

Revisão do tratamento de pacientes com pé diabético com e sem o uso da terapia de oxigênio hiperbárico

A terapia com oxigênio hiperbárico (OHB) é o tratamento de escolha na intoxicação por monóxido de carbono, na embolia gasosa e na doença da descompressão (por acidentes de submersão), sendo o tratamento de emergência para esses pacientes.

A experiência dos especialistas em medicina hiperbárica e da literatura médica também suportam o uso da OHB como tratamento adjuvante a numerosos outros estados, tais como nas como feridas complexas e refratárias ao tratamento ¹. Em 1995, o CFM reconheceu em sua resolução nº1.457/95 (anexo 1) em quais situações clínicas pode ser empregado a OHB como tratamento adjuvante.

Diabetes Mellitus (DM) é um dos problemas mundiais de saúde mais importantes da atualidade, por ser uma doença com alta prevalência e elevada morbidade e mortalidade. O “pé diabético” é um tipo de lesão ulcerada que surge devido a alterações neurológicas e/ou vasculares acompanhadas de infecção secundária. É uma de suas complicações mais freqüentes, sendo a causa mais comum de amputações não traumáticas ².

A oxigenioterapia hiperbárica (OHB) tem sido empregada como adjuvante aos cuidados padrões. A sua utilização aumenta o sucesso de cura das lesões do pé diabético, e diminui o risco de infecções e amputações ³.

Através deste documento, a Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica traz à apreciação da Comissão para Incorporação de Tecnologias as evidências dos benefícios da OHB para o tratamento do pé diabético e das lesões teciduais semelhantes.

Relatório técnico com as evidências científicas relativas a eficácia, acurácia, efetividade e segurança, comparativas em relação a tecnologias já incorporadas.

A primeira câmara hiperbárica para uso terapêutico foi montada em Londres por Henslow em 1664. Entretanto, apenas após 1840, os centros hiperbáricos para tratamento de pacientes com gás comprimido foram criados por Tabarie e Pravaz, em Lion. A evolução dessa terapêutica foi lenta até os anos 70 do século passado, quando passou a ser reconhecida nos Estados Unidos e na Europa como de grande valia no auxílio do tratamento de lesões complexas e rebeldes incluindo entre estas as úlceras diabéticas.

Nos últimos 30 anos, com a evolução do conhecimento, com o advento de novas tecnologias e as numerosas aplicações potenciais da terapia com oxigênio hiperbárico, um grande número de centros hiperbáricos foram abertos em todo o mundo, inclusive no Brasil.

Durante a terapia com oxigênio hiperbárico (OHB), o paciente respira oxigênio puro (a 100%) a uma pressão maior que a atmosférica acima de 1 ATA ou 780 mmHg) dentro de em uma câmara de paredes rígidas e resistente à pressão. Por diferentes mecanismos de ação, a OHB age sobre os tecidos promovendo a neovascularização, a osteogênese, a síntese de colágeno, a epitelização, a integração de retalhos e de enxertos e a cicatrização de áreas cruentas, além do controle de infecções pela restauração da capacidade de fagocitose dos leucócitos.

Equipamento

Há dois tipos de câmaras hiperbáricas: tipos *monoplace* e *multiplace*.

As primeiras são pressurizadas com oxigênio puro, e as multiplaces são pressurizadas com ar comprimido, e o oxigênio é administrado através de máscaras após que acompanha ter sido atingida a pressão desejada.

Nas câmaras *multiplace*, vários pacientes podem ser tratados ao mesmo tempo, sendo obrigatória a presença de um técnico de enfermagem, o “guia interno”, dentro da câmara, os pacientes durante o tratamento.

O tratamento com OHB pode ser empregado para pacientes ambulatoriais ou hospitalizados, e até mesmo para os pacientes graves internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sob assistência ventilatória mecânica ou em uso de drogas vasoativas. Para isso foram desenvolvidos dispositivos especiais que permitem o atendimento a todo tipo de paciente de forma confortável e segura.

Mecanismos de ação da OHB

Como já destacamos, a OHB promove revascularização e cicatrização de tecidos, enxertos e órgãos, induz à osteogênese e tem efeito sinérgico com alguns antibióticos. Estes efeitos são consequência direta e indireta de seis mecanismos de ação elencados abaixo:

Efeito do aumento da pressão

De acordo com a lei de Boyle, qualquer volume de gás retido no organismo diminui a medida em que a pressão aumenta. A redução do volume de bolhas de gás permite que elas se movam pela circulação sanguínea, sejam eliminadas e haja diminuição do seu efeito inflamatório. Através desta ação, consegue-se o tratamento da embolia gasosa e da doença da descompressão.

Efeito do aumento da pressão de oxigênio

Administração de oxigênio em altas pressões resulta na rápida eliminação de gases tóxicos como o monóxido de carbono (CO), sendo esse o tratamento indicado para a intoxicação por CO. Respiração de oxigênio a 100% em pressões de 2.5 a 3 atmosferas (1 atm = 760 mm Hg) aumenta de 15 a 20 vezes a pressão parcial de oxigênio no sangue e nos tecidos.

Efeito de vasoconstrição reativa

O oxigênio hiperbárico age como um agente alfa-adrenérgico. O aumento na pressão parcial de oxigênio (PaO₂) causa uma vasoconstrição reativa nos pequenos vasos, que por sua vez reduz o edema vasogênico sem alterar a oxigenação tecidual normal. Graças a essa propriedade, a OHB é utilizada no tratamento de lesões graves como lesões por esmagamento, na síndrome compartimental e em queimaduras térmicas.

Efeitos anti-bacterianos

A maior parte dos mecanismos de defesa anti-bacterianos do ser humano são oxigênio dependente, e qualquer queda no oxigênio atrasa e impede os fenômenos de fagocitose e a destruição dos microorganismos pelos leucócitos. O aumento da PO₂ (pressão de oxigênio) otimiza as propriedades anti-infecciosas dos glóbulos brancos, especialmente dos neutrófilos polimorfonucleares, por meio da formação de enzimas e radicais livres de oxigênio (íons superóxido), que aumentam a capacidade anti-bacteriana no organismo. Graças a esse efeito, todas as bactérias, cocos e/ou bacilos, aeróbias ou anaeróbias, são sensíveis ao tratamento com OHB.

Efeitos preventivos da isquemia

Dois fenômenos possibilitam que a OHB tenha efeitos preventivos da isquemia:

- a OHB resulta em excesso de oxigênio dissolvido no plasma (lei de Henry);
- a OHB melhora a elasticidade e, portanto a deformabilidade dos glóbulos vermelhos, o que permite o acesso deles aos tecidos isquêmicos.

Estes dois mecanismos fazem com que haja aumento da oxigenação tecidual e do metabolismo local.

Efeito cicatrizante

OHB promove o crescimento de osteoblastos e de osteoclastos, facilita a síntese de colágeno devido a sua ação na proliferação dos fibroblastos e estimula a neovascularização e a angiogênese. A OHB tem esse efeito nas lesões refratárias ao tratamento, como na radionecrose (óssea e tecidual), nos enxertos comprometidos e nas grandes e extensas queimaduras.

Feridas problemáticas

Feridas problemáticas incluem as queimaduras graves, as úlceras na perna, as lesões diabéticas e os enxertos. A terapia com oxigênio hiperbárico é freqüentemente utilizada nestas várias situações. Para a maioria delas, a OHB pode ser combinada ao tratamento padrão já existente ^{4,5,6}.

O oxigênio hiperbárico oferece vários benefícios ^{7,8}:

- Aumenta o transporte de oxigênio aos tecidos;
- Ativa a epitelização ⁹ e a síntese de colágeno graças ao papel do oxigênio na replicação do fibroblasto e assim promovendo a angiogênese ^{10,11};
- Duplo efeito antimicrobiano: diretamente nos organismos anaeróbicos e indiretamente facilitando a atividade *killer* dos leucócitos (muito reduzida com a hipóxia);
- Um efeito anti-edema que é mais perceptível em algumas lesões mais graves como lesões por esmagamento e queimaduras graves;

Há muitos estudos sobre o uso de OHB para feridas que são refratárias aos tratamentos convencionais. Para todas essas doenças, o objetivo é transformar a ferida crônica em uma aguda para que ela se mantenha em um estado favorável para a terapia reparadora ^{12,13}. A OHB faz com que feridas cicatrizem mais rápido e induz ativação da cicatrização de feridas problemáticas ¹¹.

