

INALAÇÃO DE OXIGÉNIO EM MEIO HIPERBÁRICO: FUNDAMENTOS DA SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DO PÉ DIABÉTICO

J. G. ALBUQUERQUE E SOUSA*

*Especialista de Medicina Interna.

Diplomado em Medicina Hiperbárica e Subaquática pela Universidade de Lille - França.
Centro de Medicina Hiperbárica do Hospital da Marinha.

RESUMO

A oxigenoterapia hiperbárica (HBOT) baseia-se na inalação de oxigénio puro a uma pressão ambiente superior à pressão atmosférica, através da qual se obtém, entre outros efeitos fisiológicos, um aumento da capacidade de transporte sanguíneo de oxigénio, à custa da sua fracção dissolvida no plasma, o que lhe confere propriedades anti-iscuémicas e correctoras da hipóxia tecidual, anti-infecciosas, anti-edematosas e pró-cicatrizantes. No presente artigo, são analisados os mecanismos fisiológicos que fundamentam o recurso à inalação de oxigénio em meio hiperbárico, no tratamento complementar das úlceras que complicam os pés dos diabéticos, inequivocamente hipóxicas e/ou infectadas, caracterizadas pela resistência à restante terapêutica, com evolução para a cronicidade, ou com ameaça da integridade de parte ou da totalidade do membro afectado. Vários estudos reforçam a utilidade da aplicação da HBOT nas lesões acima referidas, contudo, todos eles enfermam de problemas metodológicos, pelo que se a figura de crucial importância, a realização de um estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico, à escala europeia, com vista à eventual validação científica desta técnica complementar de tratamento.

PALAVRAS-CHAVE

Oxigénio; Hiperbárico; Diabetes; Úlcera; Hipóxia; Infecção.

SUMMARY

Hyperbaric oxygen inhalation: Its utilization in the management of the diabetic foot

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) consists in the inhalation of pure oxygen at high pressure, superior to the atmospheric pressure, aimed at increasing the blood capacity of oxygen transportation, through its dissolution into the plasma. It has proven to increase the anti-ischemic, antihypoxic, anti-infectious and anti-oedema properties of plasma, enhancing simultaneously the activation of the healing process. In the present paper, the main physiologic mechanisms of hyperbaric oxygen therapy are analysed, when used for management of ischemic complications of diabetic foot, either hypoxic or infected. Very often these lesions are resistant to the conventional therapeutic measures and the progress of the lesions represent a real threat to the integrity of the involved limb. Several previous reports have already emphasized the value of HBOT in the management of these patients, but generally they are lacking of methodologic structuration. In view of this, a prospective, multicentric, randomised european study should be devised and implemented, to assess the scientific validation of HBOT in the management of the complications of diabetic foot.

KEY WORDS

Hyperbaric oxygen; Diabetic foot; Ulcer hypoxia; Infection.

OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA:

PRINCÍPIOS GERAIS

O oxigênio é um elemento químico, não metálico, de símbolo O, com o número atômico 8, massa atômica relativa de 15,9994, incolor, inodoro e insípido, que entra na composição do ar atmosférico, numa percentagem de 20,93%, e constitui o substracto essencial do metabolismo energético celular aeróbio, tendo sido identificado originalmente em 1774, pelo químico inglês Priestley e pelo químico sueco Karl Scheel.

O oxigênio (O₂) é transportado no sangue, sob duas formas: sob a forma dissolvida no plasma, e em combinação com a hemoglobina sob a forma de oxihemoglobina (O₂ + Hb- HbO₂). Em ar ambiente, a quantidade de O₂ que é transportado sob a forma dissolvida no plasma, representa cerca de 2% do volume total de O₂ que é transportado pelo sangue, equivale a cerca de 0,285% do volume plasmático total (0,285 ml de O₂/ 100 ml de plasma) e contribui para cerca de 3% a 4% do total de O₂ que é consumido pelos tecidos, em repouso.”

Nas mesmas circunstâncias, a oxihemoglobina contém cerca de 98% do O₂ que é transportado pelo sangue, que equivale a cerca de 19,7% do volume plasmático total (19,7 ml de O₂/ 100 ml de plasma) e que contribui para a quase totalidade (96% a 97%) da oxigenação tecidual.”

A quantidade máxima de O₂ susceptível de ser transportado pela hemoglobina, equivale a 20,1 % do volume plasmático total (20,1 ml de O₂/ 100 ml de plasma), corresponde a uma taxa de saturação da hemoglobina pelo O₂ de 100%, que se atinge quando a tensão plasmática de O₂ é de 100 mmHg.

De acordo com o postulado pela lei de Dalton, fundamentada nas experiências de Bertholet, a pressão total, exercida por uma mistura de gases, é igual à soma das pressões parciais dos gases que compõem essa mistura. Assim, a pressão parcial (Pp) de um gás constituinte de uma mistura gasosa, corresponde à pressão que o gás considerado teria, se ocupasse sozinho o volume total da mistura, ou seja, o valor da pressão parcial do gás é igual ao produto do valor da pressão total da mistura pela percentagem desse mesmo gás (Pp gás= Pressão total da mistura x % do gás).

A lei de Henry postula que a quantidade de gás dissolvido num líquido é directamente proporcional à pressão parcial desse gás em contacto com a superfície do meio líquido. Assim, os efeitos dos gases sobre o organismo humano estão directamente relacionados com as suas pressões parciais.

Como se depreende pelo exposto, o aumento das pressões parciais de O₂ no ar alveolar, que se obtém por aumento da percentagem de O₂ na mistura respiratória e/ou por aumento da pressão ambiente, faz-se acompanhar de um aumento da quantidade de O₂ que se difunde para o capilar pulmonar e que é transportado pelo sangue. Para tensões sanguíneas de O₂ iguais ou superiores a 100 mmHg, o aumento da capacidade

	Ar Ambiente (FIO ₂ = 0,21)		Oxigênio Puro (FIO ₂ = 1)	
Pressão em ATA	1	1	2	3
PO ₂ Alveolar (mmhg)	100	673	1433	2193
O ₂ – oxihemoglobina (Vol %)	19,7	20,1	20,1	20,1
O ₂ – Plasmático (Vol %)	0,285	1,88	3,8	6

Quadro 1 – Variações das quantidades de oxigênio transportado no sangue, dissolvido no plasma e ligado à hemoglobina, em função das variações da pressão parcial de oxigênio inalado. (Mathieu D., Poisot D., Wattel F. - Oxygénothérapie Hyperbare en Réanimation. Réan. Soins Intens, Méd. Urg., 1986, 2, no 2:71:83)

