

## **O papel da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento do Pé Diabético: uma revisão narrativa**

## **The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of the Diabetic Foot: a narrative review**

DOI:10.34117/bjdv9n6-86

Recebimento dos originais: 09/05/2023

Aceitação para publicação: 14/06/2023

### **Guilherme Nascimento Queiroz**

Graduando em Ciências Médicas pelo Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Instituição: Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: guig.queiroz@sempreceub.com

### **Gabriella Nataly Teixeira Monteiro**

Graduanda em Ciências Médicas

Instituição: Centro Universitário Unieuro

Endereço: Asa Sul, Brasília - DF, CEP: 70200-001

E-mail: gabriella52434@unieuro.com.br

### **Cristiano Hoff Britto Dias**

Graduando em Ciências Médicas

Instituição: Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: cris.hoff.britto@sempreceub.com

### **Catharina Hoff Britto Dias**

Graduanda em Ciências Médicas

Instituição: Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: catharina.hoff@sempreceub.com

### **Luisa de Melo Brandão**

Graduanda em Ciências Médicas pelo Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Instituição: Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: luisa.brandao@sempreceub.com

### **Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira**

Mestre em Ciências e Tecnologias em Saúde

Instituição: Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: alexandre.pereira@ceub.edu.br

### **RESUMO**

A oxigenoterapia hiperbárica é um procedimento que consiste na inalação de 100% de oxigênio sob uma pressão superior à atmosférica durante um certo período. Na prática

clínica, câmaras hiperbáricas monoplaced e multiplaced são utilizadas para a realização desse tipo de terapia. O aumento da biodisponibilidade do O<sub>2</sub> está relacionado a diversas aplicações terapêuticas como no envenenamento por monóxido de carbono, nas doenças descompressivas, lesões isquêmicas, infecções ósseas e, na última década, veio ganhando um importante papel no tratamento de feridas crônicas de difícil cicatrização, sobretudo, aquelas provenientes da síndrome do pé diabético. Até o presente momento, já são descritos na literatura diversos efeitos da OHB no organismo humano, estes variam desde propriedades antimicrobianas, angiogênicas e cicatriciais até efeitos aditivos ou sinérgicos com certos antimicrobianos, contribuindo para melhores resultados terapêuticos. Todas essas qualidades permitem que a OHB possa ser utilizada no tratamento adjuvante de inúmeras enfermidades. Nesta revisão, será discutido em detalhes os mecanismos terapêuticos da OHB, suas indicações, contraindicações, bases legislativas no Brasil e suas aplicações no que diz respeito ao tratamento adjuvante do pé diabético, complicação com alta prevalência em nosso país, e, que anualmente causa grande ônus aos cofres públicos. Dessa forma, o objetivo da pesquisa é ampliar os conhecimentos médicos acerca da OHB, para que a sua prescrição na prática não seja algo tão distante da realidade no consultório.

**Palavras-chave:** Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB), Pé Diabético, Úlceras do pé diabético, amputação, cicatrização de feridas

#### **ABSTRACT**

Hyperbaric oxygen therapy is a procedure that consists of inhaling 100% oxygen under a pressure greater than atmospheric pressure for a certain period. In clinical practice, monoplaced and multiplaced hyperbaric chambers are used to perform this type of therapy. The increase in O<sub>2</sub> bioavailability is related to several therapeutic applications such as carbon monoxide poisoning, decompression sickness, ischemic injuries, bone infections and, in the last decade, it has gained an important role in the treatment of chronic wounds that are difficult to heal, especially, those from the diabetic foot syndrome. To date, several effects of HBOT on the human body have been described in the literature, ranging from antimicrobial, angiogenic and cicatricial properties to additive or synergistic effects with certain antimicrobials, contributing to better therapeutic results. All these qualities allow HBOT to be used in the adjuvant treatment of numerous diseases. In this review, the therapeutic mechanisms of HBOT will be discussed in detail, its indications, contraindications, legislative bases in Brazil and its applications with regard to the adjuvant treatment of the diabetic foot, a complication with high prevalence in our country, and which annually causes great burden on public coffers. Thus, the objective of the research is to expand medical knowledge about HBOT, so that its prescription in practice is not something so far from reality in the office.

**Keywords:** Hyperbaric Oxygen therapy, Diabetic Foot, diabetic foot Ulcer, amputation, wound healing.

## **1 INTRODUÇÃO**

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) é caracterizada pela inserção de todo o corpo de um indivíduo em uma câmara hermeticamente fechada a qual é submetida a um

aumento de pressão superior aos limites normais atmosféricos, juntamente à inalação de oxigênio a 100% por um período definido. A pressão mínima aceitável para a realização da OHB é de 1,4 atmosfera absoluta (ATA).<sup>1</sup> (MEMARAB et al., 2019). A ATA pode ser compreendida como 1,4 vezes a pressão atmosférica que qualquer indivíduo está submetido quando em nível idealizado do mar. Atualmente, as câmaras são divididas em monoplace (Figura 1), acomoda apenas um paciente por sessão, ou multiplace (Figura 2), possibilita acomodar vários pacientes sob a mesma pressão. Com a asseção da tecnologia e o desenvolvimento da ciência, as câmaras multiplace deram lugar às monoplace, que são mais leves, menores e requerem um menor custo de instalação.<sup>2</sup> (KIRBY et al., 2019).

