

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

Helena Carolina Noal

**CUSTO-EFETIVIDADE DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA NO
TRATAMENTO DO PÉ DIABÉTICO**

Santa Maria, RS
2023

Helena Carolina Noal

**CUSTO-EFETIVIDADE DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA NO
TRATAMENTO DO PÉ DIABÉTICO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), do Centro de Ciências da Saúde, como requisito parcial para obtenção do título de **Doutora em Enfermagem**.

Orientadora: Profa. Dra. Suzinara Beatriz S. de Lima

Santa Maria, RS
2023

Noal, Helena Carolina
CUSTO-EFETIVIDADE DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA NO
TRATAMENTO DO PÉ DIABÉTICO / Helena Carolina Noal.- 2023.
78 p.; 30 cm

Orientadora: Suzinara Beatriz Soares de Lima
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Enfermagem, RS, 2023

1. Enfermagem 2. Avaliação Econômica em Saúde 3.
Avaliação de Tecnologia em Saúde 4. Diabetes Mellitus I.
Soares de Lima, Suzinara Beatriz II. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFES. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patra CRB 10/1728.

Declaro, HELENA CAROLINA NOAL, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Tese) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Helena Carolina Noal

**CUSTO-EFETIVIDADE DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA NO
TRATAMENTO DO PÉ DIABÉTICO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), do Centro de Ciências da Saúde, como requisito parcial para obtenção do título de **Doutora em Enfermagem**.

Aprovado em 19 de dezembro de 2023:

Suzinara Beatriz S. de Lima, Dra. (UFSM).
(Presidente/Orientadora)

Rhea Silvia de Avila Soares, Dra. (UFSM).

Adalvane Nobres Damaceno, Dr. (UNISINOS).

Valdecir Zavarese da Costa, Dr. (UFSM).

Wendel Mombaque dos Santos, Dr. (ABOTT).

Santa Maria, RS
2023.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a **Deus** pelo dom da vida e por me dar saúde e perseverança para a conclusão desta etapa acadêmica.

Agradeço à **Prof.^a Dr.^a Suzinara Beatriz Soares de Lima**, minha orientadora, por toda a orientação, apoio e compreensão, que contribuíram para a construção da tese.

Agradeço à **Universidade Federal de Santa Maria/UFSM/PPGenf**, ao seu Corpo Docente, que desempenharam um papel fundamental no processo de aprendizado e crescimento pessoal e profissional e aos Técnicos Administrativos em Educação por todo o suporte e disponibilidade.

Agradeço aos **Professores e Colegas** do Grupo de Pesquisa Trabalho, Saúde, Educação e Enfermagem/**GASEnf** pela disponibilidade de trocas e crescimento.

Agradeço a minha família, em especial a **Minha Mãe**, por ser o exemplo máximo de dedicação, resiliência e força.

Agradeço a minha amada sobrinha, **Camila**, por todo apoio, conversas, parceria e por cuidar para que eu não me esquecesse dos momentos de lazer.

Agradeço à amiga **Sandra Marcia**, que foi muito importante neste último ano, me incentivando e até me amparando nos momentos mais difíceis que enfrentei.

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para este momento tão importante da Defesa da Tese.

Muito obrigada a todos!

RESUMO

CUSTO-EFETIVIDADE DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA NO TRATAMENTO DO PÉ DIABÉTICO

AUTORA: Helena Carolina Noal

ORIENTADORA: Suzinara Beatriz Soares de Lima

Este estudo teve como objetivo avaliar o custo-efetividade da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como adjuvante no tratamento da úlcera do pé diabético (UPD) comparada ao tratamento com curativo convencional isolado na perspectiva do sistema público de saúde. Foi realizado um estudo econômico completo com dados oriundos de literatura científica e de revisão sistemática. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos do estudo foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report*. A população-alvo foram pacientes com lesões em membro inferiores devido a UPD, no Brasil, a perspectiva de análise foi o Sistema Único de Saúde (SUS). Foram comparados tratamento com curativo convencional e OHB em um horizonte temporal de 12 meses. As medidas de efetividade foram cicatrização e redução da amputação. Os custos foram estimados em reais (\$). O modelo escolhido foi a árvore de decisão e foi realizada a análise de sensibilidade determinística univariada demonstrada pelo Diagrama de Tornado e a probabilística pela simulação de Monte Carlo, tendo como premissas: Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes, as probabilidades de acesso aos tratamentos serão idênticas e não serão consideradas alterações do tratamento. A análise de custo-efetividade (ACE) demonstrou que a OHB possui maior efetividade associada a um maior custo no tratamento do pé diabético. Ao considerar a média dos custos e efetividades observadas no modelo, obteve-se um custo incremental de 12.408,80 e uma efetividade incremental de 0.11. A análise de sensibilidade probabilística multivariada (Monte Carlo) demonstrou que, após 10.000 alterações das variáveis, o curativo convencional foi a melhor terapia de escolha até o limiar de disposição a pagar de R\$ 40 mil. As variáveis que mais impactaram no modelo foram o custo da OHB e a sua frequência de uso, podendo modificar a razão custo-efetividade incremental. A OHB é uma alternativa adjuvante efetiva para o tratamento do pé diabético quando comparada ao curativo convencional, mas não se mostrou custo-efetiva. Um maior investimento governamental em ações que promovessem a prevenção de doenças crônicas como o Diabetes *Mellitus* (DM), a redução de seus impactos ou as complicações reverteria em maior qualidade de vida ao usuário e em termos de custos.

Palavras-chave: Enfermagem. Avaliação de tecnologia em saúde. Avaliação Econômica em Saúde. Diabetes *Mellitus*.

ABSTRACT

COST-EFFECTIVENESS OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT

AUTHOR: Helena Carolina Noal
ADVISOR: Suzinara Beatriz Soares de Lima

This study aimed to evaluate the cost-effectiveness of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) as an adjuvant in the treatment of diabetic foot ulcers compared to the treatment with conventional bandaging alone from the perspective of the public healthcare system. It was conducted a complete economic study with data from scientific literature and a systematic review. In order to increase the transparency of the proposed study, the main aspects of the study were summarized according to the CHEERS Task Force Report checklist. The target public was patients with lower limb lesions caused by diabetic foot ulcers in Brazil, and the perspective of analysis was the *Sistema Único de Saúde/Unified Health System (SUS)*. Treatments with conventional bandaging and HBO in a period of 12 months were compared. The measures of effectiveness were wound healing and decrease in amputation. The costs were assessed in Brazilian real (R\$). The chosen model was the decision tree and both a univariate deterministic sensitivity analysis (presented in Tornado diagram) and a multivariate probabilistic sensitivity analysis (Monte Carlo) were performed. The analyses followed the premises that patients would not be submitted to other adjuvant treatments, the probabilities of access to the treatments would be identical, and changes in the treatment would not be considered. The cost-effectiveness analysis demonstrated that HBOT has greater effectiveness associated with higher costs in the treatment of diabetic foot. Considering the average of costs and effectiveness observed in the model, an incremental cost of R\$12,408.80 and an incremental effectiveness of 0.11 were obtained. The Monte Carlo simulation indicated that, after 10,000 alterations in the variables, the conventional bandage was the best therapy of choice up to the threshold of paying R\$ 40,000. The variables that most impacted the model were the cost of HBOT and its frequency, allowing for modification in the incremental cost-effectiveness ratio. HBOT is an effective adjuvant alternative to treat diabetic foot when compared to conventional bandaging, but it is not cost-effective. A higher governmental investment in initiatives that promote the prevention of chronic diseases such as Diabetes Mellitus (DM) and the reduction of its impacts or complications would result in better quality of life for the user and most effective costs for the government.

Keywords: Nursing. Health technology assessment. Health economic evaluation. Diabetes Mellitus.

RESUMEN

RENTABILIDAD DE LA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA EN EL TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO

AUTOR: Helena Carolina Noal
SUPERVISORA: Suzinara Beatriz Soares de Lima

El objetivo de este estudio fue evaluar la relación coste-efectividad de la oxigenoterapia hiperbárica (OTHB) como coadyuvante en el tratamiento de las úlceras del pie diabético (UPD) en comparación con el tratamiento únicamente con apósitos convencionales desde la perspectiva del sistema sanitario público. Se realizó un estudio económico exhaustivo utilizando datos de la literatura científica y una revisión sistemática. Para aumentar la transparencia del estudio propuesto, se resumieron los principales aspectos del estudio según la lista de comprobación del Informe del Grupo de Trabajo CHEERS. La población-objetivo fueron los pacientes con lesiones en los miembros inferiores por UPD en Brasil y la perspectiva de análisis fue el Sistema Único de Salud (SUS). Se comparó el tratamiento con apósitos convencionales y con TOHB en un horizonte temporal de 12 meses. Las medidas de eficacia fueron la curación y la reducción de la amputación. Los costes se estimaron en reales (\$). El modelo elegido fue el árbol de decisión y se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariante mediante el Diagrama Tornado y un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulación Monte Carlo, con los siguientes supuestos: Las pacientes no serán sometidas a otros tratamientos adyuvantes, las probabilidades de acceso a los tratamientos serán idénticas y no se considerarán cambios en el tratamiento. El análisis coste-efectividad (ACE) mostró que la TOHB tiene una mayor efectividad asociada a un mayor coste en el tratamiento del pie diabético. Al considerar los costes y la efectividad medios observados en el modelo, se obtuvo un coste incremental de 12.408,80 y una efectividad incremental de 0,11. El análisis de sensibilidad probabilístico multivariante (Monte Carlo) mostró que, tras 10.000 cambios en las variables, el vendaje convencional era la mejor terapia de elección hasta el umbral de disposición a pagar de 40.000 reales. Las variables que tuvieron mayor impacto en el modelo fueron el coste del TOHB y su frecuencia de uso, que podrían modificar la razón coste-efectividad incremental. El TOHB es una alternativa coadyuvante eficaz para el tratamiento del pie diabético en comparación con los apósitos convencionales, pero no resultó ser coste-efectivo. Una mayor inversión gubernamental en acciones que promuevan la prevención de enfermedades crónicas como la Diabetes Mellitus (DM), la reducción de sus impactos o complicaciones redundaría en una mejor calidad de vida para el usuario y en términos de costes.

Palabras clave: Enfermería. Evaluación de tecnologías sanitarias. Evaluación económica sanitaria. Diabetes mellitus.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Indicações reconhecidas da OHB.....	32
Quadro 2 – Indicações de uso da OHB pela SBMH.....	33
Quadro 3 – Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	45
Quadro 4 – Variáveis clínicas do modelo de custo-efetividade.....	48
Quadro 5 – Estimativa de Custos	49
Quadro 6 – Análise de custo-efetividade da OHB comparada ao curativo convencional.....	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Câmara monoplace (um paciente por sessão)	31
Figura 2 – Câmara multiplace (vários pacientes por sessão)	32
Figura 3 – Custo de oportunidade e Limiar de custo-efetividade.....	41
Figura 4 – Fluxo de incorporação de tecnologias no Brasil.....	41
Figura 5 – Plano de custo-efetividade.....	43
Figura 6 – Árvore de decisão.....	51
Figura 7 – Custo-efetividade da OHB versus curativo convencional.....	52
Figura 8 – Custo-efetividade da OHB versus curativo convencional.....	52
Figura 9 – Diagrama de tornado – análise de sensibilidade determinística.....	54
Figura 10 – Curva de aceitabilidade.....	55

LISTA DE SIGLAS

ACE	Análise de Custo Efetividade
AMB	Associação Médica Brasileira
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	Atenção Primária à Saúde
ATA	Atmosfera Absoluta
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior
CFM	Conselho Federal de Medicina
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DAP	Doença Arterial Periférica
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
DGITIS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
ECHM	Comitê Europeu de Medicina Hiperbárica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	International Diabetes Federation
MBE	Medicina Baseada em Evidências
MS	Ministério da Saúde
NATS	Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
NHS	National Health Service
NICE	National Institute For Health And Clinical Excellence
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OHB	Oxigenoterapia Hiperbárica
PIB	Produto Interno Bruto
PNCTIS	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
QALY	Anos de Vida Ajustados a Qualidade
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental

SBMH Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica

SIGTAP Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS)

SUS Sistema Único de Saúde

TABNET Tabulador Genérico de Domínio Público

UPD Úlcera do Pé Diabético

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	TESE	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	ÚLCERAS DO PÉ DIABÉTICO (UPD)	18
2.1.1	Pé diabético e amputação	20
2.2	OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA (OHB)	29
2.2.1	Indicações Para Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB)	32
2.2.2	Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB) como tratamento adjuvante	34
2.2.3	Efeitos adversos e contraindicações da Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB)	36
2.2.4	Terapia tópica – curativo	37
2.3	AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE	38
3	METODOLOGIA	45
3.1	DESENHO DO ESTUDO	45
3.1.1	População	46
3.1.2	Intervenção e comparadores	46
3.1.3	Desfechos – medidas de efetividade	46
3.1.4	Modelo escolhido	46
3.1.5	Horizonte temporal	47
3.1.6	Taxa de desconto	47
3.1.7	Efeitos	47
3.1.8	Perspectiva	48
3.1.9	Limiar de disposição a pagar	48
3.1.10	Estimativa de Custos	48
3.2	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	49
3.2.1	Pressupostos do modelo	50
3.3	QUESTÕES ÉTICAS	50
4	RESULTADOS	51
5	DISCUSSÃO	56
	CONCLUSÃO	64
	REFERÊNCIAS	67
	APÊNDICES	78
	APÊNDICE A – <i>CHEERS 2022 – Checklist</i>	78

1 INTRODUÇÃO

O Brasil tem vivenciado um processo de mudança do perfil de adoecimento e morte da população com diminuição da mortalidade por doenças transmissíveis, influenciado por uma série de fatores, incluindo questões socioeconômicas, acesso aos serviços de saúde, estilo de vida e epidemiologia das doenças, impactando positivamente no aumento da expectativa de vida. Em contraponto, observa-se uma tendência ao aumento das doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes, doenças cardiovasculares, câncer, depressão, doenças respiratórias, entre outras, constituindo-se um problema de saúde pública significativo (BRASIL, 2020).

A mortalidade proporcional por doença crônica não transmissível (DCNT) no Brasil, no ano de 2010, correspondeu a 73% (852 mil mortes). Em 2017, houve um acréscimo, e este valor passou para 76% (1,03 milhão de óbitos), considerando o período total decorrente de viver com a doença, as DCNT representaram, em 2017, cerca de 85% do total de anos vividos com incapacidade (GBD, 2017).

As DCNT representam uma grande carga econômica para o Sistema Único de Saúde (SUS), apresentam custos diretos crescentes e estão entre as principais causas de internações hospitalares. Os custos totais de algumas doenças como hipertensão, diabetes e obesidade no SUS alcançaram 3,45 bilhões de reais (R\$) em 2018, ou seja, mais de 890 milhões de dólares (US\$), desses custos, 30% foram referentes ao tratamento do diabetes (NILSON *et al.* 2018). Para a pessoa acometida por uma DCNT, os custos do tratamento oneram o orçamento familiar em função dos custos agregados da doença. Uma análise do Banco Econômico Mundial (2008) estimou que países, como Brasil, China, Índia e Rússia perdem, anualmente, mais de 20 milhões de anos produtivos de vida em razão das DCNT.

Dentre as doenças crônicas, o Diabetes *Mellitus* (DM) afeta pelo menos 537 milhões de pessoas em todo o mundo, projeta-se que esse número deva chegar a 643 milhões em 2030 e a 783 milhões até o ano de 2045. Dois terços de todos os casos de DM incidem em países de baixa e média renda, que têm apresentado dificuldades para enfrentar essa doença devido às limitações com infraestrutura, com acesso dos pacientes aos serviços de saúde, com equipe multidisciplinar capacitada e com questões de ordens financeiras, contribuindo para o difícil controle dessa epidemia (FERREIRA, 2020; IDF, 2021).

No Brasil, conforme dados do DataSUS de internações de pacientes que convivem com o diabetes foram extraídas as seguintes frequências e tempo total de internação, ressaltando a magnitude da doença:

Ano	Total de Internações	Total de dias de internação
2018	70.094	464.164
2019	73.134	472.338
2020	68.305	429.658
2021	67.427	430.635
2022	69.740	474.2008

Fonte: DataSUS (2023).

Destaca-se, entre as complicações do DM, a úlcera do pé diabético (UPD), que vem se tornando uma preocupação crescente no país, sendo a complicação mais onerosa e devastadora que afeta os pacientes diabéticos durante a vida. Há projeções de que, nos países em desenvolvimento, 25% dos pacientes com diabetes irão desenvolver pelo menos uma UPD durante a vida (BARROS *et al.* 2016; TOSCANO *et al.* 2018) (YAZDANPANAHI, NASIRI, ADARVISH, 2015).

Dentre as causas de desenvolvimento das úlceras, a neuropatia diabética é a de maior impacto, pois, juntamente com a doença vascular periférica, favorece o desenvolvimento do “pé diabético”, que é uma das complicações mais graves do DM. Ela é mutilante, recorrente e onerosa para o indivíduo e para o sistema de saúde, requer tratamento clínico e cirúrgico complexos e tem uma incidência elevada e de longo prazo (IWGDF, 2019; BRASIL, 2016).

Pode-se definir UPD como lesões nas camadas profundas da pele, com destruição dos tecidos moles e ósseo, associada a distúrbios neurológicos e doença vascular periférica. As UPD são de difícil tratamento, com um processo de cicatrização prolongado, interferem na qualidade de vida e colocam os pacientes em alto risco de hospitalização e amputação (YUQI ZHANG, 2021 IWGDF, 2019; SBACV, 2020).

A amputação de membros inferiores relacionada ao diabetes é descrita como um problema de saúde pública importante, mas evitável em todo o mundo. Apresenta efeitos econômicos, sociais e psicológicos sobre o paciente e a família, especialmente em países em desenvolvimento, onerando o orçamento dentro do sistema de saúde. Sabe-se que pacientes com UPD têm um risco de 85% de chance de sofrer uma amputação (IWGDF; SBD, 2020).

Nesse contexto, diversas modalidades e protocolos de tratamento para as UPD foram propostos até o momento, com foco principalmente no tratamento ambulatorial, porém não existe um tratamento padrão que garanta a rápida cicatrização e a não recorrência dessas lesões, pois as UPD ainda são extremamente difíceis de cicatrizar apesar dos avanços terapêuticos (WEAVER, 2014, GRANT *et al.* 2017).

Assim, alguns autores apontam a oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como uma alternativa de tratamento adjuvante, é relativamente nova no Brasil e ainda não disponibilizada aos usuários do SUS. Essa alternativa tem se mostrado promissora no tratamento da UPD. A OHB é um procedimento de atribuição médica, uma terapia em uso, regida pela resolução 1.457/95, do Conselho Federal de Medicina (CFM), que se caracteriza pela inalação de oxigênio puro em ambiente com pressão maior que a atmosférica (ABIDIA *et al.* 2003; KHANDELWAL *et al.* 2008; LÖNDAHL *et al.* 2010).

Entretanto, autores apontam a necessidade de maiores estudos e evidências científicas para que se chegue a uma clara indicação da OHB como uma tecnologia que deva ser incorporada ao tratamento das UPD (FEDORKO *et al.* 2016; HEALTH QUALITY ONTARIO, 2017; STOEKENBROEK *et al.* 2014).

Os gastos com saúde têm sido objeto de preocupação em quase todos os países, tanto nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil, com o investimento de uma parcela expressiva do seu Produto Interno Bruto (PIB) no setor. O financiamento dos sistemas de saúde tem sido debatido principalmente devido ao aumento constante das despesas relacionadas ao envelhecimento da população, às mudanças nos padrões de doenças, à prevalência de doenças crônicas e ao custo de incorporações de novas tecnologias no setor, fazendo com que o foco esteja voltado principalmente para eficiência, efetividade e equidade nos gastos. É importante destacar que o financiamento público da saúde é uma questão complexa, dinâmica e dependente de fatores econômicos, políticos e sociais do país (SILVEIRA; GAIGER, 2021) (MIRANDA GMD, *et al.* 2017).

A incorporação e a exclusão de tecnologias em saúde no SUS permanecem sendo desafiadoras, o objetivo é garantir que os recursos sejam alocados de forma eficiente e que os tratamentos e as tecnologias oferecidos sejam baseados em evidências científicas, seguros e eficazes. Pode-se definir as tecnologias em saúde como intervenções aplicadas para promoção de saúde e para prevenção de doenças, para tratamento e para reabilitação do indivíduo, as quais incluem medicamentos e imunobiológicos, equipamentos médico-hospitalares, procedimentos técnicos e programas e protocolos assistenciais (CAETANO R, *et al.* 2016; BRASIL, 2014).

As tecnologias em saúde estão frequentemente em expansão, ofertando novos recursos tecnológicos, que propiciam ações mais precisas e eficazes na assistência à saúde da população, são possibilidades extremamente promissoras inegavelmente; mas, frente à preocupação de todos os gestores com os custos crescentes na saúde, torna-se fundamental aperfeiçoar as formas de estabelecer prioridades para a alocação de recursos e melhorar a qualidade da atenção (CAETANO R, *et al.* 2016; BRASIL, 2014).