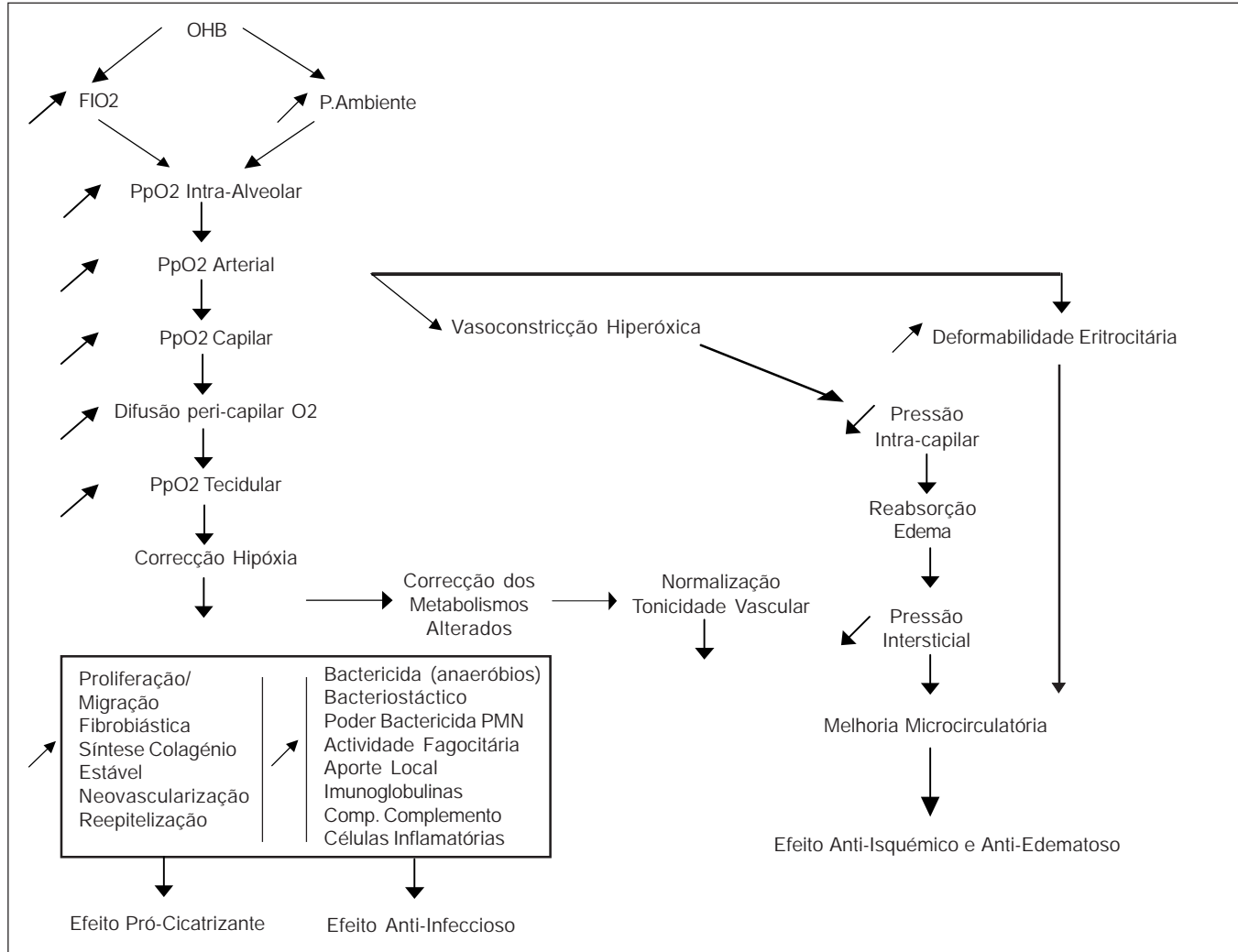
de transporte sanguíneo de O₂, faz-se à custa da sua fracção dissolvida no plasma, passando de 0,285 ml de O₂/ 100 ml de plasma em ar ambiente, para cerca de 6 ml de O₂/ 100 ml de plasma, com inalação de O₂ a 100% à pressão de três atmosferas absolutas, quantidade esta que é suficiente para suprir as necessidades metabólicas tecidulares, em repouso (Quadro I).

A oxigenoterapia hiperbárica (HBOT), é uma técnica terapêutica que consiste na inalação de oxigênio puro a uma pressão ambiente superior à pressão atmosférica, e que está dotada de propriedades anti-iscémicas, pró-cicatrizantes, anti-infecciosas e anti-edematosas (Quadro II).

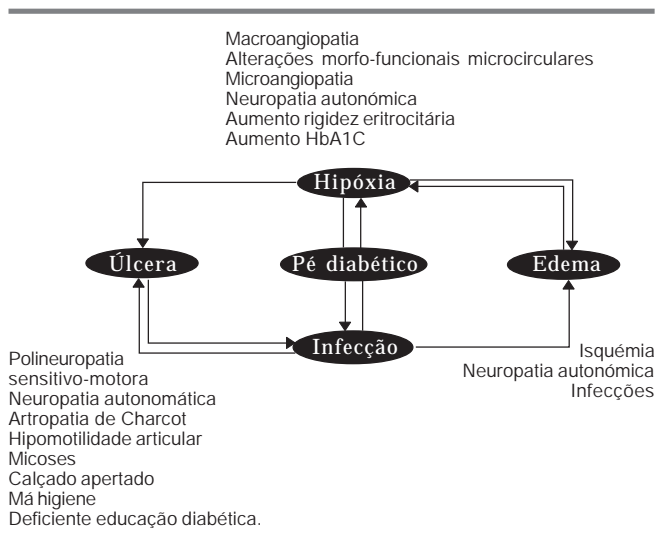
O aumento da capacidade de transporte de O₂ pelo sangue à custa da sua fracção dissolvida no plasma, proporcionado pelo aumento das pressões parciais de O₂ inalado, é o mecanismo fisiológico que fundamenta o recurso à HBOT em determinadas situações patológicas, como é o caso das úlceras que complicam os pés dos diabéticos, em que a hipóxia é um dos principais factores implicados na sua fisiopatologia, e em que a infecção é uma das complicações mais frequentemente envolvidas no agravamento do seu prognóstico (Quadros III e IV).

As úlceras dos pés diabéticos, dada a sua etiopatogenia multifactorial (Quadro V), caracterizam-se pela precocidade da sua eclosão e pela sua elevada prevalência, que é de cerca de 3% a 10% no seio da população diabética, razão pela qual os sistemas de classificação destas lesões se baseiam nas suas dimensões e no grau de infecção e/ou de gangrena associada (Quadro VI). A diabetes é causa de mais de 50% das amputações não traumáticas dos membros inferiores do adulto, e estas, em mais de 80% dos casos, são precedidas de úlceras dos pés, complicadas com infecção não controlada, ou com gangrena progressiva.

As úlceras contribuem, assim, para o elevado impacto sócio-económico do pé diabético, evoluindo não raramente para a cronicidade e para a recorrência, com resistência à terapêutica, comprometendo frequentemente a viabilidade de parte ou da totalidade do membro afectado.



