

OS DESAFIOS NA CONDUTA TERAPÊUTICA EM PACIENTES ACOMETIDOS COM FERIDAS CRÔNICAS

Recebido em: 24/02/2023

Aceito em: 29/03/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i3.2023-013

Makcine Timm da Silva¹
Thais Sberse Kremer²
Suelen Piasecki da Costa³
Luciana da Silva Ruiz⁴
Rinaldo Ferreira Gandra⁵
Marcos Ereno Auler⁶

RESUMO: Considerado um grave problema em saúde pública, as feridas crônicas são patologias que desafiam o manejo terapêutico e infelizmente acometem milhares de pessoas em todo o mundo. Essa doença apresenta altos índices de morbidade impactando negativamente na qualidade de vida dos seus portadores, além de influenciar negativamente no domínio “bem-estar”, principalmente quando associado aos fatores clínicos podendo estar relacionado há anos de tratamento sem cura da ferida. As feridas crônicas são caracterizadas por demora ou dificuldade nos processos de cicatrização e reparação ordenada da integridade anatômica e funcional da pele durante um período de no mínimo três meses. Porém, algumas lesões permanecem por anos e até décadas sem cicatrizar. Objetivo: O escopo dessa revisão é mostrar o limitado arsenal terapêutico bem como a dificuldade no manejo clínico e dessa forma proporcionar uma reflexão sobre sua fisiopatologia e a urgente necessidade de novas opções e condutas terapêuticas que possam auxiliar no tratamento desses pacientes. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre feridas crônicas, cujo critérios de inclusão foram artigos publicados no período de janeiro de 2005 a fevereiro de 2023. Conclusão: A problemática acerca dessa patologia é vasta, tratando de uma doença de difícil cura, com uma gama de fatores associados que dificultam a cura da lesão, estendendo essa doença a altos índices de morbidade. Novas condutas terapêuticas e novos fármacos, precisam ser desenvolvidos urgentemente. Destaca-se que o uso de probióticos e o emprego da nanotecnologia tem mostrado um grande potencial inovador no tratamento de pacientes portadores de feridas crônicas.

PALAVRAS- CHAVE: Feridas Crônicas; Tratamento; Infecção Microbiana; Antimicrobianos.

CHALLENGES IN THE THERAPEUTIC CONDUCT IN PATIENTS AFFECTED WITH CHRONIC WOUNDS

ABSTRACT: Considered a serious public health problem, chronic wounds are pathologies that defy therapeutic management and unfortunately affect thousands of

¹ Especialista em Feridas Crônicas, Feridas Complexas pela Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO). E-mail: mak_tds@hotmail.com

² Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Campo Real. E-mail: thais.skremer@gmail.com

³ Graduada em Farmácia pela Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO).

E-mail: suelencostapiasecki@gmail.com

⁴ Doutora em Microbiologia pela Universidade de São Paulo (USP). E-mail: lu_ruiz74@hotmail.com

⁵ Doutor em Microbiologia pela Universidade de São Paulo (USP). E-mail: rinaldo.gandra@unioeste.br

⁶ Pós-Doutor em Microbiologia pela Universidade de São Paulo (USP). E-mail: aulerms@gmail.com

people around the world. This disease has high morbidity rates, negatively impacting the quality of life of its patients, in addition to negatively influencing the “well-being” domain, especially when associated with clinical factors, which may be related to years of treatment without healing of the wound. Chronic wounds are characterized by delay or difficulty in healing processes and orderly repair of the anatomical and functional integrity of the skin over a period of at least three months. However, some injuries remain for years and even decades without healing. Objective: The scope of this review is to show the limited therapeutic arsenal as well as the difficulty in clinical management and thus provide a reflection on its pathophysiology and the urgent need for new options and therapeutic approaches that can help in the treatment of these patients. Methodology: This is an integrative review of the literature on chronic wounds, whose inclusion criteria were articles published from January 2005 to February 2023. Conclusion: The problem surrounding this pathology is vast, dealing with a difficult-to-cure disease, with a range of associated factors that make healing of the lesion difficult, extending this disease to high morbidity rates. New therapeutic approaches and new drugs need to be developed urgently. It is noteworthy that the use of probiotics and the use of nanotechnology have shown great innovative potential in the treatment of patients with chronic wounds.

KEYWORDS: Chronic Wounds; Treatment; Microbial Infection; Antimicrobials.

RETOS EN LA CONDUCTA TERAPÉUTICA EN PACIENTES AFECTADOS DE HERIDAS CRÓNICAS

RESUMEN: Consideradas un grave problema de salud pública, las heridas crónicas son patologías que desafían el manejo terapéutico y que, lamentablemente, afectan a miles de personas en todo el mundo. Esta enfermedad presenta altas tasas de morbilidad, impactando negativamente en la calidad de vida de sus pacientes, además de influir negativamente en el dominio "bienestar", especialmente cuando se asocia a factores clínicos, que pueden estar relacionados con años de tratamiento sin curación de la herida. Las heridas crónicas se caracterizan por un retraso o dificultad en los procesos de cicatrización y reparación ordenada de la integridad anatómica y funcional de la piel durante un periodo de al menos tres meses. Sin embargo, algunas heridas permanecen durante años e incluso décadas sin cicatrizar. Objetivo: El alcance de esta revisión es mostrar el limitado arsenal terapéutico así como la dificultad en el manejo clínico y así aportar una reflexión sobre su fisiopatología y la urgente necesidad de nuevas opciones y enfoques terapéuticos que puedan ayudar en el tratamiento de estos pacientes. Metodología: Se trata de una revisión integradora de la literatura sobre heridas crónicas, cuyos criterios de inclusión fueron artículos publicados desde enero de 2005 hasta febrero de 2023. Conclusiones: La problemática que rodea a esta patología es amplia, tratándose de una enfermedad de difícil curación, con una serie de factores asociados que dificultan la cicatrización de la lesión, extendiendo esta enfermedad a altas tasas de morbilidad. Es urgente desarrollar nuevos enfoques terapéuticos y nuevos fármacos. Cabe destacar que el uso de probióticos y el empleo de nanotecnología han mostrado un gran potencial innovador en el tratamiento de pacientes con heridas crónicas.

PALABRAS CLAVE: Heridas Crónicas; Tratamiento; Infección Microbiana; Antimicrobianos.

1. INTRODUÇÃO

As feridas crônicas são patologias que impactam negativamente a saúde dos pacientes e representam um grande desafio na conduta terapêutica, podendo levar a gastos consideráveis ao sistema de saúde (HAYUN Y *et al.*, 2022). Essa doença acomete milhões de pessoas em todo o mundo e aproximadamente 5% da população adulta no território ocidental, sofre de tal moléstia (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

O tratamento dessas feridas continuam sendo um desafio mundial. É inegável que pacientes com problemas na dificuldade de cicatrização, distúrbios metabólicos do microambiente da ferida e feridas gravemente infectadas, impactam negativamente a qualidade de vida desses pacientes (CUI R *et al.*, 2022).