Figura 1 - Câmara Hiperbárica Monoplace



Fonte: Clínica de Cicatrização Medicina Hiperbárica<sup>44</sup>

Figura 2 – Câmara Hiperbárica Multiplace



Fonte: Clínica de Cicatrização Medicina Hiperbárica<sup>45</sup>

O diabetes mellitus pode ser compreendido como uma síndrome de etiologia multifatorial que tem como base fisiopatológica, a falta de insulina e/ou a sua incapacidade de exercer adequadamente o seu papel no organismo. É uma doença caracterizada por hiperglicemia associada a distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas. Por ser uma doença crônica, requer um acompanhamento rigoroso e

longitudinal para uma manutenção dos níveis glicêmicos em alvos pré-estabelecidos. Quando está descontrolada, principalmente em casos de longa data, surgem as complicações crônicas (cardiovasculares, neurológicas, renais, oftalmológicas e o pé diabético).<sup>3</sup>

A IDF Diabetes Atlas. (2021, p.12), define o diabetes mellitus, como uma condição crônica caracterizada por estados hiperglicêmicos devido à incapacidade do organismo de produzir insulina e/ou incapacidade da insulina em exercer a sua função biológica.<sup>4</sup>

Pessoas com diabetes mellitus apresentam um maior risco de desenvolver feridas crônicas de membros inferiores. Tal fato ocorre devido à perda de sensibilidade característica da doença neuropática periférica, frequentemente presente em indivíduos que apresentam hiperglicemia crônica. Por apresentar neuropatia frequentemente associada, as feridas geralmente cursam com um quadro clínico assintomático, tornando os indivíduos mais suscetíveis a complicações como infecções e ulcerações dos membros, tendo em vista que a ausência de sintomas leva a uma procura tardia por atendimento médico.<sup>35</sup>

Segundo Caiafa et al. (2011, p.1), “o pé diabético é o termo empregado para nomear as diversas alterações e complicações ocorridas, isoladamente ou em conjunto, nos pés e nos membros inferiores dos diabéticos”.<sup>5</sup>

Netten et al. (2020, P2), define o pé diabético como “infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos moles do pé associadas a neuropatia e/ou doença arterial nas extremidades dos membros inferiores em pessoas com diabetes melito”.<sup>6</sup>

O Brasil é o 6º país com maior número de diabéticos no mundo. Apresenta cerca de 15,7 milhões de doentes adultos (entre 25-79 anos). Estima-se que em 2045 esse número aumente em mais de 40% atingindo a margem dos 23,2 milhões de indivíduos acometidos.<sup>4</sup>

O pé diabético é considerado a principal causa de amputações não traumáticas em nível global.<sup>7</sup> (ALMEIDA et al., 2020). Além disso, está entre as complicações mais graves do diabetes mellitus e frequentemente é fonte de grande sofrimento e grandes custos financeiros na vida de seu portador.<sup>8</sup>

No ano de 2014, os custos médicos do tratamento do pé diabético pelo SUS foram estimados em mais de 586 milhões de reais para o tratamento ambulatorial e mais de 48 milhões de reais para o tratamento hospitalar.<sup>9</sup>

## 2 METODOLOGIA

O método empregado neste trabalho foi a revisão narrativa da literatura embasada em artigos científicos, materiais acadêmicos, revistas científicas de publicação periódica, bancos de dados disponíveis na internet, leis e resoluções normativas. Para a elaboração do referencial teórico foram utilizadas as seguintes plataformas, Scielo (Scientific Electronic Library Online), PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e Google Scholar. No total foram utilizadas 43 referências. Os termos utilizados para a busca foram: Oxigenoterapia Hiperbária – Pé Diabético – Diabetes Mellitus – Câmara hiperbárica – Úlcera do pé diabético.

## 3 DISCUSSÃO

### 3.1 LEGISLAÇÃO DA OHB NO BRASIL

A regulamentação da terapia hiperbárica no Brasil se deu em 1995, com a Resolução nº 1457/95 do CFM. Esta definiu a OHB como um procedimento que consiste na inalação de oxigênio puro, no qual o indivíduo está submetido a uma pressão maior do que a atmosférica, no interior de uma câmara hiperbárica. Além disso, ressaltou que a prescrição de tal terapia é de competência única e exclusivamente médica<sup>10</sup>

Em 2011 a Oxigenoterapia Hiperbárica foi incluída no Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplmentar ANS da seguinte forma:

O procedimento “OXIGENOTERAPIA HIPERBARICA (COM Diretriz de utilização)” foi incluído no Rol de Procedimentos estabelecido pela RN nº 211/2010, que vigorou de 7 de junho de 2010 a 31 de dezembro de 2011, para as segmentações assistenciais hospitalar com ou sem obstetrícia, para seguintes indicações, conforme disposto na Diretriz de Utilização contida na:

- a. pacientes com doença descompressiva;
- b. pacientes com embolia traumática pelo ar;
- c. pacientes com embolia gasosa;
- d. pacientes com envenenamento por CO ou inalação de fumaça;
- e. pacientes com envenenamento por gás cianídrico/sulfídrico;
- f. pacientes com gangrena gasosa;
- g. pacientes com síndrome de Fournier, com classificação de gravidade III ou IV;
- h. pacientes com fascites, celulites ou miosites necrotizantes (inclui infecção de sítio cirúrgico), com classificação de gravidade II, III ou IV;
- i. pacientes com isquemias agudas traumáticas, lesão por esmagamento, síndrome compartimental ou reimplantação de extremidades amputadas, com classificação de gravidade II, III ou IV;
- j. pacientes em sepse, choque séptico ou insuficiências orgânicas devido a vasculites agudas de etiologia alérgica, medicamentosa ou por toxinas biológicas;
- k. pacientes diabéticos com ulcerações infectadas profundas da extremidade inferior (comprometendo ossos ou tendões) quando não houver resposta ao tratamento convencional realizado por pelo menos um mês, o qual de e incluir,

obrigatoriamente, antibioticoterapia em doses máximas, controle estrito da glicemia, desbridamento completo da lesão e tratamento da insuficiência arterial (incluindo revascularização, quando indicada).<sup>11</sup>

O Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) trata-se de uma lista de procedimentos de cobertura obrigatória pelos planos de saúde. Foi implementada a partir da Resolução N° 10, de 3 de novembro de 1998, a qual estabelecia em seu Art 1°: “O Rol de Procedimentos Médicos, anexo a esta Resolução, deverá ser utilizado como referência de cobertura pelas operadoras de planos e seguros privados de assistência à saúde de que trata os arts. 10 e 12 da Lei n.º 9.656/98.”<sup>12</sup>