Quadro II – Fundamentos da inalação de oxigênio puro em meio hiperbárico no tratamento das lesões tróficas do pé diabético (do autor)

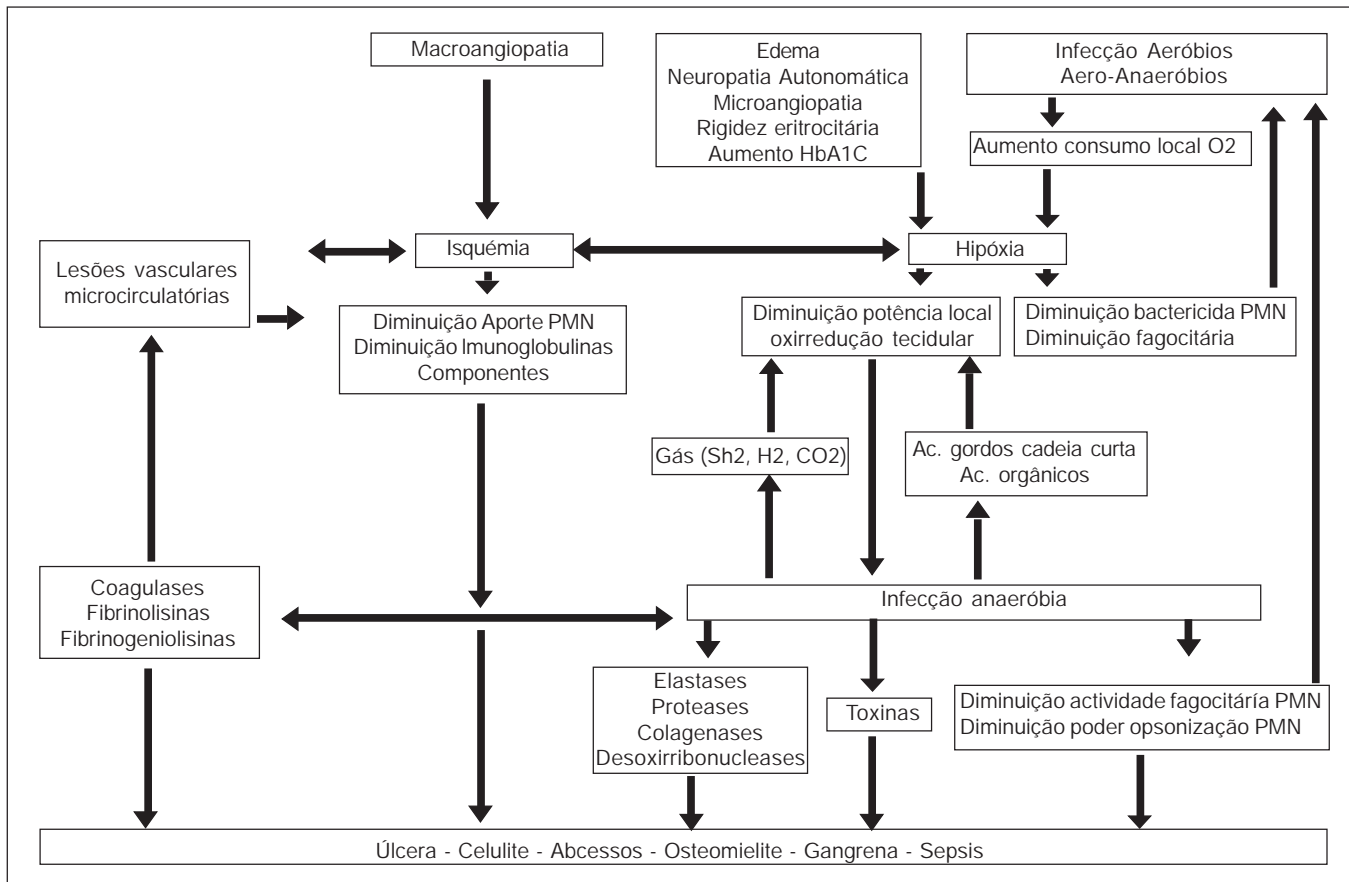


Quadro III – Fisiopatologia do pé diabético (do autor)

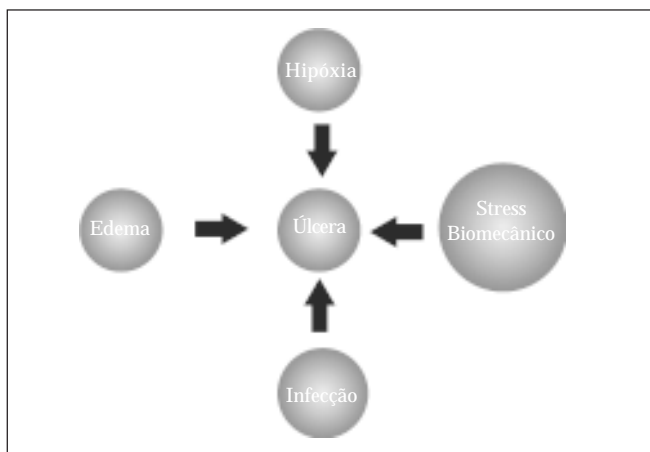
Por esta razão, a atenção da comunidade médica e científica tem-se, cada vez mais, focado na procura e no desenvolvimento de formas complementares do tratamento destas lesões, como é o caso da oxigenoterapia hiperbárica, tendo como principal finalidade, a obtenção da sua cicatrização e a melhoria do prognóstico funcional e vital do membros em causa.

OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA: EFEITOS ANTI-ISQUÉMICOS E ANTI-HIPÓXICOS

A inalação de O₂ em ambiente hiperbárico, proporciona um aumento das tensões tecidulares de O₂, em consequência do aumento das tensões arteriais de O₂, na medida em que a difusão de O₂ através dos tecidos pericapilares é



Quadro IV – Infecções Polimicrobianas do Pé Diabético: Mecanismos Sinérgicos Fisiopatológicos (do autor)



Quadro V – Fisiopatologia da úlcera do pé diabético (do autor)

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

Quadro VI – Classificação de Wagner das úlceras do pé diabético. Wagner FM. Algorithms of Diabetic Foot Care. In Levin ME, O'Neil LW (eds). The Diabetic Foot. 2nd Edc, St Louis: Mosby Yearbook, 1983:291-302.

directamente proporcional à raiz quadrada da tensão arterial de O₂.” De acordo com o modelo matemático de Krogh, a tensão de O₂ num determinado ponto tecidual, é função da distância entre esse ponto e o capilar, e da tensão de O₂ no leito capilar. Esta, por sua vez, é função do débito sanguíneo capilar, da distância intercapilar, da taxa de consumo de O₂ pelos

tecidos, e da tensão arterial de O₂. Assim, quando em ambiente hiperbárico a tensão arterial de O₂ se eleva de 100 torr (inalação de ar à pressão atmosférica) para cerca de 2.000 torr (inalação de O₂ puro a 3 atmosferas absolutas), a distância de difusão peri-capilar do O₂ aumenta quatro vezes ao nível do polo arterial capilar, e duas vezes ao nível do polo venoso.

Em média, a quantidade de O₂ capaz de perfundir os tecidos está multiplicada por três, no decurso de uma sessão de oxigenoterapia hiperbárica realizada a duas atmosferas absolutas, e esta hiperoxigenação tecidual persiste durante cerca de duas a quatro horas após cada sessão terapêutica.

Estes princípios teóricos estão corroborados, na prática, por vários autores, que demonstraram que no decurso de uma sessão de oxigenoterapia hiperbárica, realizada a duas atmosferas absolutas, os valores das tensões tecidulares de O₂ passavam de 50 torr para 400 torr.

