAM B, KULAH B, COSKUN F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *Journal of Foot and Ankle Surgery* 2008; 47(6):515–9.

FAGLIA E, FAVALES F, ALDEGHI A, CALIA P, QUARANTIELLO A, ORIANI G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19(12): 1338–43.

KAUR S, PAWAR M, BANERJEE N, GARG R. Evaluation of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic nonhealing ulcer and role of periwound transcutaneous oximetry as a predictor of wound healing response: A randomized prospective controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012;28:70–5.

KESSLER L, BILBAULT P, ORTÉGA F, GRASSO C, PASSEMARD R, STEPHAN D, et al. Hyperbaric oxygen accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2003;26:2378–82.



KHANDELWAL S, CHAUDHARY P, PODDAR D D, SAXENA N, SINGH R A, BISWAL U C. Comparative Study of Different Treatment Options of Grade III and IV Diabetic Foot Ulcers to Reduce the Incidence of Amputations. *Clin Pract* 2013;3:e9.

LÖNDAHL M, KATZMAN P, NILSSON A, HAMMARLUND C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 998-1003.

MA L, LI P, SHI Z, HOU T, CHEN X, DU J. A prospective, randomized, controlled study of hyperbaric oxygen therapy: effects on healing and oxidative stress of ulcer tissue in patients with a diabetic foot ulcer. *Ostomy Wound Manage* 2013;59:18–24.

FEDORKO L, BOWEN JM, JONES W, OREOPOULOS G, GOEREE R, HOPKINS RB et al. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016; 39(3): 392-399.

KRANKE P, BENNETT MH, MARTYN-ST JAMES M, SCHNABEL A, DEBUS SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD004123. DOI: 10.1002/14651858.CD004123.pub4.

O'REILLY, D. ; PASRICHA, A. ; CAMPBELL, K. ; BURKE, N. ; ASSASI, N. ; BOWEN, J. M. ; TARRIDE, J. ; GOEREE, R. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic ulcers: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 29:3 (2013), 269–281. Cambridge University Press 2013. doi:10.1017/S0266462313000263

STOEKENBROEK, R.M. ; SANTEMA, T.B. ; LEGEMATE, D. A. ; UBBINK, D. T. ; VAN DEN BRINK, A. ; KOELEMAY, M.J.W. Hyperbaric Oxygen for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* Volume 47 Issue 6 p. 647e655 June. 2014

ELRAIYAH, T. ; TSAPAS, A. ; PRUTSKY, G. ; DOMECCO, J. P. HASAN, R. ; MURAD, M. H. et al. A systematic review and meta-analysis of adjunctive therapies in diabetic foot ulcers. *Journal of Vascular Surgery* Volume 63, Number 2S. February Supplement 2016.

INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESSEN - Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot syndrome. Translation of Chapters 1 to 6 of the final report *Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom* (Version 1.1; Status: 20 April 2016). Extract of final report N15-02 Version 1.1 Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot syndrome 20 April 2016. Disponível em



https://www.iqwig.de/download/N15-02_Hyperbaric-oxygen-therapy-for-diabetic-foot-syndrome_Executive-summary-of-final-report.pdf

APÊNDICE 1 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS NO PARECER

Elraiyah et al., 2016

<p>1. Foi fornecido um projeto a priori?</p> <p>Os critérios de inclusão e exclusão devem ser estabelecidos antes da realização da pesquisa.</p> <p>[Nota: É necessário haver referência a um protocolo, aprovação ética ou objetivos da pesquisa pré-determinados / publicados a priori para marcar um "sim".]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?</p> <p>A extração de dados deve ser realizada por pelo menos 2 pessoas de forma independente e deve ser definido um procedimento para resolver discordâncias.</p> <p>[Nota: É necessário que pelo menos 2 pessoas tenham feito seleção de estudos, 2 pessoas tenham feito extração de dados, e divergências resolvidas por consenso ou uma pessoa verificou o trabalho da outra.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?</p> <p>Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relatório deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.</p> <p>[Nota: Se foram utilizadas pelo menos 2 fontes + 1 estratégia suplementar, responda "sim" (Cochrane register / Central conta como 2 fontes; pesquisa em literatura cinzenta conta como literatura suplementar).]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>