Além disso, a Lei n° 9656, de 1998 que dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde determina no Art 10°, que os planos de saúde devem cobrir o tratamento de doenças listadas na Classificação Internacional de Doenças (CID), da Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>13</sup> O tratamento hiperbárico abrange diversas condições que estão contempladas na Classificação Internacional de Doenças (CID), dentre elas está o pé diabético, que se trata de uma complicação do diabetes mellitus bastante fundamentada pela literatura médica. De acordo com a CID 10, classificação amplamente utilizada na prática assistencial da saúde, o pé diabético é mais bem enquadrado pelo código CID E14.5 “Diabetes mellitus não especificado - com complicações circulatórias periféricas”.<sup>14</sup>

Em 2018, o Ministério da Saúde publicou a Portaria N° 55, de 24 de outubro de 2018, a qual tornou pública a “a decisão de incorporar a oxigenoterapia hiperbárica para o tratamento do pé diabético no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS”.<sup>36</sup>

Portanto, a prescrição da terapia hiperbárica para o tratamento de pé diabético, desde que preenchidos os pré-requisitos do Rol da ANS possui total respaldo legal.

#### *Indicações de OHB:*

As aplicações clínicas atualmente reconhecidas da oxigenoterapia hiperbárica são as seguintes:

- Embolias gasosas
- Doença descompressiva
- Embolias traumáticas pelo ar
- Envenenamento por monóxido de carbono ou inalação de fumaça
- Envenenamento por cianeto ou derivados cianídricos
- Gangrena gasosa
- Síndrome de Fournier
- Outras infecções necrotizantes de tecidos moles: celulites, fasciites e miosites
- Isquemias agudas traumáticas: lesão por esmagamento, síndrome compartimental, reimplantação de extremidades amputadas e outras
- Vasculites agudas de etiologia alérgica, medicamentosa ou por toxinas biológicas (aracnídeos, ofídios e insetos)
- Queimaduras térmicas e elétricas



- Lesões refratárias: úlceras de pele, lesões pé-diabético, escaras de decúbito, úlcera porvasculites auto-ímmunes, deiscências de suturas
- Lesões por radiação: radiodermite, osteorradionecrose e lesões actínicas de mucosas
- Retalhos ou enxertos comprometidos ou de risco
- Osteomielites
- Anemia aguda, nos casos de impossibilidade de transfusão sanguínea <sup>10</sup>

### 3.2 FISILOGIA DA OHB NO ORGANISMO

Quando se respira O<sub>2</sub> em ambiente pressurizado é possível atingir elevados níveis plasmáticos desse elemento. Tal fenômeno permite uma maior área de difusão do O<sub>2</sub> a partir dos capilares sanguíneos, de modo que, tecidos e regiões de células hipóxicas reestabeleçam um metabolismo aeróbico e recuperem suas funções celulares.<sup>15</sup>

A base terapêutica da oxigenação hiperbárica é pautada em dois principais fatores: (1) Ao respirar O<sub>2</sub> 100% sob pressão, é criado um gradiente positivo que favorece a difusão do oxigênio dos pulmões (ambiente rico em O<sub>2</sub>) para os tecidos (ambiente pobre em O<sub>2</sub>). (2) A pressão no interior da câmara hiperbárica promove um aumento da capacidade de transporte do O<sub>2</sub> independente da hemoglobina, por meio do plasma. Este fenômeno pode ser explicado pela lei de Henry, a qual afirma que a solubilidade de um gás em um meio líquido é diretamente proporcional à pressão parcial acima do líquido.<sup>16</sup>

Além disso, a terapia hiperbárica proporciona concentrações de oxigênio no plasma que estão aquém dos níveis habitualmente oferecidos às células. Esta exposição promove um aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio no citoplasma celular, principalmente ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e óxido nítrico (NO). Esses compostos são altamente nocivos à célula, e, portanto, são neutralizados pelo sistema antioxidante por meio da produção de enzimas como a superóxido dismutase, a catalase e a glutatona peroxidase. Essas alterações resultam no chamado estresse oxidativo, evento que promove alterações bioquímicas celulares significativas na resposta clínica ao O<sub>2</sub> hiperbárico.<sup>15</sup>

### 3.3 PARADOXO HIPERÓXIA-HIPÓXIA

Quando submetido à hipóxia, o corpo humano inicia uma cascata de mecanismos adaptativos que envolvem alterações metabólicas mitocondriais, aumento de Fator Induzido por Hipóxia (HIF), Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), proliferação e migração de células-tronco. Curiosamente, a exposição do corpo humano à hiperóxia intermitente compartilha uma resposta adaptativa muito semelhante à hipóxia, de modo a estimular a regeneração tecidual, sem os efeitos perigosos da hipóxia.<sup>17</sup>

### 3.4 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

A função antimicrobiana da OHB pode ser caracterizada por três principais mecanismos, ação bacteriostática e bactericida, fortalecimento do sistema imunológico e potencialização do efeito de alguns agentes antimicrobianos.<sup>18</sup>

Acredita-se que os efeitos antimicrobianos da OHB estejam relacionados ao aumento da formação de espécies reativas de oxigênio. As ROS possuem ação antimicrobiana capaz de combater bactérias gram-negativo e gram-positivo, vírus e fungos. Além disso, também auxiliam na degradação e prevenção do biofilme bacteriano.<sup>19</sup> Parece que o mecanismo envolvido no processo antimicrobiano se dá ao fato de as ROS possuírem ação oxidativa sobre as membranas lipídicas e proteicas das bactérias, além de danificar o seu DNA, levando a uma inibição do metabolismo bacteriano.<sup>20</sup>