Sem dúvida, impacto no comprometimento da qualidade de vida dos portadores de doenças crônicas, prejudica o domínio “bem-estar”, principalmente quando associado aos fatores clínicos. Além disso a integridade da pele está intimamente relacionada à autoestima e à autoimagem, além de submeter o portador a uma convivência constante de dor, angústia, conflito e vergonha (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Uma vez que podem envolver cuidados domiciliares, internações prolongadas, tratamentos complexos, uso de terapias adjuvantes, muitas vezes essa doença está associada a altos índices de recorrência (RESENDE *et al.*, 2017; RIBEIRO, 2020).

No ano de 2018 foi realizado um estudo retrospectivo que relatou aproximadamente 8,2 milhões de pessoas acometidas com feridas crônicas no mundo, mostrando os altos índices de casos (NUSSBAUM *et al.*, 2018). Dados estatísticos realizados nos Estados Unidos relatam que em média 6,5 milhões de pessoas são portadoras de feridas crônicas e elas têm aumentado cada vez mais, se tornando um desafio de saúde global (LIU *et al.*, 2022).

Quando falamos de feridas crônicas, estamos citando em muitos casos, anos de tratamento sem cura total. Baseado em um estudo sobre o impacto socioeconômico das feridas crônicas, Lopes observou que a prevalência de 11,7% das pessoas que possuem feridas de difícil cicatrização, as detém por mais de 5 anos, gerando um enorme impacto emocional e desgaste para o portador, além dos encargos elevados para a saúde pública (LOPES, 2011).

De acordo com o estudo realizado por Vieira e Araújo (2018), onde foram avaliados a prevalência de lesões por pressão e sua cronicidade em 339 idosos de um município brasileiro, assistidos na atenção básica, resultaram numa prevalência de 11,8% de feridas crônicas, 5% de lesão por pressão, 3,2% de úlcera diabética e 2,9% de úlceras

vasculogênicas. Dados que se mostram superiores aos observados em estudos nos países mais desenvolvidos como a Alemanha e Irlanda (VIEIRA; ARAUJO, 2018).

Outro estudo mostrou uma prevalência de feridas crônicas em 6% na população galesa, com custos totais de £ 328,8 milhões - um custo médio de £ 1.727 por paciente e 5,5% da despesa total sobre os serviços de saúde no País de Gales (PHILLIPS *et al.*, 2016; HAALBOOM, 2019).

Segundo levantamento realizado em uma unidade de cuidados paliativos e prolongados em Minas Gerais, os gastos unicamente com os materiais para o tratamento de úlcera por pressão ultrapassavam R\$1.220,00 diários, perpassando a R\$36.629,95 mensais, totalizando um gasto de R\$445.664,38 anual com material para curativo, numa média de 100 portadores de ferida ao mês. Esses valores apenas com insumos, sem mencionar outros gastos com a estrutura assistencial, recursos humanos e outros encargos. Além do que esses valores se referem apenas as lesões por pressão, não contemplando as feridas de outras origens, incluindo as crônicas (COSTA *et al.*, 2015).

Diante do exposto, o escopo dessa revisão é trazer uma profunda reflexão sobre a terapêutica tradicional empregada e a necessidade urgente de novas formulações e condutas que vêm auxiliar no tratamento desses pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiologia da pele

A pele é um órgão complexo composto por diversas estruturas, classificado como maior órgão do corpo humano. Trata-se de um órgão com funções essenciais como: termorregulação, barreira imunológica, sensibilidade e proteção do indivíduo contra agressões exógenas, de natureza química, física e biológica, além de impedir a perda de substratos (DA CÂMARA, 2009).

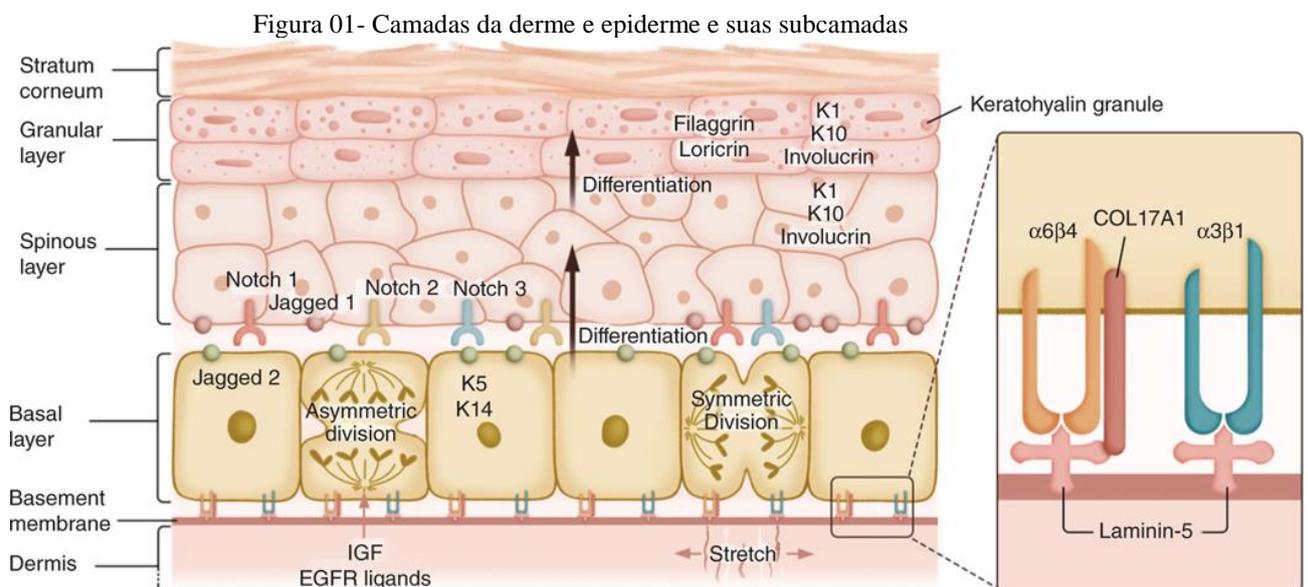
A pele consiste em uma epiderme superficial fina e uma derme mais espessa e profunda. Abaixo da pele encontra-se a camada subcutânea que fixa a derme aos órgãos e tecidos subjacentes (TORTORA; DERRICKSON, 2016). Ela é dividida em camadas de acordo com as estruturas que a compõe.

A epiderme pode variar de espessura conforme a região do corpo e ela possui 5 subcamadas que se divide basicamente em: camada basal ou germinativa, rica em células tronco, responsável principalmente pela renovação da pele. Seguido da camada espinhosa, rica em queratina e desmossomos, importantes na coesão entre as células da epiderme e na resistência ao atrito. A camada granulosa, tem como função principal a

formação de uma barreira contra penetração de substâncias tornando a pele impermeável, o que fez possível, durante a evolução, para sobrevivermos fora da água. A camada lúcida, mais evidente na pele espessa e por fim camada córnea, rica em queratina que sofrem diferenciação e se transformam em placas sem vida que descamam continuamente (KHAVKIN; ELLIS, 2011).

