

Tratamento de infecções localizadas em feridas de difícil cicatrização: uma revisão integrativa

Letícia Maria de Oliveira¹ , Larissa Carvalho de Castro¹ , Olga Luísa Lucena¹ , Daniel Nogueira Cortez¹ ,
Sônia Regina Perez Evangelista Dantas² , Juliano Teixeira Moraes^{1,*} 

RESUMO

Objetivo: Identificar a produção de conhecimento sobre o tratamento de infecções localizadas em feridas de difícil cicatrização. **Método:** Revisão integrativa da literatura realizada na Biblioteca Virtual em Saúde, Base de Dados de Enfermagem, *Scientific Electronic Library Online*, *Web of Science*, *Biblioteca Cochrane*, Catálogo de Teses e Dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e *Public Medline*. Os artigos selecionados não possuem limite temporal. Os estudos foram exportados para o aplicativo *Rayyan* e submetidos à avaliação duplo-cega por meio da leitura do título e do resumo, com base nos critérios de inclusão e exclusão. As informações foram analisadas e sintetizadas de acordo com o nível de evidência. **Resultados:** Foram analisadas 19 publicações em sua totalidade. Obteve-se como evidências acerca do tema a higienização da ferida, a limpeza com ácido acético 1%, a identificação e o tratamento de biofilmes, o uso de coberturas e as soluções com ação antimicrobiana. **Conclusão:** A infecção localizada de feridas tem sido objeto de várias pesquisas e as práticas recomendadas referem-se a tratamentos tópicos.

DESCRIPTORES: Úlcera. Úlcera cutânea. Cicatrização. Ferimentos e lesões. Infecção.

Treatment of Localized Infections in Hard-to-Heal Wounds: An Integrative Review

ABSTRACT

Objective: To identify the knowledge production on the treatment of localized infections in hard-to-heal wounds. **Method:** An integrative literature review was conducted in the Virtual Health Library, Nursing Database, Scientific Electronic Library Online, Web of Science, Cochrane Library, Catalog of Theses and Dissertations of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel, and PubMed. The selected articles had no time limit. The studies were exported to the Rayyan application and subjected to double-blind evaluation through title and abstract reading, based on inclusion and exclusion criteria. The information was analyzed and synthesized according to the level of evidence. **Results:** A total of 19 publications were fully analyzed. The evidence obtained on the topic includes wound hygiene, cleaning with 1% acetic acid, identification and treatment of biofilms, the use of dressings, and solutions with antimicrobial action. **Conclusion:** Localized wound infections have been the subject of various research studies, and the recommended practices refer to topical treatments. **DESCRIPTORS:** Ulcer. Skin ulcer. Wound healing. Wounds and injuries. Infections.

¹Associação Brasileira de Estomaterapia  – São Paulo (SP), Brasil.

²Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem  – Divinópolis (MG), Brasil.

*Autor de correspondência: julianotmoraes@ufsj.edu.br

Editor de Seção: Manuela de Mendonça F. Coelho 

Recebido: Nov. 17, 2023 | Aceito: Maio 15, 2024

Como citar: Oliveira LM, Castro LC, Lucena OL, Cortez DN, Dantas SRPE, Moraes JT. Tratamento de infecções localizadas em feridas de difícil cicatrização: uma revisão integrativa. ESTIMA, Braz J Enterostomal Ther. 2024;22:e1499.

https://doi.org/10.30886/estima.v22.1499_PT

Tratamiento de infecciones localizadas en heridas de difícil cicatrización: una revisión integrativa

RESUMEN

Objetivo: Identificar la producción de conocimiento sobre el tratamiento de infecciones localizadas en heridas de difícil cicatrización. **Método:** Revisión integrativa de la literatura realizada en la Biblioteca Virtual en Salud; Base de datos de enfermería; Scientific Electronic Library; Web of Science; Biblioteca Cochrane; Catálogo de Tesis y Disertaciones de la Coordinación para el Perfeccionamiento del Personal de Educación Superior; y PubMed. Los artículos seleccionados no tienen límite de tiempo. Los estudios fueron exportados a la aplicación Rayyan y sometidos a evaluación doble ciego mediante la lectura del título y el resumen, según los criterios de inclusión y exclusión. La información fue analizada y sintetizada según el nivel de evidencia. **Resultados:** 19 estudios fueron incluidos para lectura completa. Se encontró como evidencia la higiene de la herida; la limpieza con ácido acético al 1%; la identificación y el tratamiento de biopelículas; el uso de cobertores y soluciones con acción antimicrobiana. **Conclusión:** La infección localizada de la herida ha sido objeto de varias investigaciones y las prácticas recomendadas se refieren a tratamientos tópicos.

DESCRIPTORES: Úlcera. Úlcera cutánea. Cicatrización de heridas. Heridas y lesiones. Infecciones.

INTRODUÇÃO

O termo ferida de difícil cicatrização é utilizado para aquelas que não conseguem responder ao padrão de cuidados com base nas evidências propostas para a etiologia¹. Feridas que apresentam aumento ou piora nas características no exsudato, esfacelos no leito e aumento em suas dimensões, depois de três dias de sua ocorrência, podem ser definidas como de difícil cicatrização e consideradas com presença de biofilme^{1,2}.

A infecção ocorre quando há invasão e proliferação de microrganismos em níveis capazes de desencadear uma resposta local, disseminada e/ou sistêmica, relacionada à ferida¹. Os microrganismos se multiplicam e, dependendo dos fatores de virulência e/ou imunidade do hospedeiro, podem causar infecções com danos teciduais locais, interferindo no processo normal de cicatrização³. Avaliar os fatores de risco e as condições clínicas do paciente, das características da ferida e dos tecidos ao redor dela é fundamental para identificar os sinais e os sintomas de infecção localizada, de disseminação para os tecidos adjacentes ou de infecção sistêmica⁴.

Estima-se que de 2 a 6% da população mundial tenha lesões relacionadas ao envelhecimento populacional e que pessoas com 65 anos ou mais sejam de maior risco para lesões de difícil cicatrização⁵. A cicatrização prejudicada é multifatorial e as feridas que não cicatrizam compartilham características semelhantes, tais como alto nível de proteases, marcadores inflamatórios elevados, baixa atividade do fator de crescimento e redução da proliferação celular⁶.