O O<sub>2</sub> administrado em condições hiperbáricas possui um importante papel no tratamento de infecções por bactérias anaeróbias, tendo em vista que estes micro-organismos apresentam alta sensibilidade a níveis elevados de oxigênio, o qual exerce ação inibitório na produção de diversas toxinas bacterianas prejudiciais ao organismo. Foram observados significantes efeitos bacteriostáticos em germes do gênero *Clostridium*, promovendo uma melhor resposta do paciente à terapêutica tradicional.<sup>15</sup>

Os polimorfonucleares (PNM), principalmente macrófagos e neutrófilos possuem um importante papel na imunidade inata, a qual é responsável pela primeira resposta imunomediada do organismo à um agente agressor exógeno. Sabe-se que os PNM necessitam de uma tensão tecidual mínima de 30 a 40 mmHg de O<sub>2</sub> para exercerem sua função antimicrobiana. No entanto, em células e tecidos hipóxicos essa tensão mínima está comprometida, de modo que o processo de reparação local se torna dificultado. Diante disso, foi verificado que o O<sub>2</sub> hiperbárico, ao elevar a tensão tecidual do oxigênio a níveis ideais, permite uma maior atuação dos PNM através do reestabelecimento de suas atividades metabólicas. Há um aumento da produção de ATP intracelular, fonte de energia fundamental ao mecanismo da fagocitose e diapedese celular. Além disso, é um importante substrato na formação de aldeídos bactericidas dentro dos fagossomas.<sup>15</sup>

Algumas classes de antibióticos bactericidas, como os  $\beta$ -lactâmicos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos podem ter seu efeito potencializado de forma indireta através da administração associada da oxigenoterapia hiperbárica. Sabe-se que essas classes dependem parcialmente do metabolismo aeróbico das bactérias para exercerem seu papel antimicrobiano. Dessa forma, a OHB ao estimular a respiração



aeróbica dos patógenos restaura o metabolismo bacteriano de modo a proporcionar uma maior susceptibilidade ao efeito da droga.<sup>21</sup>

Um estudo experimental realizado em modelos animais avaliou o uso de cefazolina associada à OHB no tratamento de osteomielite causada por *S. aureus*. Foi verificado um importante implemento na eficácia da droga quando associada ao oxigênio hiperbárico em comparação ao seu uso de forma isolada.<sup>22</sup>

O ciprofloxacino pode ter seu efeito potencializado no tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* quando usado em associação com a OHB. Um estudo *in vitro* confirmou que houve uma menor sobrevivência do biofilme da *P. aeruginosa* quando tratada com ciprofloxacino e submetida à terapia adjuvante com oxigênio hiperbárico. Houve uma redução significativa dos níveis bacterianos após 4h de tratamento.<sup>23</sup>

### 3.5 REPARO TECIDUAL

A angiogênese é um fenômeno crucial no processo de cicatrização tecidual. O desenvolvimento de uma nova rede capilar necessita de quantidades adequadas de oxigênio em nível tecidual para que ocorra adequadamente. A OHB, por aumentar a biodisponibilidade do O<sub>2</sub> no organismo, independentemente da hemoglobina 16 (LANSING et al., 2017), eleva o gradiente de oxigênio entre o centro e a periferia da ferida, gerando um forte estímulo angiogênico. Além disso, outros fatores também implicados na melhora do processo de angiogênese são dependentes de oxigênio, como a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno, matriz fundamental ao reparo tecidual.<sup>24</sup>

Um estudo realizado *in vivo* avaliou feridas crônicas em ratos diabéticos e observou um aumento significativo na deposição de fibroblastos em feridas tratadas com o uso de OHB adjuvante quando comparadas a feridas que receberam apenas o curativo padrão. O oxigênio hiperbárico foi capaz de acelerar consideravelmente o reparo da ferida, principalmente quando isquemia e hiperglicemia foram combinadas.<sup>25</sup>

Estudos *in vitro* avaliaram culturas de fibroblastos de pele e documentaram um aumento na produção de colágeno quando submetidas à oxigenoterapia em condições hiperbáricas.<sup>26, 27, 28, 29</sup>

Um ensaio clínico de pacientes com feridas crônicas de difícil cicatrização propôs a administração da OHB em um esquema padronizado de 20 sessões (5x/semana). Foram constatados maiores níveis de Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e Interleucina 6 (I-6) e menores níveis de Endotelina-1. Elementos fundamentais ao

processo de angiogênese e reparo tecidual.<sup>30</sup> O VEGF atua como grande indutor da angiogênese em nível tecidual a longo prazo e melhora o fechamento de feridas crônicas.<sup>31</sup> A IL-6 é uma das interleucinas mediadoras do processo inflamatório e desempenha um importante papel no processo de cicatrização de feridas.<sup>32</sup> A Endotelina-1 é um peptídeo de elevado potencial vasoconstritor produzido através de células endoteliais. A redução de seus níveis proporcionada pela OHB pode ser responsável pela manutenção de um tônus vascular adequado e, conseqüentemente, um aumento do fluxo sanguíneo vascular, facilitando uma maior oferta de O<sub>2</sub> aos tecidos.<sup>33</sup>

### 3.6 RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Foi descrito em um estudo *in vitro* que os tecidos submetidos à OHB apresentaram uma menor expressão de IL-12p40, MIP-1 $\beta$ , PDGF-BB e IL-1Ra mediadores responsáveis por potencializar a resposta inflamatória e a atividade quimiotática de outras células também envolvidas no processo inflamatório. Dessa forma, concluiu-se que a terapia com o oxigênio hiperbárico foi capaz de amenizar a inflamação já em curso e exercer efeito protetor contra eventos inflamatórios que estão por vir.<sup>43</sup>

### 3.7 VASOCONSTRICÇÃO

A administração do O<sub>2</sub> em condições hiperbáricas é capaz de apresentar um efeito vasoconstritor em nível pré-capilar. Tal fenômeno é explicado por uma resposta fisiológica no sentido de tentar reduzir o estresse oxidativo tecidual causado pela OHB. Como resultado, há uma redução considerável do aporte de líquidos aos tecidos, porém sem perder a taxa de oxigenação tecidual tendo em vista os maiores níveis de O<sub>2</sub> solubilizados no plasma. Isso resulta em um efeito antiedematogênico ao favorecer a redução do edema intersticial em algumas situações, sobretudo, na síndrome de esmagamento e no caso de lesões por queimaduras.<sup>15</sup>

#### *Contraindicações da OHB:*

##### Absolutas:

> Uso de drogas e produtos:

##### **Doxorrubicina:**

Cardiotoxicidade presumível quando associada a OHB. Suspender a droga de 48 a 72 horas antes do início da OHB.