Diabetes mellitus e o pé diabético

Diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica disseminada, causada pela dificuldade do organismo em produzir insulina em quantidades adequadas ou em utilizá-la de modo apropriado. O DM é uma causa importante de morte entre os brasileiros ¹⁴.

O pé diabético (PD) é uma das complicações mais comuns dessa doença. No Brasil, estima-se a prevalência do PD em torno de 1% ¹⁵. Os fatores para sua ocorrência incluem: alterações mecânicas na conformação da arquitetura óssea do pé, a neuropatia periférica e a doença aterosclerótica periférica, todas ocorrendo com maior frequência e intensidade entre os diabéticos.

Os pesquisadores estão especialmente interessados nas lesões diabéticas por vários motivos ^{16,17}:

- As feridas no pé dos diabéticos constituem uma das principais causas de internação nessa população;
- As amputações em diabéticos somam de 50 a 70% de todas as amputações nos EUA (152.000 in 1986). Dessas, 10% envolveu a perda de um pé, 35% a perda da parte inferior da perna e, em 30%, a perda conjunta da perna e joelho;
 - No Brasil, Pozzan, R. e colaboradores ¹⁸, em um estudo disponível no site da Prefeitura do Município do Rio de Janeiro, realizado nas principais capitais brasileiras entre 1997 e 2001, também registrou em mais de 30%, a perda conjunta da perna e joelho;

- Em 24% dos casos, uma amputação ipsilateral é feita com de 10% de taxa de complicações na perna contralateral;
- A probabilidade de estar vivo após 5 anos depois de uma amputação é de cerca de 50%;
- Os custos associados ao tratamento são altos.

Os diferentes dados acima justificam o investimento em estudos sobre a potencial eficácia da OHB em diabéticos.

Um das indicações aceitas de OHB refere-se às complicações infecciosas no diabetes, especialmente aquelas localizadas nos pés, como no pé diabético.

As duas complicações do DM relatadas mais freqüentemente são:

- As neuropatias que ocorrem devido aos danos causados aos sistemas nervosos periférico e autonômico, cuja característica é a perda da sensibilidade para a dor. Esse fato favorece o aumento das lesões não perceptíveis com conseqüentes complicações secundárias. A perda da inervação muscular acarreta anormalidades e deformações que levam a um aumento do atrito e na pressão das superfícies. Isso somado ao aumento da secura da pele resultará em rachaduras que servirão como portas de entrada para microorganismos.
- As angiopatias, tipo micro ou macroangiopatias obstrutivas crônicas, freqüentemente contribuem para o desenvolvimento de feridas com a resultante dificuldade da chegada dos leucócitos nesses locais, o que debilita a ação do sistema de defesa aí. Estudos com *Doppler* mostraram que a deterioração vascular é mais freqüente com feridas desse tipo ¹⁹.

Por fim, há uma redução na imunidade celular resultante da lentidão ou da parada da migração das células (polimorfonucleares, macrófagos e linfócitos), o que também contribui para a predisposição a infecções.

A eficácia da OHB justifica-se pelo seu efeito em aumentar a oxigenação tecidual, promover o transporte transmembrana oxigênio-dependente (como por exemplo, os leucócitos e os antibióticos) e estimular a cicatrização por meio do aumento da síntese de colágeno. Essa eficácia depende do tipo de lesão diabética e do quanto ela está avançada (Classificação de Wagner). Além desses mecanismos de ação, há um efeito bactericida do oxigênio sobre as bactérias anaeróbias.

Revisão da Literatura

Inicialmente buscamos na literatura médica evidências da utilização da terapia com oxigênio hiperbárico para o tratamento do pé diabético. Encontramos uma avaliação realizada pela Agência Canadense de drogas e tecnologias em saúde (CADTH) em março de 2007 (Anexo 2), onde Hailey e colaboradores³ apresentam uma revisão sistemática da literatura e que utilizamos como fonte dos dados para a avaliação econômica apresentada no item 6 desta submissão.

Adicionalmente realizamos uma busca na literatura para o restante de 2007, 2008 e 2009, utilizando os mesmos critérios de Haley e colaboradores, e não obtivemos nenhum estudo clínico controlado relevante nesse período para acrescentarmos aos já selecionados pelo grupo canadense.

Resumo do trabalho Canadense

A literatura publicada e não publicada foi buscada pelos pesquisadores canadenses para identificar estudos controlados que comparassem OHB adjuvante para o tratamento do pé diabético com o tratamento padrão em pacientes de todas as idades com diabetes tipo 1 ou 2. A busca incluiu bases de dados eletrônicas, periódicos selecionados, a base de dados da CADTH e a Internet.

Dois revisores independentemente selecionaram *abstracts* e artigos relevantes, e uma ficha padronizada para a extração dos dados clínicos dos estudos selecionados. A qualidade do estudo foi avaliada usando uma abordagem que leva em consideração o delineamento e a performance e liga estes aos julgamentos a confiabilidade do estudo. As discordâncias foram resolvidas por consenso.

As tabelas 1 e 2 apresentam, na abordagem utilizada, os escores que são dados para o delineamento e performance do estudo (Anexo 3).

Tabela 1: Escores para o delineamento do estudo

Delineamento	Escore
ECR grande*	5
ECR pequeno	3
Prospectivo, não-randomizado comparativo	2
Retrospectivo comparativo	1

*ECR (Estudo clínico randomizado) grande são definidos como aqueles com pelo menos 50 sujeitos de pesquisa em cada braço.

Tabela 2: Avaliação da performance do estudo

Área de Interesse	Pontos a serem considerados
Seleção do paciente	Métodos de randomização ou seleção, equivalência entre os grupos intervenção e controle, abandono antes do início da intervenção
Descrição ou especificação das intervenções	Descrição adequada da intervenção, grupos controle adequadamente especificados
Especificação e análise do estudo	Tamanho da amostra, métodos estatísticos usados, especificação clara das medidas de desfecho
Disponibilidade do paciente	Duração do acompanhamento, abandonos, falhas de aderência
Desfechos relatados	Integridade e clareza do relato, resultados faltantes, resumo estatístico, se as conclusões foram consistentes com os dados

Para cada uma das cinco áreas é dado um escore de 0, 1, ou 2, baseado nos seguintes julgamentos:

0=falta informação relevante ou foi dada com poucos detalhes

1=foram fornecidos detalhes razoáveis, mas há limitações significativas

2=informação satisfatória, não há limitações significativas

Os julgamentos levam em conta o que foi feito (ou omitido) em um estudo, e como o estudo foi relatado. Os revisores independentemente atribuíram escores para cada estudo. Caso houvesse desacordo na classificação do delineamento do estudo ou se escores individuais para qualquer item de performance diferissem em mais de um ponto as discrepâncias eram resolvidas por consenso.

Combinando-se os escores de performance e delineamento (o escore máximo possível é 15, 10 para performance mais cinco para o delineamento) foi atribuído para cada estudo uma de cinco categorias, para dar uma indicação da confiabilidade dos achados relatados (Original em Inglês segue no Anexo 3). A tabela 3 apresenta os escores

Tabela 3: Escores de qualidade e confiabilidade do estudo

Escore global de qualidade	Confiabilidade	Implicações para os decisores
11.5 to 15	A	Alta qualidade; alto grau de confiança nos achados do estudo
9.5 to 11.0	B	Boa qualidade; alguma incerteza em relação aos achados do estudo
7.5 to 9.0	C	Qualidade razoável; algumas limitações que devem ser consideradas em qualquer implementação dos achados do estudo
5.5 to 7.0	D	Qualidade de inferior a razoável; estudo com limitações substanciais, achados devem ser usados com cautela
5.0	E	Qualidade inferior; achados do estudo têm incerteza inaceitável

Sete estudos relevantes foram identificados. 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.

