

Unimed



Central de Serviços
Auxiliares - RS

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário das Evidências e Recomendações para uso
de Oxigenoterapia Hiperbárica no Tratamento de
Úlceras Crônicas de Pele**

Porto Alegre, Janeiro de 2008

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Mariana Vargas Furtado (mvargasfurtadol@gmail.com),

Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dr. Jonathas Stiff

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médico Consultor Especialista

Prof. Dr. Luis Henrique Canani

Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Janeiro-08

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Fevereiro-08

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Fevereiro-08

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Fevereiro-08

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Março-08

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Março-08

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso de oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de úlceras crônicas de pele elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes serão contemplados.
4. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados (PUBMED).
5. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Foram considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não foram posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Descreve-se sumariamente a situação clínica e a questão a ser respondida, discute-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação.

Níveis de Evidência:	
A	Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas.
B	Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, pequenos ensaios clínicos de qualidade científica limitada, ou de estudos controlados não-randomizados.
C	Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O emprego da Oxigenoterapia Hiperbárica (OTHB) na medicina clínica iniciou na década de 1930 com o tratamento da doença descompressiva relacionada ao mergulho. Desde então, tem sido utilizada para tratamento de diversas condições médicas, entre elas o tratamento feridas crônicas como úlceras cutâneas pelo diabetes, úlceras isquêmicas, de estase e de pressão. Consiste na inalação de oxigênio a 100%, enquanto o paciente permanece no interior de uma câmara compressiva sob pressão maior do que uma atmosfera absoluta (ATA).[1]

Existem dois tipos de câmaras: a monoplace, para um paciente, onde a câmara é pressurizada com oxigênio a 100%; e a multiplace, para 6-10 pessoas, onde a câmara é pressurizada com ar e o paciente inala oxigênio a 100% através de uma máscara.[1]

O princípio do tratamento esta baseado na inalação de altos níveis de oxigênio o que aumentaria o suprimento plasmático de oxigênio, afetando o sistema imune, a cicatrização de feridas e o tônus vascular. [1]

Para o tratamento de feridas cutâneas, seria recomendado sessões de 45-120 minutos, uma a duas vezes por dia, com pressões de 1,5 a 3 ATA. O número de sessões para cicatrização de feridas estaria estimado em 20 a 30. [1]



Figura 1. Câmara monoplace



Figura 2. Câmara Multiplace

2. CONDIÇÃO CLÍNICA

As úlceras cutâneas são um problema clínico comum que afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes, com custos de tratamento elevados. Diversas doenças podem causar feridas crônicas de difícil cicatrização, entre elas, estase venosa, oclusão arterial distal, permanência em mesmo decúbito de forma prolongada e diabetes melito (DM). [2]

A úlcera de membro inferior é uma complicação comum da DM, com prevalência estimada em torno de 15-25%. A alta incidência de DM no mundo faz com que as úlceras de membros inferiores tornem-se um problema crescente de saúde pública. As úlceras crônicas são causa de importante morbidade, redução na qualidade de vida e aumento no custo da doença. Aproximadamente 12% dos pacientes com esta complicação vão necessitar de amputação do membro.

Os fatores causais são neuropatia periférica, causa mais comum, e doença arterial aterosclerótica periférica, fatores encontrados com alta frequência em pacientes com DM (20-40%). A neuropatia causa perda de sensibilidade e coordenação de grupos musculares em pés e pernas o que pode aumentar o estresse mecânico durante a deambulação, propiciando a formação de feridas. [2, 3]

3. TRATAMENTO ATUAL E ALTERNATIVAS

O tratamento de úlceras de pé diabético deve ser conduzido por equipe multidisciplinar e inclui o controle ótimo da glicemia, desbridamento cirúrgico, revascularização do membro quando lesões isquêmicas (cirúrgica ou com angioplastia), administração de antibiótico para controle de infecção secundária e dispositivos para reduzir a pressão em áreas expostas a peso. [2-5]

A grande maioria dos pacientes diabéticos com úlceras de membros inferiores se beneficia de terapia para redução do risco de doença vascular aterosclerótica. Este tratamento inclui manejo para parar de fumar, melhora da dieta e medicações para controle dos níveis de colesterol, controle da pressão, controle glicêmico e anti-agregante plaquetários. [3]

Em geral, úlceras crônicas vão necessitar de procedimento cirúrgico: o princípio da cirurgia é remover tecido infectado e necrótico para que suporte um tecido de granulação e permita uma cicatrização por segunda intenção. [3]

Muitos pacientes, entretanto, vão necessitar de procedimento de revascularização para garantir uma cicatrização durável. O tratamento de escolha para ulcerações isquêmicas ou neuroisquêmicas permanece sendo cirúrgico, com realização de ponte (bypass) femorodistal, com tecido autógeno, usualmente a veia safena. A angioplastia com stent é uma alternativa como procedimento de revascularização.[3, 5]

Opção terapêutica

Existe grande interesse em utilizar a OTHB como tratamento adjuvante de úlceras de pele crônicas. Tem sido sugerido que a OTHB melhora a cicatrização de úlceras, reduzindo o risco de amputação de membros. As evidências quanto ao uso desse método serão descritas a seguir.