Biofilme, por sua vez, é definido como uma comunidade complexa de diversas espécies de microrganismos, como bactérias e fungos, com capacidade de formação e maturação rápidas (48 a 72 horas), que aderem à superfície da ferida e se envolvem em uma matriz extracelular protetora contra a ação de agentes antimicrobianos^{4,6}. A higienização de ferimentos de difícil cicatrização compreende limpeza do leito e da pele perilesional, desbridamento, reconstrução das bordas e utilização de coberturas e é recomendada como intervenção precoce antibiofilme¹.

O tratamento de infecções de pessoas com feridas deve ser individualizado e baseado na etiologia e nos fatores de risco, compreendendo avaliação e evolução regular dos sinais e dos sintomas de infecção localizada com base nas características dos tecidos no leito e nas bordas, características e quantidade de exsudato, dor e odor, com observação sistemática de sinais

e sintomas de disseminação para tecidos adjacentes ou sistêmica¹. A coleta de exames microbiológicos deve ser orientada por indicação clínica para minimizar o uso desnecessário de antibióticos com ação sistêmica¹⁻⁷.

O tratamento de infecções localizadas em feridas de difícil cicatrização representa um desafio significativo na prática clínica, pois requer abordagens especializadas e individualizadas para evitar agravamento, promover a cicatrização e minimizar desperdícios com o uso de terapêuticas sem evidências comprovadas.

A disponibilidade de evidências científicas sobre estratégias eficazes para o tratamento dessas infecções pode ser limitada, por essa razão, o objetivo da pesquisa é identificar a produção de conhecimento sobre o tratamento de infecções localizadas em feridas de difícil cicatrização.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, que tem por finalidade sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão de maneira sistemática, ordenada e abrangente.

Considerando a metodologia de revisão integrativa, as etapas avaliadas neste estudo foram:

1. Seleção da questão norteadora;
2. Definição dos critérios de inclusão e exclusão e seleção da amostra;
3. Representação dos estudos selecionados em forma de tabelas;
4. Análise e avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa de literatura;
5. Interpretação dos resultados; e
6. Apresentação da revisão.

Para a etapa 1, foi considerada a identificação do tema e a seleção da questão norteadora de pesquisa para conduzir a revisão integrativa, por meio da estratégia PICO, que leva em consideração o paciente, a intervenção, a comparação e os resultados esperados. Para elaborar a pergunta da pesquisa, foi utilizado o acrônimo PICO (“P”, de paciente: pessoas adultas ou idosas; “I” de intervenção: assistência médica ou de enfermagem em feridas de difícil cicatrização; “C” de comparação: não há; e “O” de *outcomes*/desfecho: práticas recomendadas).

Tendo por base a descrição do PICO, obtivemos a seguinte questão norteadora: quais são os tratamentos para infecções localizadas em feridas de difícil cicatrização em pessoas adultas ou idosas?

O levantamento bibliográfico foi realizado sem limite temporal e nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que engloba as bases Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de Dados de Enfermagem (BDENF), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Web of Science*; Biblioteca Cochrane, Catálogo de Teses e Dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e *Public Medline* (*PubMed*), que engloba a base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (MEDLINE). Os descritores serão selecionados no DeCS/MeSH — Descritores em Ciências da Saúde/*Medical Subject Headings*, utilizando-se dos operadores booleanos (*AND*, *OR*, *NOT*) para combinações destes.

Os termos de busca foram obtidos dos *MeSH*, por meio das seguintes estratégias: *Wounds* [*Mesh*] *AND* “*Injuries*” [*Mesh*] *AND* “*Ulcer*” [*Mesh*] *AND* “*Skin Ulcer*” [*Mesh*] *AND* “*Wound Healing*” [*Mesh*] *OR* “*Chronic*” [*Mesh*] *OR* “*Occlusive Dressing*” [*Mesh*] *AND* “*Wound Closure Techniques*”, [*Mesh*] *OR* “*Therapeutic*” [*Mesh*] *AND* “*Treatment*”. A estratégia de busca foi adaptada conforme as especificidades de cada base e mantida a combinação similar dos descritores. No Quadro 1, estão relacionados os descritores adotados, chaves de busca criada na *PubMed*.

Os dados obtidos na busca foram importados para o aplicativo gratuito *Rayyan*[®], disponível na *web* (<https://rayyan.qcri.org/>), para organização e triagem dos artigos. Em seguida, duas pesquisadoras leram os títulos e resumos de todas as publicações disponíveis, selecionando aqueles potencialmente elegíveis para o estudo. As dúvidas de seleção foram decididas em plenária, com a participação de um terceiro pesquisador. Realizados os consensos da seleção das publicações, elas foram lidas na íntegra.

Foram incluídos na amostra artigos publicados em português, inglês e espanhol disponíveis na íntegra nas bases de dados selecionadas e relacionados à questão norteadora, com limite temporal de 20 anos para sua publicação (de 2002 até 2022).

Quadro 1. Descritores adotados. Divinópolis (MG), Brasil, 2023.

Feridas e lesões	Crônico	Curativo	Tratamento
Wounds and Injuries			
Injuries and Wounds			
Wounds and Injury			
Injury and Wounds			
Wounds, Injury			
Injuries, Wounds			
Injuries		Dressing, Occlusive	
Injury		Occlusive Dressing	
Wounds		Dressings	Therapeutic Therapeutics
Wound	Chronic	Dressing	Therapy
Ulcer	Chronics	Closure Techniques, Wound	Therapies
Ulcers		Technique, Wound Closure	Treatment
Skin Ulcer		Techniques, Wound Closure	Treatments
Skin Ulcers		Wound Closure Technique	
Ulcer, Skin			
Ulcers, Skin			
Wound Healing			
Healing, Wound			
Healings, Wound			
Wound Healings			

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Foram excluídos artigos que não contemplaram a questão norteadora, como lesões pediátricas, neoplásicas, agudas e odontológicas, estudos com animais, artigos não disponíveis na íntegra, escritos em idiomas distintos dos definidos e literatura cinzenta, comentários e editoriais.

Os níveis de evidência foram analisados de acordo com a seguinte estratificação:

Nível I: evidências resultantes da metanálise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados;

Nível II: evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental;

Nível III: evidências de estudos quase-experimentais, como estudos sem randomização com grupo único pré e pós-teste, séries temporais ou caso-controle;

Nível IV: evidências de estudos descritivos (não experimentais) ou com abordagem qualitativa;

Nível V: evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência; e

Nível VI: evidências baseadas em opiniões de especialistas⁸.