##### **Bleomicina:**

Possui efeitos tóxicos pulmonares (pneumonite) que podem ser potencializados pelo Oxigênio. Recomenda-se fazer um desafio de Oxigênio

com teste de funções pulmonares que incluam capacidade de difusão do CO antes de iniciar o tratamento hiperbárico.

**Dissulfiram:**

Bloqueia a produção da Superóxido dismutases minimizando seus efeitos protetores. Não existem evidências, mas evita-se o uso.

**Cisplatina:**

A OHB potencializa os efeitos citotóxicos da droga. Usar em casos extremos.

**Acetato de Mafenide:**

Inibidor da Anidrase Carbônica, sendo incompatível com a OHB. Remover todo o produto antes de iniciar o tratamento e substituí-lo durante o tempo que se estender a terapêutica.

**Produtos à base de Iodo:**

Muito utilizados no passado para a assepsia. O Iodo quando em contato com o Oxigênio pode reagir e determinar queimaduras dérmicas relevantes, por isso seu uso é restringido quando em oxigenoterapia hiperbárica.

**Produtos derivados de petróleo (Petrofato):**

Os derivados do petróleo são inflamáveis, em um ambiente rico em Oxigênio (Câmara Hiperbárica) há um risco aumentado para a combustão, uma vez que a tríade do fogo é: OXIGÊNIO / FAÍSCA / COMBUSTÍVEL, por isso deve-se evitar o seu uso.

> Pneumotórax não tratado:

Existe o risco de tornar-se hipertensivo e potencialmente fatal. Realizar a drenagem prévia antes do tratamento hiperbárico.

Relativas:

**Infecções Respiratórias Superiores e Sinusite Crônica:**

Facilitar a equalização com uso de descongestionantes oral ou nasal, hidratação e outras medidas que a facilitem, para a prevenção de barotraumas.

**Distúrbios Convulsivos:**

Avaliar necessidade de adicionar outras drogas anticonvulsivantes para a prevenção do evento.

**Enfisema com retenção de CO<sub>2</sub>:**

Risco de apneia por diminuição do estímulo respiratório hipóxico. Manter observação constante e estar preparado para promover a ventilação pulmonar manual.

**Febre alta:**

Devido ao alto risco de convulsão, deve-se administrar antitérmicos ou outros métodos para normalizar a temperatura.

**História de Pneumotórax espontâneo:**

Minimizar possibilidades de novo Pneumotórax espontâneo (RX e outros exames) e/ou estar preparado para tratá-lo durante a sessão.

**História de Cirurgia Torácica:**

Avaliar se existem espaços aéreos no lado exposto a cirurgia.

**História de Cirurgia para Otosclerose:**

Devido a incapacidade de equalização e conseqüente deslocamento de material de síntese com possível degradação da audição. Solicitar avaliação do cirurgião.

**Infecção Viral:**

O portador de infecções virais deve ser observado mais atentamente devido a relatos de agravamentos de alguns casos.

**Esferocitose congênita:**

Devido ao risco de hemólise avaliar risco benefício.

**História de Neurite Ótica:**

Embora sem evidência científica, existem relatos acerca de cegueira.

**Uso de Marcapasso:**

Consultar o fabricante e apenas após o atestado de liberação deste, iniciar a terapia hiperbárica.

**Hipoglicemia:**

Alimentar previamente antes de iniciar o tratamento hiperbárico. Realizar glicemia capilar antes e depois de cada tratamento hiperbárico.

**Pacientes com risco de Edema Agudo de Pulmão:**

Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção baixa ou Insuficiência Renal com edema generalizado e desequilíbrio hidroeletrólítico, solicitar avaliação clínica especializada, antes de iniciar o tratamento hiperbárico, devido ao aumento da resistência vascular sistêmica e da consequente sobrecarga do ventrículo esquerdo que determinarão uma redução ainda maior no Débito Cardíaco, podendo desencadear o edema agudo de pulmão.<sup>40</sup>

### *Efeitos colaterais da OHB:*

#### **Hipoglicemia em Diabéticos:**

A OHB estimula a secreção residual de insulina e aumenta a utilização de glicose no cérebro, sendo este o motivo que se recomenda que os pacientes devem se alimentar previamente antes de iniciar o tratamento hiperbárico. Realizar glicemia capilar antes e depois de cada tratamento hiperbárico é imperioso.

#### **Alterações visuais da refração:**

Dificuldade temporária em se concentrar fortemente em objetos distantes, assim como a miopia tornar-se pior. Por outro lado, tende a melhorar a presbiopia., é necessário salientar que a melhoria é apenas temporária, e que dentro de semanas com cessação da terapia com OHB a visão deve retornar ao seu nível pré-tratamento. Reversível na absoluta maioria dos casos, a Miopia Hiperóxica pode ocorrer nos tratamentos, repetidos e prolongados, com OHB. Fazer diagnóstico diferencial com Miopia Osmótica.

#### **Catarata:**

Pode ocorrer em tratamentos prolongados com mais de 150 a 200 sessões de OHB, provavelmente decorrente de um dano oxidativo ao cristalino.