Os escores de qualidade e confiabilidade para os sete estudos selecionados para avaliação estão na tabela 4 (Original em Inglês segue no Anexo 3).

Tabela 4: Qualidade e confiabilidade dos escores dos estudos revisados

Estudo	Escore de qualidade	Escore de confiabilidade	Número de pacientes	Escore de qualidade ponderado
Baroni ²⁰	8.5	C	28	0.78
Doctor ²¹	6	D	30	0.59
Faglia ²²	11.0	B	68	2.45
Zamboni ²³	8.5	C	10	0.28
Faglia ²⁴	7	D	115	2.64
Kalani ²⁵	9	C	38	1.12
Abidia ²⁶	10.5	B	16	0.55
Média	8.6	NA	NA	NA
Total	NA	NA	305	8.4

NA=não aplicável

As características dos estudos selecionados estão apresentadas na tabela 5.

Tabela 5: Características dos estudos selecionados

Estudo	Desenho do estudo	Pacientes	Comentários
Baroni ²⁰	ECNR	28 pacientes com DM com gangrene no pé (23) ou úlcera perforativa (5); admitidos consecutivamente no hospital; OHB 18, controles 10	Controles eram pacientes que se recusaram a fazer OHB; 5 controles estavam estáveis (não curados) no hospital, mas perderam acompanhamento depois da alta
Doctor ²¹	ECR	30 pacientes com DM e lesões crônicas no pé; todos nessa categoria admitidos no hospital para tratamento; OHB 15, controles 15	Sem informação sobre o método de randomização; detalhes específicos da cicatrização da ferida de 12 pacientes OHB e 11 controles
Faglia ²²	ECR	68 pacientes com DM consecutivos hospitalizados por ulcera no pé; Wagner grau 2*, OHB 4, controles 5; grau 3*, OHB 9, controles 8; grau 4*, OHB 22, controles 20	Sem informação sobre método de randomização
Zamboni ²³	ECNR	10 pacientes consecutivos com DM a muito tempo; feridas não curadas nas extremidades inferiores; tratados como pacientes ambulatoriais; OHB 5, controles 5	Controles eram pacientes que se recusaram a OHB
Faglia ²⁴	ECNR	115 pacientes consecutivos com DM, hospitalizados com úlcera no pé; OHB 51, controles 64	Controles eram pacientes que se recusaram a OHB; poucos detalhes sobre a OHB; somente dados de amputação maior da extremidade inferior foram apresentados
Kalani ²⁵	ECNR	38 pacientes com DM; úlceras crônicas não curadas no pé, tratados como pacientes ambulatoriais; OHB 17, controles 21	Iniciou como ECR (primeiros 14 pacientes), mas terminou como estudo não randomizado; 2 óbitos no grupo OHB, e 3 no grupo controle, não relacionados ao tratamento
Abidia ²⁶	ECR	16 pacientes com DM; úlceras isquêmicas >1 cm e <10 cm no diâmetro máximo sem sinais de cicatrização apesar do tratamento otimizado por >6 semanas desde a apresentação; tratado como paciente ambulatorial; OHB 8, controles 8; grau Wagner para OHB: todos grau 2*; controles: 7 grau 2* e 1 grau 1*	Randomizados para oxigênio a 100% ou ar 100%; envelope selado, cego simples; 2 abandonos, 1 para cada grupo

ECNR= estudo controlado não-randomizado; ECR= estudo controlado randomizado; DM=diabetes mellitus; OHB=terapia com oxigênio hiperbárico. *Grau se refere ao sistema Wagner de graduação para a classificação do pé diabético.

A taxa de amputação menor na extremidade inferior foi maior em pacientes OHB quando comparados com os controles em três estudos nos quais essas amputações ocorreram.^{21,22,26}. Zamboni et al. acharam que em sete semanas, a redução da superfície da ferida foi significativamente maior no grupo OHB do que no grupo controle ($p < 0.05$)²³. Abidia et al. Relataram uma redução de 100% no tamanho da ferida com a OHB após seis semanas, comparado com 52% em seis semanas nos controles, e 95% em seis meses nos controles²⁶. Kalani et al. Acharam que o tempo médio de cicatrização era 15 meses nos grupos OHB e controle²⁵.

A tabela 6 apresenta um resumo dos desfechos reportados, utilizando as medias dos valores reportados para cada estudo.

Tabela 6: Desfechos relatados

Desfechos	Número de estudos	OHB	Controles
AEI maior (%)	7	11	32
AEI menor (%)	6	27	15
Feridas curadas, sem AEI menor (%)	6	56	27
Total de feridas curadas (%)	6	83	43
Total de feridas não curadas (%)	6	6	24
Internação (variação) em dias	3	47.1 (43.2 to 57.6)	56.9 (50.8 to 72.8)

AEI= amputações de extremidade inferior; OHB= terapia com oxigênio hiperbárico

Os resultados da revisão clínica corroboram os achados de avaliações anteriores que a OHB adjuvante para o pé diabético é mais efetiva que o tratamento padrão, embora as evidências disponíveis sejam limitadas.

Estudos de avaliação econômica

Na literatura publicada, encontramos duas avaliações econômicas sobre a utilização de oxigenoterapia hiperbárica no tratamento do pé diabético, sendo uma a publicação em revista dos resultados do estudo canadense²⁷ e outro realizado em 2003 por pesquisadores americanos²⁸.

Em ambos os estudos, a oxigenoterapia hiperbárica aliada ao tratamento padrão demonstrou ser custo-efetiva quando comparada a terapia padrão sozinha para o cenário do país aonde foi realizada a avaliação.

Para avaliarmos a relação de custo-efetividade de forma que seja significativa para o Brasil, foi desenvolvido um estudo para avaliar através de um modelo de Markov o impacto clínico e econômico e a custo efetividade da utilização de terapia com oxigênio hiperbárico versus a sua não utilização no tratamento do pé diabético de pacientes brasileiros com diabetes mellitus.

O modelo foi construído utilizando técnicas de análise de decisão²⁹.

A análise foi realizada para pacientes com diabetes mellitus que tinham uma ferida não cicatrizada no pé. O estudo está ambientado no sistema de saúde brasileiro de 2008. A perspectiva primária do estudo foi a saúde suplementar;

As fontes de dados foram a literatura médica e os preços reembolsados-pagos pela saúde suplementar para os medicamentos e procedimentos.

Além disso, a conduta local para o acompanhamento do paciente com diabetes mellitus que tinham uma ferida não cicatrizada no pé, foi levantada através de entrevistas em profundidade com especialistas locais. Foram atribuídos valores para procedimentos, serviços e medicamentos, de acordo com valores de reembolso local.

Delineamento do Modelo

O modelo resultante da análise da decisão tem de corresponder, o máximo possível, às situações da vida real em relação à doença e deve refletir os reais padrões de tratamento. A inserção de valores (probabilidades e itens utilizados no cuidado a saúde) deve diferir o mínimo possível dos valores advindos da população real.

Os modelos de decisão analítica podem ter a forma de uma árvore de decisão ou podem ser complexos modelos de Markov.

Um modelo de Markov é o mais apropriado para modelar os efeitos clínicos e econômicos de um processo que envolve risco contínuo ao longo do tempo, no qual o momento de ocorrência dos eventos é importante e quando estes eventos podem ocorrer mais de uma vez, como na evolução de um paciente com pé diabético.

Modelo de Markov

Alguns autores já descreveram em detalhes o modelo de Markov ³⁰. Segundo Sonnenberg e Beck um modelo de Markov é “útil quando o problema a ser decidido envolve risco contínuo ao longo do tempo, quando o momento de ocorrência dos eventos é importante e quando eventos importantes podem ocorrer mais de uma vez”. ³⁰. O horizonte do estudo é normalmente dividido em vários períodos de tempo discretos, os chamados ciclos de Markov. O processo de Markov baseia-se na idéia de que os pacientes estão sempre em um determinado estado da doença e que eles podem mudar para outros estados de doença apenas uma vez durante cada ciclo. Os pacientes também têm uma certa probabilidade de experimentar eventos, dependendo do estado da doença no qual eles se encontram. O processo de Markov não tem memória ou, mais explicitamente, a probabilidade de um evento acontecer em um ciclo de Markov depende somente do estado no qual o paciente se encontra e não nos estados pregressos.