4. RECOMENDAÇÃO QUANTO AO USO DE OXIGENOTERAPIA HIPERBÉRICA NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS DE PELE CRÔNICAS

4.1 Objetivo

Determinar se há evidências que suportem o tratamento com oxigenoterapia hiperbárcia para úlceras crônicas de pele, especialmente úlcera de pé diabético.

4.2 Resultados

4.2.1 Avaliações de tecnologias em saúde, revisões sistemáticas e recomendações nacionais e internacionais.

- CADTH (Canadá – Governo Federal): Recomendação publicada em março de 2007: Oxigenoterapia hiperbárcia para tratamento de úlcera de pé diabético.
- NICE (NHS - Inglaterra): Avaliação de tecnologia sobre oxigenoterapia hiperbárcia foi notificada em novembro de 2003, mas após considerações não foi realizado recomendação por este procedimento não preencher critérios definidos pela instituição. Diretriz publicada em janeiro de 2004: Guideline clínico e revisão de evidências no DM tipo 2: prevenção e manejo de problemas de pés.
- NGC (Dept of Health - Estados Unidos): Diretriz publicada em junho de 2004: Guideline clínico para DM tipo 2. Prevenção e manejo de problemas de pé.
- Diretrizes nacionais e internacionais:
 - Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endocrinologia: Não foi encontrada diretriz.
 - *Guidelines* da Sociedade Canadense de Diabetes [6]: Diretriz publicada em 2003 de Cuidado com Pés, não menciona oxigenoterapia hiperbárcia como opção terapêutica.
 - *Guidelines* da Sociedade Americana de Diabetes [7]: Revisão publicada em 2000: Oxigenoterapia hiperbárcia: cicatrização de ferida de extremidade inferior e pé diabético
 - Resolução do Conselho Federal de Medicina nº1.457/95 publicada em setembro de 1995 que regulamenta o emprego oxigenoterapia hiperbérica.
- UNIMEDs: não foi encontrada recomendação

Sínteses das revisões e recomendações encontradas:

➤ Resolução do Conselho Federal de Medicina nº1.457/95 publicada em 15/09/1995 que regulamenta o emprego da OTHB: A indicação da oxigenoterapia hiperbárcia é de exclusiva competência médica. A aplicação da terapia deve ser realizada pelo médico ou sob sua supervisão. Possui como aplicação clínica reconhecida o tratamento de lesões refratárias: úlceras de pele, lesões pé-diabético, escaras de decúbito, úlcera por vasculites auto-imunes, deiscências de suturas.

Comentário: não aborda grau de evidência para esta recomendação, apenas regulamenta o uso da terapia.

➤ A Revisão da Sociedade Americana de Diabetes sobre o emprego da OTHB no tratamento de úlcera de pé diabético enfatiza que até 2000 havia poucos estudos que suportem a eficácia da OTHB, não existindo critérios objetivos que orientem os clínicos para selecionar apropriadamente os pacientes que se beneficiem da OTHB, não recomendando a terapêutica. [7]

- A recomendação da NICE [5] de 2004, na diretriz para prevenção e manejo de problemas de pé diabético, é de que não existem evidências suficientes que embasem a indicação de OTHB no tratamento de úlceras crônicas, não sendo recomendado seu uso.
- Recomendação da NGC [4] de 2004 sugere que há lacuna de evidências para emprego da OTHB no tratamento de úlceras de pé, não sendo recomendado este tipo de intervenção.
- Recomendação da CADTH [2]: foi realizada uma revisão sistemática da literatura, que incluiu ensaios clínicos controlados, que compararam a oxigenoterapia hiperbárica adjuvante com tratamento apenas convencional (desbridamento, antibioticoterapia, curativos e dispositivos de redução de pressão na ferida) para tratamento de úlcera de pé diabético. Foram encontrados 7 ensaios clínicos (3 randomizados e 4 não randomizados). O número de amputações classificadas como maiores foi descrito nos 7 estudos, apresentando resultados de 149 pacientes que receberam OTHB adjuvante e 156 pacientes do grupo controle. Os resultados mostram uma menor proporção de amputações maiores no grupo da OTHB quando comparado ao grupo controle (11% versus 32%, respectivamente). Em relação a amputações menores, 6 estudos descreveram este desfecho, 98 pacientes no grupo da OTHB e 92 no grupo controle. As taxas de amputações menores foram mais altas nos pacientes que receberam OTHB quando comparadas ao grupo controle (26% versus 15%, respectivamente).