A derme é uma camada média da pele composta de tecido conjuntivo, a qual apoia a epiderme e une a pele ao tecido subcutâneo – hipoderme – e é dividida nas camadas papilar, com fibrilas de colágeno que contribuem para prender a derme á epiderme, com pequenos vasos sanguíneos responsáveis pela oxigenação e nutrição, e a camada reticular, em que ambas são responsáveis pela elasticidade da pele (BROWN; KRISHNAMURTHY, 2022).

E por último a hipoderme, formada de tecido conjuntivo frouxo, o qual é responsável pelo deslizamento da pele sobre as estruturas a qual se apoia. E em alguns casos, dependendo do estado nutricional da pele, apresenta o panículo adiposo, que é uma reserva de energia e proporciona proteção contra o frio (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). Conforme ilustrado na figura 01, a camada da epiderme é dividida em outras subcamadas, sendo elas a membrana basal, camada espinhosa, granular, lúcida e estrato córneo (HSU; FUCHS, 2022).



Fonte: HSU; FUCHS, 2022

2.2 Etiologias das feridas crônicas

Com a ruptura ocorrida na pele, definida como ferida, que pode atingir os diferentes segmentos do sistema tegumentar como a epiderme, derme, hipoderme (tela subcutânea), podendo chegar a acometer fâscias, músculos, nervos, tendões, ossos, e até órgãos; a etiologia é variante podendo ser intrínseca resultante de neoplasias, vasculite, patologias autoimunes, redução das fibras de colágeno e da capacidade de hidratação da pele; ou extrínseca, como em traumas por agentes físicos, químicos, biológicos e atuação de pressão externa como atrito e fricção (PEREIRA *et al.*, 2020).

Nesse contexto, as feridas crônicas, para fins de definição, são aquelas que não apresentam uma boa evolução no decurso da reparação estruturada, capaz de produzir integridade anatômica e funcional durante um período de 3 meses. Porém, algumas lesões permanecem por anos e até décadas sem cicatrizar. Dados demonstram que 40 a 50% das úlceras de extremidade inferior permanecem abertas ou ativas por um período superior a 6 meses. Uma porcentagem similar supera os 12 meses de evolução e cerca de 10% permanecem sem cicatrizar em intervalos superiores a 5 anos (SANTOS *et al.*, 2014; COLLINS; SERAJ, 2010). Inclusive, alguns dados na literatura trazem lesões de 38 anos sem cura (LIMA *et al.*, 2014).

Sua etiologia pode estar associada a diversos fatores como: doença venosa crônica, doença arterial periférica, neuropatias, hipertensão arterial, trauma físico, anemia falciforme, infecções cutâneas, doenças inflamatórias, neoplasias e alterações nutricionais (RESENDE *et al.*, 2017). São fatores que colaboram para o regresso da ferida.

A grande maioria das feridas crônicas se encaixam em três categorias principais: úlceras venosas, úlceras de pressão e úlceras diabéticas, com um quarto grupo menor secundário à isquemia arterial. A causa mais comum entre elas, em membros inferiores é a insuficiência venosa (75%); sendo 10-20% são de origem arterial e 10-15% de origem mista (OKAMOTO, 2012).

A doença venosa crônica ocorre secundária à hipertensão venosa e congestão devido à trombose venosa ou incompetência valvar, ou seja, o retorno venoso ao coração é prejudicado (ZHAO *et al.*, 2016). As válvulas se tornam incapazes de impedir o refluxo em sentido distal, após a contração muscular extrínseca e de orientar o fluxo exclusivamente no sentido proximal, fazendo com que acumule sangue no lúmen venoso, o qual, se mantido de forma contínua, é o suficiente para originar as feridas (SERRALHEIRO, 2019).

As úlceras venosas, causadas pela insuficiência venosa crônica, são as mais frequentes, tanto pela elevada incidência, como pelo alto custo e tempo de tratamento, além da constante recidiva (SILVA *et al.*, 2020). As lesões tendem a serem maiores e mais rasas, com bordas irregulares e mal definidas e é mais comum sua ocorrência na região do maléolo medial (ZHAO *et al.*, 2016).

A lesão por pressão também é uma causa de feridas crônicas, quando acontece em pacientes com restrição de mobilidade e diminuição da percepção sensorial, por comorbidades secundárias como por exemplo a paralisia. Nesse caso, a pressão ou cisalhamento acarreta isquemia e posterior rompimento da pele (ZHAO *et al.*, 2016).

A doença arterial periférica é outro fator de risco que se caracteriza pela alteração na estrutura e função arterial devido a uma obstrução secundária à aterosclerose, acarretando hipóxia nos tecidos periféricos e facilitando o desenvolvimento de feridas nos membros inferiores, com forte tendência a cronicidade (FELIX; MONTEIRO; PEREIRA, 2019).

A neuropatia periférica é caracterizada pela perda da sensibilidade periférica, sendo causada por diversos fatores, tornando difícil o diagnóstico e tratamento. Entre o principal fator está a diabetes *mellitus*, a qual tem forte relação com o acometimento de feridas crônicas, pois é considerada a complicação com diagnóstico tardio em mais de 50% dos diabéticos (KRAYCHETE; SAKATA, 2011).

A úlcera em pé diabético é uma doença grave que gera altos números de amputações e morte. A perda de sensibilidade associada com estresse contínuo leva a ulceração na região, associada a diabetes descompensada, com picos de hiperglicemia afetando diretamente a fisiologia da cicatrização (ZHAO *et al.*, 2016).

A hipertensão venosa/capilar é responsável pela diminuição do aporte de nutrientes através do espaço intersticial, acarretando desnutrição da pele e tecido subcutâneo (SILVA, 2009). Lembrando que as lesões vasculares são identificadas como as mais frequentes entre as feridas crônicas.

O trauma físico também é considerado um fator de risco para as feridas, uma vez que, na maioria dos portadores, a lesão se inicia com o trauma, mas quando associado com outras complicações clínicas, impedem que a lesão cicatrize normalmente. De acordo com um estudo realizado em uma unidade de saúde em Goiás com 27 pacientes, evidenciou-se que 97% das feridas eram de início traumática e, destas 60,5% apresentavam-se em membros inferiores direitos (EVANGELISTA *et al.*, 2012).

A Anemia falciforme também é um dos principais agentes que precedem a ocorrência de feridas crônicas, uma vez que o portador desta doença apresenta episódios de vasocclusão, que ocorrem devido à obstrução dos vasos sanguíneos e capilares pelas células falciformes, favorecendo o surgimento das feridas (DOS SANTOS; GOMES, 2019).

E em um estudo multicêntrico, que avaliou mais de 250 polimorfismos em genes moduladores de anemia falciforme, encontrou relação entre a úlcera de perna e alguns polimorfismos que regulam a angiogênese no processo de cura de feridas, indicando o envolvimento dessa etapa como um fator de predisposição à úlcera de perna (OLIVEIRA, 2016).

As infecções sistêmicas também são causa de um atraso no tratamento das feridas crônicas de pele. A presença de exsudato, eritrograma e/ou febre na lesão são fortes indícios de infecção que devem ser tratados conforme o agente etiológico (HESS, 2005; TOLFO *et al.*, 2020). A presença de infecção prolonga a fase inflamatória, pode ser considerada a maior inimiga da cura de uma ferida (FARIAS *et al.*, 2020).