RESULTADOS

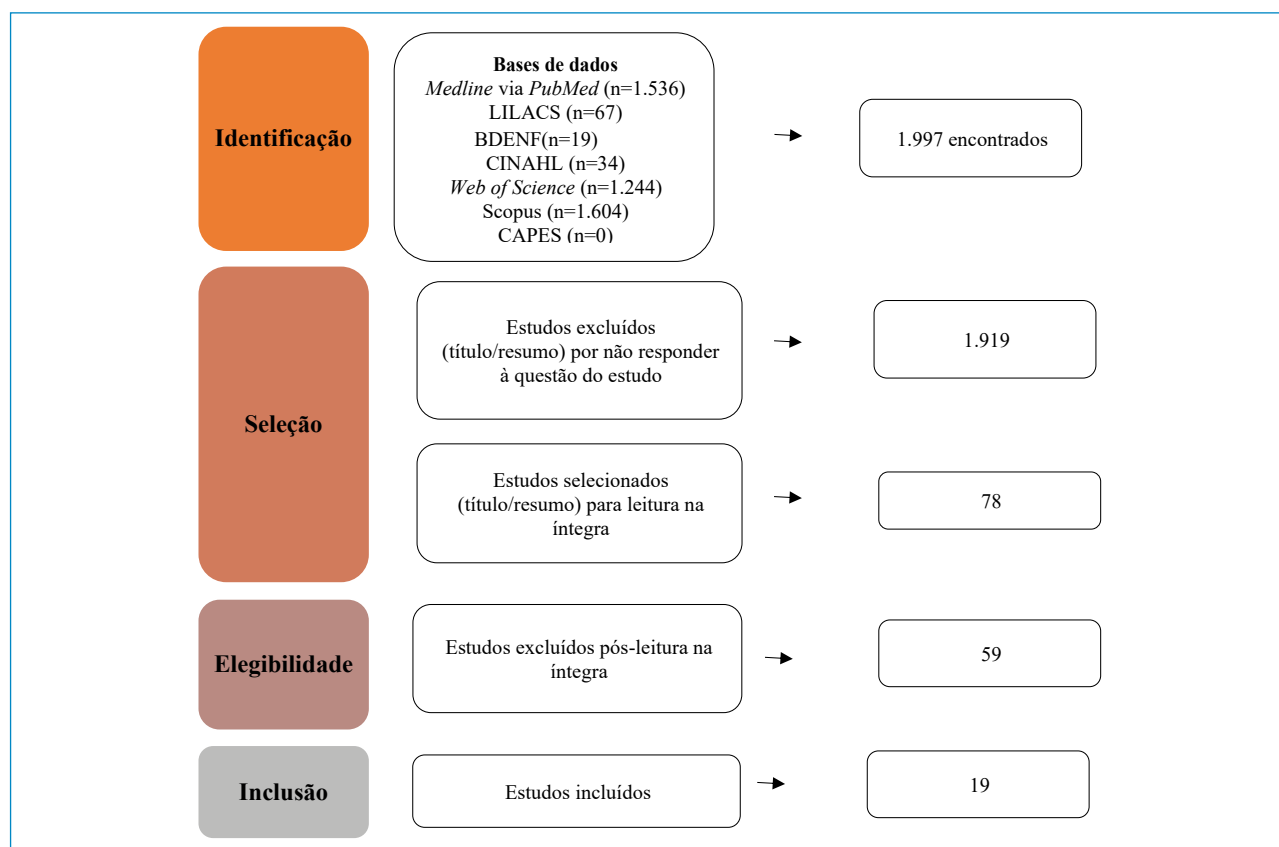
Foram encontrados 1.997 estudos, distribuídos da seguinte forma: *MEDLINE* via *PubMed* (n=1.536), *LILACS* (n=67), *BDENF* (n=19), *CINAHL* (n=34), *Web of Science* (n=1.244), *Scopus* (n=1.604) e *CAPES* (n=0). Destes, 1.919 artigos foram excluídos por não responder à questão norteadora, permanecendo 78 estudos elegíveis.

Dos 78 estudos pré-selecionados para leitura na íntegra, 59 foram excluídos por conter textos incompletos, ser estudos *in vitro* ou de casos. Ao final, a amostra foi constituída por 19 estudos. A Figura 1 demonstra o processo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos.

Em relação ao ano de publicação, os artigos selecionados encontram-se distribuídos da seguinte forma: 2015 (n=3; 15,8%); 2016 (n=4; 21%); 2019 (n=1; 5,3%); 2020 (n=2; 10,5%) e 2022 (n=2; 10,5%). Os demais foram publicados entre 2004 e 2014 (n=7; 36,8%) (Quadro 2)^{4,9-26}.

Sobre a nacionalidade, a Europa apresentou o maior número de artigos (n=7; 36,8%). Identificou-se um déficit de publicações sobre tratamento de infecções localizadas em feridas de difícil cicatrização no Brasil, pois não foram encontrados artigos nacionais que contemplassem os requisitos propostos por esta pesquisa (Quadro 2).

No que se refere aos tipos de estudo, a maioria foram ensaios clínicos (n=11; 57,8%), revisão de literatura (n=4; 21%), metodológicos (n=2; 10,5%), observacionais (n=1; 5,2%) e prospectivos (n=1; 5,2%) (Quadro 2). Quanto aos níveis de



Nota: MEDLINE/PubMed: National Library of Medicine and National Institutes of Health; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; e BDENF: Base de Dados de Enfermagem.
 Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.

Figura 1. Fluxo de seleção dos estudos da revisão integrativa. Divinópolis (MG), Brasil, 2022.

evidências, a maioria foram estudos de nível I (n=8; 42,1%), seguidos dos níveis IV (n=6; 31,5%), III (n=4; 21%) e II (n=1; 5,2%). O nível V não foi identificado nos resultados (Quadro 2).

Diante do número de abordagens de artigos incluídos nesta revisão, estratificaram-se os artigos em categorias temáticas, com suas grandes áreas e subcategorias, conforme apresentado no Quadro 3, em que se descrevem os achados de cada grande área.

Os 19 artigos incluídos foram divididos em três grandes áreas e a divisão deles nas subcategorias definidas como as práticas recomendadas. Os artigos utilizados no Quadro 3 apresentavam afirmativas referentes a subcategorias nas conclusões, as quais foram apresentadas como eficazes para o tratamento de infecções localizadas em feridas de difícil cicatrização.

O Quadro 3 foi construído por meio da leitura dos 19 artigos, separando-os por temas distintos referentes às práticas recomendadas. É importante ressaltar que foi necessário busca em literatura complementar, como consensos internacionais e *guidelines*.