A inalação de oxigênio em meio hiperbárico, contribui para a melhoria da deformabilidade eritrocitária, frequentemente alterada nos diabéticos, melhorando as condições de filtrabilidade sanguínea através dos capilares nutritivos, o que contribui para o reforço das suas propriedades anti-isquémicas. A HBOT actua também sinergisticamente com a pentoxifilina na melhoria do fluxo sanguíneo.”

A reabsorção do edema e a atenuação das pressões intersticiais, secundária à vasoconstricção hiperóxica, contribui para o reforço do efeito anti-isquémico da oxigenoterapia hiperbárica, por menor compressão microvascular local e por redução da distância de difusão do O₂ dos capilares para os tecidos circundantes.

OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA:

EFEITOS PRÓ-CICATRIZANTES.

A inalação de oxigênio puro em meio hiperbárico, proporciona um aumento das tensões de O₂ ao nível dos tecidos ulcerados hipóxicos, suficiente para suprir as necessidades metabólicas acrescidas dos fibroblastos, em fase de divisão celular activa e de síntese de colagéneo, permitindo-lhes, assim, o normal desempenho das suas funções.

A hiperóxia aumenta, a nível fibroblástico, a taxa de hidroxilação translacional do aminoácido prolina das proteínas do colagéneo, que é catalizada pela enzima prolil hidroxilase, que utiliza o O₂ molecular como substracto, e que se revela indispensável à exportação extracelular do colagéneo.” A hiperóxia aumenta, desta forma, a taxa de síntese fibroblásticas de colagéneo e a sua ulterior deposição na matriz de tecido conjuntivo extracelular.

A deposição de colagéneo no espaço extracelular não ocorre para tensões locais de O₂ próximas do zero, é metade da máxima, segundo alguns autores, para tensões locais de O₂ de 20 mmHg, segundo outros, para tensões de 100 mmHg, e é máxima para tensões variando entre os 200 mmHg e os 1.000 mmHg. A hiperóxia estimula, a nível extracelular, a actividade da enzima lisina-oxidase, que promove a formação de pontes covalentes e o reforço das ligações cruzadas entre as proteínas

do colagéneo, conferindo maior coesão estrutural e resistência ao colagéneo da matriz de extracelular de tecido conjuntivo.

A hiperóxia estimula indirectamente a angiogénese, facultando aos neovasos a matriz de colagéneo que lhes serve de suporte e que lhes permite manterem-se viáveis e migrarem em direcção às zonas hipovascularizadas, ou avasculares, das lesões.

A hiperóxia estimula directamente a angiogénese, por aumento dos gradientes das tensões de O₂ ao nível das várias zonas das úlceras, e por exacerbação das respostas das células endoteliais vasculares aos estímulos angiogénicos.

A hiperóxia favorece indirectamente a taxa de reepitelização das feridas, proporcionando às células epiteliais a matriz conjuntiva de suporte bem vascularizada, de que elas carecem, durante a fase do seu crescimento em direcção ao interior da lesão. A hiperóxia promove directamente a reepitelização das feridas, como o comprovam estudos experimentais, que revelaram que culturas de células epiteliais apresentam maiores taxas de crescimento quando expostas a ambiente hiperóxico.

Contudo, há que ter em conta que os efeitos favoráveis, proporcionados pela inalação de O₂ em meio hiperbárico, só ocorrem em feridas hipóxicas e hipovascularizadas.

HBOT: EFEITOS ANTI-INFECCIOSOS

Efeitos anti-infecciosos indirectos

Aumento da actividade fagocitária dos leucócitos:

O aumento das tensões de O₂ ao nível dos tecidos, reforça a actividade leucodiapedética e a capacidade fagocitária dos polimorfonucleares neutrófilos activados, que depende em grande parte (em cerca de 60%), do sistema das peroxidases que utilizam o O₂ molecular como substracto e que está abolida quando as tensões locais de O₂ são inferiores a 28 mmHg.

Aumento do poder bactericida dos leucócitos:

A hiperóxia reforça o poder bactericida dos polimorfonucleares neutrófilos, por aumento da síntese intra-leucocitária de radicais superóxido resultante da activação da via oxidativa (oxigenase) ligada ao NADPH, em consequência da maior disponibilidade intracelular de O₂ molecular. Nos leucócitos, o radical superóxido e outros agentes oxidantes dele derivados promovem a lise das bactérias contidas nos fagosomas, por peroxidação dos lípidos de membrana, com perda da sua integridade estrutural.

Experimentalmente, constatou-se que a resistência máxima dos leucócitos face às infecções, ocorre quando as tensões intra-leucocitárias de O₂ são da ordem dos 750 mmHg, valores estes que só se podem atingir em meio hiperbárico. Contudo, dado que a curva de aumento das tensões de O₂ a este nível é

do tipo hiperbólica, a maior percentagem do reforço da actividade leucocitária bactericida, obtém-se dentro dos primeiros 200 mmHg.

Nos doentes sujeitos a procedimentos cirúrgicos contaminação, com uma taxa de predição de infecção de 30%, de acordo com os critérios definidos pelos CDC, verificou-se ausência de infecção nas feridas com tensões locais de O₂ de 90 mmHg, que se obtém com inalação de O₂ a 50%.

Sinergismo com os antibióticos:

A hipóxia e a anaerobiose contribuem para a redução da acção de muitos antibióticos, com é o caso dos aminoglicosídeos, da vancomicina, do cotrimoxazole, fluoroquinolonas, nitrofurantoina e rifamicinas. A elevação das tensões tecidulares de O₂, através da HBOT, revela efeitos sinérgicos em relação a muitos destes antibióticos, restaurando a sua actividade normal, e mesmo, em alguns casos, aumentando o seu poder antimicrobiano. Este efeito não é, contudo, universal, variando de acordo com o antibiótico em causa e com o microorganismo envolvido na infecção. A HBOT prolonga o efeito pós-antibiótico, aumentando a eficácia e a duração da acção de certos antibióticos. Pelos seus efeitos angiogénicos, a HBOT promove a neovascularização das feridas infectadas, e através da maior taxa de perfusão tecidual, aumenta a biodisponibilidade local dos antibióticos.

Efeito anti-infeccioso directo

Valores elevados das tensões tecidulares de O₂ proporcionam a lise ou a paragem de crescimento de certas bactérias.

O grau de sensibilidade das bactérias está inversamente relacionado com a existência, no seu seio, de sistemas enzimáticos anti-oxidantes, como por exemplo, a superóxido dismutase (que reduz o radical superóxido em peróxido de hidrogénio e O₂ molecular), as miloperoxidasas (que conjugam o peróxido de hidrogénio com iões cloreto e iodeto, para formar hipoclorito e iodito), as catalases (que reduzem o peróxido de hidrogénio em O₂ molecular e água) e a NADH oxidase (cataliza a conversão da cadeia redutora NADH em NAD⁺ e hidrogénio, que, por sua vez, se conjuga com o O₂ formando água, reduzindo, desta forma a quantidade do substracto- O₂- essencial à síntese de radicais livres). Certas espécies anaeróbias poderão ainda recorrer ao manganésio intracelular e a catalases exógenas, presentes no sangue ou nos músculos. As defesas anti-oxidantes são complexas e envolvem outras substâncias reductoras, incluindo estruturas proteicas e lipídicas.