4.2.2 Meta-análises

Foi localizada uma revisão sistemática da Cochrane [8] que será descrita a seguir.

A revisão sistemática da Cochrane publicada em janeiro de 2004 incluiu estudos para tratamento de úlceras crônicas: foram incluídos 5 ensaios na revisão: 4 ensaios clínicos de úlcera de pé diabético, com 147 pacientes, e 1 ensaio clínico de úlceras venosas, com 16 pacientes. Não foram incluídos estudos de úlcera de pressão nem arterial por nenhum estudo satisfazer os critérios de inclusão.

Em relação ao tratamento de úlceras de pé diabético, 3 estudos com total de 118 pacientes avaliaram como desfecho primário amputação maior, mostrando uma redução de risco com uso de OTHB adjuvante quando comparada à terapia alternativa (RR 0,31, IC 95% 0,13 a 0,71). Baseado nesta redução seria necessário tratar 4 indivíduos com OTHB para prevenir 1 amputação maior (NNT 4). Não foi encontrada diferença estatística quando considerada amputação menor. Taxas de cicatrização foram consideradas em 1 estudo, que mostrou melhora significativa na chance de cicatrização após um ano da terapia (RR para falha de cicatrização de 2,3, IC95% 1,1 a 4,7 P=0,03), apesar de não ter sido determinado efeitos imediatos após a OTHB nem após 6 meses.

Em relação à úlcera venosa, um estudo com 16 pacientes analisou a taxa de cicatrização e tamanho da úlcera em 6 e 18 semanas após tratamento, sugerindo benefício significativo da OTHB em termos de redução de área apenas após 6 semanas (redução em 33% IC95% 19% a 47%, P<0,001).

Conclusões dos autores: em pacientes com úlceras de pé diabético, a OTHB reduz significativamente o risco de amputação maior e melhora a chance de cicatrização em um ano. Entretanto, estes resultados devem ser analisados com cautela, visto o pequeno número de pacientes incluídos e a metodologia limitada dos estudos. Novos estudos metodologicamente mais apropriados e com poder estatístico mais adequado são necessários para definir quais pacientes poderão ter mais benefício com oxigenoterapia

hiperbárica. O manejo como rotina com OTHB de úlceras crônicas não está justificado pelas evidências desta revisão.

4.2.3 Ensaios clínicos randomizados

Os ensaios clínicos relevantes publicados até o momento serão descritos a seguir.

Doctor e col. [9] conduziram ensaio clínico randomizado com 30 pacientes diabéticos, admitidos em um hospital da Índia, por úlcera crônica infectada. Os pacientes foram randomizados para receber tratamento padrão (grupo controle) que consistia em desbridamento da úlcera, uso de antibioticoterapia endovenosa e controle glicêmico rigoroso; ou tratamento padrão e OTHB (grupo intervenção), realizada em câmara monoplace, com pressão de 3 ATA, em sessões diárias de 45 minutos, por 2 semanas. No grupo que recebeu OTHB, 2 pacientes foram submetidos à amputação maior, enquanto que no grupo controle, 7 pacientes foram submetidos à amputação maior ($P < 0,05$). Em relação a amputações menores, não houve diferença estatística entre os grupos: 4 pacientes no grupo OTHB e 2 pacientes no grupo controle.

Hammarlund e col. [10] publicaram em 1994, um ensaio clínico randomizado, duplo cego, com 16 pacientes com úlcera crônica, não diabéticos e sem evidência de lesão arterial. Os pacientes foram randomizados pela idade em grupo controle (inalação de ar) e OTHB com oxigênio à pressão de 2,5 ATA, em sessões diárias de 90min, 5 vezes por semana, em um total de 30 sessões. As úlceras eram medidas através de filme transparente aplicado à lesão e, após, digitalizadas e mensuradas por programa de computador. A redução da área da úlcera em 2, 4 e 6 semanas após a OTHB foi de 6%, 22% e 35,7%, respectivamente. No grupo controle, a redução foi de 2,8%, 3,7% e 2,7%, respectivamente ($P < 0,05$).