DISCUSSÃO

Sobre a nacionalidade dos estudos, vale destacar que cada continente desenvolve as práticas de acordo com a realidade local e cultural, sendo este um fator determinante e qualificador da eficiência das intervenções e ações no tratamento de infecção localizada em feridas de difícil cicatrização. No entanto, observou-se que no Brasil há carência do arcabouço de pesquisas nessa área.

Destacamos a qualidade dos estudos incluídos nesta pesquisa como requisito para seleção de estudos com alto nível de evidência. Estudos *in vitro* e de casos não atenderam ao padrão de seleção dos artigos.

Para discorrer sobre as práticas evidenciadas nesta pesquisa, destacamos os seguintes itens: higienização da ferida, identificação e tratamento de biofilmes e uso de coberturas e soluções com ação antimicrobiana.

Quadro 2. Caracterização dos estudos incluídos na revisão de literatura quanto ao título, ano, país de origem, objetivo, população, local, tipo de estudo, nível de evidência e resultado.

Identificação do estudo	Estudo/país de origem	Objetivo	População	Local	Tipo de estudo	Nível de evidência	Resultado
A1	Chang et al. ⁹ Austrália	Revisar a aplicação de bacteriófagos para infecções de feridas	Estudos sobre feridas infectadas	Literatura internacional	Revisão de literatura	Nível IV	Bacteriófagos são soluções tamponadas de uso tópico, que têm sido estudadas como alternativa ao uso tópico de outros produtos com ação antimicrobiana. A terapia fágica nas formulações líquidas, semissólidas, encapsuladas em lipossomas e curativos imobilizados por fagos tem sido utilizada com segurança e eficácia em estudos clínicos, principalmente em feridas agudas e crônicas infectadas por microorganismos multirresistentes.
A2	Dissemond et al. ¹⁰ Alemanha	Descrever feridas tratadas com uma cobertura prata e avaliar o impacto clínico em curto prazo da cobertura no processo de cicatrização de feridas, em condições reais.	2.270 pacientes	81 centros na Alemanha	Estudo observacional prospectivo multicêntrico	Nível III	A duração média da cobertura foi de 13 a 22 dias. Nas feridas crônicas, houve melhora no processo de cicatrização em 90,6% dos casos, estabilização em 6,1% e agravamento em 3,2%.
A3	Wei et al. ¹¹ China	Revisar o diagnóstico de biofilmes de feridas crônicas e discutir as abordagens de tratamento atuais.	Estudos contendo pacientes com feridas crônicas e biofilme	Literatura internacional	Revisão de literatura	Nível IV	As técnicas efetivas de diagnóstico de biofilmes foram as microscopias eletrônica e confocal de varredura a laser. As estratégias terapêuticas são: desbridamento, pressão negativa, ultrassom, antimicrobiano tópico, coberturas com prata e oxigenoterapia hiperbárica.
A4	Adis Medical Writers ¹² Nova Zelândia	Revisar literatura sobre o tratamento de úlceras venosas infectadas.	Estudos envolvendo pacientes com úlceras venosas infectadas	Literatura internacional	Revisão de literatura	Nível IV	O tratamento antimicrobiano não é indicado rotineiramente e deve ser reservado aos casos de evidência clínica de infecção. As opções terapêuticas incluem antibióticos sistêmicos, antibióticos e antissépticos tópicos associados ao tratamento-padrão de higienização da ferida, uso de coberturas e terapia compressiva.
A5	Madhusudhan ¹³ Índia	Analisar o uso do ácido acético a 1% como único agente antimicrobiano para o tratamento de infecções de feridas causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	32 pacientes com feridas crônicas infectadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Departamento de Cirurgia Plástica, Colégio Médico Christian, Vellore, Índia	Ensaio clínico prospectivo randomizado controlado	Nível I	Estudo realizado durante seis meses, comparando a limpeza da ferida com ácido acético com solução salina. No grupo que utilizou a limpeza com ácido acético a 1%, a <i>P. aeruginosa</i> foi eliminada em 4 ou 5 dias, e no grupo da solução salina, a média foi de 11,5 dias. O ácido acético tópico a 1% foi mais eficaz do que a solução salina na eliminação da <i>P. aeruginosa</i> em feridas infectadas.

Continue...

Quadro 2. Continuação

Identificação do estudo	Estudo/país de origem	Objetivo	População	Local	Tipo de estudo	Nível de evidência	Resultado
A6	Jeong et al. ¹⁴ Coreia do Sul	Avaliar o uso combinado de terapia com pressão negativa e irrigação com ácido acético no tratamento de feridas crônicas infectadas.	Três pacientes, todos com feridas refratárias ao tratamento (>3 semanas)	Departamento de Cirurgia Plástica e Reconstructiva, Kangnam Hospital Sagrado Coração, Hallym Centro Médico	Ensaio clínico randomizado controlado	Nível I	Ao combinar a irrigação com ácido acético com a terapia por pressão negativa, tanto o pH quanto o tamanho das feridas crônicas podem ser reduzidos e as infecções controladas, melhorando a angiogênese e a síntese de colágeno.
A7	Lenselink e Andriessen ¹⁵ Países Baixos	Avaliar a eficácia clínica de um medicamento contendo cobertura de biocelulose com polixanida, para a erradicação de biofilmes em feridas que não cicatrizam.	16 pacientes com feridas que não cicatrizam	Medical Center Haaglanden	Coorte	Nível III	Em 24 semanas, 12 feridas (75%) cicatrizaram. Das que não evoluíram para cicatrização, a área média da ferida reduziu em 61% na semana 24. Dez pacientes (63%) tiveram redução do biofilme. A aplicação contínua de PHMB, utilizando curativo de biocelulose, reduziu o biofilme nas feridas estagnadas, promovendo a cicatrização.
A8	Cwajda-Bialasik et al. ¹⁶ Polônia	Analisar, avaliar e sistematizar a evidência científica disponível sobre a eficácia e a segurança de preparações antissépticas destinadas ao tratamento de feridas crônicas.	Revisão de literatura de ensaios clínicos	Literatura internacional	Revisão sistemática de ensaios clínicos	Nível I	As novas gerações de antissépticos e antimicrobianos são eficazes tanto na prevenção quanto no tratamento de infecções. Esses produtos não devem ser usados em feridas limpas ou colonizadas. Antissépticos são recomendados para feridas que apresentam sintomas clínicos de infecção, em risco de infecção e em pacientes com distúrbios do sistema imunológico ou doenças crônicas concomitantes. A solução de octenidina (OCT/PE, 0,1%) no tratamento de feridas e úlceras crônicas. Para limpeza, recomendamos fluidos de irrigação à base de OCT, PHMB ou hipoclorito. A manutenção do efeito antimicrobiano durante a terapia deve ser assegurada por uma cobertura compatível, que sequestra microrganismos e/ou contém uma substância antibacteriana.
A9	Walker et al. ¹⁷ Inglaterra	Avaliar a eficácia de um novo curativo antimicrobiano de última geração de hidrofibra com prata	113 pacientes	33 unidades de saúde em 15 países, entre maio e outubro de 2013	Ensaio clínico multicêntrico, internacional não randomizado	Nível III	O curativo de hidrofibra com prata mostrou eficácia na cicatrização das feridas estudadas, alcançando cicatrização parcial ou total. A cobertura ajuda a eliminar a barreira de biofilme.
A10	Percival et al. ¹⁸ Manchester e Oxford (Reino Unido), Roma (Itália) e Genebra (Suíça)	Apoiar a prática clínica, com o desenvolvimento de um algoritmo destinado a demonstrar evidências da presença de biofilme em uma ferida para auxiliar no seu tratamento.	Revisão de literatura	Literatura internacional	Revisão de literatura	Nível IV	O algoritmo foi criado com o objetivo de auxiliar na identificação de biofilmes em feridas crônicas estagnadas ou que não cicatrizam e orientar o tratamento. Os itens do algoritmo referem-se a procedimentos clínicos, presença de tecido necrótico, sinais de infecção e inflamação e resposta às intervenções antimicrobianas tópicas. As medidas de eliminação do biofilme são o desbridamento e a terapia antimicrobiana. Os antimicrobianos tópicos considerados eficazes são: cloridrato de polihexametileno biguanida, cloreto de benzalcônio, prata, iodo e clorexidina.