Diante desse cenário, percebe-se a necessidade de metodologias efetivas que apoiem os gestores na decisão sobre incorporação de tecnologias, que seja avaliada a sua real efetividade e segurança, o seu impacto econômico e principalmente que seja voltada para as reais necessidades da população. Nesse sentido, a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) com os estudos de custo ou efeitos econômicos podem auxiliar profissionais da saúde e gestores na decisão quanto ao uso racional de tecnologias em saúde (SILVA, *et al.* 2016; BRASIL, 2014; VIANNA, 2010).

Sob esse olhar, torna-se necessária a realização de estudos que avaliem a relação de custo-efetividade do tratamento hiperbárico em UPD, destacando a carência desses estudos no Brasil, na área da enfermagem. Dessa forma, pretende-se responder à seguinte questão de pesquisa: **A OHB como adjuvante no tratamento da UPD apresenta melhor custo-efetividade do que o tratamento com curativo convencional isolado?**

Assim, este estudo tem por objetivo: **Avaliar o custo-efetividade da OHB como adjuvante no tratamento da UPD comparada ao tratamento com curativo convencional isolado na perspectiva do sistema público de saúde.**

1.1 TESE

A OHB como adjuvante no tratamento da UPD apresenta melhor custo-efetividade do que o tratamento com curativo convencional isolado e favorece o processo de cicatrização.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Esta revisão abordará os seguintes tópicos: Úlcera do Pé Diabético (UPD), Pé Diabético e Amputação, Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB), Avaliações Econômicas em Saúde.

2.1 ÚLCERAS DO PÉ DIABÉTICO (UPD)

O DM é um distúrbio metabólico caracterizado principalmente pela presença de hiperglicemia persistente devido a uma deficiência na produção de insulina ou a uma resistência à insulina (SBD, 2020). Conforme a *International Diabetes Federation (IDF)* (2021), estima-se que 537 milhões de adultos, com idades entre 20 e 79 anos, vivem atualmente com diabetes, isso representa 10,5% da população mundial nessa faixa etária. O Brasil ocupa o sexto lugar no ranking dos países em número de adultos (20 a 79 anos) que vivem com diabetes, perfazendo um total de 15.7 milhões em 2021. Projeta-se que, em 2045, será atingido o número de 23.2 milhões. Mesmo com números elevados de pessoas diagnosticadas com DM, o Brasil ocupa o oitavo lugar no ranking dos países com o maior número de pessoas com diabetes não diagnosticada, estima-se assim um acréscimo de cinco milhões de pessoas sem diagnóstico.

As complicações crônicas do diabetes são divididas em microvasculares e macrovasculares, sendo as mais prevalentes: retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica (DAP). A neuropatia periférica contribui para a perda da sensibilidade, favorece o desenvolvimento das úlceras plantares e a destruição osteoarticular. A insensibilidade associada à limitação de mobilidade articular e deformidades resulta em alterações biomecânicas, acarretando maior vulnerabilidade a traumas e maior risco de desenvolver úlceras. Dentre as complicações, as úlceras dos pés (também conhecidas como pé diabético) são as mais graves e de maior impacto socioeconômico, constituem um problema de saúde pública e são as principais causas de internação, amputação e mortalidade em pacientes com diabetes, afetando significativamente a expectativa e a qualidade de vida dos indivíduos (SBD, 2020; MATTOS *et al.* 2022).

O pé diabético pode ser definido como uma síndrome caracterizada por infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos moles, associadas a alterações neurológicas e DAP nos membros inferiores (FERREIRA, 2020; SBD, 2020). Os profissionais precisam estar atentos para, nas consultas de rotina, incluir a inspeção dos pés do paciente diabético, buscando

possíveis alterações anatômicas, estado de hidratação, coloração, temperatura e alterações de sensibilidade. As úlceras no pé do paciente diabético podem ocorrer por causas neuropáticas, vasculares (isquêmicas) ou mistas. Conforme a classificação de risco, os cuidados ao paciente com pé diabético devem incluir acompanhamento anual quando não há perda de sensibilidade protetora dos pés e DAP (categoria de risco zero) ou a cada dois meses no caso de história de úlcera ou amputação (categoria de risco três) (BRASIL, 2016).

As UPD são complicações frequentes nos pacientes diabéticos que estão em uma fase tardia da doença. Em países em desenvolvimento, a infecção é a principal complicação das UPD que resulta em amputações. Os fatores que podem influenciar o desfecho das úlceras nos pés como cura ou amputação são: características clínicas do paciente e da úlcera (neuropática, neuroisquêmica ou isquêmica) conforme história e exame clínico, organização do sistema de saúde e disponibilidade de recursos, rede de apoio ao paciente e atitudes dos pacientes e de sua família (SBD, 2020; SCHAPER; APELQVIST; BAKKER, 2012).

O tratamento da UPD consiste essencialmente em cuidados locais com a ferida como desbridamento, alívio da pressão sobre o pé e realização de curativos na ferida. O principal objetivo da terapia tópica é manter o leito da úlcera limpo, úmido e coberto, criando um microambiente local adequado, favorecendo o processo de cicatrização. Entretanto, a melhora das condições clínicas do paciente é fundamental para facilitar a cicatrização do pé diabético por meio de adequado controle glicêmico, suporte nutricional, interrupção do tabagismo e melhora na perfusão da extremidade (SBACV, 2020; BRASIL, 2016; FERREIRA, 2020; SCHAPER *et al.* 2020).

A infecção do pé diabético necessita de atenção especial pois é considerada a complicação mais frequente que requer hospitalização. A osteomielite pode acometer 20% das úlceras diabéticas e é o evento mais comum que leva à amputação de membros inferiores. É fundamental diagnóstico precoce, isolamento da bactéria e instituição da melhor terapia antimicrobiana, bem como adequada intervenção cirúrgica quando necessária (DINIZ *et al.* 2019).

Estima-se que os gastos relacionados ao tratamento do diabetes e suas complicações no Brasil seja de 42,9 bilhões de dólares em adultos na faixa etária entre 20 e 79 anos, ocupando o terceiro lugar entre os países que têm os maiores gastos com a doença (IDF, 2021).

O diabetes, como DCNT, traz uma importante carga financeira para os indivíduos e suas famílias, quando ele carece de medicamentos, insumos e mudança no hábito alimentar, essenciais para o sucesso do tratamento. Além dos custos econômicos, soma-se o custo social

da doença; o indivíduo tem muitas vezes alterações na sua produtividade, na sua condição de trabalho e requer maiores cuidados familiares quando advêm as complicações crônicas da doença, como insuficiência renal, cegueira, problemas cardíacos e pé diabético, tornando-se a quarta causa de incapacitação. Os custos indiretos da doença com absenteísmo e aposentadoria precoce somam aproximadamente 5,07 bilhões de dólares. Assim, é vital pensar na otimização de gastos públicos com a saúde, sem, no entanto, deixar de ofertar o melhor tratamento (IDF, 2021; BRASIL, 2020; SBD,2019).

2.1.1 Pé diabético e amputação

A amputação de membros inferiores é considerada uma das complicações mais preocupantes do diabetes, podendo afetar muitos aspectos da vida familiar e profissional dos indivíduos diabéticos. Para muitos pacientes, a amputação está relacionada à perda de mobilidade e à perda de qualidade de vida. O custo financeiro das amputações repercute nos pacientes e em suas famílias e representa também ônus para o sistema de saúde. Nesse sentido, a redução dos índices de amputações relacionadas ao diabetes é uma questão mundial, que precisa urgentemente de ações em saúde efetivas, com abordagem multidisciplinar, atenuando a carga da doença do pé diabético (SCHAPER; APELQVIST; BAKKER, 2012; WUKICH RASPOVIC; SUDER, 2018).

Neste capítulo, apresentam-se os principais resultados encontrados de uma revisão integrativa, realizada em março de 2022, com 25 artigos analisados. De modo geral, os artigos avaliaram a magnitude e o impacto das úlceras do pé diabético de pacientes internados em hospitais de diversos países, entre eles estão Brasil, México, Cuba, Estados Unidos (EUA), Inglaterra, Austrália, China, Egito, Malásia, Tailândia, Tanzânia, França e Paraguai.

A idade média dos participantes nos estudos foi de 62,5 anos, prevalecendo o sexo masculino. Pode-se inferir que essa prevalência do sexo masculino nas complicações do diabetes esteja relacionada ao fato de que as mulheres procuram mais precocemente os serviços de saúde, tendo mais atenção preventiva, evitando assim as complicações (IBGE, 2019).

Os estudos evidenciaram diferentes taxas de amputação nos diversos serviços de saúde analisados, os autores presumem que essas diferenças estejam relacionadas à severidade da lesão no momento da internação, ao atraso no encaminhamento do paciente para um centro especializado e ao tratamento inadequado dispensado.

Ainda não existe consenso sobre um único tratamento, que seja eficaz para a cicatrização das úlceras do pé diabético, mas o foco do tratamento desses pacientes está na cura completa da lesão e na prevenção de recorrências (DE ALMEIDA MENDES; BARBACENA MOTTA, 2018).

Os estudos apoiam a formação de uma equipe multidisciplinar para o atendimento precoce dos indivíduos com pé diabético. A rápida identificação de lesões de risco e o tratamento efetivo podem prevenir amputações, melhorar a qualidade de vida e, principalmente, salvar vidas dessa população.

Estudo de Skrepnek; Mills; Armstrong, (2015) identificou um total de 625,2 milhões de pacientes atendidos nos serviços de emergência dos EUA no período de 2006 a 2010, avaliando as complicações das úlceras do pé diabético, dos quais 8,7% envolviam qualquer diagnóstico de diabetes (n = 54.240.481). As complicações do pé diabético somaram 1.019.861 casos, compreendendo 1,9% do total de 54,2 milhões de casos de diabetes. Verificou-se que a grande parte dos pacientes que apresentavam UPD foi internada (81,2%, n = 702.692), abrangendo 52,0% de todos os casos de internação (n = 1.350.400). Foram realizadas cerca de 34.708 amputações maiores (acima do tornozelo), além de 75.932 amputações menores (abaixo do tornozelo).

Por outro lado, uma coorte retrospectiva realizada para determinar as tendências nacionais em infecção de UPD entre adultos hospitalizados também nos EUA ao longo de 15 anos, entre os anos de 1996 e 2010, evidenciou um decréscimo nas taxas de amputações de membros inferiores em pacientes com úlceras diabéticas. A proporção de pacientes com amputação diminuiu de 33,2%, em 1996, para 17,1%, em 2010. O estudo apontou que a doença vascular periférica e a neuropatia periférica foram os principais fatores de risco para desenvolvimento de úlceras diabéticas (DUHON *et al.*; 2016).

Nesse estudo em específico, destaca-se que essas diminuições observadas nas taxas de amputação são provavelmente uma combinação de esforços para reduzir as complicações do diabetes, impulsionada principalmente por um aumento no diagnóstico precoce do diabetes, juntamente com as mudanças nos critérios de diagnóstico. Dessa forma, essas ações podem ter permitido um aumento nas medidas preventivas, limitando a progressão de infecções nas úlceras diabéticas e conseqüentemente as amputações. Investir em ações preventivas pode ser uma estratégia para a melhoria dos problemas de saúde e qualidade de vida da população (DUHON *et al.* 2016).

A amputação diabética tornou-se um problema clínico comum nos hospitais e serviços de emergência. Em estudo realizado no hospital da Universidade de Zhejiang (China),

analisaram-se as características clínicas e o seguimento da doença em todos os pacientes diabéticos que sofreram amputação. Um total de 805 pacientes foram incluídos, entre esses, 36/805 eram pacientes com pé diabético, e a prevalência das amputações devido ao pé diabético foi de 4,47%. O diabetes é uma doença crônica que requer tratamento a longo prazo e envolve um pesado ônus social e econômico, repercutindo sobre o sistema de saúde e sobre a população (LI *et al.* 2012).

Um outro estudo chinês incluiu um total de 308 pacientes amputados; desses, 174/308 (56,5%) eram pacientes que apresentavam UPD. As amputações maiores corresponderam a 77/174 (44,3%) pacientes, e as amputações menores foram de 97/174 (55,7%) pacientes. Concluiu-se que o correto e precoce tratamento ao paciente com UPD é fundamental para a preservação de membros (WANG *et al.* 2014).

Em uma população de 145 pacientes internados em um hospital de Cuba, pode-se analisar a taxa de amputações maiores de membros inferiores secundárias ao pé diabético, sendo um total de 68/145 (47%) pacientes, que sofreram algum tipo de amputação. O pé diabético foi a causa de 38/68 (56%) amputações mutilantes com limitação para deambulação (GARCIA *et al.* 2017).

Ainda em outro estudo com a população cubana oriunda do ambulatório de angiologia de um hospital, a infecção do pé diabético esteve presente em 147/205 (71,7%) dos pacientes, e o percentual de pacientes amputados por essa causa foi alto, 102/205 (49,8%). Quanto ao nível da amputação, foram realizadas 55/102 (53,9%) amputações menores, mas o percentual de pacientes submetidos à amputação supracondilar foi alto, 42/102 (41,2%) (MENA BOUZA; MENDOZA FONSECA, 2018).

Em estudo de Santos *et al.* (2015), a presença de infecção foi uma variável que tem a probabilidade de aumentar em até três vezes a chance de que pacientes com essa condição evoluam para uma amputação. Esse estudo brasileiro apontou as dificuldades encontradas pelos pacientes relacionadas à educação em saúde, ao acesso aos serviços de saúde e ao acompanhamento de forma preventiva na atenção básica (AB), o que poderia contribuir para a preservação de membros.

Em outro estudo brasileiro, evidenciou-se uma probabilidade ainda maior para amputação, uma vez que pacientes com úlceras infectadas aumentam a chance de amputação cerca de 11 vezes (DINIZ *et al.* 2019).

Estudo com a população tailandesa evidenciou que as infecções do pé diabético foram as principais causas de internação hospitalar (88,6%), ocasionando 16 (4,6%) amputações maiores e 78 (22,3%) amputações menores, com base nos dados de acompanhamento

disponíveis de 343 internações de 290 pacientes no período de 2010 a 2014. Quando comparados esses dados com dados publicados anteriormente de 2009 a 2013, a taxa de amputação maior aumentou ligeiramente de 4,2 para 4,6%, e a taxa de amputação menor aumentou de 18,7 para 22,3%. A taxa global de cura completa diminuiu significativamente de 82,1 para 73,5% (THEWJITCHAROEN *et al.* 2020).

Em estudo de Bekele; Chelkeba (2020), destaca-se que as UPD evoluíram rapidamente para amputações quando os pacientes não receberam antibioticoterapia adequada e já possuíam grau avançado de úlceras nos pés. Pode-se identificar uma taxa de amputação de 35/115 (30,43%) pacientes, que foram submetidos a amputações de membros inferiores internados no hospital de referência da Etiópia.

Para Chalya *et al.* (2012), a indicação mais comum para amputação maior foi por complicações do pé diabético em 68/162 (42%), seguida de trauma em 38,4% e doença vascular em 8,6%, respectivamente. A amputação abaixo do joelho foi o procedimento mais realizado em 46,3%. O tempo médio de internação foi de 22,4 dias, dados de estudo realizado na Tanzânia, que incluiu um total de 162 pacientes.

Estudo de Rodrigues; Vangaveti; Malabu (2016) mostrou que a amputação de membros inferiores foi identificada como um desfecho comum e de alta prevalência na população estudada, ocorrendo em 44/129 (34,1%) pacientes com úlceras de membros inferiores, em tratamento em uma clínica especializada na Austrália. Outro estudo australiano aponta taxas de amputações maiores e menores quando analisados dados de 338 pacientes; desses, 21/338 (6,2%) tiveram amputações maiores, e 148/338 (44%) submeteram-se a amputações menores (ROSI *et al.* 2021).

Em estudo realizado na França com um total de 336 pacientes com UPD, a taxa de amputações maiores foi de 10%, e de amputações menores, de 19% (HA VAN *et al.* 2020).

Na Tanzânia, estudo transversal realizado incluiu 60 pacientes com UPD, mais da metade (31/60; 51,67%) dos pacientes foram amputados; desses, 17/60 (71%) sofreram amputação maior de membro (SHABHAY *et al.* 2021).

A prevalência de amputação não traumática foi de 4,4% em pacientes com UPD em estudo realizado no Egito. A amostra foi de dois mil indivíduos (ASSAAD-KHALIL *et al.* 2015).

Cisneros-González *et al.* (2016) descrevem as taxas de amputação de membros inferiores em indivíduos com DM, observaram 2.334.340 e 3.416.643 pacientes com DM durante 2004 a 2013, respectivamente. As taxas de amputações maiores foram de 100,9 e 111,1 por 100 mil indivíduos com DM, enquanto as taxas de amputações menores foram de

168,8 e 162,5 por 100 mil indivíduos com DM, respectivamente. Constatou-se o aumento nas taxas de amputações maiores, sendo essas taxas muito altas quando comparadas com as taxas de países desenvolvidos conforme o relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), na Europa, por exemplo, quando comparadas com as taxas apresentadas por esses países: Espanha 26,5/ 100 mil; Dinamarca 20,9/ 100 mil; e Suécia 12,1/ 100 mil indivíduos.

Estudo realizado em um hospital do Paraguai, foram incluídos 138 doentes com diagnóstico de pé diabético. Identificaram-se 69 pacientes (51%) que sofreram amputações, sendo a amputação maior a supracondiliana com 46,2%, e a amputação menor com aproximadamente 54%. Lesões em estágios avançados apresentando comprometimento ósseo e infecção foram observadas em 45,6% dos participantes (MACHAIN *et al.* 2021).

Holman; Young; Jeffcoate (2012), em seu estudo realizado na Inglaterra, identificaram todas as amputações de membros inferiores realizadas em adultos durante internações em todos os hospitais do *National Health Service (NHS)* entre primeiro de abril de 2007 e 31 de março de 2010. Ocorreram 34.109 amputações de membros inferiores; desses, 16.693 (48,9%) eram em pessoas diagnosticadas como diabéticas, resultando uma taxa de incidência de diabetes de 2,51 por mil pessoas-ano em comparação com 0,11 por mil pessoas-ano em pessoas sem diabetes. Houve 10.216 amputações menores e 6.477 amputações maiores em pessoas com diabetes, o que equivale a 1,57 e 0,99 por mil pessoas-ano, respectivamente.

Dados do sistema nacional de saúde na Inglaterra mostram que cerca de 7 mil amputações de membros inferiores são realizadas por ano em pessoas com diabetes. A probabilidade de um indivíduo diabético sofrer uma amputação de membro inferior é em torno de 23 vezes maior quando comparado com a população sem diabetes (KEER *et al.* 2017).

O estudo de Diniz *et al.* (2019), realizado na Paraíba, Brasil, incluiu 212 pessoas com UPD, constatando que, dentre essas, 44 (20,7%) já foram submetidas à amputação não traumática de algum segmento dos membros inferiores e que o maior tempo de doença aumenta em 7,5 vezes as chances de amputações.

Foram inscritos 21.756 pacientes romenos com diabetes autorrelatado; desses, 3.088 (14,6%) informaram história de úlceras nos pés, e 750 (3,5%) relataram ter sofrido algum tipo de amputação. A frequência foi significativamente maior entre os pacientes diagnosticados com neuropatia em comparação com aqueles que não relataram neuropatia.

Um importante achado na análise foi a frequência de úlceras nos pés e as amputações na população mais jovem de 20 a 59 anos. Nessas faixas etárias, a frequência de úlceras nos

pés e amputações foi de 6,62% entre 20 e 29 anos, aumentando proporcionalmente com a idade, chegando a 12,27% naqueles com 50 a 59 anos, ocasionando mais custos diretos e indiretos (BONDOR *et al.* 2016).

Em uma coorte de 1.729 pacientes, que estavam em tratamento em hospital universitário, na Malásia, com UPD, acabaram evoluindo para algum tipo de amputação. Observou-se que 513/1.729 (30%) pacientes sofreram amputações menores, e 108/1.729 (6,3%) pacientes foram submetidos a amputações maiores (LO *et al.* 2021).

Outro estudo transversal realizado em hospital geral em Goiânia, Brasil, incluiu 42 participantes hospitalizados por pé diabético; desses, 26 sofreram amputação (61,9%). Foram realizadas 27 amputações nos 26 pacientes cirúrgicos, sendo 15 maiores (55,6%) e 12 menores (44,4%). O tempo de hospitalização dos pacientes que amputaram variou de sete a 157 dias, com média de 41,7 dias; dez pessoas (38,5%) receberam cuidados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), com permanência média de 22,8 dias. Observou-se que houve associação estatística significativa, quanto maior a gravidade da lesão, maior a frequência de amputação. A taxa de mortalidade foi de 23,1%, todos com quadro séptico (OLIVEIRA *et al.* 2016).