Devido às características acima, o processo de Markov é bastante conveniente para modelar um processo como a evolução clínica do paciente com pé diabético na qual os pacientes podem ser classificados em estágios e onde os pacientes correm um risco contínuo de sofrerem um agravo.

Nesse tipo de simulação os indivíduos fazem transições em intervalos de tempo discretos entre os vários estados de saúde relevantes para o problema clínico em questão ³⁰. Os estados são caracterizados pelas probabilidades de transição para outros estados, pelas “utilidades” que gerarão os QALYs (anos de vida ajustados pelo qualidade dos mesmos) e pelos custos.

À medida que os indivíduos fazem as transições de um estado para outro eles incorrem em custos, ganho de anos de vida e QALYs. Estes custos e anos de vida são agregados para cada abordagem terapêutica em avaliação e são comparados.

Segundo o livro de termos da International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) ³¹, o QALY é uma medição universal de resultado de saúde aplicável a todos os indivíduos e todas as doenças, habilitando, assim, comparações entre doenças e entre programas. Um QALY combina, em uma única medição, ganhos ou perdas em ambos, quantidade de vida (mortalidade) e qualidade de vida (morbidade).

Método de desenvolvimento do modelo de Markov

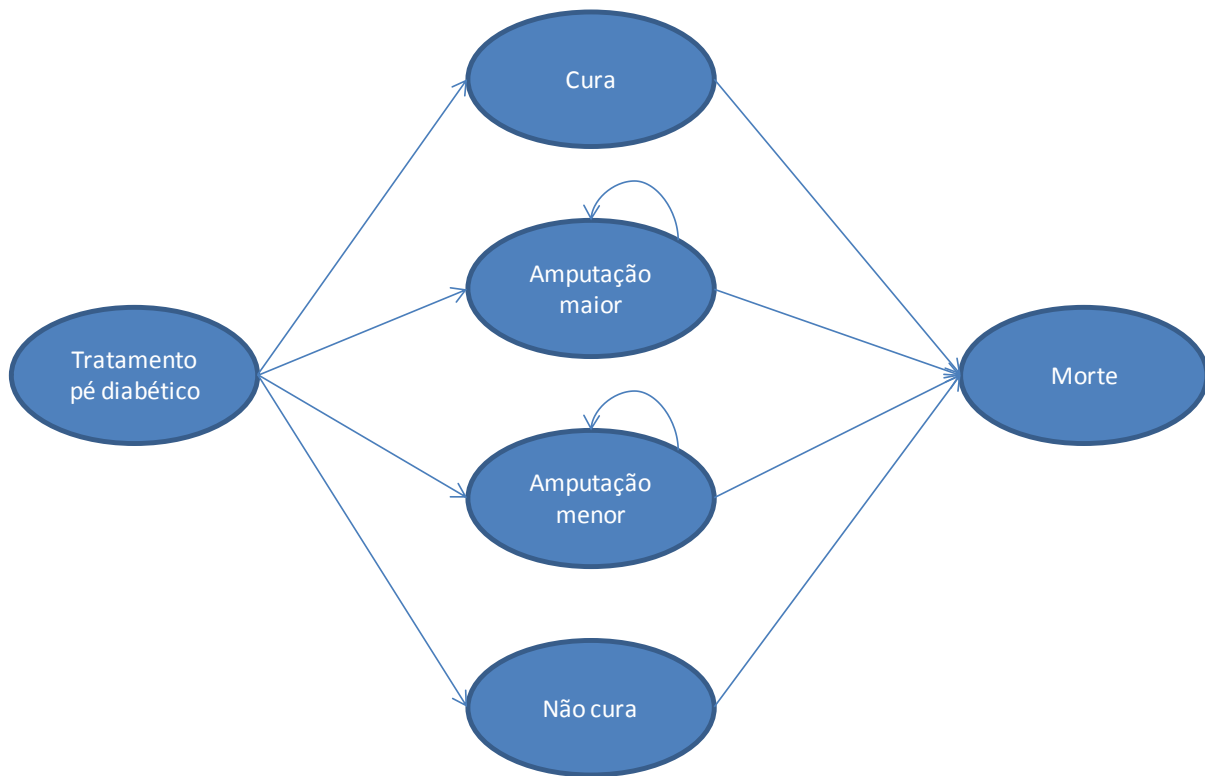
Nesse trabalho, especialmente, desenvolvemos o modelo através de uma simulação de Monte Carlo e não através de uma simulação de coorte para podermos comparar os acontecimentos que ocorreriam caso um mesmo paciente tivesse disponível a OHB ou não.

Resumidamente, em uma simulação de coorte as transições acontecem por uma parte das pessoas em cada estado conforme as probabilidades de transição. Em essência, isto é a experiência “média” dos pacientes de uma coorte. Por outro lado, em uma simulação de Monte Carlo, ao invés de proporções de pacientes realizando transições, “pacientes individuais” são simulados caminhando ciclo a ciclo, um de cada vez, conforme suas probabilidades de transição. As probabilidades de transição que governam cada transição individual durante cada ciclo ocorrem como um evento randômico originado por números randômicos entre 0 e 1, gerados pelo programa do modelo ³².

Estrutura do modelo de Markov para o pé diabético

Por ser o mais apropriado, inicialmente, desenvolvemos um modelo de Markov espelhando história clínica do pé diabético levando em consideração, especialmente, a necessidade de amputação de parte ou de toda a extremidade inferior do membro inferior acometido pela ferida. Os estados de saúde utilizados no modelo descreveram as seguintes condições: ter uma ferida não curada em tratamento de manutenção, ter uma ferida curada por uma amputação menor da extremidade inferior, ter de fazer uma amputação maior para tratar a ferida, estar curado sem ter sofrido amputação, morte natural e morte decorrente de uma amputação maior.

Figura 1: Estrutura do modelo de Markov desenvolvido para avaliar a evolução do tratamento do pé diabético



Estados de saúde (Eventos do modelo)

O modelo assume que todos os pacientes são passíveis de terem uma ferida não curada, uma ferida curada e sofrerem amputação no membro inferior maior ou menor dependendo da probabilidade inerente ao esquema terapêutico que recebem. Os pacientes recebem OHB ou não como tratamento da ferida. Os tratamentos de base do diabetes mellitus e o tratamento padrão da ferida do pé diabético são iguais para todos os pacientes, esteja ele recebendo OHB ou tratamento convencional. A cada um ano os pacientes transitam (ou não) entre os estados de saúde listados na tabela 7.

Tabela 7 – Estados de saúde considerados no modelo

Estado de saúde	Definição
Ferida curada	Ferida cicatrizada
Ferida não curada	Ferida não cicatrizada e que persiste dessa forma cronicamente
Amputação maior (AMa)	Amputação que o impede o paciente de se locomover sozinho
Amputação menor (Ame)	Amputação que permite o paciente se locomover sozinho ou com pequena ajuda
Morte decorrente da AMa	Morte decorrente de complicações da amputação maior
Morte natural	Probabilidade geral de morte independente da condição do pé diabético

Simulação do modelo

A simulação começa após o paciente ter apresentado um quadro de pé diabético. A simulação pressupõe que no *primeiro ano* o paciente poderá curar sua ferida (assim permanecerá até o final do modelo e sem recorrência), não curar sua ferida e permanecer com a mesma não curada cronicamente (até o final do modelo), sofrer uma amputação menor ou uma amputação maior, morrer ou permanecer curado. O paciente que teve uma amputação maior ou menor poderá passar por uma nova amputação dentro dos cinco anos seguintes. Os pacientes que sofreram uma amputação maior têm um risco adicional de morte. A figura 1 demonstra o modelo utilizado nesse estudo.