Flagia e col. [11] publicaram, em 1996, um ensaio clínico randomizado, com 68 pacientes diabéticos admitidos em um hospital da Itália por úlceras de pé. Os pacientes foram randomizados para receberem tratamento convencional (33 pacientes do grupo controle) ou tratamento convencional e OTHB adjuvante (35 pacientes do grupo intervenção). A OTHB foi aplicada em sessões diárias de 90 minutos, com pressão de 2,5 ATA. O tratamento convencional incluiu controle rígido da glicemia, desbridamento da úlcera, uso de dispositivos para redução de pressão na úlcera e antibioticoterapia quando indicado. No grupo intervenção, 3 pacientes (8,6%) necessitaram de amputação maior, enquanto que no grupo controle 11 pacientes (33,3%) foram submetidos à amputação maior (RR 0,26, IC95% 0,08-0,84 $P = 0,016$).

Comentários: não é mencionado o tempo de seguimento dos pacientes.

Kessler e col. [12] conduziram um ensaio clínico randomizado, publicado em agosto de 2003, onde foram incluídos 28 pacientes com diabetes tipo 1 e 2, admitidos consecutivamente em um hospital francês, de janeiro de 1999 a janeiro de 2000, com úlceras de pé não isquêmicas. Os pacientes foram randomizados para receberem tratamento convencional (13 pacientes do grupo controle) ou para receberem tratamento convencional e OTHB (15 pacientes no grupo intervenção), permanecendo internados por 2 semanas e seguidos ambulatorialmente por mais 2 semanas. Todos os pacientes receberam um dispositivo ortopédico para remover o estresse mecânico e a pressão sobre a úlcera enquanto caminhavam. Em ambos os grupos foi realizada otimização do controle glicêmico com insulina subcutânea. Nos casos de infecção os pacientes receberam

antibioticoterapia conforme culturais. No grupo da intervenção foi aplicada oxigenoterapia hiperbárica em duas sessões diárias de 90 minutos, em câmara multiplace, pressurizada a 2,5 ATA. Semanalmente eram traçadas as áreas das úlceras sob filme transparente aplicado na ferida por um médico cego para o tratamento do paciente. Os traçados eram digitalizados e a área mensurada por um programa computadorizado. A evolução da cicatrização era cotada como percentual de redução da úlcera comparando os dados basais com 15 dias de evolução, 15 dias com 30 dias e 30 dias com o basal. Após duas semanas de tratamento, a área de redução da úlcera dos pacientes que receberam OTHB foi significativamente maior quando comparada ao grupo controle ($41,8 \pm 25\%$ vs. $21,7 \pm 17\%$; $P=0,037$). Entretanto, após 4 semanas a área de redução foi semelhante nos dois grupos ($61,9 \pm 23,3$ vs. $55,1 \pm 21,5\%$). Um paciente que recebeu OTHB apresentou otite barotraumática em decorrência ao tratamento e foi excluído do estudo.

Abidia e col. [13] conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo cego, publicado em de 2003, onde foram incluídos 16 pacientes diabéticos com úlcera isquêmica de membro inferior, que não mostraram sinais de cicatrização após 6 meses de tratamento médico otimizado. Pacientes em que foi planejado cirurgia de revascularização, angioplastia ou trombólise foram excluídos. Os pacientes foram randomizados para receberem OTHB (grupo intervenção) ou ar hiperbárico (grupo controle). A randomização foi realizada utilizando códigos que apenas o operador da câmara conhecia; tanto os pacientes quanto os médicos eram cegados. O tratamento em ambos os grupos foi realizado em uma câmara multiplace, onde foi aplicada ao grupo intervenção uma pressão de 2,4 ATA, por 90 minutos, em sessões diárias, em 5 dias da semana, totalizando 30 sessões. Os pacientes foram tratados ambulatorialmente, de modo otimizado, realizado por equipe multidisciplinar. As úlceras eram medidas através de filme transparente aplicado à lesão e, após, digitalizadas e mensuradas por programa de computador. Os pacientes foram acompanhados por 1 ano. Após este período, 5 dos 8 pacientes que receberam OTHB apresentaram cicatrização completa, comparada a 0 de 8 pacientes do grupo controle ($P=0,026$). Um paciente em cada grupo foi submetido à amputação maior.

4.2.3 Estudos de Custo Efetividade

Guo e col (14) estimaram a relação de custo-efetividade do uso de OTHB como terapia adjuvante do tratamento de úlceras em pacientes com DM. O modelo criado estimou um custo incremental de U\$ 27310,00 no primeiro ano, U\$ 5166,00 no quinto ano e de U\$ 2255,00 no décimo ano, por ano de vida salvo ajustado para qualidade e vida (QALY). Os autores enfatizam que a terapia parece ter relação de custo-efetividade aceitável, particularmente no longo prazo; porém ressaltam as limitações dos estudos clínicos que embasam esta análise.