#### **Claustrofobia:**

A sensação de medo dentro de uma câmara hiperbárica existe, mas afeta bem poucos pacientes na clínica diária (menos de 1%).

55

#### **Hipertensão arterial:**

Os efeitos da OHB na pressão arterial, não apresentam relevância clínica dada a sua falta de magnitude, entretanto deve ser levada em consideração para os pacientes portadores de fração de ejeção baixa ou estenose aórtica grave, que podem determinar edema agudo do pulmão.

#### **Barotraumas:**

O aumento da pressão associada a falta de equalização da pressão dos espaços aéreos internos do corpo humano, podem levar a traumas de grau variado em diversas estruturas adjacentes. Os mais comuns são: Orelha, Maxilar e Dente. As técnicas de compressão, o acompanhamento dos técnicos hiperbáricos e uma boa orientação previnem e evitam a maioria dos casos.

#### **Intoxicação pelo Oxigênio:**

A Oxigenoterapia Hiperbárica determina o estabelecimento de elevadas pressões parciais de Oxigênio no sangue, sendo que alguns pacientes, a depender da suscetibilidade individual, podem desenvolver sinais de intoxicação pelo Oxigênio. A simples suspensão da administração do Oxigênio reverte sem sequelas os sintomas iniciais.

#### **Convulsão:**

A convulsão decorrente da OHB é uma condição extremamente rara, sendo relatada como 1 para cada 10.000 pacientes tratados com OHB. Na ocorrência de crise convulsiva a suspensão da administração do oxigênio e a terapêutica padrão revertem a totalidade das ocorrências.<sup>40</sup>

#### 4 RESULTADOS

Em 2015, um estudo de meta-análise incluindo 12 ensaios clínicos com 577 participantes conduzido por Kranke, comparou o efeito na cicatrização crônica de úlceras do pé diabético em regimes terapêuticos tendo a OHB como adjuvante com regimes terapêuticos sem a OHB. Foi demonstrada importante melhora das úlceras à curto prazo, em um período de até 6 semanas do início do tratamento, não sendo observado resultado significativo a longo prazo. Além disso, verificou-se uma redução nas taxas de amputações nos casos de complicações do pé diabético.<sup>41</sup>

Em 2018, um estudo demonstrou que o uso da OHB adjuvante ao tratamento do pé diabético está associado a um aumento da sobrevida em 6 anos.<sup>27</sup>

Em 2020, uma revisão sistemática e meta-análise sobre os efeitos da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de pacientes com úlcera do pé diabético associada à doença oclusiva arterial periférica reuniu 11 estudos, totalizando 729 pacientes, sendo 7 ensaios clínicos randomizados, 2 ensaios clínicos controlados e 2 estudos de coorte retrospectivos. Foi demonstrado uma redução significativa da taxa de amputação maior (acima do nível do tornozelo) nos indivíduos submetidos à OHB.<sup>42</sup>

Um estudo realizado *in vitro* verificou que a OHB possui efeito potencializador do processo de cicatrização de feridas diabéticas. O oxigênio em condições hiperbáricas foi capaz de estimular a proliferação de fibroblastos da pele e angiogênese em células endoteliais.<sup>34</sup>

Em 2021, uma meta-análise avaliou um total de 14 estudos sobre a eficácia da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de úlceras do pé diabético quando comparadas ao tratamento padrão. Foi observado uma maior taxa de cura completa das ulcerações do pé diabético e um menor índice de amputações maiores nos pacientes submetidos à terapia com oxigênio hiperbárico.<sup>37</sup>

Uma revisão sistemática avaliou 20 estudos sobre a eficácia da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de úlceras do pé diabético e constatou um benefício significativo na cura das úlceras e na redução de amputações em pacientes submetidos à OHB.<sup>38</sup>

Em 2022, um ensaio clínico envolvendo 45 pacientes hospitalizados com diagnóstico de úlceras mistas do pé diabético avaliou os efeitos terapêuticos da OHB na cicatrização de ulcerações. Foi observada uma redução considerável na área de superfície das feridas tratadas com o oxigênio hiperbárico, além de redução na dor referida pelos pacientes.<sup>39</sup>

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Diabetes Mellitus é uma doença com elevada prevalência no Brasil e tem o pé diabético como uma complicação responsável pela principal causa de amputações não traumáticas em nível global. <sup>8</sup> Tal fato gera grande ônus aos sistemas de saúde e grande sofrimento aos portadores dessa lamentável complicação.

A Oxigenoterapia hiperbárica foi um assunto controverso há algum tempo, felizmente, já existem evidências consideráveis quanto ao seu uso, indicações e resultados. Nesta revisão, demonstrou-se que a OHB apresenta resultados clínicos promissores como terapia adjuvante ao tratamento de úlceras do pé diabético. Após análise de diversos estudos comparativos, foi verificado benefício significativo na melhora da cicatrização e redução do risco de amputação do membro.

Apesar dos benefícios e evidências de diversos ensaios clínicos corroborando para a indicação do uso da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento adjuvante do pé diabético, ainda não é de conhecimento mútuo as características clínicas dos pacientes que podem ter um maior benefício da terapia, seja pela ausência de estudos com dimensões amostrais significativas que possibilitem uma generalização dos resultados, seja pelas limitações protocolares e estatísticas dos estudos já existentes. Além disso, faz-se necessário mais pesquisas *in vivo* abrangendo os mecanismos da OHB envolvidos no processo de tratamento do pé diabético, para que assim seja possível atuar de modo a potencializar os efeitos e garantir melhores resultados terapêuticos.

Por fim, mesmo na presença de todas essas adversidades, a OHB no tratamento adjuvante das úlceras do pé diabético ainda é uma boa alternativa principalmente aos doentes que apresentam feridas de difícil cicatrização, tendo em vista a existência de evidências que validem os benefícios dessa terapêutica no que concerne à melhora das lesões, fechamento completo de feridas, redução da dor, menor risco de amputação do membro e menor número de internações hospitalares de longa duração. Todos esses fatores contribuem para uma maior qualidade de vida ao doente.