Estima-se que 5-10% dos pacientes oncológicos desenvolvem feridas, seja em decorrência do tumor primário ou de tumores metastáticos, com expectativa de vida média de 6 a 12 meses (AGRA *et al.*, 2017).

Outra questão de influência considerável nas feridas crônicas é a situação nutricional do paciente portador, a qual tem papel fundamental na evolução da ferida, uma vez que cada fase da cicatrização exige diferentes tipos de nutrientes em quantidade significativa, por meio de uma dieta balanceada (MENDES *et al.*, 2017). O processo de cicatrização de lesões é constituído de quatro fases: a hemostática, inflamatória, proliferativa e a reparadora, cada uma com suas particularidades e duração definida, sendo possível identificá-las a olho nu, porém as feridas complexas não seguem esse ciclo, seja por infecção, perda grande de tecido, comprometimento de tecidos superficiais e a presença de doenças sistêmicas que interferem na cicatrização (PEREIRA *et al.*, 2020).

Uma ferida cicatriza unicamente quando os mecanismos celulares e moleculares adequados atuam promovendo o processo de cicatrização. Em feridas crônicas o processo de cicatrização é anormal e pode ser parcial ou completamente alterado. A formação anormal da ferida está relacionada a inflamação contínua, que não ajudará neste processo, pois não segue ordenadamente o processo molecular e celular de uma reparação tissular

normal, logo a probabilidade de cicatrização é baixa se as deixarmos evoluir de maneira natural (FALANGA, 2005; GUILLAMAT-PRATS, 2021).

Uma combinação de bactérias de contaminação e lesão repetida devido a isquemia (insuficiência arterial), pressão interna (insuficiência venosa) e externa (imobilidade, neuropatia diabética) resulta na ativação contínua de processos inflamatórios celulares no leito da ferida (HAALBOOM, 2019).

2.3 Microbiota da pele

A microbiota da pele humana compreende um complexo de germes que inclui, bactérias, fungos (principalmente leveduras), vírus e também microrganismos pertencentes ao domínio *Archaea*. É considerada o quarto nicho mais colonizado do corpo humano, porém trata-se de um ambiente dinâmico, com variações conforme tempo, espaço e região, por exemplo, algumas áreas possuem um ambiente sebáceo com uma microbiota lipofílica, tal como, *Propionibacterium spp.* (EGERT; SIMMERING, 2016). A colonização tem relação vinculada com a fisiologia da região, como a densidade dos microrganismos é maior abaixo da cintura, relacionando-a com o sistema gastrointestinal e geniturinário (FAJARDO, 2015).

Em condições normais a pele é colonizada por mesófilo, xerofílico, acidófilo, osmotolerante e microrganismos aeróbios facultativos. O sistema imunológico também tem importante influência sobre o seu equilíbrio microbiano (EGERT; SIMMERING, 2016).

A microbiota da pele é diversa e pode compreender mais de 25 filos diferentes, porém de maior frequência são *Actinobacteria*, *Firmicutes* e *Proteobacteria* sendo responsável por 94% das sequências, onde os gêneros mais abundantes foram *Propionibacterium* (31,6% de todas as sequências), *Streptococcus* (17,2%), *Staphylococcus* (8,3%); *Corynebacterium* (4,3%) e *Lactobacillus* (3,1%) (EGERT; SIMMERING, 2016).

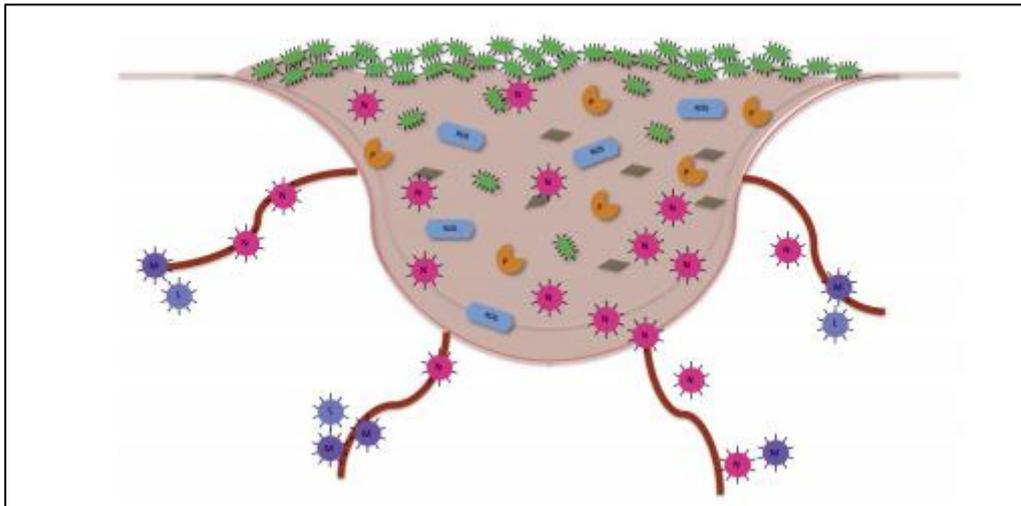
Em relação ao micobioma, que se refere a microbiota fúngica da pele humana, são dominadas por leveduras, em particular de espécies afiliadas ao gênero *Malassezia*. Atualmente, com o avanço dos estudos sabe-se que o equilíbrio da microbiota é benéfico, uma vez que previne doenças oportunistas (EGERT; SIMMERING, 2016). A cronicidade das feridas geralmente está relacionada ao biofilme, uma estrutura complexa que confere resistência a antibióticos e impede a entrada de pequenas moléculas e células imunes (NGUYEN; SOULIKA, 2019). Os biofilmes são comunidades bacterianas fechadas em

uma substância polimérica extracelular protetora, sendo autoproduzida agrupadas tridimensionalmente envoltos por uma matriz (JAMES *et al.*, 2008; SANTOS FILHO, 2019).

Na formação do biofilme ocorre a adesão das bactérias a uma superfície, onde desenvolvem uma capa protetora composta por polissacarídeos, proteínas, ácido desoxirribonucleico (DNA), lipídeos, fosfolipídios, carboidratos, sais minerais e vitaminas que cercam as colônias. Sendo assim capaz de interferir na fase inflamatória, com maior recrutamento de neutrófilos e macrófagos para o leito da ferida, estimulando a inflamação e dificultando as fases seguintes da cicatrização (JARA *et al.*, 2017). A formação da matriz do biofilme consiste em três fases: fixação inicial e irreversível, estabelecimento de microcolônias de germes e dispersão de biofilme maduro. Na última fase, as células do biofilme são dispersas e migram para outras superfícies para espalhar esse biofilme e, nessa fase a transição de infecção local para sistêmica pode ocorrer (RAHIM *et al.*, 2017).