O pé diabético é uma complicação com maior taxa de amputações maiores e menores, ocasionando muitas vezes a incapacidade total para os pacientes. Assegura-se que o tratamento apropriado para o paciente diabético crônico com o adequado controle de fatores de risco é a única forma de reduzir a taxa de amputações (GARCIA *et al.* 2017).

Destaca-se que alguns pacientes apresentam complicações clínicas durante a internação hospitalar para realizar a amputação, dentre elas: broncopneumonia, anemia aguda, sepses, insuficiência respiratória e insuficiência renal aguda, ocasionando prolongamento da internação, causando impacto direto nas atividades rotineiras dos pacientes e interferindo na sua qualidade de vida (GARCIA *et al.* 2018; OLIVEIRA *et al.* 2016) (RODRIGUES; VANGAVETI; MALABU, 2016; (MACHAIN *et al.* 2021).

A atual análise mostra uma realidade preocupante quanto à taxa de cura e aos índices de amputações, tornando-se fundamental e urgente uma abordagem multidisciplinar em centros de referência para a prevenção e o tratamento precoce das complicações do diabetes. Ainda, destaca-se a dificuldade que os pacientes se deparam ao buscar atendimento de saúde, não encontrando uma linha de cuidado bem delimitada e organizada para que consigam chegar ao atendimento precocemente. O investimento em educação em saúde e em comunicação efetiva entre atenção primária e terciária poderia minimizar as complicações

dessa doença complexa (THEWJITCHAROEN *et al.* 2020; ATOSONA; LARBIE, 2019; HOLMAN; YOUNG; JEFFCOATE, 2012; YUSOF *et al.* 2015; LO *et al.* 2021).

O consenso internacional sobre o pé diabético, recomendação e diretrizes práticas apontam que o sucesso para a prevenção e tratamento do pé diabético está diretamente relacionado a uma equipe organizada, entendendo-se como uma equipe que utiliza sistemas e diretrizes para educação, triagem, redução de risco, tratamento e avaliação de resultados e que atua de forma holística e multidisciplinar, em que o indivíduo está no centro dos cuidados (IWGDF, 2019).

Nesse sentido, o tratamento do pé diabético é desafiador e precisa de uma equipe capacitada nos cuidados prestados. É fundamental a educação em saúde para o paciente e sua família, incentivando ao autocuidado e à precoce identificação de úlceras nos pés, além dos cuidados diários com atenção especial aos pacientes que já desenvolveram algum tipo de úlcera, a fim de que o tratamento não se resuma somente na amputação, mas que permita aos pacientes chegarem a tempo nos serviços e terem seus membros inferiores preservados (DINIZ *et al.* 2019; LIN *et al.* 2021; CHALYA *et al.* 2012; WANG *et al.* 2014; CISNEROS-GONZÁLEZ *et al.* 2016); BEKELE; CHELKEBA, 2020; HA VAN *et al.* 2020; ROSI *et al.* 2021; DE ALMEIDA MENDES; BARBACENA MOTTA, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE CIRURGIA VASCULAR, 2020; BONDOR *et al.* 2016; CARDOSO *et al.* 2019).

A busca por melhores serviços ambulatoriais para prestar atendimento especializado e precoce ao paciente com UPD precisa ser foco dos gestores em saúde, pois apresenta potencial de reduzir os custos do atendimento de emergência e de melhorar os resultados para essa condição frequentemente silenciosa e com graves consequências, muitas vezes irreversíveis, ocasionando o aumento da morbidade e da mortalidade. Observam-se altas taxas de mortalidade após o desenvolvimento de úlceras e a amputação do pé diabético, com até 70% dos indivíduos diabéticos evoluindo para óbito dentro de cinco anos após a amputação, e em torno de 50% dos indivíduos morrendo dentro de cinco anos após o surgimento de uma UPD (SKREPNEK; MILLS; ARMSTRONG, 2015; NICE, 2015).

Há evidências indicando que atrasos no acesso a cuidados especializados estão relacionados com aumento da gravidade da úlcera, aumento do risco de amputação e custos mais elevados ao sistema de saúde e ao indivíduo (KERR *et al.* 2019).

Conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2019), quanto aos locais que os pacientes buscam atendimento de saúde, observou-se que a Unidade Básica de Saúde (UBS) foi o local mais procurado com 49,6%. No entanto, ainda é um

percentual baixo de cobertura, pois os demais pacientes (50,4%) não têm acesso aos serviços de AB e procuram atendimentos em consultórios particulares ou clínicas privadas, policlínica, Unidade de Pronto Atendimento (UPA), emergência de hospital e farmácia.

Machain *et al.* (2021), em seu estudo, inferiram que o paciente com úlcera nos pés procura tardiamente os serviços de saúde, quando já houve graves comprometimentos dos seus pés. Isso pode estar relacionado muitas vezes ao baixo poder aquisitivo, à baixa escolaridade e à dificuldade de chegar aos serviços de saúde.

O atraso no encaminhamento de pacientes com UPD para centros de referência pode estar associado a um pior prognóstico, seja para uma amputação ou mesmo mortalidade principalmente em pacientes com comorbidades associadas. É o que evidenciou o estudo retrospectivo realizado na China, com 678 pacientes, em que foi analisado o tempo de encaminhamento dos pacientes com infecção do pé diabético a um serviço de referência (LIN *et al.* 2021). Os pacientes foram divididos em grupos por tempo que levaram para serem referenciados aos serviços especializados e foram comparadas suas características clínicas e com o risco de amputação. No grupo de pacientes que tiveram o maior tempo para ser referenciado (>59 dias) ao serviço especializado, a taxa de amputações maiores de membros inferiores foi de 15,15%, e uma taxa de 6,6% de mortalidade intra-hospitalar foi encontrada. Quando comparados com o grupo que teve uma intervenção mais precoce (<9 dias), a taxa de amputação de membros inferiores desses pacientes foi de 8,14%, e a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 2,33% (LIN *et al.* 2021).

Em um estudo realizado no Brasil, uma coorte com 137 pacientes portadores de pé diabético incluídos corroboram com estes dados, onde 85 pacientes (62%) sofreram ao longo dos anos algum tipo de amputação. A análise multivariada mostrou-se significativa para o grupo que apresentou úlcera no pé em período superior a um mês, tendo a chance de três vezes mais de evoluir para amputação quando comparado com os pacientes que tiveram o diagnóstico mais precoce, tornando-se um fator de risco para amputação (SANTOS *et al.* 2015).

Estudo de Diniz *et al.* (2019) confirma que a demora em procurar por atendimento especializado ou de acesso a tempo nos serviços de saúde aumenta em 10,8 vezes o risco de amputação.

Esses dados confirmam que o diabetes continua sendo um fator de risco muito alto para a amputação. Na prática, pode-se observar que uma alta incidência de amputações pode refletir a carga de doença que o diabetes exerce na população, aliada às crenças e culturas tanto dos pacientes quanto dos profissionais, que muitas vezes levam ao atraso na busca de

serviços especializados. Um manejo eficaz poderia reduzir a incidência de neuropatia e de DAP, que são os fatores que mais predispõem à ulceração e, por sua vez, à amputação (HOLMAN; YOUNG; JEFFCOATE, 2012).

Pode-se dizer que o DM é considerado uma condição de saúde sensível à atenção primária, ou seja, ações efetivas oriundas desse nível de atenção podem diminuir a taxa de internação hospitalar. Taxas elevadas de internações devido a condições sensíveis à atenção primária em uma população denotam muitas vezes problemas de acesso ao sistema de saúde ou de sua efetividade (ALFRADIQUE *et al.* 2009).

Na perspectiva de custos, o pé diabético ocasiona frequentes internações e possui alta taxa de morbidade aos pacientes. Pode-se dizer que é uma das complicações mais onerosas do diabetes e resulta em um importante problema econômico e de saúde pública, principalmente, em países de baixa e média renda (TOSCANO *et al.* 2018). A UPD pode se tornar um problema contínuo para muitos indivíduos diabéticos. Conforme dados estatísticos, cerca de um quarto dos pacientes que conseguiram curar a lesão voltam a desenvolver novas úlceras em torno de três meses (KERR *et al.* 2019).

Estima-se que os custos médicos diretos anuais para o tratamento da doença do pé diabético, no Brasil, sejam de US\$27,7 milhões para internação e US\$333,5 milhões para atendimento ambulatorial, resultando em um ônus econômico total de US\$361 milhões em 2014 (TOSCANO *et al.* 2018). Destaca-se que esse estudo econômico foi realizado na perspectiva do SUS brasileiro, estimando apenas os custos diretos. Custos indiretos como diminuição ou perda de produtividade, despesas com órteses e próteses, gastos com assistência domiciliar e serviços sociais para pacientes amputados não foram incluídos nesse estudo. Assim, a carga econômica da doença pode ser ainda mais significativa no Brasil (TOSCANO *et al.* 2018).

Estudo de Lo *et al.* (2021) evidenciou o custo médio por paciente-ano para o tratamento da úlcera, sendo, aproximadamente, US\$3.368. Quando evoluiu para uma amputação menor, este custo foi de US\$10.468 e, quando foi necessária uma amputação maior, o valor chegou a US\$30.131.

Os pacientes diabéticos estão sujeitos a terem mais intercorrências e complicações clínicas do que os não diabéticos. Os custos para uma amputação de pé diabético não são significativamente diferentes daqueles para uma amputação comum. No entanto, precisa ser levado em conta que os pacientes diabéticos geralmente precisam buscar tratamento para o diabetes várias vezes como pacientes ambulatoriais ou internados. Assim, as complicações do pé diabético têm um custo expressivo nos serviços de emergência, sugerindo que essa

complicação do diabetes permanece corriqueira, complexa e onerosa (LI *et al.* 2012; WANG *et al.* 2014).

2.2 OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA (OHB)

A OHB é um dos métodos de tratamento para pacientes acometidos por patologias críticas de origem isquêmica, infecciosa, traumática e inflamatória, sendo uma opção terapêutica na cura de feridas de difícil cicatrização pelos métodos convencionais. Caracteriza-se por inalação de oxigênio puro (pelo menos 95%), na qual o indivíduo é submetido a uma pressão maior do que a atmosférica ao nível do mar, no interior de uma câmara hiperbárica, em pressões superiores a uma atmosfera absoluta (ATA). É um tratamento adjuvante, utilizado como apoio às terapias convencionais, atua como um acelerador do processo de cicatrização, melhorando os resultados, diminuindo o índice de sequelas, cirurgias, amputações, medicamentos e, conseqüentemente, o custo global do tratamento (SBMH, 2019; CFM, 1995).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o CFM regulamentam a aplicação de OHB. A ANVISA tem a incumbência de estabelecer as normas e regulamentos relacionados à segurança e à eficácia dos equipamentos e materiais utilizados na OHB. O CFM regulamenta a prática médica e a atuação dos profissionais de saúde que realizam a OHB (SBMH, 2019).

Conforme o Dicionário Histórico-Biográfico das Ciências da Saúde, no Brasil, a primeira câmara hiperbárica da América Latina foi implantada em 1932, no Hospital Gaffrée e Guinle, na cidade do Rio de Janeiro, pelo pesquisador Álvaro Ozorio de Almeida. Em 1937, ele descreveu a melhora clínica de pacientes com hanseníase submetidos à OHB.

No mundo, existem registros da aplicação de OHB desde 1662, quando o médico britânico Henshaw, em parceria com Boyle, conhecido cientista, químico e físico, desenvolveram estudos experimentais em animais, utilizando uma câmara pressurizada, na qual eles buscaram demonstrar os benefícios do ar comprimido e da OHB. Eles tiveram um papel importante na fase inicial dos conceitos relacionados à OHB, sua principal contribuição foi a lei sobre o comportamento dos gases, conhecida como a Lei de Boyle, que mais tarde veio a contribuir para o desenvolvimento do tratamento médico (ORTEGA *et al.* 2021).

Séculos depois, em 1872, Paul Bert, médico francês, discorre sobre a fisiologia da respiração e a pressão atmosférica, traz a base da fisiologia do ar pressurizado, bem como os efeitos neurotóxicos do O₂ no corpo humano. Paul Bert contribuiu significativamente para a

compreensão da fisiologia da respiração, na medicina de mergulho e na medicina hiperbárica, destacando suas principais descobertas: Lei de Henry-Bert: Paul Bert, juntamente com o químico britânico William Henry, descreveram a solubilidade de um gás em um líquido em relação à pressão do gás. Essa lei é fundamental para a compreensão da fisiologia da respiração e da doença descompressiva em mergulhadores. Henry Bert também fez contribuições importantes para a medicina hiperbárica e a medicina de mergulho, seus estudos e descobertas contribuíram para o entendimento dos efeitos da pressão atmosférica nas condições subaquáticas e os riscos associados ao mergulho profundo (ORTEGA *et al.* 2021).

Em estudo de Fischer (1969), foram documentadas as primeiras aplicações da OHB em lesões por pressão e úlceras na pele, descrevendo o princípio da OHB sistêmica, na qual a superação da hipóxia da ferida pode acelerar o processo de cicatrização e promover a epitelização.

Temos alguns marcos históricos da OHB no Brasil. No ano de 1983, foi fundada a Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica – SBMH; em 1995, foi regulamentada oficialmente a Medicina Hiperbárica pelo CFM em todo o território brasileiro pela resolução 1.457/95, esse método terapêutico envolveu também profissionais de enfermagem e outras áreas relacionadas. A OHB pode ser capaz de combater algumas condições adversas ao processo de cicatrização, abreviando o tempo de internação, o emprego de antibioticoterapia, o número de amputações, a redução de custos e melhorando as condições e a qualidade para os procedimentos cirúrgicos (ALCANTARA *et al.* 2010; SBMH, 2019).

No ano de 2002, foi normatizada as instalações dos Serviços de Medicina Hiperbárica por meio da RDC nº 50/2002, o que trouxe maior segurança para os pacientes e maior qualidade das unidades de medicina hiperbárica do país. Em 2010, a OHB foi incluída no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) com o pagamento obrigatório por convênios. Em 2016 e 2017, foi realizada uma tentativa de inclusão da OHB na tabela do SUS junto ao Ministério da Saúde (MS), entretanto a tecnologia ainda não foi incorporada ao SUS (SBMH, 2019).

As câmaras hiperbáricas são equipamentos resistentes à pressão, pressurizadas acima de uma atmosfera absoluta com oxigênio a 100%, existindo duas modalidades: as *monopaciente* ou *monoplance* (Figura 1) – disponível para um único paciente e as *multipaciente* ou *multiplance* (Figura 2) – pressurizada com ar comprimido e com capacidade para vários pacientes simultaneamente, em regra, compostas de uma câmara principal e uma antecâmara, a inalação do gás é realizada por máscaras ou capuzes. Baseada em literatura

técnica mundial, SBMH entende e recomenda que, para atingir o nível terapêutico, a pressão mínima deve ser de 0,8 atm (1,8 ATA) (SBMH, 2019; CFM, 1995).

Figura 1 – Câmara *monoplace* (um paciente por sessão)



Fonte: Disponível em: <<http://sbmh.com.br/medicina-hiperbarica/o-que-e/>>.

Figura 2 – Câmara *multiplace* (vários pacientes por sessão)



Fonte: Disponível em: <<http://sbmh.com.br/medicina-hiperbarica/o-que-e/>>.

Vale ressaltar que não se caracteriza como OHB a inalação de 100% de oxigênio em respiração espontânea ou por meio de respiradores mecânicos em pressão ambiente, nem a exposição de membros ao oxigênio por meio de bolsas ou tendas como tratamento tópico, mesmo estando pressurizadas (CFM, 1995).

Segundo Ortega *et al.* (2021), as principais bases terapêuticas da OHB são:

- A criação de um gradiente positivo aumentando a pressão parcial de oxigênio nos tecidos favorecendo a difusão para os tecidos hipóxicos;
- Ação antibacteriana e antimicrobiana proporcionando um ambiente rico em oxigênio, ajudando no controle de infecções principalmente por bactérias anaeróbicas;

- Contribuição para a redução do edema;
- Promoção da neovascularização, proliferação de fibroblastos, atividades osteoclásticas e osteoblásticas.

2.2.1 Indicações Para Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB)

Os tratamentos hiperbáricos descritos na literatura são administrados geralmente em pressões entre 1,8 e 3,0 ATA. A terapia com OHB é um tratamento indicado para muitas condições médicas, grande parte das patologias necessitam de sessões diárias durante várias semanas. Essas sessões devem ser prescritas e supervisionadas por equipe médica qualificada e com formação adequada, bem como a equipe que assiste o paciente (SBMH, 2019).

No Brasil, a resolução 1.457, do ano de 1995, do CFM, determinou as patologias quanto à indicação ao uso da OHB, são elas (Quadro 1):

Quadro 1 – Indicações reconhecidas da OHB

INDICAÇÕES RECONHECIDAS DA OHB – CFM, 1995	
Embolias gasosas;	Outras infecções necrotizantes de tecidos moles: celulites, <i>fasciitis</i> plantar e miosites;
Doença descompressiva;	Isquemias agudas traumáticas: lesão por esmagamento, síndrome compartimental, reimplantação de extremidades amputadas e outras;
Embolias traumáticas pelo ar;	Vasculites agudas de etiologia alérgica, medicamentosa ou por toxinas biológicas (aracnídeos, ofídios e insetos);
Envenenamento por monóxido de carbono ou inalação de fumaça;	Queimaduras;
Envenenamento por cianeto ou derivados cianídricos;	Lesões refratárias: úlceras de pele, lesões pé diabético, escaras de decúbito, úlcera por vasculites autoimunes, deiscências de suturas;
Gangrena gasosa, térmicas e elétricas;	Lesões por radiação: radiodermite, osteorradionecrose e lesões actínicas de mucosas;
Síndrome de Fournier;	Retalhos ou enxertos comprometidos ou de risco;
Osteomielites.	Anemia aguda, nos casos de impossibilidade de transfusão sanguínea.

Fonte: CFM (1995).

Em 2016, a SBMH, no VIII Fórum de Segurança, Qualidade e Ética, em consonância com as indicações da *Undersea and Hyperbaric Medical Society* e do *European Committee for Hyperbaric Medicine*, passaram a recomendar o uso da OHB nas seguintes situações clínicas (Quadro 2):

Quadro 2 – Indicações de uso da OHB pela SBMH

INDICAÇÕES DE USO DA OHB PELA SBMH – 2016		
1	Doença Descompressiva	
2	Embolia Traumática pelo Ar	
3	Embolia Gasosa	
4	Envenenamento por CO ou inalação de fumaça	
5	Envenenamento por Gás Cianídrico ou Sulfídrico	
6	Gangrena Gasosa	
7	Síndrome de Fournier	
8	Infecções	Celulites
9	Necrotizantes	<i>Fasciitis</i>
10	de Tecidos	Miosites
11	Moles	Infecção de sítio cirúrgico
12	Isquemias	Lesão por Esmagamento
13	Agudas	Síndrome Compartimental
14		Reimplante de Extremidades Amputadas
15	Vasculites Agudas	
16	Queimaduras Térmicas e Elétricas	
17	Oclusão da Artéria Central da Retina	
18	Perda Auditiva Neurosensorial Súbita Idiopática	
19	Abscesso Intracraniano	
20	Lesões	Úlceras Crônicas de pele
21	Refratárias	Pé Diabético
22		Lesão por Pressão
23		Úlceras por Vasculite
24		Deiscência de Sutura
25	Lesões	Osteorradionecrose (mandíbula)
26	relacionadas à	Osteorradionecrose (outros ossos que não mandíbula)

27	Radiação	Radionecrose de tecidos moles (cistites, proctites)
28		Lesões de tecidos moles radioinduzidas (outras que não cistites e proctites)
29		Lesão radioinduzida de Laringe
30		Lesão radioinduzida do Sistema Nervoso Central (SNC)
31		Cirurgia e Implante em tecidos irradiados (ação preventiva)
32		Prevenção da radionecrose mandibular (pós-extração dentária)
33	Osteomielite Refratária	
34	Necrose de Cabeça de Fêmur	
35	Cistite Intersticial	
36	Retalhos ou Enxertos Comprometidos ou de Risco	
37	Anemia Aguda	
38	Neuroblastoma Estágio IV	
39	Doença	Úlcera Falciforme
40	Falciforme	Crise Dolorosa Falciforme
41	Lesão Cerebral em Pacientes Seleccionados	Traumatismo Crânio Encefálico
42		Acidente Vascular Cerebral Crônico
43		Encefalopatia Anoxia
44	Pneumatose Cística Intestinal	

Fonte: (VIII Fórum de Segurança, Qualidade e Ética da SBMH), [s.d].

2.2.2 Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB) como tratamento adjuvante

O custo elevado do tratamento de úlceras de membros inferiores incluindo o pé diabético faz com que as intervenções para melhorar a cicatrização sejam apoiadas por evidências apropriadas de sua eficácia e de seu custo-benefício. Nesse sentido, o pé diabético refratário ao tratamento convencional carece de alternativas de tratamentos, e a OHB desponta como uma modalidade terapêutica complementar em centros especializados em tratamentos de lesões de pele. Foi observado que a OHB pode acelerar a cicatrização de feridas, o uso nessa área de tratamento é bastante extenso, compreendendo feridas infectadas, feridas

traumáticas, feridas induzidas por radiação, úlceras diabéticas e por insuficiência vascular (GAME *et al.* 2012; SCHAPER *et al.* 2020).