A simulação de cada paciente através do modelo se interrompe após doze anos.

O modelo permite, a priori, a escolha do número de pacientes a serem simulados, de mil pacientes a dez mil.

O modelo testará o mesmo paciente recebendo as alternativas tratamento convencional ou tratamento convencional + OHB.

População estudada

A análise foi realizada em pacientes com diabetes mellitus e pé diabético com 60 anos de idade, cuja ferida tenha classificação de Wagner 3 ou mais.

Tabela 8: Classificação de Wagner para as lesões do pé diabético ³³

Grau	Descrição
Grau 1	Úlcera superficial
Grau 2	Úlcera profunda sem envolvimento ósseo
Grau 3	Úlcera profunda com formação de abscesso ou envolvimento ósseo
Grau 4	Gangrena localizada
Grau 5	Gangrena extensa

Comparação

A análise compara a evolução do mesmo paciente com diabetes mellitus e pé diabético cuja ferida é classificada segundo Wagner como maior ou igual a três, recebendo duas alternativas terapêuticas como tratamento do pé diabético - OHB + tratamento convencional (TC) ou tratamento convencional sozinho). Assim, cada paciente é simulado duas vezes: OHB + TC ou TC, uma simulação para cada tratamento. O modelo compara sempre um ano de OHB + TC com um ano de TC.

Horizonte de tempo

A expectativa de vida média do brasileiro é de 71,3 anos ³⁴. Como os pacientes simulados “entram” no modelo já com sessenta anos, doze anos de simulação é razoável, pois atinge a expectativa média da nossa população normal. Devemos ainda atentar para o fato que a população de diabéticos tende a ter uma expectativa de vida menor ³⁵. Ademais, este horizonte de tempo permite um melhor grau de comparação com os modelos americano e canadense que também analisam os resultados dos seus modelos no horizonte de tempo de doze anos.

Perspectiva e ambientação

O modelo, suas simulações e, portanto, as análises utilizaram uma perspectiva: a do sistema suplementar de saúde. O modelo foi desenvolvido para o ambiente de saúde do Brasil em 2008.

Resultados clínicos

Os resultados clínicos primários considerados no modelo foram anos de vida ganhos que foram ajustados pela qualidade dos mesmos e número de amputações maiores evitadas.

Levantamento dos custos

O levantamento de custos baseou-se na:

- Estimativa do custo das amputações maiores e menores devido ao pé diabético
- Estimativa do custo de manutenção do paciente com diabetes mellitus e ferida em membro inferior crônica
- Estimativa do custo do tratamento de manutenção do paciente diabético sem pé diabético. Estes custos consistem principalmente do custo das drogas e das consultas ambulatoriais.

Utilização de recursos

Baseou-se na necessidade de amputação maior ou menor, as hospitalizações, consultas médicas ambulatoriais de acompanhamento, e estão apresentados na Tabela 9.

Análise de custo efetividade

A análise de custo efetividade compara os custos e resultados clínicos ligados à efetividade para diferentes alternativas terapêuticas. Algumas opções podem ser mais efetivas, mas custam mais. Com o crescente número de intervenções intensivas, o custo geralmente continua a crescer, mas a quantidade de ganho extra para cada real gasto geralmente diminui.

Durante a simulação do modelo são agregados custos baseando-se no número de indivíduos em cada estado de saúde e o custo designado para aquele determinado estado.

A taxa de custo efetividade marginal (CEM) representa o custo adicional ou não e a efetividade adicional ou não obtida, quando o tratamento do pé diabético é realizado com OHB.

Por exemplo, ela é calculada da seguinte forma:

$$CEM = \frac{\text{Custo OHB} + \text{TC}}{\text{Resultado OHB} + \text{TC}} - \frac{\text{Custo TC}}{\text{Resultado TC}}$$

Onde:

O custo OHB+ TC é o custo agregado ao tratamento do pé diabético incluindo a oxigenoterapia hiperbárica

O custo TC é o custo agregado ao tratamento padrão do pé diabético com desbridamentos e curativos

Resultado OHB + TC é o benefício em termos de saúde associado ao tratamento do pé diabético incluindo a Oxigenoterapia hiperbárica (p.ex. número de amputações evitadas)

Resultado TC é o benefício em termos de saúde associado ao tratamento padrão do pé diabético

Uma CEM baixa é preferível já que significa que cada unidade extra de resultado está sendo obtida a um custo adicional razoável quando comparada com outras terapias médicas.

A hipótese desse estudo é:

- A adição de terapia com oxigênio hiperbárico ao tratamento convencional do pé diabético é custo-efetiva em relação ao tratamento convencional sozinho do pé diabético de pacientes brasileiros com diabetes mellitus.

Taxa de desconto

O processo de “descontar” pressupõe que o dinheiro gasto ou economizado e os anos de vida consumidos ou ganhos no futuro não têm o mesmo valor atual. Este processo decresce os custos e os anos de vida (nesse modelo ajustado pela qualidade dos mesmos) futuros, todo ano, de acordo com uma taxa percentual fixa³⁶. Utilizamos uma taxa de desconto de 3%³⁷.

Análise de Sensibilidade e Validação

Dada a incerteza inerente aos dados clínicos e econômicos foi realizada análise de sensibilidade para averiguar os efeitos de alterações em parâmetros selecionados do modelo nas taxas de custo efetividade marginal.

As análises de sensibilidade são baseadas na modificação de parâmetros clínicos e econômicos básicos no modelo para testar a estabilidade das conclusões da análise variando-se os parâmetros. Este procedimento consiste em alterar os parâmetros do modelo variando o seu número em valores plausíveis e verificando o efeito no resultado global da análise. Se a estratégia em estudo permanecer estável ao longo da variação de valores plausíveis para um dado parâmetro então, o resultado do modelo é insensível aos valores dentro da variação daquele parâmetro.

Como a incerteza pode ocorrer com qualquer dos parâmetros do modelo realizamos uma simulação de Monte Carlo de mil pontos variando simultaneamente os seguintes parâmetros:

- Pacientes curados
- Amputação menor
- Amputação maior
- Pacientes não curados

Para verificarmos a validade interna do modelo realizamos vários testes de debugging.

A validação externa do modelo foi realizada comparando-se os resultados projetados pelos modelos desenvolvidos pelos pesquisadores Canadenses e pelos pesquisadores Americanos em outros países.

Fontes de dados

Diferentes tipos de dados podem ser distinguidos em um modelo de economia da saúde:

- Probabilidades de eventos clínicos que geralmente estão fora do controle do médico como, por exemplo, a incidência de recorrência da ferida.
- Padrão de tratamento dos eventos clínicos, por exemplo, tratamento da úlcera diabética.
- Informação sobre os custos: atribuir valores aos gastos médicos diretos envolve estimar as unidades de utilização dos cuidados a saúde, seus valores (produto da unidade vezes o valor).

As probabilidades de eventos clínicos estão descritas a seguir na tabela 10.

Custos

Todos os custos estão em reais e com suas fontes devidamente identificadas na tabela 9.

Tabela 9 - Custo por evento

Procedimento	R\$	Composição	Fonte de custos
Pacientes Curado	854,30	Custo anual de tratamento e acompanhamento do pé diabético	Tabela LPM99 e revista Kairos para medicamentos ³⁸
Amputação menor	3.496,80	Custo do procedimento+acompanhamento pós-alta + custo anual do paciente diabético	Tabela LPM99 e revista Kairos para medicamentos ³⁸
Amputação maior	4.328,80	Custo do procedimento+acompanhamento pós-alta + custo anual do paciente diabético	Tabela LPM99 e revista Kairos para medicamentos ³⁸
Paciente não curado	1.733,30	Curativos + consultas+ custo anual diabético	Tabela LPM99 e revista Kairos para medicamentos ³⁸
Sessão de OHB	277,91	Honorários por sessão	CBHPM 2005 ⁴⁰

Probabilidades

As probabilidades dos eventos desse modelo estão todas relacionadas na tabela 10 e são baseadas na literatura apresentada na tabela 5 e outras referências.