Efeito bactericida do oxigénio molecular:

A exposição das bactérias a ambiente hiperóxico pode determinar a sua lise, por aumento da produção e da concentração endo-bacteriana de radicais livres derivados do oxigénio, os quais promovem a alteração da síntese proteica e de ácidos nucleicos, a inactivação de cadeias enzimáticas e a peroxidação das lipoproteínas de membrana, com perda da sua integridade estrutural.

Este efeito é mais evidente em relação aos germes anaeróbios estritos, ou obrigatórios, que estão desprovidos de sistemas redutores ou anti-oxidantes, como é o caso dos Clostridium.

Em relação aos Clostridium, a HBOT promove a inibição da formação de toxinas, mesmo antes de exercer o efeito bactericida. A lise bacteriana pode também ocorrer em bactérias providas de tais sistemas redutores dos radicais livres, em consequência da sua saturação e subsequente neutralização, pela produção local excessiva de agentes oxidantes, em hiperóxia.

Efeito bacteriostático do oxigénio molecular:

O O₂ molecular é um poderoso oxidante e quando presente em elevadas concentrações, pode conduzir a uma depleção das cadeias redutoras bacterianas do tipo NADPH, inibir a síntese proteica e de ácidos nucleicos e reduzir drasticamente as reservas bacterianas de ATP, com paragem da sua proliferação. A hiperóxia pode revelar efeitos bacteriostáticos em relação a muitos germes anaeróbios (aerotolerantes) e a certas estirpes aeróbias.

As bactérias aeróbias podem evidenciar uma resposta bifásica à hiperóxia, que está bem documentada no caso das Escherichia coli, das Pseudomonas aeruginosas, dos Corynebacterium diptheriae e dos Staphylococcus aureus, em que, para aumentos dos valores das pressões parciais de O₂, entre 0,6 e 1,3 ATA, em contacto com a superfície dos seus meios de cultura, se verifica um incremento da sua taxa de crescimento, enquanto que para valores das pressões parciais locais de O₂ superiores a 1,3 ATA, se verifica uma inibição da sua multiplicação.

HBOT: efeito vasoconstritor, anti-edema.

A inalação de O₂ em meio hiperbárico faz-se acompanhar de vasoconstricção reflexa, resultante da acção directa das elevadas tensões sanguíneas de O₂ sobre a parede dos vasos, que se traduz por uma redução do fluxo sanguíneo a nível periférico, de cerca de 20%, nos tecidos normais, e por uma redução do débito de transudação capilar, a nível microcirculatório. Este fenómeno vasoconstritor hiperóxico, favorece a reabsorção do edema e a subsequente redução da pressão intersticial, melhorando a entrega de O₂ aos tecidos.

HBOP: recomendações para a sua aplicação no tratamento das lesões tróficas dos pés dos diabéticos.

O Júri da conferência de consensus do European Committee on Hyperbaric Medicine (ECHM), sobre o valor do oxigénio hiperbárico no tratamento das lesões do pé em doentes diabéticos, realizada em Londres, em Dezembro de 1998, postulou que há evidência, através de um certo número de estudos, cada um dos quais enferma de problemas metodológicos, que reforçam a pertinência da aplicação da HBOT nos

ESTUDOS SOBRE O VALOR DA HBOT NAS ÚLCERAS DOS PÉS DIABÉTICOS

problemas isquémicos com ameaça de viabilidade dos membros dos doentes diabéticos, o que constitui uma evidência de nível 2. A HBOT está recomendada no tratamento de certos casos peculiares de úlceras que complicam os pés dos diabéticos e que obedecem aos seguintes critérios:

- Úlceras em que a hipóxia está presente e contribui para a sua persistência e é susceptível de ser corrigida pela HBOT.
- Cirurgia de revascularização inexecuível, ou persistência das lesões tróficas, ou atraso da sua cicatrização, após a reconstrução arterial.
- TcPO₂ igual ou superior a 200 mmHg, com inalação de oxigénio puro a 2,5 atmosferas absolutas.
- Pressão sistólica ao nível do tornozelo e ao nível do dedo do pé, igual ou superior a 75 mmHg e a 30 mmHg, respectivamente. (Quadro VII).

Hipóxia corrigível com inalação de oxigénio em meio hiperbárico

Cirurgia de revascularização inexecuível/ persistência das lesões/ atraso de cicatrização após reconstrução arterial

TcPO₂ superior ou igual a 200 mmHG com FiO₂ = 1 a 2.5 ATA'S

Pressão sistólica tornozelo superior ou igual a 75 mmHg

Pressão sistólica do dedo do pé superior ou igual a 30 mmHg

Quadro VII – Úlcera diabética: critérios para HBOT (ref.48)

A medição da pressão transcutânea de O₂ (TcPO₂) é um método não invasivo que reflecte o grau de oxigenação tecidual, nomeadamente no decurso das sessões de HBOT, e que se tem, como tal, revelado de grande utilidade na selecção dos candidatos a esta modalidade de tratamento, na elaboração do prognóstico nestes doentes, e na monitorização dos efeitos da inalação de O₂ em ambiente hiperbárico.”

A medição dos valores da pressão transcutânea de oxigénio baseia-se na redução electroquímica das moléculas de oxigénio em contacto com o cátodo de um eléctrodo polarográfico de Clark modificado, que inclui uma resistência de aquecimento termoestabilizada, habitualmente entre os 42 e os 44 graus centígrados.

A corrente gerada pela redução do oxigénio é directamente proporcional ao número de moléculas de O₂ presentes no meio em contacto com o captor. Interpretação dos valores das TcPO₂ registados ao nível da ferida: Alguns consideram que, no caso das úlceras diabéticas, têm indicação para HBOT, as feridas com TcPO₂ inferiores a 20 mmHg em ar ambiente, cujos valores excedem os 200 mmHg, com inalação de oxigénio puro à pressão ambiente de 2,5 atmosferas absolutas (2,5 ATA's).” Outros consideram que valores da TcPO₂ inferiores a 30 mmHg indicam que a ferida não cicatrizará sem tratamento complementar com oxigénio em meio hiperbárico.

A diabetes é a principal causa das úlceras crónicas, refractárias, ao nível dos pés. Entre os primeiros estudos, sobre a aplicação do oxigénio hiperbárico no tratamento das úlceras do pé diabético, está o de Hart et al, em 1979. Seguiram-se outros estudos, como o de Barr e Perrins (1987), em que foi retrospectivamente analisado o efeito da HBOT em 24 doentes com úlceras diabéticas, em complemento do restante tratamento, tendo a taxa de cicatrização das úlceras sido de 67% e tendo sido a amputação evitada em 18% dos casos.