Como mencionado, o biofilme se apresenta como um dos principais responsáveis pela falha na cicatrização das feridas, uma vez que age como uma barreira a penetração dos antibióticos, gerando resistência, além de sua proteção contra a imunidade do hospedeiro. Outro ponto interessante é que durante a produção de biofilme, a maioria das bactérias comensais da pele, torna-se patogênica, devido à transferência horizontal de genes de bactérias (RAHIM *et al.*, 2017). Conforme figura 02, na presença dos microrganismos ocorre a formação do biofilme levando a um aumento da resposta inflamatória (HAALBOOM, 2019).

Figura 02 - Formação de biofilme em feridas crônicas, incluindo resposta inflamatória excessiva, causando danos ao tecido circundante



Fonte: HAALBOOM, 2019

Numerosos fatores como a composição do biofilme, suas propriedades físico-químicas, a microbiota nativa e sua virulência/patogenicidade, número microbiano, a fisiopatologia do hospedeiro e a aptidão imunológica, lideram o efeito de um biofilme patogênico em uma ferida e sua resistência às intervenções (SNYDER *et al.*, 2017).

Com base nos desafios enfrentados no combate ao biofilme, as terapêuticas atuais vêm sendo dirigidas com foco nas complicações que geram atraso nas fases da cicatrização dessas feridas. Sendo assim, um grande desafio no tratamento das feridas crônicas se faz presente associado ao limitado arsenal terapêutico.

2.4 Sistema Imunológico

A proteção do hospedeiro à invasão é uma das principais funções da pele. As barreiras físicas, biomoléculas e uma rede de células e estruturas cutâneas imunes e não imunes residentes são os meios que nossa pele usa para garantir essa proteção (NGUYEN; SOULIKA, 2019).

A barreira física se dá por meio da combinação de moléculas de adesão e proteínas de junção, com células sobrepostas, intercaladas por lipídios como ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres, nominado como estrato córneo, o qual se faz de três camadas, externamente para impedir a invasão de microrganismos patógenos e internamente para impedir a perda de água (BOHJANEN, 2017).

Os peptídeos antimicrobianos (AMPs) e lipídeos são as principais classes de biomoléculas que participam da defesa da pele ao romper as membranas bacterianas e

têm função direta na modulação das respostas imunes do hospedeiro (NGUYEN; SOULIKA, 2019).

O pH da pele humana também influencia de forma ativa na imunidade, uma vez que em valores normais tornam a pele um ambiente inóspito para patógenos potenciais. Além disso, a dessemelhança entre os níveis de pH da pele e o sangue auxilia como um mecanismo de defesa secundário no caso de os micróbios romperem o tecido da pele e entrarem na circulação (DOS SANTOS; GOMES, 2019).

As células imunes residentes na pele promovem a função do tecido na homeostase e sinalizam os antígenos ambientais. Em situações de ameaça, como quando ocorrem infecções ou lesão de tecido, estas células imunes residentes na pele e aquelas que se infiltram da periferia se associam e desenvolvem uma rede de defesa para proteger e restaurar o tecido ao seu estado original (NGUYEN; SOULIKA, 2019).

As células dendríticas epidérmicas de *Langerhans* tem sido alvo de muitos estudos, pois ao que se indica essas células são muito importantes para a modulação da resposta imune adaptativa (BOHJANEN, 2017). A resposta imune é central durante todo o processo de cicatrização da ferida. Logo após a lesão, os neutrófilos, primeiras células a chegar na ferida, são cruciais para a defesa contra a colonização microbiana patogênica da ferida (BOHJANEN, 2017).

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que é um método que sintetiza o conhecimento e visa aplicar os resultados de estudos significativos na prática. Para sua realização foram seguidas seis etapas: 1. Seleção das hipóteses ou questões da revisão; 2. Demonstração da pesquisa a ser revista; 3. Representação das características do estudo e suas constatações; 4. Análise das constatações; 5. Interpretação dos resultados; 6. Relato da revisão.

Primeiramente, a fim de conduzir a busca para o alcance do objetivo proposto foi formulado a seguinte questão norteadora: Quais são as principais terapias antimicrobianas utilizadas no tratamento de feridas crônicas?

Para responder esta pergunta foi realizada no mês de janeiro de 2023 uma busca na base de dados PUBMED. Posto isso, foram utilizadas as seguintes estratégias: “*therapies poly microbial*” OR (terapia com antimicrobianos) AND “*treatment polymicrobial*” OR (terapia antimicrobianos) AND “*chronicles ulcers*” (feridas crônicas) AND “*wounds*” (feridas).

Foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos publicados no período de janeiro de 2005 a fevereiro de 2023, nos idiomas inglês, espanhol e português; disponíveis eletronicamente na íntegra. Foram excluídas monografias, editoriais e revisões.

Foram encontrados 118 artigos, revisado e excluído os artigos repetidos. Posteriormente procedeu-se a leitura dos títulos e resumos visando selecionar aqueles que pudessem vir a responder à questão norteadora do estudo. Buscou-se selecionar artigos que tratavam especificamente dos possíveis tratamentos com antimicrobianos em feridas crônicas. Com base na leitura dos resumos, foram selecionados 42 artigos e, desses, se fez necessário a compreensão por meio da leitura do artigo na íntegra, sendo excluídos 2 artigos que não respondiam à questão norteadora. A amostra final resultou em 40 artigos. A análise dos artigos e interpretação dos resultados serão apresentados na sequência.

4. CONDOTA TERAPÊUTICA

4.1 Terapêuticas tradicionais usadas nas feridas crônicas

Atualmente, a conduta convencional no tratamento de feridas crônicas se concentra no desbridamento de tecidos, gerenciamento de infecção/inflamação e equilíbrio de umidade. O desbridamento faz a retirada de bactérias e necrose, cooperando para potencializar a fase inflamatória e o início da fase de proliferação. Em feridas crônicas, o desbridamento pode ser realizado de diferentes formas através do desbridamento autolítico, por meio do curativo oclusivo sob o leito da ferida; desbridamento enzimático, que consiste em aplicar enzimas ao leito da ferida; desbridamento cirúrgico/cortante, com um bisturi ou pinça cirúrgica, usada para remover detritos da ferida; desbridamento mecânico, que pode ser com auxílio de uma gaze e outros métodos como hidrojato ou terapia de pressão negativa; desbridamento biológico, usando larvas estéreis; desbridamento químico, com uso de produtos que tenham a função de dissolver os detritos, os quais devem ser usados com cautela, devido ao efeito tóxico que podem promover (LU; YANG; ZHU, 2018).

Outro fator importante no tratamento de feridas crônicas é a vigilância constante na detecção da piora da infecção. Uma grande quantidade de microrganismos patógenos provoca uma resposta inflamatória exacerbada, que danifica e quebra tecido, a qual deve ser monitorada com a intenção de distinguir do processo normal de inflamação da ferida. O diagnóstico de infecção geralmente é com base em sinais clássicos de infecção – dor, vermelhidão, calor, edema, pus – e que devem ser confirmados com exame microbiológico do leito da ferida (HAALBOOM, 2019).