Continue...

Quadro 2. Continuação

Identificação do estudo	Estudo/país de origem	Objetivo	População	Local	Tipo de estudo	Nível de evidência	Resultado
A11	Dalac et al. ¹⁹ França	Avaliar a eficácia, a segurança e a aceitabilidade de nova cobertura poliabsorvente de prata no manejo local de feridas crônicas exsudativas com risco de infecção e sinais inflamatórios sugestivos de forte carga bacteriana.	37 pacientes com feridas crônicas	Hospital Geral (Argenteuil)	Ensaio clínico prospectivo, multicêntrico e não comparativo	Nível I	O estudo demonstrou que a cobertura contribuiu para o processo de cicatrização por meio da redução da área superficial da ferida, da rápida diminuição dos sinais inflamatórios e do tecido esfacelado e proporcionou benefício clínico real para feridas crônicas com risco de infecção.
A12	Hurlow et al. ²⁰ Estados Unidos	Analisar o biofilme da ferida do ponto de vista clínico.	Amostras de desbridamento de feridas humanas foram coletadas de pacientes adultos com feridas crônicas	Memphis/Tennessee	Estudo descritivo	Nível IV	Alguns sinais visuais que podem sugerir a existência de biofilme incluem uma camada amarelada, esbranquiçada ou acinzentada na superfície da ferida, odor desagradável e estagnação no processo de cicatrização, mesmo com tratamento adequado.
A13	Lipsky et al. ²¹ Estados Unidos	Tratamento de infecção nos pés de pessoas com diabetes.	Revisão de literatura	Literatura internacional	Revisão de literatura	Nível IV	As infecções nos pés em pacientes com diabetes causam alta morbidade, requerem visitas frequentes a profissionais de saúde e podem levar à amputação de um membro inferior. Essas infecções requerem cuidados locais (pé) sistêmicos (metabólicos) e gestão coordenada por uma equipe multidisciplinar de cuidados dos pés, considerando a limpeza adequada da ferida, o desbridamento de qualquer calo e tecido necrótico e, especialmente, a redução da pressão. A maioria dessas infecções requerem o uso de antibióticos sistêmicos.
A14	Jørgensen et al. ²² Dinamarca	Investigar o desempenho clínico e a segurança de nova camada de contato com feridas contendo prata e partículas de hidrocolóide e <i>petrolatum</i> no tratamento de úlceras venosas crônicas de perna com cicatrização retardada e sinais de colonização crítica.	30 pacientes	Centro de Cicatrização de Feridas de Copenhague	Estudo clínico multicêntrico, prospectivo, não comparativo e aberto	Nível I	A cobertura impregnada com prata mostrou-se segura e de fácil uso em úlceras venosas crônicas de perna com difícil cicatrização e sinais de infecção localizada.

Continue...

Quadro 2. Continuação

Identificação do estudo	Estudo/país de origem	Objetivo	População	Local	Tipo de estudo	Nível de evidência	Resultado
A15	Banu et al. ²³ Estados Unidos	Determinar se o uso tópico do gel de <i>Aloe vera</i> possui atividade antibacteriana em feridas de perna com infecção por bactérias multirresistentes.	30 pacientes	Hospital terciário vinculado a uma faculdade de medicina.	Estudo prospectivo intervencional	Nível II	Dos 30 casos, 28 não apresentaram crescimento microbiano ao final de 11 dias, enquanto 2 casos não apresentaram diminuição na contagem bacteriana. O gel possui efeito inibitório de 100% sobre <i>P. aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> . <i>Aloe vera</i> mostrou-se efetivo, de baixo custo e facilmente disponível em comparação com coberturas modernas.
A16	Moore ⁴ Estados Unidos	Comparar o curativo de alginato de cálcio com o curativo de úlcera hidrofíbra com prata.	19 pacientes	EUA	Randomizado, prospectivo, multicêntrico e aberto	Nível I	Ambas as coberturas apresentaram facilidade de utilização, absorção e aderência ao leito. Foram efetivas para tratamentos que incorporam desbridamento e terapia compressiva. As taxas de fechamento das úlceras foram consistentes.
A17	Jørgensen et al. ²⁴ Dinamarca	Investigar o efeito de um curativo de espuma de prata de liberação sustentada em comparação com curativo de espuma sem adição de prata, em úlceras de perna venosas.	129 pacientes	Centro de Cicatrização de Feridas de Copenhagen	Multicêntrico, aberto, randomizado e controlado, com duração de quatro semanas.	Nível I	O presente estudo forneceu evidências do desempenho superior do curativo com liberação de prata em comparação com curativo de espuma úmida tradicional para cicatrização de feridas no tratamento de úlceras venosas crônicas com infecção localizada.
A18	Lipsky e Hoey ²⁵ Estados Unidos	Revisar conceitos pertinentes à consideração da terapia antimicrobiana tópica, descrever os agentes atualmente disponíveis e oferecer sugestões sobre quando eles podem ser úteis.	Revisão de literatura	Literatura internacional	Revisão de literatura	Nível IV	A terapia antimicrobiana tópica, embora atualmente não seja aconselhável para a maioria das feridas crônicas clinicamente não infectadas, tem seu papel em circunstâncias específicas. As evidências sustentam seu uso em queimaduras e feridas com mau odor. Não há consenso sobre como tratar feridas de difícil cicatrização com sinais de infecção. lodo cadexômero ou coberturas com prata são preferíveis a antibióticos tópicos, especialmente os disponíveis para uso sistêmico.
A19	Amirrah et al. ²⁶ Malásia	Analisar a eficácia do curativo antibacteriano à base de colágeno para tratamento de úlcera do pé diabético em ambiente clínico	Revisão de literatura	Literatura internacional	Revisão de literatura	Nível IV	A evidência não foi robusta o suficiente para uma afirmação conclusiva em razão do pequeno tamanho da amostra, embora a maioria dos estudos tenha relatado resultados positivos para o uso de curativos de colágeno carregados com propriedades antibacterianas para cicatrização de feridas nos pés por diabetes.