<p>4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?</p> <p>Os autores devem declarar que procuraram por estudos independentemente de sua situação de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer estudos (da revisão sistemática), com base em sua situação de publicação, idioma etc.</p> <p>[Nota: Se a revisão indica que houve uma busca por literatura cinzenta ou literatura não publicada, responder "sim". Banco de dados único, teses, anais de congressos e registros de estudos são considerados literatura cinzenta. Se a busca foi de uma fonte que contém literatura cinzenta e não cinzenta, deve-se especificar que eles estavam procurando literatura inédita.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?</p> <p>Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.</p> <p>[Nota: É aceitável que a lista dos estudos excluídos esteja apenas referenciada. Se houver um link eletrônico para acesso à lista, mas o link não está ativo, responda "não".]</p>	<p>Sim</p> <p>X Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?</p> <p>Devem ser fornecidos de forma agregada (como uma tabela), dados sobre os participantes, as intervenções e os resultados dos estudos originais. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estágio da doença, duração, gravidade ou comorbidades.</p> <p>[Nota: É aceitável se não foi apresentado no formato de tabela, desde que contemple as informações acima descritas.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?</p> <p>Devem ser fornecidos a priori os métodos de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso os autores optem por incluir apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, ou alocação sigilosa como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.</p> <p>[Nota: Pode incluir o uso de uma ferramenta de avaliação de qualidade ou checklist (por exemplo, escala de Jadad, risco de viés, análise de sensibilidade, etc.), ou uma descrição de itens de qualidade, com algum tipo de resultado para cada estudo (é adequado informar escore "baixo" ou "alto", desde que claramente descritos os estudos que receberam esses escores. Não é aceitável um escore / intervalo resumo para todos os estudos em conjunto).]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?</p> <p>O rigor metodológico e a qualidade científica dos estudos deverão ser considerados na análise e conclusões da revisão e explicitamente informados na formulação de</p> <p>Recomendações.</p> <p>[Nota: Se foi dito algo como "os resultados devem ser interpretados com cautela, devido à má qualidade dos estudos incluídos", não é possível responder "sim" para esta pergunta, se respondeu "não" para a pergunta 7.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?</p> <p>Para os resultados agrupados deve ser feito um teste para garantir que os estudos podiam ser agrupados e para avaliar a sua homogeneidade (teste de qui-quadrado para homogeneidade, I²). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou a adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?).</p> <p>[Nota: Responda "sim" se houve menção ou descreveu a heterogeneidade, ou seja, se os autores explicaram que os resultados não puderam ser agrupados por causa de heterogeneidade / variabilidade entre as intervenções.]</p>	<p>Sim</p> <p>Não</p> <p>X Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>



<p>10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?</p> <p>Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros testes disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger, Hedges-Olken).</p> <p>[Nota: Se nenhum valor de teste ou gráfico de funil foi incluído, responda "não". Se houve menção que viés de publicação não pôde ser avaliado porque havia menos de 10 estudos, responda "sim".]</p>	<p>Sim</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>11. O conflito de interesses foi informado?</p> <p>Possíveis fontes de apoio devem ser claramente informadas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.</p> <p>[Nota: Para obter um "sim", deve indicar fonte de financiamento ou apoio à revisão sistemática e para cada um dos estudos incluídos.]</p>	<p>Sim</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>PONTUAÇÃO FINAL</p>	<p>7/11</p>

Stoekenbroek *et al.*, 2014

<p>1. Foi fornecido um projeto a priori?</p> <p>Os critérios de inclusão e exclusão devem ser estabelecidos antes da realização da pesquisa.</p> <p>[Nota: É necessário haver referência a um protocolo, aprovação ética ou objetivos da pesquisa pré-determinados / publicados a priori para marcar um "sim".]</p>	<p>Sim</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?</p> <p>A extração de dados deve ser realizada por pelo menos 2 pessoas de forma independente e deve ser definido um procedimento para resolver discordâncias.</p> <p>[Nota: É necessário que pelo menos 2 pessoas tenham feito seleção de estudos, 2 pessoas tenham feito extração de dados, e divergências resolvidas por consenso ou uma pessoa verificou o trabalho da outra.]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>