O foco no equilíbrio da umidade tem relação com a composição do exsudato das feridas crônicas, o qual difere do exsudato da ferida aguda, que é rico em leucócitos e nutrientes necessários para a proliferação. O exsudato da ferida crônica consiste em muitas enzimas proteolíticas e citocinas que são capazes de degradar o tecido saudável (HAALBOOM, 2019). O controle deve ser feito constantemente, pois a falta de umidade também traz prejuízos para a cicatrização da ferida, inibe a migração e atividade celular, levando a formação de necrose. A borda é um ótimo parâmetro de avaliação, pois a estagnação ou deterioração da borda indica falha terapêutica (HAALBOOM, 2019).

4.2 Fármacos antimicrobianos

Embora haja controvérsias em relação à eficácia do uso do antibiótico tópico no leito da ferida, alguns artigos trazem discussões importantes no que tange as diferenças entre esses antimicrobianos. As principais classes de fármacos antimicrobianos empregados no tratamento de feridas infectadas são os beta-lactâmicos, macrolídeos, aminoglicosídeos, tetraciclina, glicopeptídeos. Além das classes dos fármacos sintéticos, que integram as quinolonas e sulfonamidas. Os betalactâmicos são agentes antibacterianos que inibem irreversivelmente a enzima transpeptidase, que catalisa a reação de transpeptidação entre as cadeias peptidoglicano da parede celular. Possuem amplo espectro de atividade antibacteriana, eficácia clínica e excelente perfil de segurança, uma vez que atuam na enzima transpeptidase, única em bactérias (VON DÖHREN, 2009).

Os macrolídeos são agentes bacteriostáticos, que atuam pela ligação com o RNA ribossomal 23S da subunidade 50S, interferindo na elongação da cadeia peptídica durante a translação e prevenindo a biossíntese de proteínas bacterianas (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Os antibióticos aminoglicosídeos apresentam efeito bactericida por ligarem-se especificamente à subunidade 30S dos ribossomos bacterianos, impedindo o movimento do ribossomo ao longo do mRNA e consequentemente, interrompendo a síntese de proteínas. Esses agentes são eficazes contra bactérias aeróbias Gram-negativas, como *Pseudomonas aeruginosa*, e apresentam efeito sinérgico com betalactâmicos (FERNANDES, 2017). As tetraciclina inibem a síntese de proteínas por meio da ligação com a subunidade 30S dos ribossomos, impedindo a ligação do aminoacil-tRNA. Como resultado, a adição de novos aminoácidos para cadeia proteica é evitada (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). Com relação aos glicopeptídeos, os antibióticos vancomicina e teicoplanina têm se tornado os fármacos de primeira linha no tratamento de infecções

bacterianas Gram-positivas resistentes a múltiplos antibióticos (PACE; YANG, 2006).

Outro grupo de antimicrobianos são os sintéticos, integrados pelas quinolonas que inibem a atividade da DNA-girase ou topoisomerase II, enzima essencial à sobrevivência bacteriana. E sulfonamidas que pode ser bem representada pela sulfadiazina de prata, muito utilizada em infecções cutâneas (PENILDON, 2009). Os antibióticos devem ser usados de acordo com as características estruturais do biofilme na ferida. Por exemplo, as fluoroquinolonas têm o efeito de eliminação superior nesse caso, comparado ao imipeném e a ceftazidima que são menos seletivos ao biofilme (WEI *et al.*, 2019). Os macrólidos penetram e tem um efeito satisfatório na matriz polissacarídica extracelular bacteriana, enquanto as fluoroquinolonas e os betalactâmicos são de segunda escolha, sendo os aminoglicosídeos ineficientes nesse caso (WEI *et al.*, 2019).

Através do biofilme ocorre um atraso na cicatrização da ferida, pois ele tem capacidade de proteção da biomassa bacteriana contra antibióticos, resultando em uma melhora lenta na cicatrização, distúrbios do sistema imunológico e resistência bacteriana sendo considerado um agente retardador (GHOREISHI; ROGHANIAN; EMTIAZI, 2022).

A combinação de antibióticos tradicionais e agentes antibiofilmes específicos, inclui o uso da combinação de linazolamina e acetilcisteína. A acetilcisteína pode degradar polissacarídeos extracelulares e destruir a adesão bacteriana, portanto, pode inibir a formação de biofilme. Além disso, a combinação dos dois pode desempenhar um efeito sinérgico, reduzir efetivamente a formação de biofilme no *Staphylococcus epidermidis* (WEI *et al.*, 2019). Atualmente, os AMPs, peptídeos de baixo peso molecular, atuam em vários locais dentro das células, pois possuem uma variedade de atividades antimicrobianas que reduzem a resistência e que não são inibidas pela formação de fluidos biológicos ou biofilmes. Assim, a ruptura do biofilme pode ser muito efetiva diante da infecção, especialmente nos processos de cicatrização, quando combinados as propriedades anti-biofilmes e agentes antimicrobianos juntos podem acelerar a cicatrização e tratar feridas crônicas (GHOREISHI; ROGHANIAN; EMTIAZI, 2022). Embora novos agentes antibacterianos estejam sendo desenvolvidos globalmente, existem muitos estudos sobre ingredientes ativos únicos, carecendo de ensaios clínicos e análises farmacocinéticas abrangentes. Espera-se que este se torne outro ponto de acesso à pesquisa para conquistar o biofilme no futuro.

Em um estudo realizado no Quênia, abordando o isolamento bacteriano e a suscetibilidade de antibióticos em pés diabéticos, veem demonstrando como alguns grupos

de bactérias responderam aos antibióticos. O *Staphylococcus aureus* foi altamente resistente à benzilpenicilina e sulfametoxazol com trimetoprima, mas sensível à cefoxitina, oxacilina, nitrofurantoína, levofloxacina, linezolida e vancomicina. Os autores não observaram MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a metilina) usando os testes de avaliação para susceptibilidade antimicrobiana. Já isolados de *S. epidermidis*, *S. intermedius* e *S. simulans* foram 50% resistentes aos antibióticos testados. A *E. coli* foi altamente resistente à ampicilina, aztreonam, cefuroxima e sulfametoxazol + trimetoprima, embora sensível à amicacina e nitrofurantoína. A espécie *P. mirabilis* mostrou resistência semelhante a ampicilina, mas sensibilidade à amicacina. A *P. aeruginosa* foi sensível à ampicilina, ácido amoxicilina com clavulanato, aztreonam, ceftazidima, ciprofloxacina, nitrofurantoína e sulfametoxazol com trimetoprima. As espécies de *S. fonticola* apresentaram resistência à ampicilina, amoxicilina, cefazolina, cefepima, ceftazidima, piperacilina com tazobactam e sulfametoxazol com trimetoprima (MUTONGA *et al.*, 2019).