Tabela 10 – Premissas anuais utilizadas no modelo

Descrição	OHB + TC	TC
<i>Probabilidades do primeiro ano</i>		
Paciente curado	56%	27%
Amputação menor	27%	16%
Amputação maior	11%	33%
Paciente não curado	6%	34%
Mortalidade ³⁴	1,61%	1,61%
Mortalidade adicional devido a amputação maior ⁴¹	5%	5%
<i>Mortalidade anos subseqüentes</i>	1,61%	1,61%
<i>Utilidades⁴²</i>		
Paciente curado	0,60	0,60
Amputação menor	0,61	0,61
Amputação maior	0,31	0,31
Paciente não curado	0,44	0,44

Parâmetros da simulação de base

As probabilidades dos eventos base desse modelo estão na tabela 7 acima. Os outros parâmetros para a simulação de base desse modelo de Markov são os seguintes:

- Horizonte temporal: 12 anos
- Número de pacientes a serem simulados: 1.000
- Número médio de sessões de OHB por paciente: 40
- Taxa de desconto: 3%

RESULTADOS

Desfechos clínicos

Levando-se em conta todos os principais desfechos clínicos obtidos pela simulação do modelo proposto observamos que os pacientes que receberam OHB apresentaram melhores desfechos considerando número total de amputações maiores evitadas, número de mortes evitadas e QALYs (Quality adjusted life year ou anos de vida ajustados pela qualidade dos mesmos).

As figuras 2, 3, 4 e 5 mostra os resultados comparativos.

Figura 2 – Número de mortes por tipo de tratamento (simulação de 1.000 pacientes)

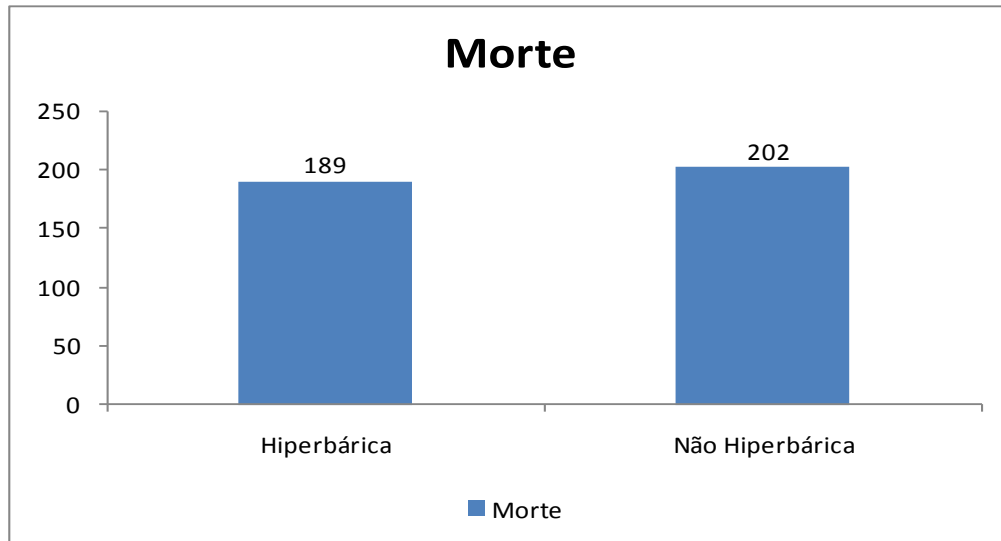


Figura 3 – Número de amputações por tipo de tratamento (simulação de 1.000 pacientes)

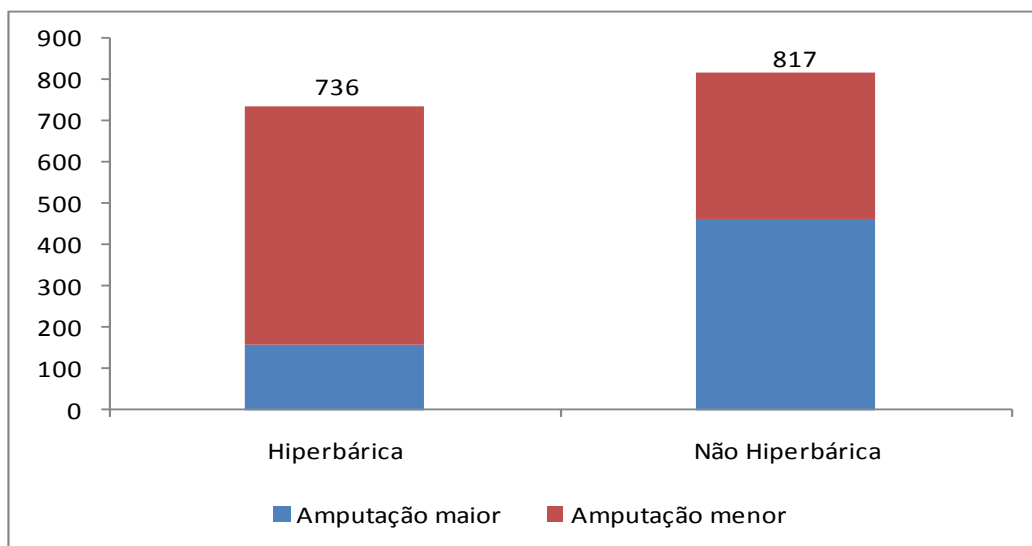


Figura 4 – Número de amputações maiores por tipo de tratamento (simulação de 1.000 pacientes)

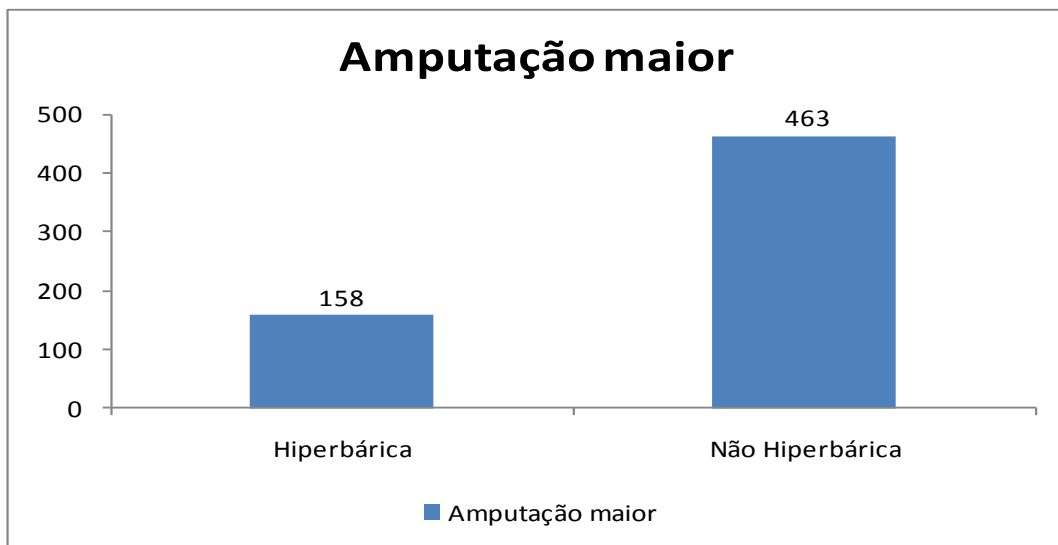
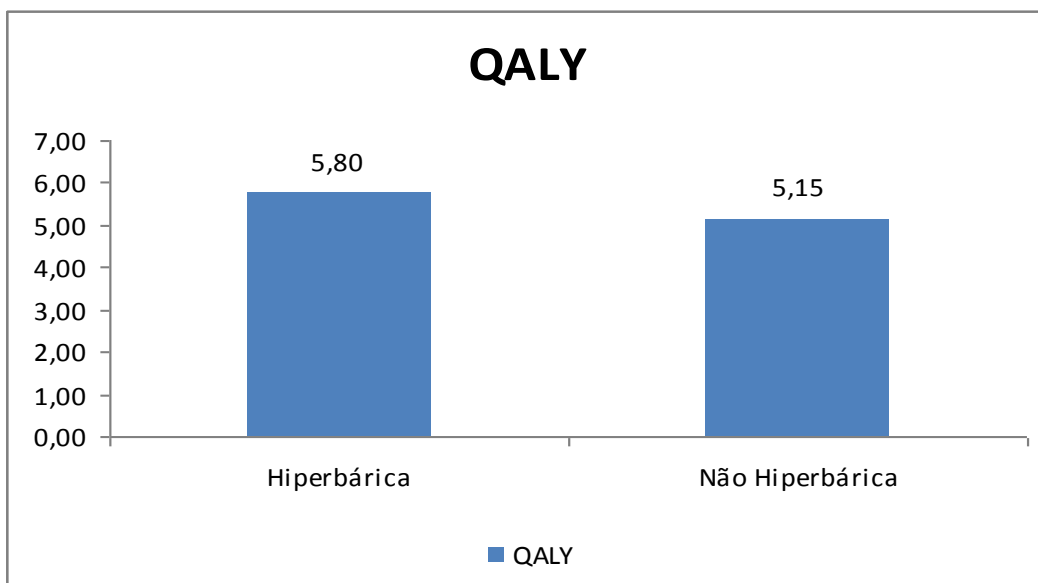