<p>3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?</p> <p>Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relatório deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.</p> <p>[Nota: Se foram utilizadas pelo menos 2 fontes + 1 estratégia suplementar, responda "sim" (Cochrane register / Central conta como 2 fontes; pesquisa em literatura cinzenta conta como literatura suplementar).]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?</p> <p>Os autores devem declarar que procuraram por estudos independentemente de sua situação de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer estudos (da revisão sistemática), com base em sua situação de publicação, idioma etc.</p> <p>[Nota: Se a revisão indica que houve uma busca por literatura cinzenta ou literatura não publicada, responder "sim". Banco de dados único, teses, anais de congressos e registros de estudos são considerados literatura cinzenta. Se a busca foi de uma fonte que contém literatura cinzenta e não cinzenta, deve-se especificar que eles estavam procurando literatura inédita.]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?</p> <p>Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.</p> <p>[Nota: É aceitável que a lista dos estudos excluídos esteja apenas referenciada. Se houver um link eletrônico para acesso à lista, mas o link não está ativo, responda "não".]</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?</p> <p>Devem ser fornecidos de forma agregada (como uma tabela), dados sobre os participantes, as intervenções e os resultados dos estudos originais. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estágio da doença, duração, gravidade ou comorbidades.</p> <p>[Nota: É aceitável se não foi apresentado no formato de tabela, desde que contemple as informações acima descritas.]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?</p> <p>Devem ser fornecidos a priori os métodos de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso os autores optem por incluir apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, ou alocação sigilosa como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.</p> <p>[Nota: Pode incluir o uso de uma ferramenta de avaliação de qualidade ou checklist (por exemplo, escala de Jadad, risco de viés, análise de sensibilidade, etc.), ou uma descrição de itens de qualidade, com algum tipo de resultado para cada estudo (é adequado informar escore "baixo" ou "alto", desde que claramente descritos os estudos que receberam esses escores. Não é aceitável um escore / intervalo resumo para todos os estudos em conjunto).]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?</p> <p>O rigor metodológico e a qualidade científica dos estudos deverão ser considerados na análise e conclusões da revisão e explicitamente informados na formulação de</p> <p>Recomendações.</p> <p>[Nota: Se foi dito algo como "os resultados devem ser interpretados com cautela, devido à má qualidade dos estudos incluídos", não é possível responder "sim" para esta pergunta, se respondeu "não" para a pergunta 7.]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>



<p>9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?</p> <p>Para os resultados agrupados deve ser feito um teste para garantir que os estudos podiam ser agrupados e para avaliar a sua homogeneidade (teste de qui-quadrado para homogeneidade, I²). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou a adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?).</p> <p>[Nota: Responda "sim" se houve menção ou descreveu a heterogeneidade, ou seja, se os autores explicaram que os resultados não puderam ser agrupados por causa de heterogeneidade / variabilidade entre as intervenções.]</p>	<p>Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>X Não se aplica</p>
<p>10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?</p> <p>Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros testes disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger, Hedges-Olken).</p> <p>[Nota: Se nenhum valor de teste ou gráfico de funil foi incluído, responda "não". Se houve menção que viés de publicação não pôde ser avaliado porque havia menos de 10 estudos, responda "sim".]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>11. O conflito de interesses foi informado?</p> <p>Possíveis fontes de apoio devem ser claramente informadas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.</p> <p>[Nota: Para obter um "sim", deve indicar fonte de financiamento ou apoio à revisão sistemática e para cada um dos estudos incluídos.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>PONTUAÇÃO FINAL</p>	<p>8/11</p>

O' rilleys *et al.*, 2013

<p>1. Foi fornecido um projeto a priori?</p> <p>Os critérios de inclusão e exclusão devem ser estabelecidos antes da realização da pesquisa.</p> <p>[Nota: É necessário haver referência a um protocolo, aprovação ética ou objetivos da pesquisa pré-determinados / publicados a priori para marcar um "sim".]</p>	<p>Sim</p> <p>X Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
--	---