Um tratamento recente que tem sido muito estudado, são os coadjuvantes aos antibióticos identificados como peptídeos antimicrobianos, conceituados como moléculas do sistema imunológico de mamíferos, cuja função é combater os patógenos invasores. Os peptídeos antimicrobianos são agentes potentes contra um amplo espectro de patógenos, incluindo vírus, fungos e bactérias resistentes a antibióticos e têm atividades antitumorais com um complexo mecanismo de ação. Eles são capazes de atingir a membrana citoplasmática e interferir na síntese de DNA e proteínas, dobramento de proteínas e síntese da parede celular, intervindo assim nas funções imunomodulatórias, incluindo o processo inflamatório e a cicatrização (PFALZGRAFF; BRANDENBURG; WEINDL, 2018). Enormes progressos foram feitos no desenvolvimento de peptídeos e na revelação das várias características dos fármacos antimicrobianos. Características favoráveis para o tratamento de infecções e feridas na pele são a eficácia contra biofilmes, a capacidade de promover a cicatrização de feridas e a capacidade de modular a imunidade aumentando a imunidade protetora e, por outro lado, diminuindo respostas inflamatórias exacerbadas, acompanhadas em parte por efeitos antimicrobianos diretos (PFALZGRAFF; BRANDENBURG; WEINDL, 2018).

Outro protocolo empregado é o uso do ultrassom associado com antibiótico, como mencionado no estudo realizado por Teresa Conner-Kerr e colaboradores (2010), o qual verificaram que o ultrassom poderia aumentar significativamente a eficácia bactericida da gentamicina contra *P. aeruginosa* e *Escherichia coli* (CONNER-KERR, T. *et al.*, 2010; WEI *et al.*, 2019). Um novo delineamento para o uso dos antibióticos foi por meio dos

hidrogéis de queratose carregados com ciprofloxacino, os quais inibiram o crescimento de *P. aeruginosa* tanto *in vitro* e *in vivo*. No estudo foi mostrado que os hidrogéis de queratose carregados com ciprofloxacino inibiram o crescimento de *P. aeruginosa* acima de 99,9% em comparação com controles não tratados em feridas excisionais de suínos infectados (ROY *et al.*, 2015).

As feridas tratadas com hidrogéis de queratose carregados com ciprofloxacina foram 80% reepitelizadas no 11º dia após o ferimento, consistiam em tecido de granulação rico em colágeno e miofibroblastos. Tomados em conjunto, esses achados sugerem que os hidrogéis de queratose carregados com ciprofloxacino têm o potencial de prevenir a infecção da ferida e apoiar a cicatrização cutânea (ROY *et al.*, 2015). Os achados histopatológicos de um estudo realizado com os nanocompósitos de amoxicilina e doxiciclina apresentaram contração rápida, o que é muito importante para o fechamento acelerado da ferida, principalmente em animais com pele perdida (camundongo, rato). A reepitelização foi um estágio comum para todos os animais durante o processo de cicatrização e contato com a superfície epitelial (EL-ELA *et al.*, 2019). Uma nova abordagem para o tratamento de úlceras nos pés diabéticos é a liberação local de antibióticos das esferas de sulfato de cálcio, através do desenvolvimento de um novo sistema modelo para estudar e comparar a liberação e eficácia de antibióticos liberados localmente, usando o colágeno como substrato para o crescimento de biofilme e incorporando soro para imitar a complexidade bioquímica do ambiente da ferida. Foi observado que o modelo de biofilme em tecidos moles suportou o crescimento de uma robusta *Pseudomonas aeruginosa* (PRICE *et al.*, 2016).

Os antimicrobianos tópicos não são o tratamento preferido para feridas crônicas devido à sua falta de contribuição para a manutenção do equilíbrio de umidade e desbridamento autolítico, bem como o potencial para o desenvolvimento de dermatite de contato. Quando usados, os antimicrobianos tópicos são selecionados com base em sua baixa toxicidade para o tecido hospedeiro (RAMIREZ-ACUÑA *et al.*, 2019). Devido a esse cenário tem-se explorado tratamentos terapêuticos isento ou parcialmente isento de antibióticos sintéticos, considerando reduzir a resistência antimicrobiana, além de ampliar as terapias disponíveis (RAMIREZ-ACUÑA *et al.*, 2019).

Recentemente Passos e colaboradores (2023) avaliaram o uso do ácido cítrico no tratamento de pacientes com feridas crônicas e observaram uma diminuição no processo inflamatório, aumento na síntese do colágeno tipo I, crescimento no tecido granuloso bem

como um efeito sobre o biofilme, sugerindo que o ácido cítrico pode ser uma alternativa no tratamento dessas lesões (PASSOS *et al.*, 2023).

4.3 Nanopartículas

Os métodos tradicionais para tratar esta patologia consistem na administração de medicamentos locais ou sistêmicos, no entanto possuem baixa solubilidade e bioatividade. O desenvolvimento de nanopartículas alavanca o sistema de entrega dos fármacos podendo fornecer efeitos terapêuticos aprimorados, além do que sua liberação é controlada, possui uma melhora da aderência no local reduzindo as aplicações durante os dias e os custos do tratamento (JIANG *et al.*, 2022).

Outra opção no tratamento de feridas é o uso de nanopartículas como descrito no trabalho de HAMDAN e colaboradores, usando modelo de ferida de roedores onde foram testados nanopartículas de ouro potencializando com peptídeos antimicrobianos, conhecidos como antibióticos naturais, o qual inibiu o crescimento de bactérias resistentes a medicamentos e promoveu a cicatrização. As nanopartículas exibiram uma potência antibacteriana muito maior contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas do que surfactina de lipopeptídeo cíclico (STF) livre (HAMDAN *et al.*, 2017).

Logo, as nanopartículas de prata são o curativo de primeira escolha no tratamento de feridas com biofilmes. Quando a concentração de íons de prata é alta, como de 5 a 10 g/mL, 90% das bactérias no biofilme da ferida podem ser eliminadas em 24 horas e 100% em 48 horas (WEI *et al.*, 2019).

Os íons de prata podem impedir que vários microrganismos, incluindo bactérias e fungos, disputem com a célula hospedeira por oxigênio e nutrientes, inibem a produção da toxina metabólica, reduzem a expressão do fator de crescimento e o efeito anti-inflamatório local, e efetivamente controlam o crescimento dos microrganismos no ambiente da ferida melhorando assim significativamente a sua cicatrização (WEI *et al.*, 2019).

Nanopartículas de prata tem recebido uma atenção especial, pois o seu mecanismo de ação antimicrobiana resulta da interação com grupos sulfidríla, que interfere na integridade da membrana celular bacteriana, cadeias respiratórias, atividades enzimáticas e proliferação (KIM, 2016). Outros íons como cobre, ouro, titânio e zinco também demonstraram uma atividade antimicrobiana contra a infecção do biofilme da ferida (KIM, 2016).

4.4 Terapias coadjuvantes

A prata pode ser usada em diferentes formatos, em relação ao seu uso tópico e em

concomitante com outras terapêuticas. Em 2012, NGO QD e colaboradores relataram pela primeira vez que o número de bactérias no biofilme diminuiu significativamente após o tratamento usando pressão negativa combinada com espuma de prata por 2 semanas, estabelecendo um modelo *in vitro* para *P. aeruginosa* em biofilme (WEI *et al.*, 2019). Especula-se que a micromorfologia do tecido da ferida causada por pressão negativa possa destruir a estrutura de espessura original do biofilme e controlar a propagação de bactérias na membrana e, assim, reduzir efetivamente a infecção da ferida (WEI *et al.*, 2019).