Oriani et al (1990) realizaram um estudo retrospectivo controlado, que demonstrou que a HBOT em complemento do tratamento de doentes hospitalizados com gangrena diabética, proporcionou a redução da taxa de amputações de 33% para 5%.

Wattel, Mathieu et al (1991), Cianci et al (1991) e Faglia e Oriani (1994), em grupos de 59, 40 e 86 doentes com pé diabético, submetidos a HBOT, obtiveram curas em 48, 31 e 77 doentes e falências em 11, 9 e 9 doentes, respectivamente.

Baroni G et al (1987) realizaram um estudo prospectivo relativo à eficácia da HBOT nas úlceras diabéticas, que incluiu dois grupos de doentes hospitalizados: no grupo de controle, apenas um dos dez doentes evoluiu para a cura e quatro foram amputados; no grupo de 18 doentes que beneficiaram de HBOT, 16 evoluíram para a cura e dois foram amputados.

Outros estudos prospectivos foram reportados por Doctor e por Zamboni, mas o maior estudo prospectivo randomizado realizado até à data foi publicado por Faglia et al, em 1996, o qual englobou 70 doentes com úlceras diabéticas graus 2, 3, 4 de Wagner, dos quais, 35 com HBOT em complemento da restante terapêutica, e 33 sem HBOT. No grupo que beneficiou de HBOT, a taxa de amputações foi de 8,6% (uma acima do joelho e duas abaixo do joelho), no grupo que não beneficiou de HBOT, a taxa de amputações foi de 33,3% (quatro acima do joelho e sete abaixo do joelho). Este estudo revelou uma redução estatisticamente significativa do risco relativo de amputação (RR00,25), sendo a significância mais elevada no grupo de doentes com úlcera do grau 4 (2/22 no grupo com HBOT, 11/20, no grupo sem HBOT).

Globalmente, estes estudos revelaram percentagens de curas (Cicatrização das lesões) da ordem dos 70% a 80% e, consequentemente, taxas de falência da terapêutica, de 20% a 30%, traduzindo-se estas últimas por agravamento clínico, com necessidade de amputação.

A optimização dos resultados terapêuticos poderá ser obtida através de uma mais criteriosa selecção dos candidatos à HBOT, por meio das medições das pressões transcutâneas, ao nível dos pés ulcerados, em ar ambiente, e das suas variações em ambiente hiperbárico, com inalação de oxigénio puro.

Ultimamente, tem sido reconhecida, por parte da comunidade médica, a pertinência da utilização da HBOT nas lesões tróficas dos pés diabéticos, o que justificou a inclusão desta patologia entre as indicações reconhecidas para a oxigenoterapia hiperbárica (recomendações da 1ª Conferência Europeia de Consensus sobre a Medicina Hiperbárica, 1994).

Contudo, cada vez mais se afigura de crucial importância, a realização de um estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico, de dimensão supra-nacional, europeia, com vista à eventual validação científica desta técnica complementar de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mathieu D, Poisot D, Wattel F. Oxygénothérapie hyperbare en réanimation. *Soins intens, Méd Urg*, 1986, 2, nº2: p 71-83,
2. Foster P. In: Philip Foster. *La plongee sous-marine a l'air. L'adaptation de l'organisme et ses limites*. Grenoble, Presses Universitaires de Grenoble, 1993, p 28-44.
3. Barthélémy L, Michaud A. Transport de l'oxygène sous forme physiquement dissoute en condition normoxique et hyperoxique. In: *Le transport de l'oxygène*. Paris, Expansion Scientifique Française, 1977, p 109-139.
4. Basset B, Benett PP. Physical and physiological bases of hyperbaric therapy. In: Davis J, Hunt T. *Hyperbaric oxygen therapy*. Bethesda, Undersea Medical Society, 1977, p 11-24.
5. Mac Donald A. Hydrostatic pressure physiology. In: Benett P, Elliot D. *The physiologic and medicine of diving*, 3e. ed., London, Baillière Tindal, 1982, p 157-188.
6. Martini J. Role of HBO in the treatment of diabetic foot lesion. In: Wattel F, Mathieu D (eds). *Fourth ECHM Consensus Conference on Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Foot Lesions in Diabetic Patients*, London, Glaxo-Wellcome-France, 1998, p 15-20.
7. Schaper NC. Pathophysiology and management of the diabetic foot. In: Wattel F, Mathieu D (eds). *Fourth ECHM Consensus Conference on Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Foot Lesions in Diabetic Patients*, London, Glaxo-Wellcome-France, 1998, p 57- 64.
8. Edmonds ME, van Acker K. Education and the diabetic foot. *Diabet Med* 1996;13(1): p 61-64 (Suppl.).
9. Edmonds M, Foster A. The diabetic foot: Medical and Podiatric aspects. In: Wattel F, Mathieu D (eds). *Fourth ECHM Consensus Conference on Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Foot Lesions in Diabetic Patients*, London, Glaxo-Wellcome-France, 1998, p 65-82.
10. Peirce EC. In: *Extracorporeal circulation for open heart surgery*, Charle C, Thomas CO, Springfield II, 1969, p 83-84.
11. Krogh A. The number and distribution of capillaries in muscle with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J Physiol* 1919;52:p409-415.
12. Wells CH, Goodpasture JE, Horrigan DJ, Hart GB. Tissue gas measurements during hyperbaric oxygen exposure. In: Smith G (ed.). *Proceedings of the Sixth International Congress on Hyperbaric Medicine*, Scotland, Aberdeen Univ. Press, 1977, p 118-124.
13. Hunt TK. A new method of determining tissue oxygen tension, *Lancet* 1964; 2: 1.370-1.371.
14. Hunt TK, Pai MP. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet* 1972;135:561-567.
15. Kivisaari J, Niinikoski J. Effects of hyperbaric oxygenation and prolonged hypoxia on the healing of open wounds. *Acta Chir Scand* 1975;141:14-19.
16. Niinikoski J, Hunt TK. Measurement of wound oxygen with implanted silastic tube. *Surgery* 1972;71:22.
17. Mathieu D, Coget J, Vinckier L, et al. Filtrabilité érythrocytaire et oxygénothérapie hyperbare. *Medsubhyp* 1984;3(3):100-104.
18. Nemiroff PM. Synergistic effects of pentoxifylline and hyperbaric oxygen on skinflaps. *Arch Otolaryngol, Head Neck Surg* 1988;114:977.
19. Bird AD, Tefler ABM. Effects of hyperbaric oxygen on limb circulation. *Lancet* 1965;1:355.
20. Stalcup SA, Turino GM, Mellins RB. Endothelial cell function in altered oxygen environments. In: Nossel HL (ed.). *Pathobiology of the endothelial cell*. NewYork, Acad. Press Inc., 1982, p 471-485.
21. Sullivan SM, Johnson PC. Effect of oxygen on blood flow autoregulation in cat sartorius muscle. *Am J Physiol* 1981;24: H807-H815.
22. LaVan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg* 1990;17(3):463-472.
23. Rabkin JM, Hunt TK. Infection and oxygen. In: Davis JC, Hunt TK (eds). *Problem wounds: the role of oxygen*. New York, Elsevier, 1988, p 1-16.
24. Hehenberger K, Brismar K, Lind F, Kratz G. Dose-dependent hyperbaric oxygen stimulation of human fibroblast proliferation. *Wound Rep Reg* 1997;5: 147-150.
25. Knighton DR. Mechanisms of wound healing. In: Kindwall EP (ed.). *Hyperbaric Medicine Practice*. Best Publ. Flagstaff AZ, 1994, p 119-140.
26. Zamboni WA. Applications of hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery. In: *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds.). Milano, Springer- Verlag Italia, 1996, p 443-483.
27. Niinikoski J, Hunt TK. Oxygen and healing wounds: tissue-bone repair enhancement. In: *Handbook on Hyperbaric Medicine*, Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds.). Milano, Springer- Verlag Italia, 1996, p485-507.
28. Hutton JJ, Tappel AL, Udenfriend S. Cofactor and substrate requirements of collagen proline hydroxylase. *Arch Biochem* 1967; 118:231
29. Myllyla R, Tuderman L, Kivirikko KI. Mechanisms of the prolyl hydroxylase reaction. Kinetic analysis of the reaction sequence, *Eur J Biochem* 1977;80:349.
30. De Jong L, Kemp A. Stoichiometry and kinetics of the prolyl 4 hydroxylase partial reaction. *Biochem Biophys Acta* 1984; 787: 105.
31. Chvapil M, Hurych J, Ehrlichova E. The influence of various oxygen tensions upon proline hydroxylation and the metabolism of collagenous and non-collagenous proteins in skin slices. *Z Physiol Chem* 1968;349:211.