<p>2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?</p> <p>A extração de dados deve ser realizada por pelo menos 2 pessoas de forma independente e deve ser definido um procedimento para resolver discordâncias.</p> <p>[Nota: É necessário que pelo menos 2 pessoas tenham feito seleção de estudos, 2 pessoas tenham feito extração de dados, e divergências resolvidas por consenso ou uma pessoa verificou o trabalho da outra.]</p>	<p>Sim</p> <p>Não</p> <p>X Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?</p> <p>Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relatório deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.</p> <p>[Nota: Se foram utilizadas pelo menos 2 fontes + 1 estratégia suplementar, responda "sim" (Cochrane register / Central conta como 2 fontes; pesquisa em literatura cinzenta conta como literatura suplementar).]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?</p> <p>Os autores devem declarar que procuraram por estudos independentemente de sua situação de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer estudos (da revisão sistemática), com base em sua situação de publicação, idioma etc.</p> <p>[Nota: Se a revisão indica que houve uma busca por literatura cinzenta ou literatura não publicada, responder "sim". Banco de dados único, teses, anais de congressos e registros de estudos são considerados literatura cinzenta. Se a busca foi de uma fonte que contém literatura cinzenta e não cinzenta, deve-se especificar que eles estavam procurando literatura inédita.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?</p> <p>Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.</p> <p>[Nota: É aceitável que a lista dos estudos excluídos esteja apenas referenciada. Se houver um link eletrônico para acesso à lista, mas o link não está ativo, responda "não".]</p>	<p>Sim</p> <p>X Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?</p> <p>Devem ser fornecidos de forma agregada (como uma tabela), dados sobre os participantes, as intervenções e os resultados dos estudos originais. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estágio da doença, duração, gravidade ou comorbidades.</p> <p>[Nota: É aceitável se não foi apresentado no formato de tabela, desde que contemple as informações acima descritas.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?</p> <p>Devem ser fornecidos a priori os métodos de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso os autores optem por incluir apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, ou alocação sigilosa como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.</p> <p>[Nota: Pode incluir o uso de uma ferramenta de avaliação de qualidade ou checklist (por exemplo, escala de Jadad, risco de viés, análise de sensibilidade, etc.), ou uma descrição de itens de qualidade, com algum tipo de resultado para cada estudo (é adequado informar escore "baixo" ou "alto", desde que claramente descritos os estudos que receberam esses escores. Não é aceitável um escore / intervalo resumo para todos os estudos em conjunto).]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>



<p>8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?</p> <p>O rigor metodológico e a qualidade científica dos estudos deverão ser considerados na análise e conclusões da revisão e explicitamente informados na formulação de</p> <p>Recomendações.</p> <p>[Nota: Se foi dito algo como "os resultados devem ser interpretados com cautela, devido à má qualidade dos estudos incluídos", não é possível responder "sim" para esta pergunta, se respondeu "não" para a pergunta 7.]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?</p> <p>Para os resultados agrupados deve ser feito um teste para garantir que os estudos podiam ser agrupados e para avaliar a sua homogeneidade (teste de qui-quadrado para homogeneidade, I^2). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou a adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?).</p> <p>[Nota: Responda "sim" se houve menção ou descreveu a heterogeneidade, ou seja, se os autores explicaram que os resultados não puderam ser agrupados por causa de heterogeneidade / variabilidade entre as intervenções.]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?</p> <p>Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros testes disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger, Hedges-Olken).</p> <p>[Nota: Se nenhum valor de teste ou gráfico de funil foi incluído, responda "não". Se houve menção que viés de publicação não pôde ser avaliado porque havia menos de 10 estudos, responda "sim".]</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>11. O conflito de interesses foi informado?</p> <p>Possíveis fontes de apoio devem ser claramente informadas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.</p> <p>[Nota: Para obter um "sim", deve indicar fonte de financiamento ou apoio à revisão sistemática e para cada um dos estudos incluídos.]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>PONTUAÇÃO FINAL</p>	<p>7/11</p>