No contexto do pé diabético, a literatura tem mostrado a OHB como uma alternativa para o seu tratamento, estudos demonstram a utilização da OHB para tratamento adjuvante em úlcera venosa, lesão traumática e pé diabético. Os estudos corroboram que os pacientes com feridas crônicas, tratados com até 30 sessões de OHB, conseguiram a cicatrização ou a redução da ferida durante a hospitalização (ANDRADE; SANTOS, 2016; MATHIEU; MARRONI; KOT, 2017; MENEZES; CINTRA; FELIX, 2020).

Conforme o Protocolo de Indicações de OHB da SBMH (2019), nos casos de lesões de pé diabético refratárias, são necessárias de 30 a 60 sessões em 95% dos casos para a cicatrização da lesão. As sessões têm duração média de 90 a 120 minutos, com pressão variando de 2 a 3 ATA. As sessões podem ser realizadas de uma a três vezes por dia e, dependendo da fase do tratamento, poderá ser empregado o uso de sessões em dias alternados.

A decisão de utilizar a OHB no tratamento do pé diabético depende da avaliação individual do paciente e da gravidade da condição, mas, devido ainda aos resultados dos estudos não concluírem totalmente sobre seus reais benefícios, é prudente observar alguns critérios para sua recomendação em pacientes com úlceras do pé diabético. Esses critérios foram divididos em dois grupos de recomendação da OHB (Grupo I e Grupo II) e um grupo indicando não iniciar ou descontinuar o tratamento (Grupo III), são eles, conforme a SBMH (p. 23, 2019):

Grupo I – Critérios

- Pacientes com doença arterial periférica associada e/ou sinais de isquemia, com ou sem infecção, em evolução há mais de 30 dias, sem melhora com tratamento convencional;
- Pacientes submetidos à desbridamento, drenagem de abscesso ou amputação menor, independente de tempo de evolução, apresentando evolução desfavorável;
- Pacientes com infecções necrotizantes de pele e partes moles independente de alteração vascular prévia, com alto risco de amputação maior ou menor.

Grupo II – Critérios

- Recomenda-se utilizar uma pressão de 2,4 ATA com inalação de oxigênio a 100% durante 90 minutos;
- O protocolo de tratamento deve ser de uma sessão ao dia até a cura das lesões;
- Iniciar o tratamento hiperbárico, associado à antibioticoterapia de largo espectro, reavaliando sistematicamente os marcadores infecciosos para efetividade do controle da infecção;
- Estabelecer rigoroso controle glicêmico para estabilização do diabetes;
- Avaliar e otimizar o controle da insuficiência vascular associada.

Grupo III – quando apresentar pelo menos um dos critérios estabelecidos não iniciar ou descontinuar o tratamento

- Apresentar contraindicações absolutas à realização do tratamento hiperbárico;

- Ausência de suporte avançado de vida para a realização do tratamento com oxigênio hiperbárico em casos mais graves;
- Ocorrência de efeitos colaterais ou complicações insanáveis associadas ao uso do oxigênio hiperbárico;
- Paciente submetido à amputação maior em nível acima da área de isquemia/infecção;
- Ausência de melhora evolutiva após dez tratamentos consecutivos;
- Apresentar integração adequada e/ou cicatrização de enxertos/retalhos de pele;
- Apresentar remissão sustentada dos sinais/sintomas.

O Comitê Europeu de Medicina Hiperbárica (ECHM, 2017) recomenda que, antes da indicação da OHB, seja realizado o tratamento padrão da ferida, por pelo menos quatro semanas, atentando para alguns pontos relevantes no tratamento, como desbridamento efetivo, triagem vascular para DAP significativa incluindo procedimentos de imagem – para avaliar se algum procedimento de revascularização é indicado – e manejo de infecção.

Apesar das várias indicações de aplicação terapêutica da OHB e sua utilização em diversos países, autores ainda recomendam cautela quanto ao seu uso, ressaltando as fragilidades e incertezas das evidências científicas que a apoiam. Estudos clínicos randomizados com amostras maiores são necessários para identificar os pacientes mais adequados para receberem o tratamento com OHB (BURIHAN *et al.* 2020).

2.2.3 Efeitos adversos e contraindicações da Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB)

A OHB constitui terapia bastante segura atualmente, mas alguns efeitos adversos foram descritos e baseiam-se principalmente na resposta fisiologia ao ambiente de alta pressão e hiperóxia a que os pacientes estão submetidos e na resposta psicológica que os pacientes experimentam dentro de uma câmara fechada. Assim, é primordial que os profissionais que monitoram os pacientes (médicos e equipe de enfermagem) conheçam profundamente as normas de segurança pessoal e dos equipamentos, compreendam os protocolos de tratamento, bem como os seus efeitos terapêuticos e adversos do oxigênio hiperbárico. Os efeitos adversos podem ser diminuídos por uma triagem adequada do paciente elegível para receber o tratamento com OHB, ajustando o protocolo para cada paciente, ofertando uma assistência de qualidade e prezando pela segurança do paciente (COUTO *et al.* 2021, HEYBOER *et al.* 2017).

Os efeitos adversos mais comuns descritos são: claustrofobia e barotrauma, alterações visuais transitórias como a miopia hiperbárica, aumento da pressão arterial e hipoglicemia em pacientes diabéticos. Outras complicações menos frequentes observadas são catarata, ceratocone ou retinopatia da prematuridade, no caso de mulheres grávidas expostas a OHB,

toxicidade pulmonar com os sintomas de tosse seca, dor retrosternal, hemoptise e edema pulmonar e toxicidade neurológica com a presença de parestesias e convulsão (HEYBOER *et al.* 2017; FERNANDES, 2009).

As contraindicações absolutas descritas para o tratamento com OHB consistem principalmente ao pneumotórax não tratado, alguns quimioterápicos, como doxorubicina e bleomicina, e a medicação sulfamylon (mafenide). Demais casos clínicos, como paciente que possua marca-passo ou qualquer tipo de dispositivo implantável, portadores de esferocitose hereditária, gravidez, infecções das vias aéreas superiores, histórico de convulsões e enfisema pulmonar com retenção de CO₂ e hipertermia, precisam ser avaliados individualmente e elencada a real necessidade dessa terapia, medindo seus riscos e benefícios (BRITO e GAGLIANI, 2019; HEYBOER *et al.* 2017).

Apesar dos benefícios do tratamento com OHB descritos e a legislação que ampara sua prática, é de suma importância o desenvolvimento de estudos futuros para determinar os reais benefícios e os riscos aos quais os pacientes estão submetidos com esse tratamento (EDUARDO *et al.* 2022).

2.2.4 Terapia tópica – curativo

Os curativos são uma das formas de tratamento das lesões de pele, consistem na limpeza e na aplicação de cobertura sobre a lesão com o intuito de proteção, absorção e drenagem, proporcionando, assim, um melhor processo de cicatrização. O tratamento das lesões cutâneas é dinâmico, depende das fases de cicatrização e precisa ser conduzido por uma equipe multidisciplinar (BRASIL, 2016; SMANIOTTO *et al.* 2012).

As UPD são complexas, exigem atenção e cuidado dos profissionais e precisam que a terapia tópica seja instituída precocemente, pois podem evoluir rapidamente para a amputação e até mesmo para o óbito do paciente. Inicialmente, antes de se instituir o melhor tratamento tópico, deve-se classificar a úlcera conforme sua etiopatogenia, que pode ser neuropática, neuroisquêmica ou isquêmica, conforme história e exame clínico (SBD, 2020).

A maioria dos curativos, coberturas e produtos tópicos são compatíveis com a OHB e precisam ser associados ao tratamento. A única restrição atual está relacionada aos produtos tópicos a base de iodo, pois são incompatíveis com a OHB e podem causar queimaduras na pele do paciente (SBMH, 2019).

Destaca-se que a OHB é um tratamento adjuvante do pé diabético, sendo indicada nos casos refratários ao tratamento convencional, nos quais a cicatrização da úlcera não evolui

adequadamente e as abordagens utilizadas não foram eficazes. A decisão de se indicar a associação da OHB ao tratamento é uma conduta médica, que exige uma avaliação criteriosa do paciente e ponderação do risco-benefício da instituição da terapia (BURIHAN *et al.* 2020).

2.3 AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE

Na área de ATS, as avaliações econômicas em saúde podem ser definidas como técnicas analíticas formais para comparar diferentes alternativas de ações propostas, levando em consideração custos e consequências para a saúde. Essas análises comparativas avaliam os custos dos recursos aplicados e das consequências obtidas em termos de saúde, ajudando nas decisões sobre a priorização de intervenções e a alocação de recursos, a fim de promover um sistema de saúde equitativo, eficiente e de alta qualidade. São essenciais para orientar o planejamento de intervenções e sua disponibilidade no sistema de saúde. As avaliações econômicas em saúde são multidisciplinares, abrangendo principalmente epidemiologia, economia e pesquisa clínica (O'ROURKE.; OORTWIJN; SCHULLER, 2020) (BRASIL, 2014; 2022).

O Reino Unido é um dos países de referência em ATS desde os anos de 1960, tendo o principal marco o estabelecimento do *National Institute and Clinical Excellence*, em 1999; renomeado para *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, em 2005. O modelo se espalhou por muitos países e, em meados dos anos 2000, no Brasil, teve início o processo de institucionalização da área de ATS no MS, com a criação do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), em 2000, e a publicação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS), em 2004 (GUIMARÃES, 2023).

No ano de 2005, surge um novo marco para a ATS no Brasil, quando foi instituída a cooperação interinstitucional internacional, com a associação do DECIT/SCTIE à Rede Internacional de Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (INAHTA – *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) (BRASIL, 2014; 2022).

O MS, em 2006, por meio da portaria GM/MS, nº 152, de 19 de janeiro de 2006, e portaria GM/MS, nº 3.323, de 27 de dezembro de 2006, definiu a política de incorporação de novas tecnologias no âmbito do SUS, orientando a realização de avaliação econômica completa como fundamental para a análise da incorporação de novas tecnologias. Quando se descreve sobre tecnologias em saúde, podem ser medicamentos, vacinas, materiais, equipamentos e procedimentos, sistemas organizacionais, educacionais, de informações e de

suporte, programas e protocolos assistenciais, utilizados para a atenção, cuidados e melhoria de vida da população (BRASIL, 2006); (OMS, 2021).

Nesse cenário, em 2011, entra em vigor a lei nº 12.401, de 28 de abril 2011, criando a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS, que está regulamentada pela lei 8.080/1990 e pelo decreto nº 7.646/2011, que foi atualizado, em 2022, pelo decreto 11.161/2022 e pela lei 14.313/2022.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente, integrante da estrutura regimental do MS, que tem por finalidade auxiliar o MS na incorporação, exclusão ou alteração no âmbito do SUS de tecnologias em saúde, bem como a constituição ou a alteração de protocolos clínicos ou de diretrizes terapêuticas (BRASIL, 2011; 2022).

Essa lei preconiza a análise baseada em evidências como primordial para a tomada de decisão, considerando aspectos, como eficácia, efetividade, segurança e acurácia da tecnologia, e aponta para a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes. A lei estabelece, ainda, a exigência do registro prévio do produto na ANVISA, para que esse possa ser avaliado para a incorporação no SUS (BRASIL, 2011).

Ainda no ano de 2011, a portaria nº 2.915, de 12 de dezembro, institui a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). A REBRATS é uma rede de centros colaboradores e instituições de ensino e pesquisa no país voltada à geração e à síntese de evidências científicas no campo de ATS no Brasil e no âmbito internacional. Assim, os preceitos da ATS no processo de incorporação de tecnologias passaram a ser institucionalizados no Brasil (BRASIL, 2011; 2022).

Na sua composição, a CONITEC conta com 15 membros, incluindo: representantes dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), integrantes da REBRATS e da Associação Médica Brasileira (AMB). A estrutura organizacional da CONITEC é composta pela Secretaria-Executiva e três comitês: de Medicamentos, de Produtos e Procedimentos e de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (BRASIL, 2011; 2022).

A Secretaria-Executiva é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS, que tem como atribuições acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da CONITEC e contribuir para a promoção do acesso e do uso racional de tecnologias seguras e eficientes (BRASIL, 2011; 2022).

A Secretaria-Executiva é responsável pela gestão e coordenação das atividades da Comissão, bem como a emissão de relatórios técnicos sobre a tecnologia avaliada, levando em

consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS (BRASIL, 2011; 2022).

O DGITIS é composto pelas seguintes Coordenações: Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias em Saúde, Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, Coordenação de Incorporação de Tecnologias e Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde (BRASIL, 2011; 2022).

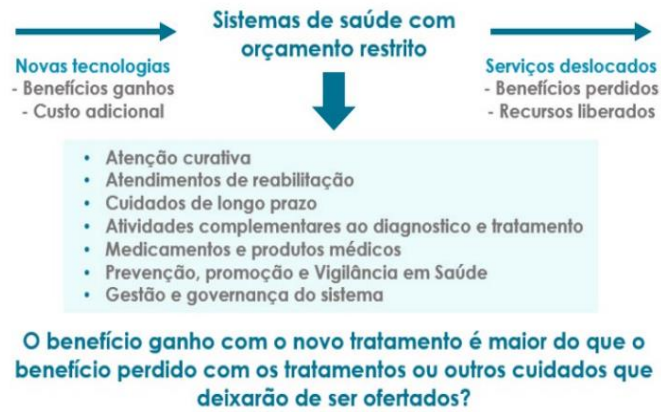
Os três comitês assessoram o MS e têm como responsabilidade a emissão de relatórios e pareceres conclusivos abarcando a incorporação, exclusão ou alteração, pelo SUS, de tecnologias em saúde; a composição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas; e a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (BRASIL, 2022).

Em novembro de 2022, a CONITEC, após ampla discussão com o MS, os NATS e a REBRATS, publicou um relatório contendo recomendações sobre o uso de limiares de custo-efetividade no Brasil (BRASIL, 2022).

O limiar de custo-efetividade avalia a relação dos custos e os benefícios de uma nova tecnologia, é um valor monetário que representa o teto máximo que se está disposto a pagar pelo benefício que ela representa. Tem como finalidade orientar as decisões dos gestores sobre a incorporação de novas tecnologias no sistema de saúde, visto as mudanças no perfil epidemiológico da população, a oferta cada vez maior de novas tecnologias e as limitações orçamentárias para a saúde, permitindo a comparação entre tecnologias diferentes e a seleção da mais eficiente, alocando recurso de forma racional, evitando desperdícios e a incorporação de tecnologias inadequadas. (TRAJMAN, A.; PINTO; SANTOS, 2017 (BRASIL, 2022).

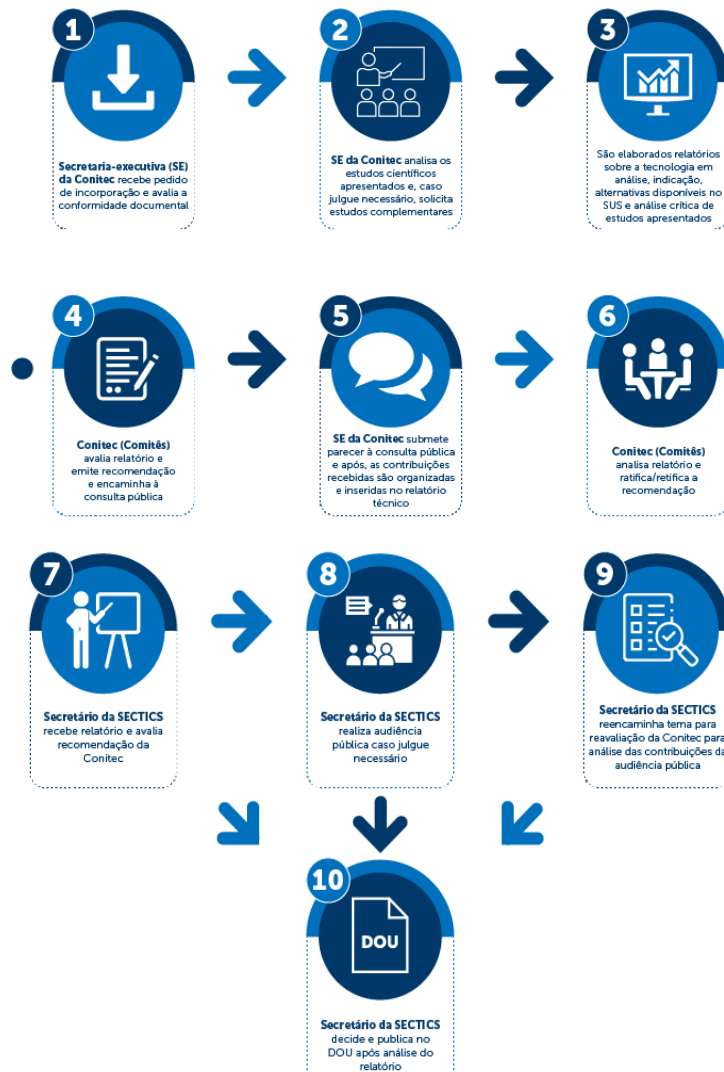
A CONITEC aprovou a proposta do valor de 1 PIB *per capita* de R\$ 40 mil reais/QALY (anos de vida ajustados à qualidade), empregando atualização do limiar anualmente pelo PIB. Entretanto, ressalta a necessidade de flexibilizar o valor do limiar em algumas circunstâncias, como nas doenças pediátricas, com redução importante de sobrevida ajustada pela qualidade, nas doenças raras e na atenção às pessoas em vulnerabilidade social, o valor do limiar seria de três vezes o valor padrão proposto.

Figura 3 – Custo de oportunidade e Limiar de custo-efetividade



Fonte: CONITEC (2023).

Figura 4 – Fluxo de incorporação de tecnologias no Brasil



Fonte: CONITEC (2023).

O MS, a fim de garantir transparência no processo de incorporação e assegurar à população o acesso a tecnologias efetivas e seguras e em condições igualitárias com uso adequado dos recursos financeiros disponíveis, dispõe de Diretriz Metodológica para Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, assim, garante transparência no processo de incorporação, assegura à população o acesso a tecnologias efetivas e seguras e em condições igualitárias com uso adequado dos recursos financeiros disponíveis (BRASIL, 2014).

As avaliações econômicas completas ou totais comparam custos e consequências de duas ou mais intervenções, identificando, mensurando, valorando e comparando seus custos e benefícios. Essa abordagem deve ser a de escolha quando se busca a incorporação ou substituição de novas tecnologias.

Há quatro tipos fundamentais de avaliações econômicas completas, quais sejam: *análise de custo-minimização* – são um caso particular dos estudos de custo-efetividade, no qual a efetividade das intervenções comparadas pode ser considerada equivalente, sendo o elemento principal da análise a determinação de qual das alternativas implicará menores custos; *análise de custo-utilidade* – a unidade de medida do benefício clínico passa a ser a “utilidade”, que consiste em uma medida combinada de benefícios em tempo de vida e em qualidade de vida; *análise de custo-benefício* – para os quais tanto o consumo de recursos, quanto o benefício em saúde estão medidos em unidades monetárias, sendo o valor resultante um benefício financeiro; e *análise de custo-efetividade (ACE)* – compara os custos e benefícios de determinada intervenção, e as consequências em saúde são aferidas em uma unidade natural de benefício clínico, como, por exemplo, anos de vida salvos e número de eventos evitados.

Os estudos de custo-efetividade se propõem sempre a comparar duas intervenções diferentes, mas com o mesmo objetivo. A razão de custo-efetividade normalmente é apresentada pela relação entre a variação dos custos e a variação dos desfechos, isto é, a diferença de custos pela diferença em benefícios (desfechos) (BRASIL, 2009; 2013; 2014).

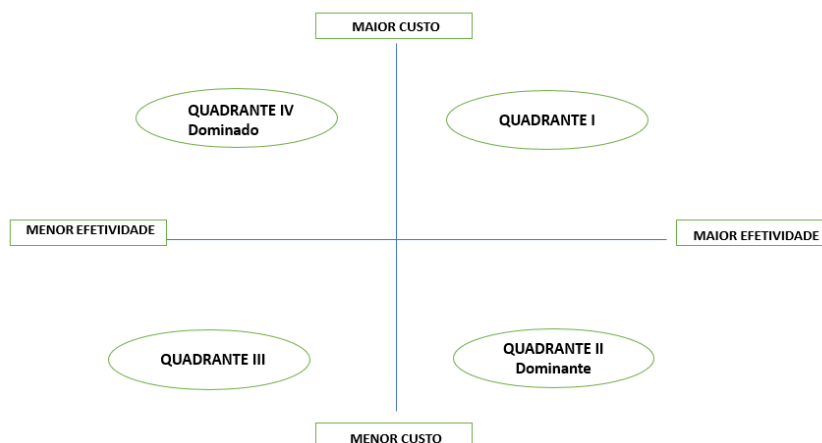
A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) é a medida normalmente utilizada para expressar os resultados da ACE e é representada pela seguinte equação:

RCEI =

$$\frac{\text{Custo (Tecnologia Nova)} - \text{Custo (Tecnologia Tradicional)}}{\text{Benefício Clínico (Tecnologia Nova)} - \text{Benefício Clínico (Tecnologia Tradicional)}}$$

O resultado dessa equação pode ser representado por meio do plano de custo-efetividade (Figura 5):

Figura 5 – Plano de custo-efetividade



Fonte: Adaptado de Rascati (2010).