32. Niinikoski J, Gottrup F, Hunt TK. The role of oxygen in wound repair. In: Janssen H, Rooman R, Robertson JIS (eds): *Wound Healing*. Wrightson Biomedical Publishing, 1991, p 165-174.
33. Hammarlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:829.
34. Marx RE, Johnson RP. Problem wounds in oral and maxillo-facialsurgery: the role of hyperbaric oxygen. In: Davis JC, Hunt TK (eds). *Problem wounds. The role of oxygen*. New York, Elsevier, 1988, p 65-123.
35. Medawar PB. The cultivation of adult mammalian skin epithelium. *Q J Microbiol Sci* 1948;79:187.
36. Utkina OT. Regeneration of the skin epithelium in healing wounds under normal conditions and at reduced barometric pressure. *Biol Abstr* 1964;45:6289.
37. Winter GD, Perrins DJ D. Effects of hyperbaric oxygen treatment on epidermal regeneration. In: Wada J, Iwa T (eds). *Proceedings of the fourth International Congress on Hyperbaric Medicine*, London, Baillière Tindal and Cassell, 1970, p 363-368.
38. Kivisaari J, Niinikoski J. Effects of hyperbaric oxygenation and prolonged hypoxia on healing of open wounds. *Acta Chir Scand* 1975;141:14.
39. Mader JT, Brown GL, Guckian JC, Wells CH, Reinartz JA. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis* 1980;142(6):915-922.
40. Mader JT. Phagocytic killing and hyperbaric oxygen: antimicrobial mechanisms. *H B O Review* 1981;2(1):37-54.
41. Mader JT, Hicks CA, Calhoun J. Bacterial osteomyelitis. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Orthop Rev* 1989;18(5): 581- 585.
42. Mader JT, Adams KR, Wallace WR, Calhoun JH. Hyperbaric oxygen as adjunctive therapy for osteomyelitis, infect. *Dis Clin North Am* 1990;4(3):433-440.
43. Mader JT, Ortiz M Calhoun JH. Update on the diagnosis and management of osteomyelitis. *Clin Pediatr Med Surg* 1996;1(4): 701-724.
44. Mader JT, Shirliff M, Calhoun JH. Staging and staging application in osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 1997;25(6):1.303-1.309.
45. Hohn D. Oxygen and leucocyte microbial killing. In: Davis J, Hunt TK (eds). *Hyperbaric Oxygen Therapy*. Bethesda, Undersea Medical Society, 1977, p 101 -110.
46. Klebanoff SJ. Oxygen-dependent cytotoxic mechanisms of phagocytes. In: Gallin JI, Fauci AS (eds). *Advances in host defense mechanisms, vol. 1 - Phagocytic Cells*, New York, Raven Press, 1982, p 111 - 162.
47. Desola J. Hyperbaric oxygen in the treatment of infection of the diabetic foot. In: Wattel F, Mathieu D (eds). *Fourth ECHM Consensus Conference on Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Foot Lesions in Diabetic Patients*. London, Glaxo-Wellcome France, 1998, p 99-107.
48. Bakker DJ, Niinikoski J. Chronic hyperbaric oxygen therapy indications- final report. In: *Handbook on Hyperbaric Medicine*, Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds.). Milano, Springer-Verlag Italia, 1996, p 110-124.
49. Verklin JRRM, Mandell GL. Alteration of effectiveness of antibiotics by anaerobiosis. *J Lab Clin Med* 1977;89:65-71.
50. Bayer AS, O'Brien T, Norman DC, Nast CC. Oxygendependent differences in exopolysaccharide production and aminoglycoside inhibitory-bactericidal interaction with *Pseudomonas aeruginosa* implications for endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1989;23: 21-35.
51. Reynolds AV, Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W. Diminished effect of gentamycin under anaerobic or hypercapnic conditions, *Lancet* 1976;1:447-449.
52. Norden CW, Shaffer M. Treatment of experimental chronic osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* with vancomycin and rifampicin. *J Infect Dis* 1998;147:352-357.
53. Bastian FO, Jennings RA, Hoff CJ. Effect of trimethoprim/sulphamethoxazole and hyperbaric oxygen on experimental *Spiroplasma mirum* encephalitis. *Res Microbiol* 1989;140(2):151-158.
54. Virtanen S. Antibacterial activity of sulphamethoxazole and trimethoprim underdiminished oxygen tension. *J General Microbiol* 1974;84:145-148.
55. Seither RLY, Brown OR. Paraquat and nitrofurantoin inhibit growth of *Escherichia coli* by inducing stringency. *J Toxicol Environ Health* 1984;14(5-6):763-771.
56. Lesse AJ, Freer C. Oral ciprofloxacin therapy for Gram negative bacillary osteomyelitis. *Am J Med* 1987;82(IV):247-253.
57. Knighton DR, Halliday P, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. A comparison of the effects of inspired oxygen concentration and antibiotic administration on in vivo clearance. *Arch Surg* 1986; 121:191-195.
58. Knighton DR, Fiegei VD, Halverson T, Scheneider T, Brown T, Wells CL. Oxygen as an antibiotic. The effect of inspired oxygen on bacterial clearance. *Arch Surg* 1990;125:97-100.
59. Jonhson K, Hunt TK, Mathes SJ. Oxygen as an islated variable influences resistance to infection. *Ann Surg* 1988;208:783-787.
60. Muhvich KH, Myers RA, Marzella L. Effect of hyperbaric oxygenation, combined with antimicrobial agents and surgery, in a rat model of intraabdominal infection. *J Infect Dis* 1988;157(5): 1.058-1.061.
61. Thom SR, Lauermann MW, Hart GB. Intermittent hyperbaric oxygen therapy for reduction of mortality in experimental polymicrobial sepsis. *J Infect Dis* 1986;154(3):504-510.
62. Marzella L, Vezzani G. Effect of hyperbaric oxygen on activity of antibacterial agents. In: *Handbook on Hyperbaric Medicine*, Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds). Milano, Springer- Verlag Italia, 1996, p 669-713.
63. Park MK, Muhvich KH, Myers RAM, Marzella L. Effects of hyperbaric oxygen in ifectious diseases. basic mechanisms. In: Kindwall E (ed). *Hyperbaric Medicine Practice*. Flagstaff AZ, Best Publishing Company, 1994, p 141-172.
64. Baquero F, Culebras E, Patron C, Perez-Diaz JC, Medrano JC, Vicente MF. Postantibiotic effect of imipenem on Gram-positive and Gram-negative microorganisms. *J Antimicrob Chemother* 1986;18 E:47-59.
65. Park MK, Muhvich KH, Myers RAM, Marzella L. Hyperoxia prolongs the aminoglycoside-induced postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(4):691-695.