<p>1. Foi fornecido um projeto a priori?</p> <p>Os critérios de inclusão e exclusão devem ser estabelecidos antes da realização da pesquisa.</p> <p>[Nota: É necessário haver referência a um protocolo, aprovação ética ou objetivos da pesquisa pré-determinados / publicados a priori para marcar um "sim".]</p>	<p>Sim</p> <p>X Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?</p> <p>A extração de dados deve ser realizada por pelo menos 2 pessoas de forma independente e deve ser definido um procedimento para resolver discordâncias.</p> <p>[Nota: É necessário que pelo menos 2 pessoas tenham feito seleção de estudos, 2 pessoas tenham feito extração de dados, e divergências resolvidas por consenso ou uma pessoa verificou o trabalho da outra.]</p>	<p>Sim</p> <p>Não</p> <p>X Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?</p> <p>Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relatório deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.</p> <p>[Nota: Se foram utilizadas pelo menos 2 fontes + 1 estratégia suplementar, responda "sim" (Cochrane register / Central conta como 2 fontes; pesquisa em literatura cinzenta conta como literatura suplementar).]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?</p> <p>Os autores devem declarar que procuraram por estudos independentemente de sua situação de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer estudos (da revisão sistemática), com base em sua situação de publicação, idioma etc.</p> <p>[Nota: Se a revisão indica que houve uma busca por literatura cinzenta ou literatura não publicada, responder "sim". Banco de dados único, teses, anais de congressos e registros de estudos são considerados literatura cinzenta. Se a busca foi de uma fonte que contém literatura cinzenta e não cinzenta, deve-se especificar que eles estavam procurando literatura inédita.]</p>	<p>Sim</p> <p>Não</p> <p>X Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?</p> <p>Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.</p> <p>[Nota: É aceitável que a lista dos estudos excluídos esteja apenas referenciada. Se houver um link eletrônico para acesso à lista, mas o link não está ativo, responda "não".]</p>	<p>Sim</p> <p>X Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?</p> <p>Devem ser fornecidos de forma agregada (como uma tabela), dados sobre os participantes, as intervenções e os resultados dos estudos originais. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estágio da doença, duração, gravidade ou comorbidades.</p> <p>[Nota: É aceitável se não foi apresentado no formato de tabela, desde que contemple as informações acima descritas.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>



<p>7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?</p> <p>Devem ser fornecidos a priori os métodos de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso os autores optem por incluir apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, ou alocação sigilosa como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.</p> <p>[Nota: Pode incluir o uso de uma ferramenta de avaliação de qualidade ou checklist (por exemplo, escala de Jadad, risco de viés, análise de sensibilidade, etc.), ou uma descrição de itens de qualidade, com algum tipo de resultado para cada estudo (é adequado informar escore "baixo" ou "alto", desde que claramente descritos os estudos que receberam esses escores. Não é aceitável um escore / intervalo resumo para todos os estudos em conjunto).]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?</p> <p>O rigor metodológico e a qualidade científica dos estudos deverão ser considerados na análise e conclusões da revisão e explicitamente informados na formulação de</p> <p>Recomendações.</p> <p>[Nota: Se foi dito algo como "os resultados devem ser interpretados com cautela, devido à má qualidade dos estudos incluídos", não é possível responder "sim" para esta pergunta, se respondeu "não" para a pergunta 7.]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?</p> <p>Para os resultados agrupados deve ser feito um teste para garantir que os estudos podiam ser agrupados e para avaliar a sua homogeneidade (teste de qui-quadrado para homogeneidade, I^2). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou a adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?).</p> <p>[Nota: Responda "sim" se houve menção ou descreveu a heterogeneidade, ou seja, se os autores explicaram que os resultados não puderam ser agrupados por causa de heterogeneidade / variabilidade entre as intervenções.]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?</p> <p>Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros testes disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger, Hedges-Olken).</p> <p>[Nota: Se nenhum valor de teste ou gráfico de funil foi incluído, responda "não". Se houve menção que viés de publicação não pôde ser avaliado porque havia menos de 10 estudos, responda "sim".]</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>11. O conflito de interesses foi informado?</p> <p>Possíveis fontes de apoio devem ser claramente informadas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.</p> <p>[Nota: Para obter um "sim", deve indicar fonte de financiamento ou apoio à revisão sistemática e para cada um dos estudos incluídos.]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>PONTUAÇÃO FINAL</p>	<p>6/11</p>