Conforme Secoli *et al.* (2010) e Brasil (2014), as avaliações econômicas precisam seguir algumas etapas para sua elaboração com o intuito de padronizar e conferir transparência às avaliações realizadas por pesquisadores, sendo elas: 1) Determinar o problema, o objetivo e a perspectiva da análise; 2) Determinar a população, o local e o período da análise; 3) Descrever e especificar as alternativas de tratamento; 4) Citar os possíveis desfechos e probabilidades de ocorrência; 5) Especificar recursos consumidos em cada alternativa; 6) Atribuir valor monetário aos recursos consumidos; e 7) Realizar análise de sensibilidade.

Três fontes de vieses são importantes em estudos farmacoeconômicos:

- 1) Incerteza metodológica (uso correto do método analítico) são dirimidas seguindo os preceitos básicos de boas práticas de modelagem;
- 2) Incerteza estrutural (fidedignidade da modelagem com a realidade) é explorada avaliando desenhos alternativos do modelo;
- 3) Incerteza paramétrica (incerteza nos valores utilizados) são minimizadas por meio de análise de sensibilidade.

As novas tecnologias e as mudanças no perfil epidemiológico da população podem estar relacionadas ao crescimento contínuo dos gastos em saúde. Os gestores de saúde se deparam com recursos financeiros limitados, o que exige tomada de decisão consciente, fundamentada sobre os benefícios e os riscos no uso das tecnologias em saúde e sobre o impacto dessas nos serviços. Nesse sentido, os gestores precisam encontrar a forma mais eficiente de incorporação de novas tecnologias, ou seja, a que apresentar melhor custo-benefício ou custo-efetividade. Como uma alternativa de apoio aos gestores dos sistemas de

saúde, as avaliações econômicas podem fornecer subsídios no momento de tomada de decisão, gerando eficiência, economia de recursos, redução de gastos, promoção da equidade e maior transparência no processo (BRASIL, 2014; 2021; WANG, 2011).

As constantes mudanças ao longo dos anos no cuidado aos pacientes consolidado pelo SUS exigem dos enfermeiros articulações que vão além da dimensão assistencial. A gestão do cuidado de enfermagem deve articular as dimensões cuidadora, gerencial, educadora e de investigação científica, na busca pela integralidade da assistência, no sentido de fortalecer as práticas de enfermagem. O enfermeiro por sua formação e campo de conhecimento pode apoiar a gestão nas decisões sobre a incorporação de novas tecnologias, contribuindo para a seleção das intervenções mais custo-efetivas e que realmente façam a diferença para a assistência ao usuário (BRASIL, 2014; 2021; SANTOS *et al.* 2013).

Alguns estudos vêm sendo realizados por enfermeiros utilizando as avaliações econômicas em saúde, mas a grande maioria desses estudos ainda são realizados pela área da medicina. Assim, foi realizada uma busca sistematizada no Banco de Teses e Dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) para identificar as principais tendências das produções científicas encontradas em teses e dissertações brasileiras na enfermagem sobre custo-efetividade do tratamento de feridas crônicas. Foi construído um artigo que se encontra publicado na Revista Eletrônica Acervo Enfermagem.¹

A tendência na construção do conhecimento de enfermagem atrela-se ao cuidado e assistência em enfermagem direta ao usuário. Nesse sentido, a realização de estudos econômicos produzidos por enfermeiros poderá contribuir para melhor gestão e aplicação de recursos, o que está intimamente relacionado à melhoria da qualidade da assistência e à sustentabilidade econômica das instituições de saúde, tanto públicas quanto privadas (NOAL; LIMA, 2023).

Esse estudo apontou como principal lacuna do conhecimento a escassez de publicações da enfermagem brasileira em teses e dissertações sobre a temática em questão. Com isso, ressalta-se a necessidade de futuros estudos voltados para a análise econômica em saúde, buscando a melhoria da qualidade da assistência e a viabilidade econômica das instituições de saúde. Além disso, os estudos de avaliação econômica podem auxiliar os profissionais de saúde na construção de protocolos assistenciais e os gestores na tomada de decisão quando há incorporação de novas tecnologias (NOAL; LIMA, 2023).

¹ DOI: <https://doi.org/10.25248/reaenf.e12758.2023>).

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo econômico completo tipo custo-efetividade, baseado em modelagem matemática e delineado de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (2014), com dados oriundos de literatura científica e de revisão sistemática realizada para avaliar a efetividade da adição de OHB ao curativo convencional em pacientes com úlceras do pé diabético. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos do estudo foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards CHEERS Task Force Report* (HUSEREAU *et al.* 2022), conforme apresentado abaixo (Quadro 3).

Quadro 3 – Características do modelo de análise de custo-efetividade

População-alvo	Pacientes com lesões em membro inferiores devido a úlceras do pé diabético.
Localização	Brasil.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS).
Comparadores	- Curativo convencional; - Oxigenoterapia hiperbárica associada ao curativo convencional.
Horizonte temporal	Um ano.
Taxa de desconto	Não aplicado.
Medidas de efetividade	- Cicatrização; - Redução da amputação.
Estimativa de custos	- Custos diretos: - Curativo - Sessão de oxigenoterapia hiperbárica
Moeda	Real (R\$).
Modelo escolhido	Árvore de decisão.
Análise de sensibilidade	- Determinística univariada – Diagrama de Tornado; - Probabilística – Monte Carlo.
Premissas	- Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes; - As probabilidades de acesso aos tratamentos serão idênticas; - Não serão consideradas alterações do tratamento.

Fonte: Elaborado pela Autora (2023).

3.1.1 População

A população foi composta por pacientes adultos com lesões em membros inferiores devido a UPD.

3.1.2 Intervenção e comparadores

A intervenção foi composta pela associação da OHB ao curativo convencional. A sessão da OHB compreende até 120 minutos com pressão de 2 a 3 ATA, sendo realizadas aproximadamente cinco sessões semanais e 30 sessões totais. O curativo padrão compreende a realização de sessões diárias (SBMH, 2019).

3.1.3 Desfechos – medidas de efetividade

O desfecho foi definido pela ocorrência de cicatrização e amputações evitadas. Ademais, não foram considerados, nesse modelo, o desfecho e os anos de vida ajustados pela qualidade *Quality Adjusted Life Years (QALY)*, uma vez que não foram identificadas medidas específicas para a população brasileira (BRASIL, 2014).

3.1.4 Modelo escolhido

O modelo analítico reflete a concepção matemática de como os diferentes tratamentos afetam o curso da doença avaliada e os potenciais efeitos dessas intervenções, considerando o período de evolução da condição de saúde analisada (BRASIL, 2021; CUMPSTON, *et al.* 2019). Os modelos de decisão, ou modelagem, representam esquematicamente a complexidade do mundo real e evidenciam os diferentes estágios pelos quais o paciente pode passar fundamentados em probabilidades (BRASIL, 2014).

Dessa forma, foi utilizado o modelo de árvore de decisão, pois permite a visualização gráfica do processo de decisão, incorporando escolhas alternativas, eventos incertos e suas probabilidades e resultados em saúde.

A árvore de decisão é um modelo que fornece uma estrutura lógica para uma decisão e possíveis eventos à medida que desdobrar-se ao longo do tempo (BRASIL, 2021; CUMPSTON, *et al.* 2019).

A escolha desse modelo se justifica devido ao cenário clínico do estudo, pois, uma vez ocasionada a amputação, o paciente não irá retornar a sua condição prévia de ausência dessa condição. O modelo econômico foi conduzido utilizando o programa *TreeAge Pro Healthcare* (2022).

3.1.5 Horizonte temporal

Conforme indicado pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, o horizonte temporal precisa permitir que se capture todos os benefícios e custos dos tratamentos analisados. Assim, foi utilizado o horizonte temporal de um ano, período que foi considerado suficiente para avaliação da cicatrização ou da amputação após a realização dos tratamentos utilizados. Dutra *et al.* (2019) e SBD (2020) apontam que o tempo médio de cicatrização das UPD é, em média, de 10 a 12 meses.

3.1.6 Taxa de desconto

Não foi aplicada uma taxa de desconto pelo modelo ser inferior a um ano. Os pacientes em que não houve a cicatrização da úlcera, no período de um ano, reiniciaram o tratamento com os curativos tradicionais.

3.1.7 Efeitos

A avaliação dos efeitos foi fundamentada em dados provenientes da revisão sistemática de efetividade (Rorato, 2021), a qual avaliou a frequência de cicatrização e as amputações no período de um ano após o início do tratamento baseado na OHB associada ao curativo convencional. As informações obtidas subsidiaram o modelo matemático proposto. As variáveis clínicas utilizadas no modelo estão disponíveis no quadro 4.

Quadro 4 – Variáveis clínicas do modelo de custo-efetividade

Item	Média	IC95%	Distribuição	Referência
Probabilidade de cicatrização - curativo convencional*	0,305	0,237 – 0,377	Uniforme	Rorato, 2021
Risco relativo de cicatrização – OHB	0,601	0,115 – 3,143	Uniforme	Rorato, 2021
Probabilidade de amputação curativo convencional*	0,308	0,239 – 0,380	Uniforme	Rorato, 2021
Risco relativo de amputação – OHB	0,167	0,057 – 0,485	Uniforme	Rorato, 2021
Frequência semanal de realização de curativo convencional	5,000	3,000 – 7,000	Uniforme	Rorato, 2021
Frequência semanal de realização de OHB	5,000	3,000 – 7,000	Uniforme	Rorato, 2021

* 1,00 = 100%

Fonte: Adaptado de Rorato (2021).

3.1.8 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do sistema de saúde público brasileiro, SUS, como organização compradora de serviços; dessa forma, foram considerados os custos diretos cobertos pelo SUS.

3.1.9 Limiar de disposição a pagar

Para a utilização dos resultados de uma ACE, precisa estar definido o limite máximo que o gestor está disposto a pagar para obter a tecnologia. Conforme recomendações do MS/CONITEC (2022) foi utilizado o limiar de disposição a pagar de até R\$ 40.000.

3.1.10 Estimativa de Custos

Os custos foram classificados em diretos e estão em reais (R\$) (Quadro 5).

Quadro 5 – Estimativas de Custos

Item	Média	IC95%	Distribuição	Referência
Curativo tradicional	32,40	-	-	Sigtap - 04.01.01.001-5 (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS)
Sessão de OHB	300,00	200,00 – 500,00	Triangular	Conforme preços praticados em clínicas particulares
Amputação	2.207,36	-	-	Tabnet – 04.08.05.001-2*

*Valor médio da AIH pelo *tabnet* no período de janeiro de 2020 a agosto de 2022.

Fonte: Elaborado pela Autora (2023).

3.2 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

A ACE apresenta um grau de incerteza paramétrica (incerteza nos valores utilizados) intrínseca aos modelos de decisão analítica. Nesse sentido, a análise de sensibilidade torna-se fundamental para testar as incertezas sobre a estrutura do modelo empregado e pode-se dizer que a análise de sensibilidade é uma técnica analítica que confirma a adequação e a força dos resultados obtidos (BRASIL, 2014).

As análises de sensibilidade são realizadas para variar sistematicamente o valor de uma variável, avaliando seu impacto nos resultados importantes da análise, como também devem incluir os elementos relacionados aos dados clínicos, avaliando o impacto em conjunto com os custos (DRUMMOND *et al.* 2015).

Há dois métodos de análise de sensibilidade bastante utilizados em estudos de ACE. Conforme Riveros *et al.* (2016, p. 35),

[a] I - análise univariada determinística, que avalia um parâmetro por vez do modelo matemático, alterando o seu valor dentro de um intervalo pré-especificado, e II – análise de sensibilidade probabilística, que é capaz de levar em conta todos os parâmetros do modelo de uma única vez, respeitando a distribuição estatística que corresponde à natureza de cada parâmetro.

Dessa forma, foi utilizada a análise de sensibilidade univariada determinística apresentada por meio do Diagrama de Tornado, o qual demonstra o impacto que a variação em cada parâmetro tem no resultado do estudo, assim como a análise de sensibilidade probabilística de Monte Carlo (MUENNIG; BOUNTHAVONG, 2016; WHO, 2003). Foram realizadas as análises de sensibilidade considerando os intervalos de confiança de 95% previamente apresentados.

3.2.1 Pressupostos do modelo

Nos modelos matemáticos, utiliza-se o termo cenário para referir à realidade o máximo possível, mas nem sempre é possível atingi-la. Muitas vezes, esses dados da vida real não estão disponíveis, o que pode levar a simplificação do modelo. Assim, os pressupostos assumidos foram:

- I. Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes;
- II. As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas;
- III. Não foram consideradas alterações do tratamento.

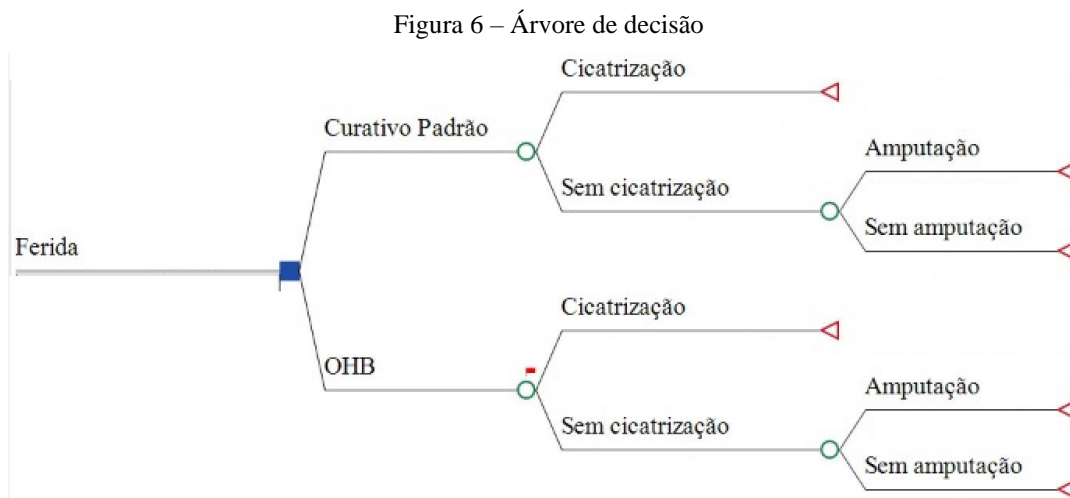
3.3 QUESTÕES ÉTICAS

Foram utilizados dados secundários oriundos de literatura científica e de revisão sistemática, por esse motivo não foi necessária a aprovação do comitê de ética em pesquisa para este estudo. A tese intitulada *Custo-efetividade da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento do pé diabético* é de nossa autoria e pela obra nos responsabilizamos por quaisquer questionamentos futuros, conforme a lei de direito autoral nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998.

4 RESULTADOS

4.1 Desenho do modelo

A avaliação de custo efetividade foi construída avaliando duas possibilidades de desfecho para a lesão pé diabético: a ocorrência de cicatrização ou a não cicatrização e, caso não ocorresse a cicatrização, teríamos a redução da amputação ou a evolução para amputação. O modelo da árvore de decisão utilizada pode ser observado na figura 6.

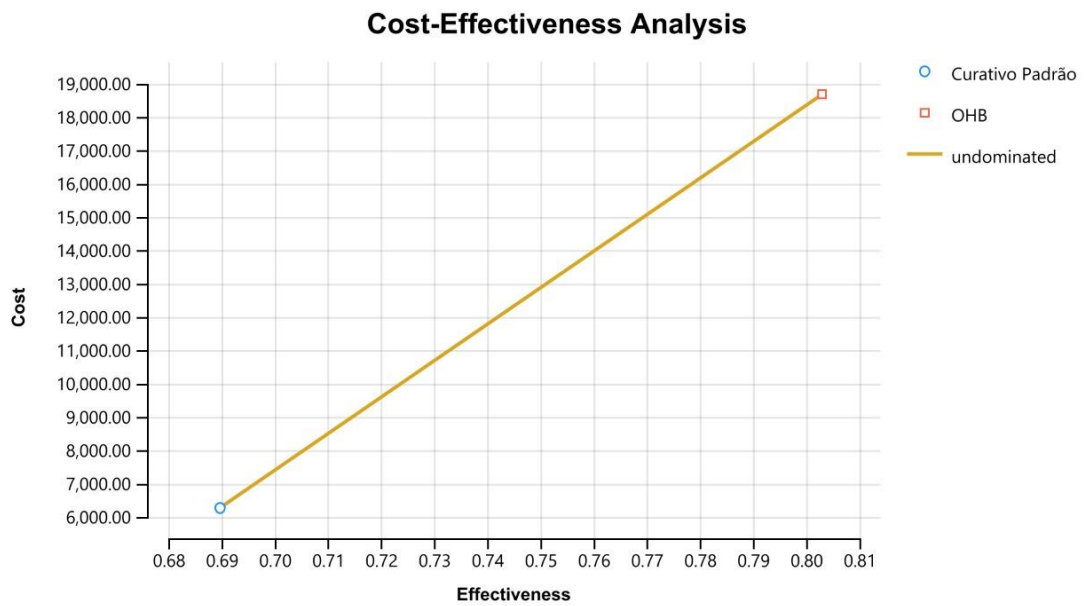


Fonte: Elaborado pela Autora, pelo software TreeAge® (2023).

4.2 Análise de custo efetividade

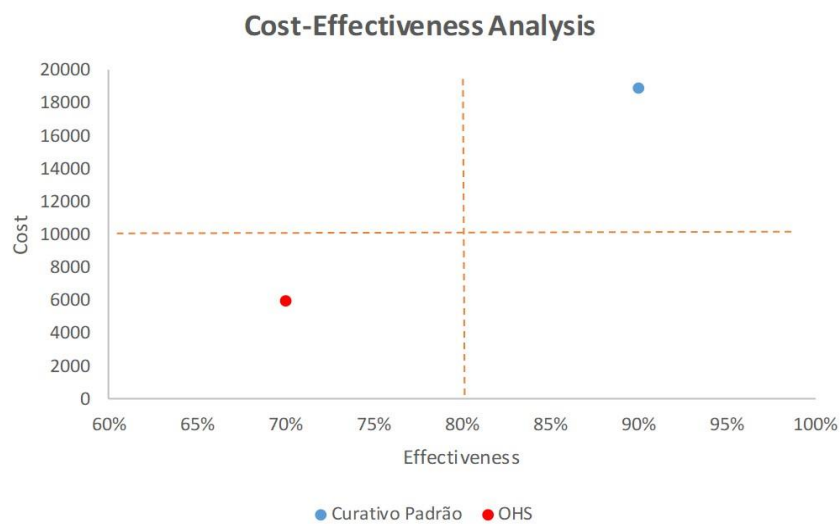
ACE é uma forma de análise econômica que compara os custos relativos e os resultados (efeitos) de diferentes cursos de ação. Observando as figuras 7 e 8, tem-se que o custo e a OHB possuem uma relação linear positiva. Ou seja, a ACE demonstrou que a OHB possui maior efetividade associada a um maior custo no tratamento do pé diabético (não foi considerada uma alternativa dominante). Por outro lado, quanto menor o custo, menor é a efetividade no tratamento. Ao considerar a média dos custos e efetividades observadas no modelo, obteve-se um custo incremental de R\$ 12.408,80 e uma efetividade incremental de 0.11.

Figura 7 – Custo-efetividade da OHB versus curativo tradicional



Fonte: *TreeAge Pro Healthcare* (2022).

Figura 8 – Custo-efetividade da OHB versus curativo convencional



Fonte: Elaborado pela Autora (2023).

No quadro 6 a seguir, é apresentado o resultado da ACE da OHB comparada ao curativo convencional. O custo do tratamento com OHB é maior quando comparado com o tratamento realizado com o curativo convencional isolado (R\$ 18.680,91 x R\$ 6.272,11), com um custo incremental de R\$ 12.408,80. Evidencia-se que o tratamento com OHB foi mais

efetivo quando comparado com o tratamento com o curativo convencional isolado (0,80 x 0,69), apresentando um RCEI de 109.518,76.

O quadro 6 demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental e razão custo-efetividade dos tratamentos avaliados.

Quadro 6 – Análise de custo-efetividade da OHB comparada ao curativo tradicional

Strategy	Cost (R\$)	Incr. Cost (R\$)	Eff (R\$)	Incr. Eff (R\$)	ICER (R\$)	RCE (R\$)
Curativo Tradicional	6.272,11	0	0,69	0	0	9.090,01
OHB	18.680,91	12.408,80	0,80	0,11	109.518,76	23.351,14

Fonte: Elaborado pela Autora (2023).