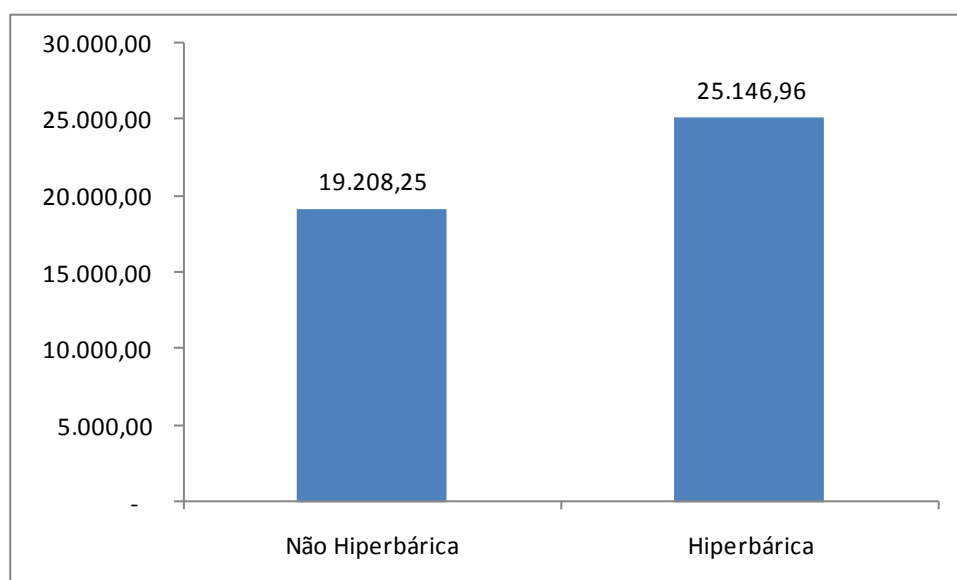
Figura 5 – QALY por tipo de tratamento (simulação de 1.000 pacientes)



Desfechos econômicos - Custo efetividade

O custo médio da OHB + CT e CT estão apresentados na figura 6.

Figura 6 – Custo médio por tipo de tratamento, em reais (simulação de 1.000 pacientes)



Foram avaliadas as relações de custo efetividade nos 4 diferentes parâmetros clínicos apresentados acima.

Na tabela 11 estão as relações de custo efetividade marginais (CEM) do OHB + TC em relação TC de todos os parâmetros estudados.

Tabela 11: Custo efetividade marginal (CEM) do tratamento com OHB + TC em relação ao TC dos parâmetros estudados (horizonte temporal de 12 anos; simulação de 1.000 pacientes)

Desfecho	Diferença de custo	Diferença de efetividade	CEM
Ano de vida justado pela qualidade	5.938,71	0,64	8.650,96
Morte evitada	5.938,71	-18	-329.928,48
Amputação maior evitada	5.938,71	-316	-18.793,39
Amputação evitada	5.938,71	-49	-121.198,22

Na tabela 12 estão as relações de custo efetividade marginais (CEM) do tratamento com OHB + TC em relação a TC de todos os parâmetros estudados, descontados a uma taxa de 3% ao ano.

Tabela 12: Custo efetividade marginal (CEM) do tratamento OHB + TC em relação ao TC dos parâmetros estudados (horizonte temporal de 12 anos; simulação de 1.000 pacientes; desconto de 3% ao ano)

Desfecho	Diferença de custo	Diferença de efetividade	CEM
Ano de vida justado pela qualidade	5.859,80	0,57	10.264,50
Morte evitada	5.859,80	-18	-325.544,92
Amputação maior evitada	5.859,80	-316	-18.543,66
Amputação evitada	5.859,80	-49	-19.587,71

Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade bivariáveis, modificando as probabilidades dos pacientes que utilizam oxigenoterapia hiperbárica. As probabilidades de amputação menor e maior para OHB + TC foram aumentadas para 37% e 21%, respectivamente, tornando-as mais favoráveis ao TC sozinho.

Os resultados (Tabela 13) mantiveram-se estáveis, somente que a quantidade de amputações menores do OHB + tratamento convencional aumentou, como esperado, e assim houve mais amputações como um todo nesse grupo. Note-se que ainda assim o número de amputações maiores foi significativamente menor para OHB + TC.

Tabela 13: Análise de sensibilidade: custo efetividade marginal (CEM) do tratamento com OHB + TC em relação ao TC dos parâmetros estudados (horizonte temporal de 12 anos; simulação de 1.000 pacientes; desconto de 3% ao ano; alteração das probabilidades segundo o texto acima)

Desfecho	Diferença de custo	Diferença de efetividade	CEM
Ano de vida justado pela qualidade	6.076,82	0,61	8.457,55
Morte evitada	6.076,82	-20	-310.755,92
Amputação maior evitada	6.076,82	-336	-18.497,38
Amputação evitada	6.076,82	-43	-144.537,63

Também nos moldes dos modelos internacionais (canadense e americano), as probabilidades de paciente não curado foram aumentadas em 10 pontos percentuais e as de paciente curado reduzidas em 10 pontos percentuais. A tabela 14 apresenta os resultados dessa análise de sensibilidade.

Tabela 14: Análise de sensibilidade: custo efetividade marginal (CEM) do tratamento com OHB + TC em relação ao TC dos parâmetros estudados (horizonte temporal de 12 anos; simulação de 1.000 pacientes; desconto de 3% ao ano; alteração das probabilidades segundo o texto acima)

Desfecho	Diferença de custo	Diferença de efetividade	CEM
Ano de vida justado pela qualidade	6.261,90	0,49	12.654,25
Morte evitada	6.261,90	-18	-347.883,25
Amputação maior evitada	6.261,90	-341	-18.363,34
Amputação evitada	6.261,90	-99	-63.251,50

Os resultados (Tabela 14) mantiveram-se estáveis, novamente, e a quantidade de amputações menores do OHB + tratamento convencional aumentou e assim houve mais amputações como um todo para OHB + tratamento convencional. Note-se que ainda assim o número de amputações maiores foi significativamente menor para OHB + tratamento convencional.

Validação do modelo

Os resultados obtidos por esse modelo brasileiro são compatíveis, aos resultados do modelo canadense mostrando que a introdução da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento do pé diabético reduz o número de amputações maiores e de morte, além de gerar mais anos de vida ganhos ajustados pela qualidade.

CONCLUSÃO

Este estudo examinou o impacto clínico e econômico da introdução da oxigenoterapia hiperbárica em conjunto com o tratamento convencional por 12 anos em relação ao tratamento convencional sozinho.

Um modelo Markov foi construído e utilizado para estimar a custo efetividade marginal em termos de anos de vida ajustados pela qualidade dos mesmos. O cenário é o do setor suplementar do sistema de saúde brasileiro de 2008.