## REFERÊNCIAS

1. MEMARAB, Mohammad Yousef; YEKANIAC, Mina; ALIZADEHDE, Naser; BAGHIABE, Hossein Bannazadeh. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 109, p. 440-447, 2019. DOI 10.1016, 19 jan. 2023.
2. KIRBY, John P; SNYDER, Jason; SCHUERER, Douglas J E; PETERS, John S; BOCHICCHIO, Grant V. Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019 Review. **No Med**, [s. l.], v. 116, ed. 3, p. 176-179, 2019, 19 jan. 2023.
3. SECRETARIA DE SAÚDE (Brasil). Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto. Protocolo e Diretrizes de Atendimento da Rede Municipal de Saúde Linha de cuidado: Hipertensão e Diabetes. **Programa de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas Não Transmissíveis**, 2018. 25 jan. 2023.
4. WHAT is diabetes?. **IDF Diabetes Atlas**, [s. l.], ed. 10, p. 12-18, 2021, 25 jan. 2023.
5. CAIAFA, Jackson Silveira et al. Atenção integral ao portador de pé diabético. **Jornal Vascular Brasileiro** [online]. 2011, v. 10, n. 4 suppl 2 [Acessado 25 Janeiro 2023], pp. 1-32. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1677-54492011000600001>>. Epub 31 Jan 2012. ISSN 1677-7301. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492011000600001>.
6. NETTEN, Jaap J. van et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. **Diabetes Metab Res Rev.**, [s. l.], v. 36, ed. 1, 2020. DOI 10.1002/dmrr.3268, 25 jan. 2023.
7. ALMEIDA, BEATRIZ MOSCHIAR et al. PÉ DIABÉTICO NEUROPATA. In: BURIHAN, MARCELO CALIL et al. **Consenso no Tratamento e Prevenção do Pé Diabético**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020. p. 64-68. ISBN 9788527736589.
8. SCHAPER, Nicolaas C et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). **Diabetes Metab Res Rev**, [s. l.], v. 36, ed. 1, 2020. DOI 10.1002/dmrr.3266. 25 jan. 2023.
9. SUGITA, TATIANA HARUKA. **ESTIMATIVA ANUAL DOS CUSTOS MÉDICOS DIRETOS DO PÉ DIABÉTICO NO BRASIL**. 2017. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública) - Universidade Federal de Goiás, [S. l.], 2017, 25 jan. 2023.
10. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA - CFM (Brasil). **Resolução 1457/1995**. DISPOSIÇÕES GERAIS, [S. l.], 1995, 26 jan. 2023.
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de saúde Suplementar - ANS. **RESOLUÇÃO NORMATIVA - RN Nº 262**. [S. l.], 1 ago. 2011, 27 jan. 2023.
12. CONSELHO DE SAÚDE SUPLEMENTAR - CONSU,. Presidente do Conselho de Saúde Suplementar. **RESOLUÇÃO Nº 10**. [S. l.], 3 set. 1998

13. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. **Lei nº 9656, de 3 de junho de 1998. LEI Nº 9.656, DE 3 DE JUNHO DE 1998.** Dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde. [S. l.], 3 jun. 1998, 27 jan. 2023.
14. CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CREMESP). **CID-10. 1.6c.** [S. l.], 30 set. 1998, 27 jan. 2023.
15. VINHAES, Eduardo Nogueira Garrigós; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA HIPERBÁRICA. Os efeitos fisiológicos e celulares da oxigenoterapia hiperbárica. **Diretrizes de Utilização OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA**, [s. l.], p. 49-52, 2019, 28 jan. 2023.
16. ORTEGA, Miguel A et al. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. **Medicina (Kaunas)**, [s. l.], v. 57, ed. 9, 2021. DOI 10.3390/medicina57090864, 5 fev. 2023.
17. HADANNY, Amir; EFRATI, Shai. The Hyperoxic-Hypoxic Paradox. **Biomolecules**, Israel, p. 7-7, 25 jun. 2020. DOI 10.3390/biom10060958, 28 jan. 2023.
18. MEMAR, Mohammad Yousef et al. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. **Biomedicine & pharmacotherapy**, [s. l.], v. 109, p. 440-447, 2019. DOI 10.1016/j.biopha.2018.10.142, 29 jan. 2023.
19. BOUZA, Emilio; BURILLO, Almudena. Current international and national guidelines for managing skin and soft tissue infections. **Current opinion in infectious diseases**, [s. l.], v. 35, p. 61-71, 2022. DOI 10.1097/QCO.0000000000000814, 29 jan. 2023.
20. KNIGHTON, David R; HALLIDAY, Betty; HUNT, Thomas K. Concentration and Antibiotic Administration on In Vivo Bacterial Clearance. **Archives of surgery**, [s. l.], v. 121, ed. 2, 1986. DOI 10.1001/archsurg.1986.01400020077009, 29 jan. 2023.
21. LERCHEA, C J et al. Hyperbaric oxygen therapy augments tobramycin efficacy in experimental Staphylococcus aureus endocarditis. **International journal of antimicrobial agents**, [s. l.], v. 50, ed. 3, p. 406-412, 2017. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2017.04.025, 29 jan. 2023.
22. MENDEL, V et al. Therapy with hyperbaric oxygen and cefazolin for experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in rats. **Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society**, [s. l.], v. 26, ed. 3, p. 169-174, 1999. DOI PMID 10485518, 29 jan. 2023.
23. KOLPEN, Mette et al. Reinforcement of the bactericidal effect of ciprofloxacin on Pseudomonas aeruginosa biofilm by hyperbaric oxygen treatment. **International journal of antimicrobial agents**, [s. l.], v. 47, ed. 2, p. 163-167, 2016. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2015.12.005, 29 jan. 2023.
24. BHUTANI, Sourabh; VISHWANATH, Guruswamy. Hyperbaric oxygen and wound healing. **Indian Journal of Plastic Surgery**, [s. l.], v. 45, ed. 2, p. 316-324, 2012. DOI 10.4103/0970-0358.101309, 5 fev. 2023.