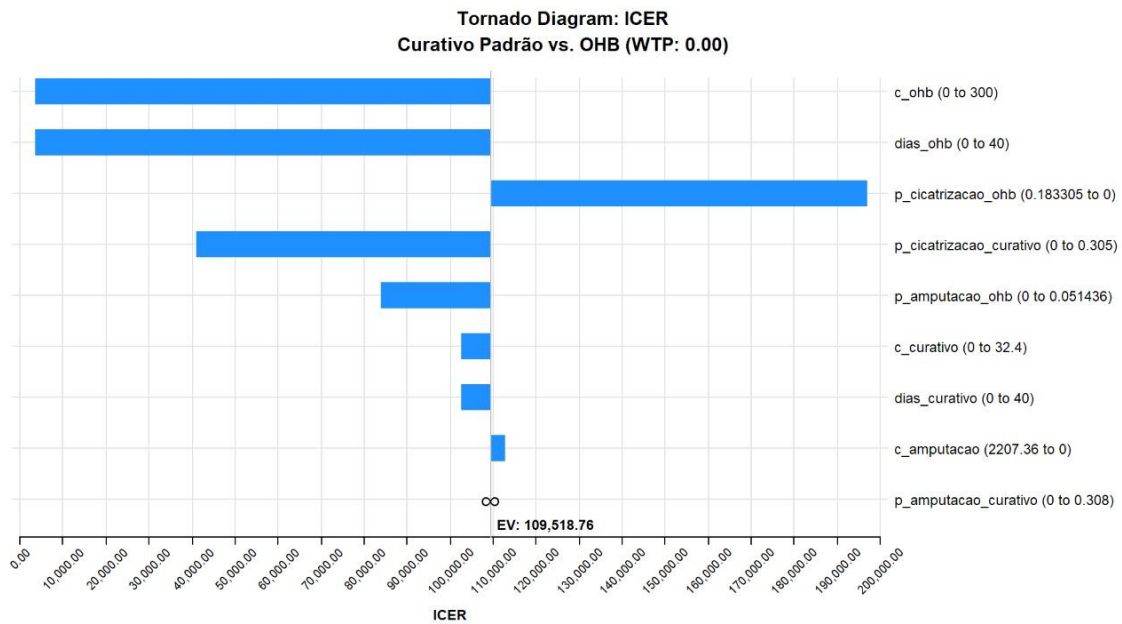
4.3 Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística univariada e análise de sensibilidade probabilística multivariada.

Na análise de sensibilidade determinística univariada o Diagrama de Tornado determina como a variação de um fator, uma variável ou um risco impacta um objetivo. A linha vertical indica o resultado esperado representando o valor determinístico proveniente da equação matemática do modelo, ao serem substituídas todas as variáveis por seus valores base (no caso do quadro 6, o esperado é 109.518,76). Essa linha é atravessada por todas as extensões das variáveis e, a partir dela, pode-se comparar os limites máximos e mínimos de cada variável. Quanto mais longa a barra, maior a sensibilidade do que está sendo examinado para o fator. A incerteza no parâmetro associado com a barra mais longa (no topo do gráfico) tem o máximo impacto no resultado. Cada barra sucessiva logo abaixo tem menor impacto. As extremidades das barras horizontais indicam o valor mais alto e mais baixo do fator. As variáveis do topo do diagrama, de cima para baixo, são as que mais interferem no modelo.

A análise de sensibilidade determinística apresentada na figura 9, por meio do Diagrama de Tornado, demonstrou que o custo da OHB e a sua frequência de uso foram os fatores que causam maior impacto na redução da razão custo-efetividade incremental da OHB comparada ao curativo convencional, são as variáveis que mais interferem no modelo. Nessa lógica, a variável “p_cicatrização_ohb” é a variável que mais aumenta a razão custo-efetividade incremental da OHB. A variável “c_amputacao” também aumenta a razão custo-efetividade incremental da OHB, mas é o fator que menos impacta.

Figura 9 – Diagrama de tornado – análise de sensibilidade determinística



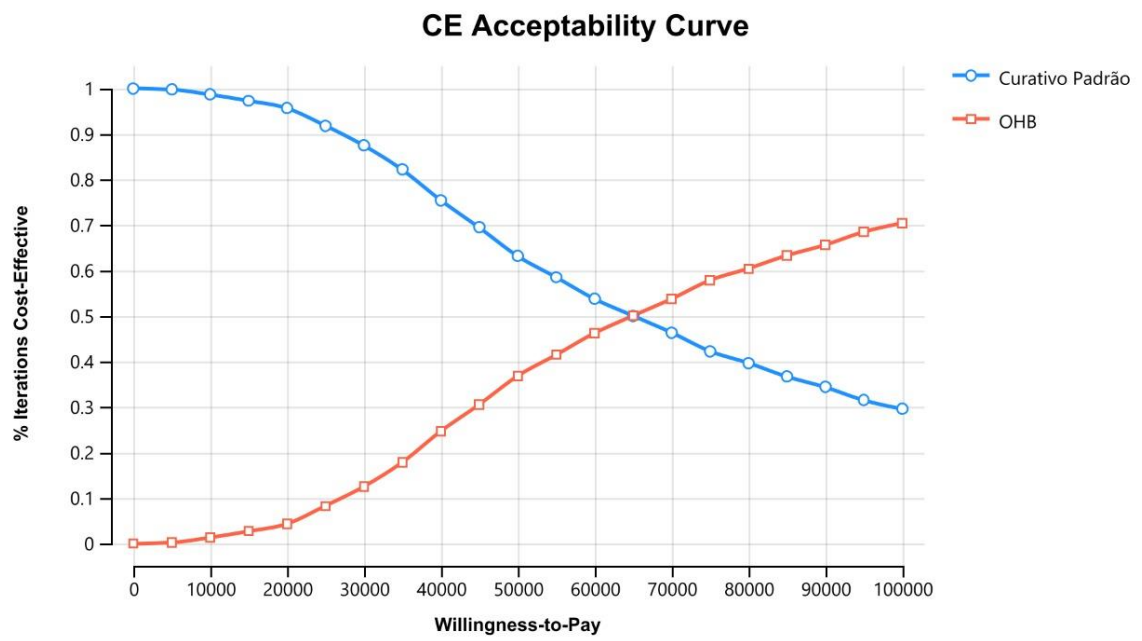
Fonte: Elaborado pela Autora, com o software TreeAge® (2023).

A análise de sensibilidade probabilística multivariada (Monte Carlo) demonstrou que, após 10.000 alterações das variáveis, o curativo foi a melhor terapia de escolha até o limiar de disposição a pagar de R\$ 40 mil.

A incerteza no limiar de custo-efetividade foi considerada por meio da construção de uma curva de aceitabilidade de custo-efetividade. A curva mostra a probabilidade de que uma intervenção seja custo-efetiva em comparação com a alternativa, conforme o limite que se está disposto a pagar pela tecnologia. À medida que o limite (ou disposição a pagar) aumenta, a proporção de interações que cai abaixo desse limite aumentará (Figura 10).

As curvas de aceitabilidade são dadas pela probabilidade de uma tecnologia/tratamento ser mais custo-efetiva que outra (eixo y) a depender da disposição a pagar (eixo x). A curva de aceitabilidade mostra que a probabilidade de a OHB ser custo-efetiva é de 55% em um custo de 70.000, de 60% no custo de 80.000 e de 70% no custo de 100.000 (Figura 10); ou seja, quanto maior a disposição de investimento no tratamento, maior é a probabilidade de que ela seja custo-efetiva.

Figura 10 – Curva de aceitabilidade



Fonte: Elaborado pela Autora, com o software TreeAge® (2023).

5 DISCUSSÃO

Os resultados desta análise econômica mostraram que a associação da OHB ao curativo padrão para o tratamento do pé diabético não é uma opção custo-efetiva quando comparada ao tratamento com curativo convencional isolado, de acordo com o limiar de custo-efetividade adotado para este estudo. O modelo econômico evidenciou que a associação da OHB ao tratamento é mais efetiva, mas também tem maior custo, quando comparada ao curativo tradicional isolado, tendo um RCEI de R\$ 109.518,76, superior ao limiar de custo-efetividade adotado neste estudo e ao recomendado no Brasil. Conforme a CONITEC, o ideal seria de R\$ 40.000,00.

Pode-se dizer que a tecnologia OHB é considerada onerosa em relação aos benefícios que oferece em comparação com outras opções de tratamento disponíveis no SUS. Nesse sentido, quando se analisa os tratamentos disponíveis para o DM e suas complicações no SUS, existe a necessidade de priorização de alocação de recursos, devido às limitações orçamentárias, e a decisão de inclusão de nova tecnologia precisa ser pensada com base nas necessidades da população. Embora a tecnologia traga benefícios em algumas indicações, talvez não seja uma prioridade para as ações de saúde devido a outras demandas existentes no setor da saúde. Os recursos aplicados na saúde são investimentos no desenvolvimento político e social do país (CNS, 2023).

As sociedades e comitês de medicina hiperbárica emitem diretrizes ou recomendações com apoio na sua importância clínica e nível de evidência científica, para que os profissionais se sintam seguros ao indicar o tratamento. Nesse sentido, o ECHM (2017), utilizando a metodologia da Medicina Baseada em Evidências (MBE), busca apresentar as melhores evidências científicas disponíveis e construir diretrizes clínicas norteadoras.

Embora profissionais e pesquisadores da medicina hiperbárica procurem realizar estudos clínicos robustos, de alta qualidade, ainda muitos pontos permanecem sem evidências suficientes para fundamentar o uso da OHB. Os especialistas estão fortemente de acordo com a indicação da OHB no pé diabético, com nível B de evidência, baseado no sistema GRADE, (ECHM, 2017). Recomendam fortemente ainda que a OHB seja sempre usada como parte de um plano de tratamento holístico e multidisciplinar, com cuidados contínuos e regulares da ferida e não como uma terapia isolada.

Estudos que investigaram a terapia com oxigênio hiperbárico no tratamento de úlceras do pé diabético que não cicatrizavam evidenciaram o potencial da OHB no tratamento de UPD. Demonstram que é provável que a associação da OHB ao tratamento das UPD acelere a

taxa de cicatrização, reduza a necessidade de amputação e que o custo da própria OHB poderá ser reduzido à medida que se tornar mais amplamente disponível no ambiente clínico e como maior conhecimento de suas vantagens, como limitação dos efeitos colaterais e segurança relativa. Acreditam que os resultados encontrados podem aumentar a evidência crescente sobre a utilidade da OHB no tratamento do pé diabético. No entanto, ressaltam que existe a necessidade de critérios para a indicação da OHB e recomendam que estudos adicionais ainda são necessários antes que seu uso seja amplamente defendido, determinando melhor o papel da OHB na preservação de membros funcionais e redução dos custos de curto e longo prazo da amputação, preservando a qualidade de vida (KALANIA *et al.* 2002; DUZGUN *et al.* 2008; LÖNDAHL *et al.* 2010, PERREN *et al.* 2018).

Nessa mesma linha de raciocínio, o estudo de Salama *et al.* (2019) evidenciou que a associação da OHB ao tratamento convencional do pé diabético reduziu a superfície da úlcera, obteve maior taxa de cicatrização, mas foi associada ao aumento do número de sessões de OHB, porém a taxa de amputação não foi diferente entre os grupos. Assim, provavelmente a associação da OHB foi mais eficaz do que a terapia convencional isolada para a cicatrização de feridas crônicas não isquêmicas do pé diabético. Os autores recomendam estudos maiores com períodos de seguimento mais longos para estabelecer o papel da OHB e seu efeito a longo prazo.

Em uma revisão sistemática, verificou-se que o tratamento do pé diabético com OHB apresentou menores taxas de amputações, reduziu áreas das lesões e apresentou aumento na taxa de cicatrização quando comparadas com curativo padrão. Mas, apesar da inclusão de somente ECR na revisão, observou-se que a maioria deles apresentou falhas metodológicas e pequeno número amostral, afetando a confiabilidade dos dados. Nesse sentido, os autores acreditam que ainda não há evidências suficientes para a indicação da OHB como adjuvante ao tratamento padrão de UPD de rotina. Ainda questionam a clareza da indicação do tratamento com OHB, para quais pacientes a OHB realmente seria benéfica para seu tratamento. Sugerem que estudos futuros possam identificar e deixar claro qual o subgrupo de pacientes que teriam a probabilidade de obter reais benefícios com a OHB, bem como a recomendação do protocolo para o tratamento (EDUARDO *et al.* 2022).

Hospitais e clínicas especializadas em OHB, com a experiência prática e profissional, recomendam o seu uso enquanto tratamento adjuvante dos pés diabéticos resistentes a outras terapias. Vários autores corroboram tal recomendação, indicando a OHB principalmente para a redução da amputação e a cicatrização da úlcera, mas salientam que ainda existe a necessidade de estudos com tamanho amostral significativo e com boa qualidade

metodológica, para que essa terapia possa ser utilizada com segurança, e os resultados encontrados confirmem os benefícios sugeridos pela prática (KRANKE *et al.* 2015; SHARMA *et al.* 2021).

Para Chen *et al.* (2017), no estudo que buscou os efeitos da OHB para cicatrização de úlceras crônicas do pé diabético, os achados foram positivos, sugeriram que a OHB promoveu a cura das UPD, aumentando a dispersão de oxigênio para os tecidos danificados, aliviando a inflamação e suprimindo o crescimento de bactérias anaeróbicas, bem como reduziu o risco de amputação do membro afetado e melhorou a qualidade de vida.

Por outro lado, em estudo de Santema *et al.* (2018), não foi possível comprovar a melhora nos resultados clínicos na população geral de indivíduos com úlceras diabéticas. O resultado da adição da OHB não foi significativamente confirmado na cicatrização completa da úlcera ou salvamento de membros inferiores dos pacientes. Os autores chamam a atenção ainda que muitos pacientes com UPD não conseguem concluir todas as sessões de OHB, devido principalmente à debilidade do seu estado de saúde e, com isso, não obtêm todos os benefícios do tratamento. Destacam que um dos pontos principais dos estudos com OHB seria identificar quais pacientes e em que condições clínicas eles seriam realmente beneficiados com o tratamento com OHB.

Há de se considerar que a associação da OHB ao curativo padrão, no Brasil, ainda é uma terapia considerada onerosa devido ao número de sessões necessárias para que apresente algum efeito positivo, aos gastos com a sua implementação e à necessidade de equipe especializada para o atendimento, somado aos resultados apresentados nos estudos clínicos e revisões sistemáticas – que muitas vezes são contraditórios sobre a eficácia da OHB em melhorar a taxa de cicatrização de UPD, existindo pouco consenso entre os autores sobre o tratamento ideal como podemos observar nos estudos citados acima.

O Brasil vive um momento em que o processo de envelhecimento da população brasileira está causando mudanças no perfil demográfico e epidemiológico em todo o país. Conforme o censo demográfico de 2022, o percentual de idosos corresponde a 15,1% da população. Observa-se com isso o aumento da prevalência de DCNT na população, como diabetes, neoplasias, doenças cardiovasculares e respiratórias crônicas, principais causas de mortalidade e incapacidade em todo o mundo (IBGE, 2022; BRASIL, 2023).

A incidência das úlceras nos pés dos pacientes diabéticos em países em desenvolvimento foi previamente estimada entre 19% e 34% de possibilidade de que as pessoas com diabetes sejam afetadas. As complicações do DM acarretam um ônus ao tratamento, pois os custos de saúde dos pacientes com diabetes aumentam em cinco vezes quando o paciente

apresenta úlceras nos pés, devido aos gastos com o manejo clínico de pacientes ambulatoriais e principalmente quando ocorre a hospitalização que é mais frequente em indivíduos com úlcera nos pés. A doença do pé diabético está associada à morbidade, à mortalidade e aos custos significativos, ela pode progredir com infecção, osteomielite e, mais grave, para a amputação. As taxas de morbidade e mortalidade são elevadas nas amputações devido às complicações do DM; a taxa de mortalidade em cinco anos após uma amputação é superior a 45%. Em 2019, no Brasil, registrou-se 107.760 óbitos por DM, além de provocar 3.750.735 anos de vida perdidos por incapacidades – *Disability Adjusted Life of Years (DALYs)* (IHME, 2019; IBRAHIM, 2017; IDF, 2019).

A carga econômica do pé diabético é significativa, onera os pacientes, suas famílias e a sociedade, especialmente nos países de baixa e média renda (TOSCANO *et al.* 2018; ARMSTRONG, BOULTON, BUS, 2017; PARISI *et al.* 2016; DALL *et al.* 2014).

Cabe destacar que, nos estudos em que se adota a perspectiva do SUS, as estimativas de gastos incluem apenas custos médicos diretos; custos, como a perda de produtividade, custos com órteses, próteses e materiais especiais, custos com a assistência domiciliar para pacientes submetidos a amputação de membros inferiores, não são contabilizados, assim o custo com as UPD pode ter um ônus ainda mais expressivo no Brasil (TOSCANO *et al.* 2018; REZENDE *et al.* 2009).

Políticas de saúde precisam indicar alternativas que possam contribuir para o controle e prevenção das complicações da doença. Assim, as orientações estratégicas para o Plano Plurianual 2024-2027 e para o Plano Nacional de Saúde, provenientes da 17ª Conferência Nacional de Saúde, indicam a estruturação das Redes de Atenção à Saúde integrais e resolutivas, ordenadas pela AB em saúde, que atendam às demandas e necessidades de saúde e aos diferentes grupos populacionais, com financiamento das três esferas de governo, para a garantia dos direitos, da vida e da democracia (BRASIL, 2023). O paciente que tem o diagnóstico de DM carece de cuidado abrangente, baseado na prevenção, educação e abordagem de equipe multidisciplinar, podendo reduzir complicações e amputações em membros inferiores. Estima-se que, de um milhão de amputações que ocorrem por ano, 85% seriam evitáveis (IBRAHIM, 2017).

Ainda apontam a necessidade de fortalecer a Política Nacional de Assistência Farmacêutica e a Política Nacional de Ciência e Tecnologia e Inovação em Saúde, oportunizando acesso a medicamentos e produtos para a saúde, direito legítimo da população, incentivo por meio de políticas públicas voltadas à pesquisa, ao desenvolvimento e à produção voltadas ao SUS, criando espaço de cooperação e desenvolvimento de inovações

entre diferentes instituições como universidades e centros de pesquisa, visando a um futuro inovador por meio de pesquisas de excelência.

A primeira e melhor escolha para o tratamento do DM é antecipar-se aos riscos e complicações para reduzir e controlar a progressão da doença. Mudar o olhar do tratamento do DM é primordial, os profissionais de saúde precisam atentar para uma abordagem precoce, o tratamento precisa ser instituído entre o momento em que a neuropatia se manifesta, mas antes do desenvolvimento da úlcera. Evidências científicas mostram que os cuidados simples e básicos que mais beneficiam a saúde da pessoa com DM muitas vezes são negligenciados e são fundamentais para o sucesso do tratamento, como, por exemplo, a abordagem para cessar o tabagismo e a realização de avaliação dos pés. A UPD é uma das complicações mais frequentes e debilitantes do diabetes, causada em parte por diabetes mal controlado ou diabetes não diagnosticado (IBRAHIM, 2017; BRASIL, 2016).

É importante destacar que a Atenção Primária à Saúde (APS) desempenha um papel fundamental para a pessoa com diabetes, abrangendo a coordenação do cuidado, o gerenciamento de condições crônicas e a atenção a fatores sociais e econômicos. O diagnóstico precoce é primordial, bem como a instituição de tratamento adequado e cuidados centrados no paciente nas fases iniciais da doença, prevenindo a evolução das suas complicações (BAHIA, PITITTO, BERTOLUCI, 2023).

A APS tem como função a organização do cuidado, que deverá ser multidisciplinar para as pessoas com diabetes que frequentemente apresentam outros fatores de risco associados, como hipertensão, sobrepeso, obesidade, sedentarismo, entre outros. Importante destaque para a educação em saúde, abordando aspectos de como controlar a progressão de doença e suas condições de saúde, com o intuito de prevenir complicações e promover um estilo de vida saudável. Nesse sentido, os profissionais de saúde precisam estar capacitados e atualizados para atender às demandas e necessidades dos pacientes, para o melhor manejo do diabetes e para identificar precocemente a instalação de possíveis complicações da doença frequentes na prática clínica desse grave problema de saúde pública (BAHIA; PITITTO; BERTOLUCI, 2023) (IBRAHIM, 2017).