Em termos clínicos, práticos, notamos que quando a oxigenoterapia hiperbárica é introduzida no tratamento do pé diabético, todos os parâmetros avaliados tiveram melhor desempenho. Assim, podemos inferir que a introdução da oxigenoterapia hiperbárica reduz o número de amputações maiores e óbitos decorrentes da evolução do pé diabético.

Diferentemente de outros países como Reino Unido, Canadá e Austrália, no Brasil não há, ainda, uma faixa de CEM a ser considerada ideal para a aceitação de uma dada intervenção de saúde. Desta forma, utilizamos o valor estipulado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de três vezes o valor do produto interno bruto (PIB) per capita como limite de custo efetividade ^{43,44}.

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) o valor do PIB per capita em 2008 é de R\$ 15.240 ⁴⁵. Assim, um procedimento em saúde cuja CEM for menor que R\$ 45.720,00 pode ser considerado, no Brasil, segundo os critérios da OMS, custo efetivo. Para a OMS se a CEM for menor que o valor de um PIB per capita a intervenção é considerada “muito” custo efetiva ⁴³.

Assim, o tratamento convencional mais OHB em relação a somente o tratamento convencional do pé diabético apresenta-se, no Brasil, como uma intervenção custo-efetiva em termos de anos de vida ajustados pela qualidade dos mesmos e amputações maiores evitadas, sob a perspectiva da saúde suplementar.

Ademais, o modelo proposto é razoavelmente insensível a variação de parâmetros essenciais durante as análises de sensibilidade propostas, sendo que as taxas de custo-efetividade mantiveram-se estáveis.

Concluimos que o modelo rodando a simulação nos parâmetros propostos como caso base demonstrou que a inclusão da oxigenoterapia hiperbárica ao tratamento convencional, em média, é custo-efetiva, sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde e segundo os critérios da OMS.

Referências:

1. Morykwas MJ, Argenta LC. Nonsurgical modalities to enhance healing and care of soft tissue wounds. *J South Orthop Assoc* 1997;6(4):279-88
2. Milman et al. Pé Diabético: Evolução e Custo Hospitalar. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001 vol 45 nº 5 447-451
3. Hailey D, Jacobs P, Perry DC, Chuck A, Morrison A, Boudreau R. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcer: An Economic Analysis [Technology report no 75]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007
4. Frantz RA. Adjuvant therapy for ulcer care. *Clin Geriatr Med* 1997 Aug;13(3):553-64.
5. Thom SR, ed.. Hyperbaric oxygen therapy: a committee report. Kensington, MD: Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1992.
6. Uhl E, Sirsjo A, Haapaniemi T, Nilsson G, Nylander G. Hyperbaric oxygen improves wound healing in normal and ischemic skin tissue. *Plast Reconstr Surg* 1994 Apr;93(4):835-41.
7. Bakker DJ. The use of hyperbaric oxygen in treatment of certain infectious diseases especially gas gangrene and acute dermal gangrene. [Thesis]. Amsterdam: University of Amsterdam, 1984.
8. Davis JC, Hunt TK, eds. Problem wounds: the role of oxygen. New York: Elsevier, 1988.
9. Niezgodda JA, Cianci P, Folden BW, Ortega RL, Slade JB, Storrow AB. The effect of hyperbaric oxygen therapy on a burn wound model in human volunteers. *Plast Reconstr Surg* 1997 May;99(6):1620-5.
10. Hunt TK, van Winkle W jr. Wound healing normal repair. In: Dunphy JE, ed.: *Fundamentals of wound management in surgery*. South Plainfield: Chirurge Com, 1976, pp. 1-68.
11. Kindwall EP, Gottlieb LJ, Larson DL. Hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery: a review article. *Plast Reconstr Surg* 1991 Nov;88(5):898-908.
12. Morykwas MJ, Argenta LC. Nonsurgical modalities to enhance healing and care of soft tissue wounds. *J South Orthop Assoc* 1997;6(4):279-88.
13. Williams RL, David G, Armstrong DG. Wound healing. New modalities for a new millenium. *Clin Podiatr Med Surg* 1998 Jan;15(1):117-28.

14. Ministério da Saúde.DATASUS.Mortalidade - Brasil - Óbitos p/ Ocorrência por Causa - CID-BR-10 - Período:2006. Disponível na URL. <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B0C0D0E0F359G1H011Jd1L2M0N&VInclude=../site/texto.php>
15. Ministério da Saúde. Programa Hiperdia – Porcentagem se seqüelas em pacientes atendidos pelo programa hiperdia. Disponível na URL <http://hiperdia.datasus.gov.br/relatórios>
16. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. J Postgrad Med 1992;38(3):112-4.
17. Stone A. Hyperbaric oxygen treatment for wounds. Plast Reconstr Surg 1998 May;101(6): 1738-9.
18. Pozzan R, Oliveira, A.F, Peçanha R, Noronha C P, Pires, H, Ortigão AR. Amputação de membros inferiores em diferentes capitais brasileiras no período de 1997 a 2001.Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Disponível na URL: www.saude.rio.rj.gov.br/media/AmputacoesCapitais.ppt
19. Williams RL. Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot. J Am Podiatr Med Assoc 1997 Jun;87(6):279-92.
20. Baroni G, Porro T, Faglia E, Pizzi G, Mastropasqua A, Oriani G, et al. Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. Diabetes Care 1987;10(1):81-6.
21. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. J Postgrad Med 1992;38(3):112-4, 111.
22. 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.
23. Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL, Pfeifer MA. Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. Undersea Hyperb Med 1997;24(3):175-9.
24. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Barbano P, et al. Change in major amputation rate in a center dedicated to diabetic foot care during the 1980s: prognostic determinants for major amputation. J Diabetes Complicat 1998;12(2):96-102.

25. Kalani M, Jörneskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (OHB) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complicat* 2002;16(2):153-8.
26. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25(6):513-8.
27. Chuck AW, Hailey D, Jacobs P, Perry DC. Cost-effectiveness and budget impact of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008 Spring;24(2):178-83
28. Guo S, Counte MA, Gillespie KN, Schmitz H. Cost-effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic ulcers. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003 Fall;19(4):731-7
29. Weinstein MC, Fineberg HV. *Clinical decision Analysis*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co:1980;228-265
30. Sonnenberg FA, Beck JR: *Markov models in medical decision making: A practical guide*. *Med Dec Making* 1993; 13:322-338
31. *Custo em Saúde, qualidade e desfechos – O livro de termos da ISPOR. Associação Brasileira de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos – ISPOR Brasil. 2009*
32. Recurring events. In Hunink M, Glasziou P, Siegel J, Weeks J, Pliskin J, Elstein A, Weinstein M. *Decision making in health and medicine: integrating evidence and values*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004. p. 305-338.
33. Wagner FW Jr. The diabetic foot. *Orthopedics* 1987; 10(1): 163-72
34. http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=266&
35. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease.. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1145-1151
36. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med*. 1977;296(13):716-21.

37. Lipscomb J, Weinstein MC, Torrance GW. Time preference. In Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC, editors. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996. p. 214–46.
38. Tabela de procedimentos médicos (LPM99)
39. Revista Kairos. Disponível na URL www.revistakairos.com.br
40. CBHPM . Disponível na URL: http://www.amb.org.br/cbhpm_index.php3
41. Eckman MH, Greenfield S, Mackey WC, et al. Foot infections in diabetic patients. Decision and cost-effectiveness analyses. JAMA. 1995;273:712-720.
42. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Health-related quality of life in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. J Diabetes Complications. 2000;14:235-241.
43. Baltussen, Rob, Sylla, Mariame and Mariotti, Silvio P. Cost-effectiveness analysis of cataract surgery: a global and regional analysis. Bull World Health Organ 2004;82(5):338-345.
44. WHO commission on macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health. Geneva: World health Organization; 2001.
45. Contas Nacionais trimestrais – Relatório de 10/03/2009. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível na URL: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1330&id_pagina=1 – Informação acessada em 28/03/2009