25. ANDRÉ-LÉVIGNE, Dominik et al. Hyperbaric oxygen therapy promotes wound repair in ischemic and hyperglycemic conditions, increasing tissue perfusion and collagen deposition. **Wound Repair and Regeneration**, [s. l.], v. 24, ed. 6, p. 954-965, 2016. DOI 10.1111/wrr.12480, 5 fev. 2023.
26. HUANG, Xu et al. Hyperbaric oxygen potentiates diabetic wound healing by promoting fibroblast cell proliferation and endothelial cell angiogenesis. **Life sciences**, [s. l.], v. 259, 15 out. 2020. DOI 10.1016/j.lfs.2020.118246, 29 jan. 2023.
27. GOULD, Lisa J; MAY, Todd. The Science of Hyperbaric Oxygen for Flaps and Grafts. **Surgical Technology International**, [s. l.], v. 28, p. 65-72, 2016. PMID 27042776, 5 fev. 2023.
28. MODARRESSI, Ali et al. Hypoxia impairs skin myofibroblast differentiation and function. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 130, ed. 12, p. 2818-2827, 2010. DOI 10.1038/jid.2010.224, 5 fev. 2023.
29. KANG, Thomas S et al. Effect of hyperbaric oxygen on the growth factor profile of fibroblasts. **Archives of Facial Plastic Surgery**, [s. l.], v. 6, ed. 1, p. 31-35, 2004. DOI 10.1001/archfaci.6.1.31, 5 fev. 2023.
30. SUREDA, Antoni et al. Antioxidant Response of Chronic Wounds to Hyperbaric Oxygen Therapy. **PLoS One**, [s. l.], v. 11, ed. 9, 2016. DOI 10.1371/journal.pone.0163371, 5 fev. 2023.
31. GORDILLO, Gayle M et al. Topical oxygen therapy induces vascular endothelial growth factor expression and improves closure of clinically presented chronic wounds. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, [s. l.], v. 35, ed. 8, p. 957-964, 2008. DOI 10.1111/j.1440-1681.2008.04934.x, 5 fev. 2023.
32. FERNANDO, Maria Ruweka et al. The pro-inflammatory cytokine, interleukin-6, enhances the polarization of alternatively activated macrophages. **PLoS One**, [s. l.], v. 9, ed. 4, 2014. DOI 10.1371/journal.pone.0094188, 5 fev. 2023.
33. BESCÓS, Raúl et al. Sodium nitrate supplementation does not enhance performance of endurance athletes. **Medicine & Science in Sports & Exercise (MSSE)**, [s. l.], v. 44, ed. 12, p. 2400-2409, 2012. DOI 10.1249/MSS.0b013e3182687e5c, 5 fev. 2023.
34. LONDAHL, MAGNUS et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Is Associated with Improved Six-Year Survival in People with Chronic Diabetic Foot Ulcers. **Diabetes**, [s. l.], v. 67, ed. 1, 1 jul. 2018. DOI 10.2337/db18-2225-PUB, 29 jan. 2023.
35. NUNES, Ricardo José Aveiro. **Oxigenoterapia Hiperbárica: Princípios Básicos e Aplicação ao Pé Diabético**. Orientador: Filipe Caldeira. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, [S. l.], 2020, 5 fev. 2023.
36. MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **PORTARIA Nº 55, DE 24 DE OUTUBRO DE 2018**. [S. l.], 24 out. 2018, 5 fev. 2023.

37. SHARMA, Rakesh et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, ed. 1, 2021. DOI 10.1038/s41598-021-81886-1, 5 fev. 2023.
38. ZHANG, Zhiming et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated systematic review and meta-analysis. **Asian Journal of Surgery**, [s. l.], v. 45, ed. 1, p. 68-78, 2022. DOI 10.1016/j.asjsur.2021.07.047, 5 fev. 2023.
39. PASEK, Jarosław et al. Local Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. **International Journal of Environmental Research**, [s. l.], v. 19, ed. 17, 2022. DOI 10.3390/ijerph191710548, 5 fev. 2023.
40. 1ª CONFERÊNCIA BRASILEIRA DE CONSENSO EM MEDICINA HIPERBÁRICA, 2018, Maceió. **Diretrizes de Utilização Oxigenoterapia Hiperbárica** [...]. Florianópolis: [s. n.], 2019. 53-58 p, 6 fev. 2023.
41. KRANKE, Peter et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. **Cochrane Systematic Reviews**, [s. l.], 2015. DOI 10.1002/14651858.CD004123.pub4, 6 fev. 2023.
42. BROUWER, Robin J et al. A systematic review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers with arterial insufficiency. **Journal of Vascular Surgery**, [s. l.], v. 71, ed. 2, p. 682-692, 2020. DOI 10.1016/j.jvs.2019.07.082, 6 fev. 2023.
43. HAO, Yan et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on the expression levels of the inflammatory factors interleukin-12p40, macrophage inflammatory protein-1 $\beta$ , platelet-derived growth factor-BB, and interleukin-1 receptor antagonist in keloids. **Medicine (Baltimore)**, [s. l.], v. 99, ed. 16, 2020. DOI 10.1097/MD.00000000000019857, 9 fev. 2023.
44. Disponível em: <<https://www.o2clinicadecicatrizacao.med.br/camarashiperbaricas/>>. Acesso em: 25 jan. 2023.
45. Disponível em: <<https://www.o2clinicadecicatrizacao.med.br/camarashiperbaricas/>>. Acesso em: 25 jan. 2023.