Nota: BVS: Biblioteca Virtual de Saúde; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MEDLINE/PubMed: National Library of Medicine and National Institutes of Health; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; ScELO: Scientific Electronic Library Online; IBECs: Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Quadro 3. Categorização dos temas abordados nos artigos incluídos no estudo.

Práticas recomendadas		
Estudos incluídos	Grande área	Subcategorias
A5, A6, A13	Higienização da ferida	A limpeza é um dos componentes da higienização e fundamental para a preparação do leito. Compreende a remoção ativa de contaminantes da superfície, detritos soltos, tecido não viável não aderido, microrganismos e/ou restos de curativos anteriores do leito e da pele perilesional. Desbridamento do leito, reconstrução dos bordos e uso de coberturas antibiofilme completam o processo de higienização.
A3, A10, A12	Identificação e tratamento de biofilmes	Identificar sinais de biofilme por meio de sinais locais, microscopia eletrônica ou com varredura a <i>laser</i> e estabelecer o tratamento precoce.
A1, A2, A4, A7, A8, A9, A11, A14, A15, A16, A17, A18 e A19	Utilização de coberturas e soluções com ação antimicrobianas	Soluções e coberturas com ação antimicrobiana e antibiofilme contribuem para o tratamento de infecções localizadas em feridas de difícil cicatrização. As destacadas nessa revisão foram: solução de ácido acético 1% para limpeza, irrigação com OCT, PHMB ou hipoclorito, cobertura poliabsorvente com prata, bacteriófagos, produtos e soluções com cloridrato de polihexametileno biguanida (PHMB), cloreto de benzalcônio, prata, iodo cadoxômero ou clorexidina (coberturas de biocelulose com PHMB, cobertura de hidrofibra com prata) e gel de <i>Aloe vera</i> .

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Higienização da ferida

A higienização da ferida tem como objetivo retirar fatores prejudiciais ao processo de cicatrização. O conceito de higienização de feridas é realizado em quatro etapas: limpeza, desbridamento, reconstrução da borda e aplicação de cobertura^{1,27}.

A limpeza é um elemento primordial no tratamento de feridas, uma vez que remove da sua superfície e da pele circundante os contaminantes e os tecidos necróticos e prepara a ferida para processos de cicatrização naturais, ajudando a evitar infecções e regenerando os tecidos¹.

O método de desbridamento a ser utilizado depende da avaliação do leito da ferida, da pele perilesional, da dor e da tolerância do paciente¹. Essa etapa é crucial no processo de higienização de ferimentos e deve ser realizada em todas as feridas de difícil cicatrização¹.

A reconstrução das bordas da ferida desempenha um papel essencial na higienização completa¹. Em feridas profundas, as células primárias essenciais para a epitelização tendem a se concentrar nas bordas e nos folículos capilares. O biofilme também é mais ativo nessas regiões, o que pode prejudicar a formação de tecido novo e saudável¹.

A utilização de cobertura antimicrobiana deve ser reavaliada no mínimo a cada duas semanas para determinar seu uso clínico. Contudo, é necessário implementar a estratégia antibiofilme, para higienizar a ferida, ao longo do processo de cicatrização¹.

Identificação e tratamento de biofilmes

O biofilme representa uma séria ameaça à cicatrização de feridas e pode ser reformado em menos de 24 horas. É constituído por um conglomerado de microrganismos de múltiplas espécies. O aumento do número e a complexidade de microrganismos na lesão aumentam o risco de infecção^{7,10}.

O biofilme localiza-se principalmente no leito da ferida e pode ser encontrado nos tecidos mais profundos e nas bordas. Para confirmar sua presença, uma vez que não é visível a olho nu, é necessário utilizar técnicas avançadas de microscopia e biologia molecular^{2,27}.

No entanto, pela inviabilidade de acesso a essas tecnologias em diversas instituições de saúde, é proposto assumir a presença de biofilme em feridas de difícil cicatrização; faz-se necessário removê-lo para promover a cicatrização^{7,10}.

Os sinais clínicos da presença de biofilme incluem exsudato, necrose ou tecido necrótico visíveis, feridas com descamação,

que também podem aumentar o risco de proliferação de biofilme e contribuir para a resistência aos tratamentos antimicrobianos¹. Atualmente, segundo a literatura, estão disponíveis técnicas de coloração microbiológica e amostragem de biópsias de feridas para auxiliar no diagnóstico¹⁹.

Utilização de coberturas e soluções com ação antimicrobianas

Os bacteriófagos são soluções tópicas que têm sido estudadas como alternativas aos produtos antimicrobianos convencionais⁹. A terapia fágica, presente em formulações líquidas, semissólidas e encapsuladas em lipossomas, além de curativos imobilizados por fagos, tem sido utilizada com segurança e eficácia em estudos clínicos⁹. Essa abordagem mostrou resultados promissores, especialmente no tratamento de feridas agudas e crônicas infectadas por microrganismos multirresistentes⁹.

Soluções contendo cloreto de benzalcônio aplicadas em infecção localizada em feridas de difícil cicatrização podem ser tóxicas, interferindo no processo de cicatrização, por isso devem ser usadas com cautela e supervisionadas por profissional capacitado a fim de manter a eficácia antimicrobiana, resultando na cicatrização adequada da pele¹⁸.