Os profissionais de saúde necessitam concentrar esforços em diversos aspectos para fornecer cuidados de saúde abrangentes e eficazes às pessoas com diabetes. Alguns dos aspectos mais importantes incluem: o acesso precoce aos serviços e a instituição de correto tratamento recomendado pelas diretrizes e protocolos do DM, que podem prevenir ou mesmo curar uma úlcera. Também orientar as pessoas com diabetes e seus familiares para prevenir as complicações da doença, aqui com destaque para a UPD. Quando a pessoa com diabetes

apresente uma UPD, é necessário que sejam envidados esforços tanto com a pessoa com diabetes como com a família, enfatizando a responsabilidade do paciente pela sua própria saúde e bem-estar, educar para a prevenção de qualquer tipo de amputação e salvar vidas (ZHANG *et al.* 2021; IBRAHIM, 2017; YAZDANPANA, NASIRI, ADARVISHI, 2015).

Quando a UPD está instalada, existe a necessidade do precoce encaminhamento para atenção secundária ou terciária como ambulatórios especializados ou hospitais. Entretanto, o acesso da população aos serviços especializados no SUS ainda é um desafio, usuários de áreas remotas ou rurais padecem com a falta de infraestrutura e carência de profissionais de saúde especializados, sem contar com os custos indiretos que o tratamento exige, como deslocamento e acomodação para consultas, podendo ser um desafio financeiro para paciente e familiares (ZHANG *et al.* 2021; IBRAHIM, 2017; YAZDANPANA, NASIRI, ADARVISHI, 2015).

Ainda podem enfrentar outros entraves para o acesso aos serviços, como o tempo de espera que enfrentam para consultas com especialistas ou procedimentos especializados que acabam por atrasar o diagnóstico e a instituição do tratamento adequado. Somado a isso, há ainda a falta de conhecimento e informação de algumas pessoas sobre os serviços especializados disponíveis ou mesmo a não compreensão da importância de buscar cuidados especializados para o DM. Assim, destaca-se novamente o papel crucial que a educação em saúde desempenha sobre essas questões (ZHANG *et al.* 2021; IBRAHIM, 2017; YAZDANPANA, NASIRI, ADARVISHI, 2015).

Dessa forma, as políticas de saúde têm um papel decisivo na determinação do acesso aos serviços especializados, as políticas precisam promover o acesso equitativo, a expansão da cobertura de saúde e principalmente o fortalecimento dos cuidados primários; pois o foco em prevenção e cuidados primários podem reduzir os custos a longo prazo, uma vez que a detecção precoce e o tratamento eficaz de doenças são geralmente mais econômicos do que tratar doenças em estágios avançados. Investir em inovação tecnológica, como a telemedicina, pode ser uma alternativa para atender às necessidades das pessoas com consultas remotas e monitoramento à distância. Essas práticas têm desempenhado um papel crescente na prestação de cuidados especializados no Brasil (MALDONADO; CRUZ, 2021; BRASIL, 2023; IBRAHIM, 2017).

Recentemente foi assinado o decreto nº 11.715, de 26 de setembro de 2023, que institui a Estratégia Nacional para o Desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que tem a finalidade de orientar os investimentos, públicos e privados, nos segmentos produtivos da saúde e em inovação, buscando o fortalecimento da produção local de bens e

serviços que busquem soluções produtivas e tecnológicas para o enfrentamento dos desafios da área da saúde, ampliando o acesso a ações e serviços de saúde para a população. Busca também impulsionar a pesquisa, o desenvolvimento, a inovação e a produção de tecnologias e serviços destinados à promoção, à prevenção, ao diagnóstico, ao tratamento e à reabilitação da saúde. O decreto prevê investimentos também no enfrentamento de agravos relevantes para a saúde pública, como doenças crônicas (câncer, cardiovasculares, diabetes e imunológicas), dengue, emergências sanitárias e traumas ortopédicos (BRASIL, 2023).

Nesse sentido, as políticas de saúde visam a melhorar a qualidade de vida da população, promovendo a prevenção de doenças, a promoção da saúde e o acesso a serviços médicos oportunos e de qualidade, contribuindo para o bem-estar geral da sociedade, bem como podem promover a pesquisa e a inovação, trazendo avanços significativos no tratamento de doenças e na melhoria dos cuidados de saúde.

Com as políticas públicas, é possível melhorar os resultados de saúde; uma das formas sugeridas por Savedoff *et al.* (2023), em seu relatório, seria o gasto inteligente dos recursos financeiros disponíveis, bem como a melhor administração, transparência e responsabilidade no setor saúde, proporcionando melhores incentivos, planejamento e gestão de pessoal do setor de saúde. Ainda destacam que uma maneira eficaz de enfrentar o desafio dos gastos inadequados e insuficientes seria uma mudança na forma como os recursos são financiados, gerenciados e alocados em saúde.

Os países da América Latina e do Caribe gastam pouco em saúde e muitas vezes gastam de forma equivocada, pois o recurso investido não reverte em mais saúde para suas populações. Com melhores gastos, poderia haver uma melhora expressiva nos resultados em saúde, com o aumento na expectativa de vida e uma distribuição mais equitativa dos serviços de saúde em nossas sociedades (SAVEDOFF *et al.* 2023).

Nesse contexto, é preciso que os gestores/tomadores de decisão, apoiados em políticas públicas, busquem melhorar os níveis de saúde e a equidade para os usuários, definindo prioridades e realocando os orçamentos públicos de saúde para estratégias e intervenções que gerem mais valor por dinheiro gasto, instituindo a melhor forma para alocar e priorizar os recursos financeiros disponíveis na tentativa de atingir os padrões de eficiência. Assim, o conceito de custo de oportunidade ajuda a determinar em que os recursos muitas vezes limitados podem ser melhor aplicados, considerando as alternativas disponíveis e buscando maximizar o bem-estar da população (SAVEDOFF *et al.* 2023).

Por fim, a importância de se avaliar que, apesar de os resultados do modelo econômico mostrarem que a OHB obteve melhor resultado na cicatrização da UPD, tem que se considerar

o seu alto custo inicial (R\$ 18.680,91), além dos custos adicionais para a implementação da tecnologia, como adequação da infraestrutura e treinamento dos profissionais de saúde; teremos uma oneração para o uso da tecnologia no setor público. Ainda, pode-se destacar alguns critérios que necessitam ser pontuados ao avaliar uma nova tecnologia, além do custo-efetividade, quais sejam: aspectos organizacionais, logística, produtividade, necessidade de insumos, adesão e barreiras para o acesso dos pacientes à tecnologia; aspectos clínicos, como redução de sintomas, qualidade de vida e ausência de tratamentos disponíveis; aspectos relacionados a evidências dos estudo, como qualidade, incerteza e robustez; fatores relacionados sobre segurança da tecnologia: eventos adversos, riscos potenciais, sobrevida; e as questões sociais, com foco na equidade e ausência de tratamento no SUS (CONITEC/BRASIL, 2022).

CONCLUSÃO

O modelo econômico demonstrou que a associação da OHB ao curativo tradicional no tratamento da UPD foi mais efetiva, mas também apresentou maior custo quando comparada ao curativo tradicional isolado, considerando o limiar de custo-efetividade padronizado no Brasil. Assim, a OHB não foi custo-efetiva em relação ao curativo tradicional, que é uma alternativa disponível no SUS. Pensar em alternativas custo-efetivas no SUS é uma necessidade devido à preocupação constante com os recursos investidos na saúde e ao crescente aumento dos custos dos tratamentos das doenças crônicas, muitas vezes, causados por inclusão de tecnologias tanto diagnósticas, quanto terapêuticas que podem ser mais efetivas, mas que têm um custo elevado.

Posto que os recursos financeiros investidos na saúde são limitados, e os tomadores de decisão estão muitas vezes frente a decisões complexas, precisa-se estar apoiado em avaliações criteriosas considerando tanto os aspectos econômicos quanto clínicos e o uso de evidências de boa qualidade. Assim, as avaliações econômicas em saúde surgem como uma estratégia que pode ser utilizada pelos gestores para que sejam tomadas as melhores decisões quanto aos investimentos a serem feitos, revertendo em mais benefícios ao usuário e pensando na sustentabilidade do sistema de saúde.

Ao se considerar o tratamento com a OHB adjuvante para as UPD, precisa-se pensar também nos custos associados ao tratamento para pacientes que estão distantes dos grandes centros. Esses indivíduos, portanto, teriam mais uma barreira para concluírem o seu tratamento, não conseguindo cicatrizar a lesão, onerando ainda mais o sistema público de saúde. Na análise de sensibilidade determinística realizada neste estudo, foi possível demonstrar que o custo da OHB e a sua frequência de uso foram os fatores que causaram maior impacto no modelo.

A tese defendida de que a OHB como adjuvante no tratamento da UPD apresenta melhor custo-efetividade do que o tratamento convencional isolado e favorece o processo de cicatrização não foi comprovada neste estudo. A tecnologia do curativo tradicional mostrou-se mais custo-efetiva, o que sugeriria que um maior investimento governamental em ações que promovessem a prevenção de doenças, a redução de seus impactos ou complicações seriam revertidas em maior qualidade de vida ao usuário e em termos de custos. Assim, mais uma vez, a prevenção, a educação em saúde, o investimento nos profissionais em termos de capacitação e qualidade nos ambientes de trabalho poderiam contribuir para uma melhor assistência ao usuário.

Especialistas na área indicam a OHB em pacientes com UPD como um tratamento promissor para a cicatrização e preservação de membros. Entretanto, ressalta-se que não há consenso entre autores sobre sua real efetividade. Os resultados encontrados são variados; estudos indicam alguns benefícios quanto ao seu uso, como acelerar o processo de cicatrização, teoricamente devido à melhora da oxigenação dos tecidos afetados, com estímulo a neovascularização, redução do risco de amputações e melhoria da qualidade de vida.

Em contraponto, outros estudos não encontraram benefícios significativos no uso da OHB em comparação com o tratamento convencional, justificado muitas vezes pelas limitações metodológicas e pelo reduzido número amostral dos estudos apresentados, fazendo-se necessários mais estudos sobre a temática com dados da vida real e investimento em rigor científico nos estudos, para que se possa ter segurança quanto ao seu uso nas UPD.

É importante destacar que a OHB não é uma terapia de primeira linha para o tratamento do pé diabético, a sua indicação normalmente é para casos graves ou quando outras abordagens terapêuticas não foram eficazes. Em face das evidências disponíveis, é fundamental que o paciente esteja sob os cuidados de uma equipe multiprofissional, centrados às necessidades individuais do paciente, e que possa ser ofertado um tratamento abrangente e eficaz para o paciente que convive com o diabetes.

É fundamental que os pacientes com o diagnóstico de DM recebam assistência preventiva, que seja investido na atenção primária e em seus profissionais, bem como nos processos de trabalho, que as políticas públicas permitam um diagnóstico precoce a esses pacientes, para que tenham a chance de prevenir as lesões nos membros inferiores ou que ao menos não cheguem ao serviço especializado tardiamente somente para a realização da amputação do membro. Concentrando esforços em ações de promoção da saúde e de redução dos fatores de risco para doenças principalmente aqueles modificáveis, como tabagismo, alimentação inadequada, sedentarismo e consumo excessivo de bebidas alcoólicas, com o adequado gerenciamento do diabetes na atenção primária, pode-se reduzir os custos (diretos, indiretos e sociais) associados à doença e promover a qualidade de vida das pessoas com doenças crônicas.

Vale ressaltar a importância de uma equipe multiprofissional no acompanhamento regular do paciente com DM, adotando uma abordagem alinhada às expectativas dos pacientes em que esses estejam no centro do processo de cuidados de saúde, proporcionando cuidados eficazes, satisfação do paciente e o sucesso do tratamento, além de rever a qualidade e adequação das intervenções já realizadas.

Por fim, destacam-se as ações desenvolvidas pelos enfermeiros na equipe multiprofissional, como ações de educação em saúde, que podem colaborar no desenvolvimento de habilidades para o autocuidado, na prevenção ou no retardo do desenvolvimento das complicações do diabetes e na melhora da adesão ao tratamento, potencializando os resultados.

Este estudo apresenta como limitações no que se refere à estrutura do modelo e aos parâmetros imputados e às incertezas dos custos utilizados. Uma vez que os valores empregados foram na perspectiva do SUS, foram considerados somente os custos diretos; os custos indiretos e os custos intangíveis não foram considerados. A tecnologia em análise não se encontra disponível no SUS; dessa forma, o valor das sessões foi estabelecido mediante cotação em empresas privadas. Mesmo com suas limitações, acredita-se que este estudo possa chamar a atenção dos tomadores de decisão e profissionais da saúde acerca da importância da problemática do pé diabético e que também sirva de estímulo para a realização de novos estudos de avaliação econômica na área da enfermagem para aprofundar essa discussão.

Ainda um aspecto importante a se destacar seria a recomendação de estudos de microcusteio para a correta mensuração do custo do curativo, o que poderá orientar uma futura incorporação da tecnologia OHB como alternativa de tratamento no SUS, uma vez que foi considerado um valor médio de R\$ 32,40 por curativo que consiste no valor reembolsado pelo SUS para as instituições que prestam esse serviço.

A presente pesquisa não recebeu qualquer tipo de financiamento, e os autores não possuem conflitos de interesse em relação aos resultados apresentados.

REFERÊNCIAS

- ABIDIA, A. *et al.* The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**. Londres, v. 25, n.6, p. 513-518, jun. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12787692/>. Acesso em: 10 abr. 2022.
- ALCANTARA, L.M. *et al.* Aspectos legais da enfermagem hiperbárica brasileira: por que regulamentar? **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 63, n.2, p. 312-316, mar-abr. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v63n2/22.pdf>. Acesso em: 14 out. 2019.
- ALFRADIQUE, M.E. *et al.* Internações por condições sensíveis à atenção primária: a construção da lista brasileira como ferramenta para medir o desempenho do sistema de saúde (Projeto ICSAP - Brasil). **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 6, p. 1337-1349, jun. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/y5n975h7b3yW6ybnk6hJwft/?format=pdf&lang=pt> . Acesso em: 10 mai. 2022.
- ANDRADE, S.M.; SANTOS, I.C.R.V. Oxigenoterapia hiperbárica para tratamento de feridas. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 37, n. 2, p. 1-7, jun. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rgenf/a/yv9BDkBW9h84m4dZYGHZ4Hb/?lang=pt>. Acesso em: 10 mai. 2022.
- ASSAAD-KHALIL, S.H. *et al.* Prevalence of diabetic foot disorders and related risk factors among Egyptian subjects with diabetes. **Primary Care Diabetes**. Amsterdã, v. 9, n. 4, p. 297-303, ago. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25543864/>. Acesso em: 10 mai. 2022.
- ATOSONA, A.; LARBIE, C. Prevalence and Determinants of Diabetic Foot Ulcers and Lower Extremity Amputations in Three Selected Tertiary Hospitals in Ghana. **Journal of Diabetes Research**. Londres, v. 2019, p. 1-9, fev. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30886869/>. Acesso em: 10 mai. 2022.
- ARMSTRONG, D. G.; BOULTON, A. J. M.; BUS, S. A. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. **New England Journal of Medicine**, 376(24), 2367–2375, 2017.
- BAHIA, L.; ALMEIDA-PITITTO, B.; BERTOLUCI, M. Tratamento do diabetes mellitus tipo 2 no SUS. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes** 2023.
- BRASIL. **Decreto nº 11.715, de 26 de setembro de 2023**. Institui a Estratégia Nacional para o Desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Brasília. Diário Oficial da União, 2023.
- BRITO, R. M.; GAGLIANI, L. H. Oxigenoterapia hiperbárica: suas indicações e contraindicações no controle das infecções. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 16, n. 44, jul/set. 2019. Disponível em: <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/1178/u2019V16n44e1178>. Acesso em: 13 mai. 2023.

BARROS, M.P.L. *et al.* Caracterização de feridas crônicas de um grupo de pacientes acompanhados no domicílio. **Revista Interdisciplinar**. Teresina, v. 9, n. 3, p. 1-11, jul. ago. set. 2016. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6772005>. Acesso em: 14 out. 2019.

BEKELE, F.; CHELKEBA, L. Amputation rate of diabetic foot ulcer and associated factors in diabetes mellitus patients admitted to Nekemte referral hospital, western Ethiopia: prospective observational study. **Journal of Foot and Ankle Research**. Austrália, Oceania, v. 13, n. 1, p. 1-8,. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33148292/>. Acesso em: 10 mai. 2022.

BRASIL. **Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011**. Brasília, Presidência da República, 2011. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Legislacao/LEI-12401.pdf>. Acesso em: 16 mar. 2020.

BRASIL. **Manual do pé diabético**: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Brasília, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, 2016. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/manual_do_pe_diabetico.pdf. Acesso em: 10 mai. 2022.

BRASIL. **Diretrizes Metodológicas**: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia, 2009. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf acesso em out 2019. Acesso em: 10 mai. 2022.

BRASIL. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf f. Acesso em: 14 jul. 2022.

BRASIL. **Diretriz de Avaliação Econômica**. Brasília, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, 2014. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf. Acesso em: 14 out 2019.

BRASIL. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médicos assistenciais. Brasília, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, 2013. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas Equipamentos_Medicos_1edicao.pdf. Acesso em: 14 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde.

O uso de limiares de custoefetividade nas decisões em saúde:

Recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. p. 450. Disponível em:

https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/pdf/2022/20221106_relatoriosodelimiacoesdecusto-efetividadenasdecisoeseensaude.pdf. Acesso em 10 mai. 2023.

BRASIL. **Portaria nº 152/GM/MS de 19 de janeiro de 2006**. Institui o fluxo para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BONDOR, C.I. Epidemiology of Diabetic Foot Ulcers and Amputations in Romania: Results of a Cross-Sectional Quality of Life Questionnaire Based Survey. **Journal of Diabetes Research**. Londres, v. 2016, p. 1-7, fev. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27019852/>. Acesso em: 10 mai. 2022.

CAETANO, R. *et al.* Custo-efetividade do uso da tomografia de emissão de pósitrons na detecção de recorrência do câncer diferenciado de tireoide. **Physis**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 1, p. 331-356, mar. 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010373312016000100331&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 14 out. 2019.

CARDOSO, H.C. Risk Factors and Diagnosis of Diabetic Foot Ulceration in Users of the Brazilian Public Health System. **Journal of Diabetes Research**. Londres, v. 2019, set. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31612148/>. Acesso em: 20 abr. 2022.

CHALYA, P.L. *et al.* Major limb amputations: a tertiary hospital experience in northwestern Tanzania. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 7, n. 18, mai. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3413574/>. Acesso em: 21 mai. 2022.

CISNEROS-GONZÁLEZ, N. Índice de amputaciones de extremidades inferiores en pacientes con diabetes. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**. México, v. 54, n. 4, p. 472-479, jul-ago. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27197105/>. Acesso em: 21 mai. 2022.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução CFM nº 1.457/1995**. Brasília, CFM, 1995. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/1995/1451_1995.pdf. Acesso em: 15 out. 2019.

COUTO, S. I. S.; SILVA, D. R. da R.; LOPES, E. T.; TORRES, B. K. F.; FRAZÃO, M. G. de O.; SILVA, R. M.; SILVA, D. D.; LIMA, M. C. F. de; SILVA, J. B. F.; SILVA, S. I.; FERREIRA, A. R.; LIMA, A. S.; ALVES, D. M. das D.; SILVA, J. G.; PEREIRA, J. B. S. . Functioning of hyperbaric oxygen therapy and its use in the treatment of diabetic foot: what nursing care? **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 13, p. e241101320708, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i13.20708. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/20708>. Acesso em: 15 nov. 2023.

COX, J. Predictors of pressure ulcer in adult critical care patients. **American Journal of Critical Care**. Aliso Viejo, Califórnia, v. 20, n. 5, p. 364-375, set. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885457>. Acesso em: 15 out. 2019.

CUMPSTON, M. *et al.* Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **The Cochrane database of**

systematic reviews. Londres, v. 10, out. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643080/>. Acesso em: 14 jul. 2022.

CHEN, Chen-Yu. *et al.* Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing**, Taiwan – China, v. 44, n. 6, p. 536-545, nov. 2017.

DALL, T. M. *et al.* Te economic burden of elevated blood glucose levels in 2012: Diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. **Diabetes Care** 37, 3172–3179, 2014.

DUZGUN, A. P.; SATIR, H. Z.; OZOZAN, O.; SAYLAM, B.; KULAH, B.; COSKUN, F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. **J Foot Ankle Surg.** Nov-Dec;47(6):515-9, 2008.

DICIONÁRIO HISTÓRICO-BIOGRÁFICO DAS CIÊNCIAS DA SAÚDE NO BRASIL Casa de Oswaldo Cruz / Fiocruz (1832-1930). Disponível em: <http://www.dichistoriasaude.coc.fiocruz.br>. Acesso em: 20 mai. 2023.

DALL, T. M. *et al.* Te economic burden of elevated blood glucose levels in 2012: Diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. **Diabetes Care** 37, 3172–3179, 2014.

DUZGUN, A. P.; SATIR, H. Z.; OZOZAN, O.; SAYLAM, B.; KULAH, B.; COSKUN, F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. **J Foot Ankle Surg.** Nov-Dec;47(6):515-9, 2008.