66. Park MK, Myers RAM, Marzella L. Hyperoxia and prolongation of aminoglycoside induced postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa*: role of reactive oxygen species. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:120-122.
67. Holland JA, Hill GB, Wolfe WG, Osterhout S, Saltzman HA, Brown IW Jr. Experimental and clinical experience with hyperbaric oxygen in the treatment of clostridial myonecrosis. *Surgery* 1975; 77(1):75-85.
68. Stevens DL, Bryant AE, Adams K Mader JT. Evaluation of therapy with hyperbaric oxygen for experimental infection with *Clostridium perfringens*. *Clin Infect Dis* 1993;17(2):231-237.
69. Thom SR. A role for hyperbaric oxygen in clostridial myonecrosis (editorial). *Clin Infect Dis* 1993;17(2):238.
70. Hill GB, Osterhout S. Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species, I, in-vitro studies. *J Infect Dis* 1972;125(1):17-25.
71. Hill GB, Osterhout S. Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species, II, in-vivo studies. *J Infect Dis* 1972;125(1):26-35.
72. Hill GB. Hyperbaric oxygen exposures for intrahepatic abscesses produced in mice by nonsporeforming anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1976;9:312-317.
73. Privalle CT, Gregory EM. Superoxide dismutase and O₂ lethality in *Bacteroides fragilis*. *J Bacteriol* 1979;138:139-145.
74. Schrelner A, Tonjum S, Digranes A. Hyperbaric oxygen therapy in bacteroides infections. *Acta Chir Scand* 1974;140 (1):73-76.
75. Irvin TT, Norman JN, Suwanagul A, Smith G. Hyperbaric oxygen therapy in experimental staphylococcal infection. *Br J Surg* 1967; 54(7):595-597.
76. Pakman LM. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* by hyperbaric oxygen, I, Sulfonamide activity enhancement and reversal. *Infect Immun* 1971;4(4):479-487.
77. Clark JM, Pakman LM. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* by hyperbaric oxygen, II, Ultrastructural changes. *Infect Immun* 1971;4(4):488-491.
78. Gottlieb SR, Solosky JA, Aubrey R, Nedelkoff DD. Synergistic action of increased oxygen tensions and PABA-folic acid antagonists on bacterial growth. *Aerosp Med* 1964;45:829-833.
79. Gottlieb SR, Solosky JA, Aubrey R, Nedelkoff DD. Synergistic action of increased oxygen tensions and sodium sulfisoxazole on some Gram positive bacteria. In: Trapp WG, Bannister EW, Davison AJ, Trapp PA, Fifth International Hyperbaric Conference Proceedings, Vancouver, Simon Fraser Univ., 1974, p 577-583.
80. Irvin TT, Norman JN, Suwanagul A, Smith G. Effects of hyperbaric oxygen on shallow, stationary broth cultures of *Escherichia coli*. *Lancet* 1966 II:1.222-1.224.
81. Olodart RM. Effects of hyperbaric oxygenation and antibiotics on aerobic microorganisms, in: Brown IW, Cox Jr BG. Proceedings of the Third International Conference on Hyperbaric Medicine, Washington DC, National Academy of Science National Research Council, 1966, Pub. 1404.
82. Pennoçk CA. Effect of hyperbaric oxygen on the growth of aerobic organisms in deep culture. *Lancet* 1966; I:1.348-1.350.
83. Nylander G, Nordstrom H, Eriksson E. Effects of hyperbaric oxygen on edema formation after a scald burn. *Burns* 1984;10(3): 193-196.
84. Wattel F, Mathieu D (eds). Fourth ECHM Consensus Conference on Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Foot lesions in Diabetic Patients. London, Glaxo-Wellcome-France, 1998, p 99-107.
85. Sheffield PJ, Workman WT. Transcutaneous tissue oxygen monitoring in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. In: Huch R, Huch A (eds). Continuous Transcutaneous Blood Gas Monitoring, New York, Marcel Dekker, 1983, p 655-660.
86. Wattel F, Mathieu D, Fossati F, Neviere R, Coget JM. Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot. *Undersea Bio Med Res* 1990;17(Suppl.):160-161.
87. Hart GB, Strauss MD. Response of ischemic ulcerative conditions to OHB. In: Smith G (ed). Proceedings of the Sixth International Congress on Hyperbaric Medicine. Aberdeen, Aberdeen University Press, 1979, p 312-314.
88. Barr PO, Perrins DJD. Prolonged use of hyperbaric oxygen in indolent ulcers of leg. In: Proceedings of the VIII International Congress on Hyperbaric Medicine. Best Publishing Company, 1987, p 217-221.
89. Oriani G, Meazza D, Favales F, Pizzi GL, AJdeghi A, Faglia E. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic gangrene. *J Hyperbaric Medicine* 1990;5:171-175.
90. Wattel F, Mathieu D, Fossati F. Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot lesion. Search for healing predictive factors, *J Hyperbaric Med* 1991;4:263-268.
91. Cianci P, Hunt TK. Adjunctive hyperbaric oxygen-therapy in treatment of diabetic foot wounds. In: The Diabetic Foot. Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH (eds). Mosby Year Book, 1993, P. 305-319.
92. Faglia E, Oriani G. Efficacité clinique de l'OHB sur les lésions des pieds chez les diabétiques. In: Wattel F, Mathieu D (eds). Proceedings of the 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Lille, CRAM Nord-Pas de Calais, 1994, p 190-195.
93. Baroni G, Porro T, Faglia E. Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. *Diabetes Care* 1987;10:81-86.
94. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992;38(3):112-114.
95. Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL. Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetics wounds. a prospective study. *Undersea and Hyperb Med* 1997;24(3):175-179.
96. Faglia E, Favales F, Aldeghi A. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of Severe prevalently ischemic diabetic foot ulcers. A randomized study. *Diab Care* 1996;19(12): 1.338-1.343.
97. Wattel F, Mathieu D (eds). Proceedings of the 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Lille, CRAM Nord-Picardie, ISBN 3-908229-03-0, 1994, p 499.