Dentre os estudos apresentados, as soluções à base de prata têm propriedades antimicrobianas poderosas, capazes de combater inúmeros microrganismos, até mesmo em infecções localizadas em feridas de difícil cicatrização, promovendo um ambiente de cicatrização adequado. É importante ressaltar que todo antimicrobiano deve ser utilizado adequadamente, pois pode apresentar reações adversas, impactando o tratamento^{4,10,11,18,19,22,24,25}.

Iodo cadoxômero ou clorexidina são agentes eficazes por sua ação antimicrobiana, promovendo um ambiente apropriado para cicatrização. A clorexidina, em especial, é utilizada também para limpeza e desinfecção da pele ao redor da ferida¹⁸.

Dentre as preparações antissépticas atualmente disponíveis no mercado, a octenidina (OCT/PE, 0,1%) destaca-se como uma opção eficaz e segura. Ao contrário do PVP-I, a substância pode ser empregada no tratamento de feridas de difícil cicatrização com infecção localizada. Para fins de limpeza, recomendam-se soluções de irrigação à base de octenidina, PHMB ou hipoclorito¹⁷.

Em estudo envolvendo 37 pacientes com feridas de difícil cicatrização, a eficácia do curativo poliabsorvente de prata foi observada, sugerindo um benefício clínico em relação às feridas infectadas, isso se deve à redução da área superficial da ferida, à rápida diminuição dos sinais inflamatórios e ao tecido esfacelado¹⁹.

A irrigação com ácido acético 1% foi efetiva para tratar da infecção localizada. De acordo com resultados laboratoriais de imunocoloração e reação em cadeia da polimerase, o tratamento combinado de ácido acético 1% e curativos de pressão negativa favoreceu o aumento do CD31 e KI-67, do pró-colágeno e do fator de crescimento endotelial vascular, levando à angiogênese. O resultado foi a diminuição do leito da ferida e do pH, controlando a infecção localizada⁹.

No estudo multicêntrico, aberto e randomizado, que abrangeu 129 participantes durante quatro semanas, foi investigada a eficácia do curativo de espuma de liberação prolongada de prata no tratamento de úlceras venosas infectadas em comparação com o curativo de espuma tradicional, sem prata adicional. Os resultados revelaram que o grupo tratado com o curativo de espuma de liberação prolongada de prata reduziu significativamente o odor, o volume de exsudato e a maceração da ferida. Assim, a espuma impregnada com prata mostrou-se uma opção eficaz no tratamento de úlceras²⁴.

Neste tópico, trazemos dois estudos, o primeiro é multicêntrico randomizado, com 60 pacientes acompanhados por três meses²³, no qual se avaliou a eficácia do gel de *Aloe vera* no tratamento de úlceras venosas infectadas e se quantificou a presença bacteriana no leito da ferida. O resultado foi a constatação da eficácia do *Aloe vera* associado a agentes microbianos, reduzindo a colonização bacteriana em cerca de 90% dos participantes do grupo que utilizou o óleo *Aloe vera*¹³.

O segundo estudo é multicêntrico não randomizado, com 121 pacientes acompanhados por quatro semanas¹⁷, em que se avaliou a eficácia de um curativo multicamadas no tratamento de úlceras venosas infectadas, cujo resultado foi a redução de 30% nos custos do tratamento com agentes antimicrobianos¹⁴.

Já em outro estudo utilizando a polihexanida, em que foram avaliados 28 pacientes com infecção localizada em feridas de difícil cicatrização por 24 semanas, 75% das feridas cicatrizaram; dos 25% que não cicatrizaram, apenas 6% não apresentaram redução no seu leito¹⁵. Dos resultados relevantes, destacou-se redução da dor crônica, como relatado por todos os participantes¹⁵. Logo podemos concluir que a utilização do curativo é eficaz em feridas com exsudato leve ou moderado. Não houve relatos sobre a permeabilidade do curativo¹⁵.

Ademais, os artigos apresentados na literatura descrevem as práticas recomendadas para o tratamento de infecção localizada em feridas de difícil cicatrização, porém a inserção da temática no Brasil é pouco abordada, por isso vale destacar a necessidade de avaliar essas práticas no contexto da realidade brasileira.

Limitações do estudo

Esta revisão integrativa apresentou limitações quanto à busca nos bancos de dados, visto que se encontrou um número elevado de estudos *in vitro*, que não foram incluídos na pesquisa por não atingir o nível de qualidade proposto na revisão.

CONCLUSÃO

A infecção localizada em feridas de difícil cicatrização representa um fator de risco ao processo cicatricial e preocupação comum na área da saúde. As principais estratégias para o tratamento referiram-se ao processo de higienização, identificação e tratamento precoce do biofilme e utilização tópica de soluções e coberturas com ação antimicrobiana.

O estudo permitiu identificar evidências dessas práticas e produtos, porém cabe ressaltar que a maioria foram revisões de literatura e que essas recomendações podem ter sua eficácia relacionada com a cultura e as condições em que foram desenvolvidas. Faz-se necessária a realização de pesquisas futuras com maior nível de evidência e na população brasileira.

Agradecimentos: não se aplica.

Contribuições dos autores: LMO: análise formal, conceituação, escrita – primeira redação, escrita – revisão e edição, investigação. lcc: análise formal, escrita – revisão e edição, investigação. OLL: análise formal, escrita – revisão e edição. DNC: análise formal, escrita – revisão e edição, investigação. SRPED: administração do projeto, análise formal, conceituação, escrita – primeira redação, escrita – revisão e edição, investigação. JTM: administração do projeto, análise formal, conceituação, escrita – primeira redação, escrita – revisão e edição, investigação.

Disponibilidade de dados de pesquisa: Todos os dados foram gerados ou analisados no presente estudo.

Financiamento: Não se aplica.

Conflito de interesses: Nada consta.