DICIONÁRIO HISTÓRICO-BIOGRÁFICO DAS CIÊNCIAS DA SAÚDE NO BRASIL Casa de Oswaldo Cruz / Fiocruz (1832-1930). Disponível em: <http://www.dichistoriasaude.coc.fiocruz.br>. Acesso em: 20 mai. 2023.

DE ALMEIDA MENDES, C.; BARBACENA MOTTA, J. Tratamento das úlceras crônicas de membros inferiores: estado da arte e perspectivas futuras. **Hegemonia**, Brasília, n. 25, p. 137-149, 2018. Disponível em: <https://revistahegemonia.emnuvens.com.br/hegemonia/article/view/254>. Acesso em: 16 abr. 2022.

DINIZ, I. V. *et al.* Fatores associados à amputação não traumática em pessoas com Diabetes Mellitus: um estudo transversal. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Goiânia, Goiás, v. 21, p. 1-9, 2019. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/fen/article/view/52484>. Acesso em: 16 mai. 2022.

DRUMMOND, M.F. *et al.* **Methods for the economic evaluation of health care programmes.** 4. ed. Oxônia, Reino Unido: Oxford University Press, 2015.

DUHON, B.M. *et al.* Retrospective cohort study evaluating the incidence of diabetic foot infections among hospitalized adults with diabetes in the United States from 1996-2010. **American Journal of Infection Control.** Londres. v. 44, n. 2, p. 199-202, fev. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541067/>. Acesso em: 20 abr. 2022.

EVANGELISTA, D. G. *et al.* Impacto das Feridas Crônicas na Qualidade de Vida de Usuários na Estratégia de Saúde da Família. **Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro**. São João del Rei, Minas Gerais, v. 2, n. 2, 2012. Disponível em: <http://seer.ufsj.edu.br/index.php/recom/article/view/15/308>. Acesso em: 15 out. 2019.

FEDORKO, L. Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients with Diabetes with Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: A Prospective, Double Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. **Diabetes Care**, v. 39, n. 3, p. 392–399. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26740639/>. Acesso em: 12 mai. 2022.

FERREIRA, R. C., SILVA, A. A. Pé diabético: A importância da adesão do tratamento farmacoterapêutico na prevenção das complicações da diabetes. **Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde**. Brasília, v. 55, n. 4, p. 389-396, 2020. Disponível em: <http://revistas.icesp.br/index.php/RBPeCS/article/view/982>. Acesso em: 13 abr. 2022.

FERREIRA, A. M.; BOGAMIL, D. D. D.; TORMENA, P. C. O enfermeiro e o tratamento de feridas: em busca da autonomia do cuidado. **Arquivos de Ciência da Saúde**, v. 15, n. 3, p. 105-109, 2008. Disponível em: https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-15-3/IDN269.pdf. Acesso em: 13 abr. 2022.

FERNANDES, T. D. F, Medicina Hiperbárica, **Acta Med Port**; 22: 323-334. 2009. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1709/1288>. Acesso em: 10 out. 2023.

FISCHER, B. H. Topical Hyperbaric Oxygen Treatment of Pressure Sores and Skin Ulcers. **The Lancet**. Reino Unido, v. 23, n. 2, p. 405-409, ago. 1969. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4184490>. Acesso em: 20 out 2019.

GAME, F. L. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 28, p. 119-141, fev. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22271737/>. Acesso em: 13 abr. 2022.

GARCIA, G. R. *et al.* Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes amputados en el Hospital General de Ciego de Ávila. **Mediciego**. Ciego de Ávila, Cuba, v. 23, n. 4, p. 29-35, 2017. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2017/mdc174e.pdf>. Acesso em: 15 mai. 2022.

GUIMARÃES, R. Novos desafios na Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): O Caso Zolgensma. **Cien Saude Colet**, mar, 2023. Disponível em: <http://cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/novos-desafios-na-avaliacao-de-tecnologias-em-saude-ats-o-caso-zolgensma/18688?id=18688>. Acesso em: 12 out. 2023.

HEYBOER, M.; SHARMA, D.; SANTIAGO, W.; MCCULLOCH, N. Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. **Adv Wound Care (New Rochelle)**; 1; 6(6), 210-224, 2017. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467109/> Acesso em: 07 set. 2023.

HA VAN, G. *et al.* Diabetic foot ulcer management in a multidisciplinary foot centre: one-year healing, amputation and mortality rate. **Journal of Wound Care**, v. 29, n. 8, p. 464-471,

jun. 2021. Disponível em:

<https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/jowc.2021.30.Sup6.S34>. Acesso em: 15 mai. 2022.

HEALTH QUALITY ONTARIO. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. **Ontario Health Technology Assessment Series**, v. 17, n. 5, p. 1-142, mai. 2017. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572866/>. Acesso em: 15 mai. 2022.

HOLMAN, N.; YOUNG, R. J.; JEFFCOATE, W. J. Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England. **Diabetologia**, v. 55, n. 7, p. 1919-1925, mar. 2012.

Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00125-012-2468-6.pdf>. Acesso em: 16 mai. 2022.

HUSEREAU, D. *et al.*. Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022). Statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. **BJOG**, v. 129, n. 3, p. 336-344, fev. 2022.

Disponível em: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/cheers/>. Acesso em: 14 jul. 2022.

IBGE. **Pesquisa nacional de saúde: 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões**. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. Disponível em <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101764.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2022.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **Diabetes Atlas**. 10 ed. Bruxelas: Brussels Belgium, 2021. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>. Acesso em: 12 mai. 2022.

IBRAHIM, A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 127, 285–287, 2017.

IHME. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD, 2019. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Acesso em: 13 set. 2023.

KERR, M. *et al.* The cost of diabetic foot ulcers and amputations to the National Health Service in England. **Diabetic medicine**, v. 36, n. 8, p. 995-1002, ago. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31004370/>. Acesso em: 20 abr. 2022.

INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT (IWGDF). **Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease**. Schaper, N.C. on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). 2019. Disponível em: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDF-Guidelines-2019.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2022.

KHANDELWAL, S. Case Report: Successful use of hyperbaric oxygen therapy for a complete scalp degloving injury. **Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society**, v. 35, p. 441-445, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19175199/>. Acesso em: 12 abr. 2022.

KRANKE, P.; BENNETT, M. H.; MARTYN-ST JAMES, M.; SCHNABEL, A.; DEBUS, S. E.; WEIBEL, S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. **Cochrane Database Syst Rev.** Jun 24;2015(6), 2015.

KALANI, M.; JÖRNESKOG, G.; NADERI, N.; LIND, F.; BRISMAR, K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. **J Diabetes Complications**, Mar-Apr;16(2):153-8, 2002.

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

LI, Q. *et al.* A survey of diabetic foot patients with hospitalized amputations performed in a medical center over 5 years in China: limitations and lessons learnt. **The Internacional Journal of Lower Extremity Wounds**, v. 11, n. 3, p. 194-200, set. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22885610/>. Acesso em: 12 mai. 2022.

LIN, C.W. The analysis for time of referral to a medical center among patients with diabetic foot infection. **BMC Family Practice**, v. 22, n. 1, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33422005/>. Acesso em: 15 mai. 2022.

LÖNDAHL, M. *et al.* Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. **Diabetes care**, v. 33, n. 5, p. 998-1003, mai. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20427683/>. Acesso em: 16 mai. 2022.

MACHAIN, G. M. *et al.* Manejo de pie diabético en el Servicio de Urgencias del Hospital de Clínicas de San Lorenzo en el año 2019. **An. Fac. Cienc. Méd.** Assunção, v. 54, n. 1, p. 93-100, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en;/biblio-1178639>. Acesso em: 12 mai. 2022.

MALDONADO, J.; CRUZ, A. Telemedicina 4.0: desafios e oportunidades para o SUS. *In: GADELHA, C. A. G. (Coord.). Projeto Desafios para o Sistema Único de Saúde no contexto nacional e global de transformações sociais, econômicas e tecnológicas (CEIS 4.0).* Relatório de Pesquisa. Rio de Janeiro: CEE/Fiocruz, 2021.

MATHIEU, D.; MARRONI, A.; KOT, J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. **Diving and Hyperbaric Medicine**, v. 47, n. 1, p. 24-32, mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28357821/>. Acesso em: 20 mai. 2022.

MATTOS, L. *et al.* **Infecção no pé diabético. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes.** 2022. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/infeccao-no-pe-diabetico/>. Acesso em: 18 abr. 2022.

MENA BOUZA, Y. Z.; MENDOZA FONSECA, N. L. Caracterización de pacientes con pie diabético del Hospital General Docente “Dr. Agostinho Neto”, Guantánamo. **Revista Información Científica**, v. 97, n. 1, p. 1-9, 2018. Disponível em: <http://www.revinfocientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1829/3497>. Acesso em: 25 mai. 2022.

MENEZES, E. O.; CINTRA, B.; FÉLIX, V. H. C. Utilização da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da doença vascular periférica: uma revisão sistemática. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 11, p. 1-11, nov. 2020. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/5282> . Acesso em: 21 mai. 2022.

MUENNIG P.; BOUNTHAVONG M. **Cost-effectiveness analysis in health: a practical approach**. 3. ed. Nova Jersey, EUA: John Wiley & Sons, 2016.

OLIVEIRA, J. C. *et al.* Pé diabético e amputações em pessoas internadas em hospital público: estudo transversal. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 41, n. 1, p. 34-39, 2016. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/6077/843-texto-do-artigo.pdf>. Acesso em: 25 mai. 2022.

PARISI, M. C. R. *et al.* Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: the BRAZUPA study. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, 8(1), 2016.

PERREN, S.; GATT, A.; PAPANAS, N.; FORMOSA C. Hyperbaric Oxygen Therapy in Ischaemic Foot Ulcers in Type 2 Diabetes: A Clinical Trial. **Open Cardiovasc Med J**. Aug 31; 12:80-85, 2018.

REZENDE, K. F. *et al.* Predicted annual costs for inpatients with diabetes and foot ulcers in a developing country-a simulation of the current situation in Brazil. **Diabetic Medicine**, 27(1), 109–112. 2009.

RASCATI, Karen L. **Introdução à farmacoeconomia**. Porto Alegre: Artmed, 2010. 280 p.

RODRIGUES, B. T.; VANGAVETI, V. N.; MALABU, U. H. Prevalence and Risk Factors for Diabetic Lower Limb Amputation: A Clinic-Based Case Control Study. **Journal of diabetes research**. Londres, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27446962/>. Acesso em: 13 mai. 2022.

ROSI, L. M. *et al.* Demographics and outcomes of inpatients with diabetic foot ulcers treated conservatively and surgically in a metropolitan hospital network. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872634/>. Acesso em: 20 mai. 2022.

RIVEROS, B. S. *et al.* Análise de custo-efetividade e a análise de sensibilidade, um roteiro para execução de uma abordagem probabilística: Introdução à análise de sensibilidade probabilística (Parte I). **Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia**, v. 1, n. 2, p. 33-36, set. 2016. Disponível em: http://www.jaff.org.br/jornal/Upload/anexo_revista/ARTIGO%205.pdf. Acesso em: 20 abr. 2022.

RUIZ, P. B. O. *et al.* Custos de procedimentos/intervenções de enfermagem: revisão integrativa da literatura. **Revista Brasileira de Enfermagem**. Brasília, v. 73, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0351>. Acesso em: 20 abr. 2022.

SANTOS, I. C. R. V. Fatores associados a amputações por pé diabético. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 14, n. 1, p. 37-45, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/tySVw6vp4bSY9KXyTrzYh6q/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 mai. 2022.

SANTOS, M.S.; PINTO, M.; TRAJMAN, A. Contradições e o limiar de custo-efetividade. **Cad Saúde Pública**. v. 33, n. 8, 2017.

SALAMA, S. E.; ELDEEB, A. E.; ELBARBARY, A. H.; ABDELGHANY, S. E. Adjuvant Hyperbaric Oxygen Therapy Enhances Healing of Nonischemic Diabetic Foot Ulcers Compared With Standard Wound Care Alone. **Int J Low Extrem Wounds**. Mar;18(1):75-80. 2019.

SHARMA, R. *et al.* Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Sci Rep** 11, 2189, 2021.

SANTEMA, K. T. B. *et al.* DAMO2CLES Study Group. Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Ischemic Lower- Extremity Ulcers in Patients With Diabetes: Results of the DAMO2CLES Multicenter Randomized Clinical Trial. **Diabetes Care**. Jan;41(1):112-119, 2018.

SAVEDOFF, W. D. *et al.* **Gasto inteligente em saúde: como fazer cada real valer a pena.** Banco Interamericano de Desenvolvimento. Washington, D.C: BID, 2023. Disponível em: <https://publications.iadb.org/pt/gasto-inteligente-em-saude-como-fazer-cada-real-valer-pena> Acesso em: 15 out. 2023.

SILVEIRA, F. G.; GAIGER, M. L. C. **O gasto em saúde e suas bases de financiamento: dinâmica e tendências para o Brasil.** Série Saúde Amanhã. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.** Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2022.

SCHAPER, N. C; APELQVIST, J; BAKKER, K. Reducing lower leg amputations in diabetes: a challenge for patients, healthcare providers and the healthcare system. **Diabetologia**, v. 55, n. 7, p. 1869-1872, jul. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622617/>. Acesso em: 20 abr. 2022.

SECOLI, S. R. *et al.* Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, n. 4, dez. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/XMCBx7ybCbs7FYBxrcvwYCS/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 abr. 2022.

SHABHAY, A. *et al.* Clinical profiles of diabetic foot ulcer patients undergoing major limb amputation at a tertiary care center in Northeastern Tanzania. **BMC Surgery**, v. 21, n. 34, 2021. Disponível em: <https://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12893-021-01051-3>. Acesso em: 20 mai. 2022.

SINGER, A. J. *et al.* Evaluation and management of Lower-extremity ulcers. **The New England Journal of Medicine**, p. 1559-1567, out. 2017. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1615243?casa_token=RmUZ1Z58oLEAAAAA:XpuPNvIAZiPyNBHZA5S_VhD5zhY-nygyy_BZEwEMduuyWtoKZgoE80hDxSfzbHjS8YM1-I-deonLNWw. Acesso em: 14 out. 2019.

SITUM, M. *et al.* Chronic wounds as a public health problem. **Acta Med Croatica**, v. 68, n. 1, p. 5-7, 2014. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25326983>. Acesso em: 14 out. 2019.

SKREPNEK, G. H.; MILLS, J. L.; ARMSTRONG, D. G. A Diabetic Emergency One Million Feet Long: Disparities and Burdens of Illness among Diabetic Foot Ulcer Cases within Emergency Departments in the United States, 2006–2010. **Plos One**, v. 10, n. 8, 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0134914>. Acesso em: 20 mai. 2022.

SMANIOTTO, P. H. S. *et al.* Sistematização de curativos para o tratamento clínico das feridas. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 27, n. 4, p. 623-626, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcp/a/mhg3d6bTNrg3ZgS9MYBLsCD/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 abr. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE CIRURGIA VASCULAR (SBACV). **Consenso no Tratamento e Prevenção do Pé Diabético**/Marcelo Calil Burihan *et al.* 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020. Disponível em: <https://sbacv.org.br/wp-content/uploads/2021/03/consenso-pe-diabetico-24112020.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2022.

THEWJITCHAROEN, Y., *et al.* Changing the patterns of hospitalized diabetic foot ulcer (DFU) over a 5-year period in a multi-disciplinary setting in Thailand. **BMC Endocr Disord**, v. 20, n. 89, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00568-7>. Acesso em: 26 abr. 2022.

TOSCANO, C. M. Annual Direct Medical Costs of Diabetic Foot Disease in Brazil: A Cost of Illness Study. **Int J Environ Res Public Health**, v. 15, n. 1, jan. 2018. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29316689/>. Acesso em: 20 abr. 2022.

VIANNA, D. Há relação entre custo-efetividade de acordo com diferentes metas? **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.17, n. 3, p. 182-185, 2010. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/17-3/12-relacao.pdf>. Acesso em: 13 out. 2019.

WANG, A. *et al.* Clinical characteristics and medical costs in patients with diabetic amputation and nondiabetic patients with nonacute amputation in central urban hospitals in China. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, v. 13, n. 1, p.17-21, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24659623/>. Acesso em: 12 mai. 2022.

WANG, D. W. L. Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. **Revista De Direito Sanitário**, v. 12, n. 2, p. 318-324, 2011. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rdisan/article/view/13256/15074>. Acesso em: 20 mai. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Compendium of innovative health technologies for low-resource settings 2021. COVID-19 and other health priorities.** Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032507> Acesso em: abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). TAN-TORRES, E., *et al.* (2003). **Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis.** Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42699>. Acesso em: 20 mar. 2020.

YUSOF, N. M. *et al.* Predictors of major lower limb amputation among type II diabetic patients admitted for diabetic foot problems. **Singapore Medical Journal**, v. 56, n. 11, p. 626-631, nov. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26668408/>. Acesso em: 12 mai. 2022.

YAZDANPANAHAH, L. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. **World J. Diabetes**, v. 6, n. 37, 2015.

YAZDANPANAHAH, L.; NASIRI, M.; ADARVISHI, S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. **World J Diabetes** Feb 15;6(1):37-53, 2015.

ZHANG, Y. *et al.* Diabetic Foot Working Group, Queensland Statewide Diabetes Clinical Network, Australia. Factors Associated With Healing of Diabetes-Related Foot Ulcers: Observations From a Large Prospective Real-World Cohort. **Diabetes Care**. Jul;44(7):e143-e145, 2021.

APÊNDICES
APÊNDICE A – CHEERS 2022 – Checklist

	Item	Guidance for Reporting	Reported in section
TITLE			
Title	1	Identify the study as an economic evaluation and specify the interventions being compared.	
ABSTRACT			
Abstract	2	Provide a structured summary that highlights context, key methods, results and alternative analyses.	
INTRODUCTION			
Background and objectives	3	Give the context for the study, the study question and its practical relevance for decision making in policy or practice.	
METHODS			
Health economic analysis plan	4	Indicate whether a health economic analysis plan was developed and where available.	
Study population	5	Describe characteristics of the study population (such as age range, demographics, socioeconomic, or clinical characteristics).	
Setting and location	6	Provide relevant contextual information that may influence findings.	
Comparators	7	Describe the interventions or strategies being compared and why chosen.	
Perspective	8	State the perspective(s) adopted by the study and why chosen.	
Time horizon	9	State the time horizon for the study and why appropriate.	
Discount rate	10	Report the discount rate(s) and reason chosen.	
Selection of outcomes	11	Describe what outcomes were used as the measure(s) of benefit(s) and harm(s).	
Measurement of outcomes	12	Describe how outcomes used to capture benefit(s) and harm(s) were measured.	
Valuation of outcomes	13	Describe the population and methods used to measure and value outcomes.	
Measurement and valuation of resources and costs	14	Describe how costs were valued.	
Currency, price date, and conversion	15	Report the dates of the estimated resource quantities and unit costs, plus the currency and year of conversion.	
Rationale and description of model	16	If modelling is used, describe in detail and why used. Report if the model is publicly available and where it can be accessed.	
Analytics and assumptions	17	Describe any methods for analysing or statistically transforming data, any extrapolation methods, and approaches for validating any model used.	
Characterizing heterogeneity	18	Describe any methods used for estimating how the results of the study vary for sub-groups.	
Characterizing distributional effects	19	Describe how impacts are distributed across different individuals or adjustments made to reflect priority populations.	
Characterizing uncertainty	20	Describe methods to characterize any sources of uncertainty in the analysis.	
Approach to engagement with patients and others affected by the study	21	Describe any approaches to engage patients or service recipients, the general public, communities, or stakeholders (e.g., clinicians or payers) in the design of the study.	
RESULTS			
Study parameters	22	Report all analytic inputs (e.g., values, ranges, references) including uncertainty or distributional assumptions.	
Summary of main results	23	Report the mean values for the main categories of costs and outcomes of interest and summarise them in the most appropriate overall measure.	
Effect of uncertainty	24	Describe how uncertainty about analytic judgments, inputs, or projections affect findings. Report the effect of choice of discount rate and time horizon, if applicable.	
Effect of engagement with patients and others affected by the study	25	Report on any difference patient/service recipient, general public, community, or stakeholder involvement made to the approach or findings of the study	
DISCUSSION			
Study findings, limitations, generalizability, and current knowledge	26	Report key findings, limitations, ethical or equity considerations not captured, and how these could impact patients, policy, or practice.	
OTHER RELEVANT INFORMATION			
Source of funding	27	Describe how the study was funded and any role of the funder in the identification, design, conduct, and reporting of the analysis	
Conflicts of interest	28	Report authors conflicts of interest according to journal or International Committee of Medical Journal Editors requirements.	

Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, Caulley L, Chaiyakunapruk N, Greenberg D, Loder E, Mauskopf J, Mullins CD, Petrou S, Pwu RF, Staniszewska S; CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for HealthEconomic Evaluations. *BMJ*. 2022;376:e067975.

The checklist is Open Access distributed in accordance with the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt and build upon this work, for commercial use, provided the original work is properly cited. See:<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.