5. Benefícios esperados

5.1 Redução de amputações maiores

Revisão sistemática mostrou menor necessidade de amputação maior com o uso de OTHB adjuvante em pacientes diabéticos.

5.2 Redução de amputações menores:

Revisão sistemática não mostrou diferença entre o tratamento convencional e OTHB adjuvante no número de amputações menores em pacientes diabéticos.

5.3 Melhora na cicatrização

Um ensaio clínico mostrou melhor taxa de cicatrização com uso de OTHB adjuvante em pacientes diabéticos após 1 ano de evolução. Um ensaio clínico não mostrou diferença entre o tratamento convencional e OTHB adjuvante na taxa de cicatrização em pacientes diabéticos após 4 semanas. Um estudo mostrou melhor taxa de cicatrização de úlceras de estase com uso de OTHB adjuvante em pacientes não diabéticos após 6 semanas de evolução.

6. Interpretação e Recomendações

1) Ensaios clínicos randomizados de pequeno porte sugerem que a OTHB como terapia adjuvante para o manejo de úlceras de membros inferiores de pacientes diabéticos reduz taxa de amputações maiores e acelera a cicatrização tecidual. Na maioria dos estudos, a OTHB foi realizada em sessões diárias, com duração entre 45 e 90 minutos, por 2 a 6 semanas.

(Nível de evidência B*)

2) Não existem evidências científicas sólidas que justifiquem o emprego de oxigenoterapia hiperbérica com objetivo de melhora na cicatrização de úlceras crônicas associadas a outras patologias.

3) OTHB não é estratégia de tratamento isenta de riscos, sendo relatados diversos casos de complicações relacionadas com barotrauma.

*** Embora existam pequenos ensaios clínicos que sugiram potencial benefício com OTHB, os autores desta recomendação imputam nível de evidência B para esta indicação, considerando o número reduzido de pacientes estudados até o momento. Esta e outras limitações metodológicas justificam a necessidade de novos estudos prospectivos de maior porte, duplo-cegos para confirmar estes achados.**

Contra indicações para uso de OTHB

Absolutas

Claustrofobia
Pneumotórax não tratado
Uso das seguintes medicações
Dissulfiram
Cisplatina
Bleomicina

Relativas

História de pneumotórax espontâneo
DPOC
Epilepsia
Retinopatia proliferativa
Gestação
Acidose
Infecção do trato respiratório superior

7. BIBLIOGRAFIA

1. Bernardi, F., *Dados Técnicos www.iohbnnet.com.br*. Instituto de Oxigenoterapia Hiperbárica do Brasil.
2. CADTH, *Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcer*. 2007.
3. Peter R Cavanagh, B.A.L., Andrew W Bradbury, Georgeanne Botex, *Treatment for diabetic foot ulcers. Review. Lancet*, 2005. 366: p. 1725-35.
4. NGC, *Clinical guidelines for type 2 diabetes. Prevention and management of foot problems*. 2004.
5. NICE, *Clinical guidelines and evidence review for type 2 diabetes: prevention and management of foot problems*. 2004.
6. *Clinical Practice Guideline: Foot Care*. Canadian Diabetes Association, 2003: p. S74-75.
7. Wunderlich R, P.E., Lavery L, *Systemic Hyperbaric Oxygen Therapy: lower-extremity wound healing and the diabetic foot*. *Diabetes Care*, 2000. 23: p. 1551-1555.
8. Kranke P, B.M., Roeckl-Wiedmann I, Debus S, *Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(1).
9. Doctor N, P.S., Supe A, *Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot*. *J Postgrad Med*, 1992. 38(3): p. 112-4.
10. Hammarlund C, S.T., *Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study*. *Plast Reconstr Surg*, 1994. 93(4): p. 829-33.
11. Flagia E, F.F., Aldeghi A, et al., *Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study*. *Diabetes Care*, 1996. 19(12): p. 1338-43.
12. Kessler L, B.P., Ortega F, et al., *Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study*. *Diabetes Care*, 2003. 26(8): p. 2378-82.
13. Abidia A, L.G., Kuhan G, et al, *The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial*. *Eur J Endovasc Surg*, 2003. 25: p. 513-18.
14. Guo S, Coute MA. *Cost-effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic ulcers*. *Int J Technol Assess Health Care* 2003;16:731-7.