REFERÊNCIAS

1. Murphy C, Atkin L, Swanson T, Tachi M, Tan YK, Ceniga MV, Weir D, Wolcott R, Černohorská J, Ciprandi G, Dissemond J, James GA, Hurlow J, Martínez JLL, Mrozikiewicz-Rakowska B, Wilson P. Defying hard-to-heal wounds with an early antibiofilm intervention strategy: wound hygiene. *J Wound Care* 2020 Mar;29(Sup3b):S1-S26. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.Sup3b.S1>
2. Murphy C, Atkin L, Hurlow J, Swanson T, Ceniga MV. Wound hygiene survey: awareness, implementation, barriers and outcomes. *J Wound Care* 2021 Jul;30(7):582-90. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.7.582>
3. Silva ALDA, Matias LDM, Freitas JMS, Costa MML, Andrade LL. Predictive factors for worsening chronic wounds. *Rev Rene* 2020;21:e43615. <https://doi.org/10.15253/2175-6783.20202143615>
4. Moore MF. Prospective, descriptive study of critically colonized venous leg ulcers managed with silver containing absorbent dressings and compression. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2014 Sep;5(2):36-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccw.2014.08.002>
5. Falanga V, Isseroff RR, Soulika AM, Romanelli M, Margolis D, Kapp S, Granick M, Harding K. Chronic wounds. *Nat Rev Dis Primers* 2022 Jul;8(1):50. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00377-3>
6. Vyas KS, Wong LK. Detection of biofilm in wounds as an early indicator for risk for tissue infection and wound chronicity. *Ann Plast Surg* 2016 Jan;76(1):127-31. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000440>
7. Schultz G, Bjarnsholt T, James GA, Leaper DJ, McBain AJ, Malone M, Stoodley P, Swanson T, Tachi M, Wolcott RD; Global Wound Biofilm Expert Panel. Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds. *Wound Repair Regen*. 2017 Sep;25(5):744-57. <https://doi.org/10.1111/wrr.12590>

8. Galvão CM. Evidence hierarchies. *Acta Paul Enferm.* 2006;19(2):6. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002006000200001>
9. Chang RYK, Morales S, Okamoto Y, Chan HK. Topical application of bacteriophages for treatment of wound infections. *Transl Res.* 2020 Jun;220:153-66. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.03.010>
10. Dissemmond J, Dietlein M, Neßeler I, Funke L, Scheuermann O, Becker E, Thomassin L, Möller U, Bohbot S, Münter KC. Use of a TLC-Ag dressing on 2270 patients with wounds at risk or with signs of local infection: an observational study. *J Wound Care.* 2020 Mar;29(3):162-73. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.3.162>
11. Wei D, Zhu XM, Chen YY, Li XY, Chen YP, Liu HY, Zhang M. Chronic wound biofilms: diagnosis and therapeutic strategies. *Chin Med J (Engl).* 2019 Nov;132(22):2737-44. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000523>
12. Adis Medical Writers. Treat infected venous leg ulcers with appropriate culture-based antimicrobials and usual wound care. *Drugs Ther Perspect.* 2016;32:381-4. <https://doi.org/10.1007/s40267-016-0325-2>
13. Madhusudhan VL. Efficacy of 1% acetic acid in the treatment of chronic wounds infected with *Pseudomonas aeruginosa*: prospective randomised controlled clinical trial. *Int Wound J* 2016 Dec;13(6):1129-36. <https://doi.org/10.1111/iwj.12428>
14. Jeong HS, Lee BH, Lee HK, Kim HS, Moon MS, Suh IS. Negative pressure wound therapy of chronically infected wounds using 1% acetic acid irrigation. *Arch Plast Surg.* 2015 Jan;42(1):59-67. <https://doi.org/10.5999/aps.2015.42.1.59>
15. Lenselink E, Andriessen A. A cohort study on the efficacy of a polyhexanide-containing biocellulose dressing in the treatment of biofilms in wounds. *J Wound Care.* 2011 Nov;20(11):534, 536-9. <https://doi.org/10.12968/jowc.2011.20.11.534>
16. Cwajda-Białasik J, Mościcka P, Szewczyk MT. Antiseptics and antimicrobials for the treatment and management of chronic wounds: a systematic review of clinical trials. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022 Feb;39(1):141-51. <https://doi.org/10.5114/ada.2022.113807>
17. Walker M, Metcalf D, Parsons D, Bowler P. A real-life clinical evaluation of a next-generation antimicrobial dressing on acute and chronic wounds. *J Wound Care.* 2015;24(1):11-22. <https://doi.org/10.12968/jowc.2015.24.1.11>
18. Percival SL, Vuotto C, Donelli G, Lipsky BA. Biofilms and wounds: an identification algorithm and potential treatment options. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015 Jul;4(7):389-97. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0574>
19. Dalac S, Sigal L, Addala A, Chahim M, Faivre-Carrere C, Lemdjadi Z, Bohbot S. Clinical evaluation of a dressing with poly absorbent fibres and a silver matrix for managing chronic wounds at risk of infection: a non comparative trial. *J Wound Care.* 2016 Sep;25(9):531-8. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.9.531>
20. Hurlow J, Blanz E, Gaddy JA. Clinical investigation of biofilm in non-healing wounds by high resolution microscopy techniques. *J Wound Care.* 2016 Sep;25 Suppl 9(Suppl 9):S11-22. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.Sup9.S11>
21. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America. Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7 Suppl):212S-38S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000222737.09322.77>
22. Jørgensen B, Bech-Thomsen N, Grenov B, Gottrup F. Effect of a new silver dressing on chronic venous leg ulcers with signs of critical colonisation. *J Wound Care.* 2006 Mar;15(3):97-100. <https://doi.org/10.12968/jowc.2006.15.3.26876>
23. Banu A, Sathyanarayana B, Chattannavar G. Efficacy of fresh Aloe vera gel against multi-drug resistant bacteria in infected leg ulcers. *Australas Med J.* 2012;5(6):305-9. <https://doi.org/10.4066/AMJ.2012.1301>
24. Jørgensen B, Price P, Andersen KE, Gottrup F, Bech-Thomsen N, Scanlon E, Kirsner R, Rheinen H, Roed-Petersen J, Romanelli M, Jemec G, Leaper DJ, Neumann MH, Veraart J, Coerper S, Agerslev RH, Bendz SH, Larsen JR, Gary Sibbald R. The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised, controlled trial. *Int Wound J.* 2005 Mar;2(1):64-73. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4801.2005.00084.x>
25. Lipsky BA, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clin Infect Dis.* 2009;49(10):1541-9. <https://doi.org/10.1086/644732>
26. Amirrah IN, Wee MFMR, Tabata Y, Idrus RBH, Nordin A, Fauzi MB. Antibacterial-integrated collagen wound dressing for diabetes-related foot ulcers: an evidence-based review of clinical studies. *Polymers (Basel)* 2020 Sep;12(9):2168. <https://doi.org/10.3390/polym12092168>
27. Swanson T, Ousey K, Haesler E, Bjarnsholt T, Carville K, Idensohn P, Kalan L, Keast DH, Larsen D, Percival S, Schultz G, Sussman G, Waters N, Weir D. IWII Wound Infection in Clinical Practice consensus document: 2022 update. *J Wound Care.* 2022 Dec;31(-Sup12):S10-S21. <https://doi.org/10.12968/jowc.2022.31.Sup12.S10>