Kranke et al., 2015

<p>1. Foi fornecido um projeto a priori?</p> <p>Os critérios de inclusão e exclusão devem ser estabelecidos antes da realização da pesquisa.</p> <p>[Nota: É necessário haver referência a um protocolo, aprovação ética ou objetivos da pesquisa pré-determinados / publicados a priori para marcar um "sim".]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?</p> <p>A extração de dados deve ser realizada por pelo menos 2 pessoas de forma independente e deve ser definido um procedimento para resolver discordâncias.</p> <p>[Nota: É necessário que pelo menos 2 pessoas tenham feito seleção de estudos, 2 pessoas tenham feito extração de dados, e divergências resolvidas por consenso ou uma pessoa verificou o trabalho da outra.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?</p> <p>Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relatório deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.</p> <p>[Nota: Se foram utilizadas pelo menos 2 fontes + 1 estratégia suplementar, responda "sim" (Cochrane register / Central conta como 2 fontes; pesquisa em literatura cinzenta conta como literatura suplementar).]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?</p> <p>Os autores devem declarar que procuraram por estudos independentemente de sua situação de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer estudos (da revisão sistemática), com base em sua situação de publicação, idioma etc.</p> <p>[Nota: Se a revisão indica que houve uma busca por literatura cinzenta ou literatura não publicada, responder "sim". Banco de dados único, teses, anais de congressos e registros de estudos são considerados literatura cinzenta. Se a busca foi de uma fonte que contém literatura cinzenta e não cinzenta, deve-se especificar que eles estavam procurando literatura inédita.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?</p> <p>Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.</p> <p>[Nota: É aceitável que a lista dos estudos excluídos esteja apenas referenciada. Se houver um link eletrônico para acesso à lista, mas o link não está ativo, responda "não".]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?</p> <p>Devem ser fornecidos de forma agregada (como uma tabela), dados sobre os participantes, as intervenções e os resultados dos estudos originais. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estágio da doença, duração, gravidade ou comorbidades.</p> <p>[Nota: É aceitável se não foi apresentado no formato de tabela, desde que contemple as informações acima descritas.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>



<p>7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?</p> <p>Devem ser fornecidos a priori os métodos de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso os autores optem por incluir apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, ou alocação sigilosa como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.</p> <p>[Nota: Pode incluir o uso de uma ferramenta de avaliação de qualidade ou checklist (por exemplo, escala de Jadad, risco de viés, análise de sensibilidade, etc.), ou uma descrição de itens de qualidade, com algum tipo de resultado para cada estudo (é adequado informar escore "baixo" ou "alto", desde que claramente descritos os estudos que receberam esses escores. Não é aceitável um escore / intervalo resumo para todos os estudos em conjunto).]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?</p> <p>O rigor metodológico e a qualidade científica dos estudos deverão ser considerados na análise e conclusões da revisão e explicitamente informados na formulação de</p> <p>Recomendações.</p> <p>[Nota: Se foi dito algo como "os resultados devem ser interpretados com cautela, devido à má qualidade dos estudos incluídos", não é possível responder "sim" para esta pergunta, se respondeu "não" para a pergunta 7.]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?</p> <p>Para os resultados agrupados deve ser feito um teste para garantir que os estudos podiam ser agrupados e para avaliar a sua homogeneidade (teste de qui-quadrado para homogeneidade, I^2). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou a adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?).</p> <p>[Nota: Responda "sim" se houve menção ou descreveu a heterogeneidade, ou seja, se os autores explicaram que os resultados não puderam ser agrupados por causa de heterogeneidade / variabilidade entre as intervenções.]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?</p> <p>Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros testes disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger, Hedges-Olken).</p> <p>[Nota: Se nenhum valor de teste ou gráfico de funil foi incluído, responda "não". Se houve menção que viés de publicação não pôde ser avaliado porque havia menos de 10 estudos, responda "sim".]</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>11. O conflito de interesses foi informado?</p> <p>Possíveis fontes de apoio devem ser claramente informadas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.</p> <p>[Nota: Para obter um "sim", deve indicar fonte de financiamento ou apoio à revisão sistemática e para cada um dos estudos incluídos.]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>PONTUAÇÃO FINAL</p>	<p>10/11</p>



APÊNDICE 2 – RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO DE KRANKE ET AL.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Incomplete outcome data addressed (use of intention-to-treat (ITT) analysis)	Selective reporting (reporting bias)
Abidia 2003	?	?	+	+	+	-	?
Doctor 1992	?	?	-	?	?	?	?
Duzgun 2008	+	?	-	?	?	?	?
Faglia 1996a	+	?	-	?	+	-	?
Hammarlund 1994	?	?	+	?	+	+	?
Kaur 2012	+	?	-	?	+	+	?
Kessler 2003	+	?	-	+	+	-	?
Khandelwal 2013	?	?	-	?	-	-	?
Lin 2001	?	+	?	?	?	?	?
Londahl 2010	?	?	+	+	+	+	+
Ma 2013	+	?	-	?	?	?	?
Wang 2011	?	?	-	?	+	-	+

OBS: O risco de viés do estudo de Fedorko *et al.*, 2016 foi avaliado na revisão sistemática do Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. O estudo foi classificado como baixo risco de viés.