A terapia de feridas com pressão negativa (TPN) e a terapia de feridas com pressão e instilação (TPNi) são curativos bem-sucedidos para gerenciar grandes lesões complexas em tecidos moles e demonstrou reduzir efetivamente a taxa de infecção de feridas abertas crônicas contaminadas e não cicatrizantes (DOU *et al.*, 2016). Um relato de caso demonstrou que a acupuntura e a moxabustão melhoraram a cicatrização de feridas estafilocócicas e resultaram em recuperação total com uma retirada parcial de antibióticos em um paciente com uma fraca resposta aos antibióticos, sugerindo seu papel complementar no tratamento de feridas estafilocócicas (DOU *et al.*, 2016).

Também a terapia larval tem sido usada como um tratamento alternativo para feridas crônicas e infectadas difíceis de curar. Alguns fatores *anti-MRSA* foram identificados em excreções/secreções larvais. Além disso, a terapia larval pode eliminar os biofilmes de *S. aureus* com a adição de tratamentos com antibióticos (DOU *et al.*, 2016).

Ainda sobre tratamentos recentes que não portam uso de antibióticos, um andaime eletroquímico – “andaime eletrônico” – feito de tecido de carbono condutor foi proposto como um curativo alternativo sem antibióticos para eliminar biofilmes difíceis de tratar. Concentrações baixas e constantes de H₂O₂ são gerados pelo curativo para destruir biofilmes através da conversão eletroquímica de oxigênio, aplicando um potencial elétrico ao “andaime eletrônico” (DOU *et al.*, 2016).

Adotando a mesma linha, como observado no trabalho de Nunes e colaboradores que demonstraram que as folhas da planta *Schinus terebinthifolius* inibiu a carga bacteriana e inflamatória de lesões cutâneas infectadas pelo *S. aureus*, através do uso tópico removendo gradativamente a inflamação e promovendo uma cicatrização mais rápida da ferida melhorando o reparo da pele. Esta foi a primeira avaliação da atividade antimicrobiana *in vivo* de uma lectina a *N-acetilglucosamina*, porém, estudos futuros são necessários para elucidar os efeitos da planta (NUNES *et al.*, 2022).

Um método muito empregado para infecções por biofilme por *S. aureus* é a

remoção cirúrgica do foco da infecção na forma de desbridamento da ferida, consistindo na retirada do microrganismo patógeno (BHATTACHARYA *et al.*, 2015). Método esse que vai em contrapartida da proposta onde se utiliza novos alvos moleculares na cicatrização, ou seja, de acordo com os efeitos variáveis na microbiota da pele nas vias de sinalização celular sugerem que pequenas quantidades de micróbios potencialmente patogênicos podem, em alguns casos, auxiliar em vez de prejudicar a regeneração do tecido cutâneo do hospedeiro, conforme já mencionado anteriormente. Os probióticos podem ser usados em conjunto com antibióticos para fins de cicatrização acelerada de feridas (JOHNSON *et al.*, 2018). Ainda na ação contra os biofilmes, alguns mecanismos incluem agentes de degradação da matriz – DNase, proteases, dispersina B, modulinas solúveis em fenol (PSMs) –, indutores não caracterizados de dispersão como D-aminoácidos e ácido *cis*-2-decanóico, bem como ativadores de dispersão devido a sinais ambientais, como estresse nutricional ou de pH, ou indução de redes reguladoras (BHATTACHARYA *et al.*, 2015).

Uma nova terapêutica que emprega alta tecnologia também está sendo testada, a terapia fotodinâmica antimicrobiana é uma técnica de duas etapas que emprega um fotossensibilizador (PS) que é primeiro administrado sistemicamente ou topicamente a uma área confinada, seguido de iluminação com um comprimento de onda específico de luz que pode excitar o PS para causar produção de espécies reativas de oxigênio citotóxica na presença de ambiente, oxigênio molecular. A explosão de espécies reativas de oxigênio produzida durante a iluminação pode exercer efeitos letais nas células cancerígenas e/ou patógenos microbianos (HU *et al.*, 2018).

Outra alternativa terapêutica que tem sido descrita na literatura é o emprego de células tronco, demonstrando que essas células podem promover a cicatrização de feridas, reduzindo a resposta inflamatória, além de estimular a angiogênese e a formação de matriz extracelular. As células troncos mesenquimais, ainda são capazes de secretar proteínas antimicrobianas como LL37 para apoiar a destruição de bactérias em a fase inflamatória (HAALBOOM, 2019).

5. CONCLUSÃO

Diante do exposto, observamos que a problemática acerca dessa patologia é vasta, tratando de uma doença de difícil cura, com uma gama de fatores associados que dificultam a cura da lesão, estendendo essa doença a altos índices de morbidade. Ressalta-se a isto, que a caracterização e caracterização microbiológica dos agentes causadores, é

muitas vezes negligenciada ou pouco realizada, sendo na maioria das vezes a conduta terapêutica realizada de maneira empírica.

Assim, pacientes com feridas crônicas seguem padecendo com a moléstia, pois além do mau prognóstico, sofrem psicologicamente, em muitos casos com vergonha da ferida, exalando odores fétidos, sentindo dor e desconforto além da discriminação social. Em nosso trabalho observamos poucas opções terapêuticas inovadoras apresentadas conforme a literatura analisada.

Novas condutas terapêuticas e novos fármacos, precisam ser desenvolvidos urgentemente para melhorar o tratamento dessas feridas crônicas bem como o manejo clínico. Destaca-se o uso de probióticos e a nanotecnologia como uma importante estratégia que tem mostrado um grande potencial no tratamento de pacientes portadores de feridas crônicas.

REFERÊNCIAS

AGRA, G. *et al.* Perfil sociodemográfico, clínico e terapêutico de pacientes com feridas neoplásicas. **Revista de Enfermagem UFPE online**, v. 11, n. 8, p. 3039-3049, 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/110207>> Acesso em: 10 jan. 2023

BHATTACHARYA, M. *et al.* Prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilms. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 13, n. 12, p. 1499-516, 2015

BOHJANEN, K. Estrutura e funções da pele. *In: Dermatologia Clínica. Seção I Bases para diagnóstico e tratamento.* 2017.

BROWN, T. M.; KRISHNAMURTHY, K. Histology, Dermis. [s.l.] *In: StatPearls [internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535346/?report=reader>. Acesso em: 05 jan. 2023.

COLLINS, L.; SERAJ, S. Diagnosis and treatment of venous ulcers. **American family physician**, v. 81, n. 8, p. 989–996, 2010.

CONNER-KERR, T. *et al.* The effects of low-frequency ultrasound (35 kHz) on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in vitro. **Ostomy/wound management**, v. 56, n. 5, p. 32–43, 2010.

COSTA, A. M. *et al.* Custos do tratamento de úlceras por pressão em unidade de cuidados prolongados em uma instituição hospitalar de Minas Gerais. **Enfermagem Revista**, v. 18, n. 1, p. 58-74, 2015.

CUI R. *et al.* Polysaccharide-based hydrogels for wound dressing: Design considerations and clinical applications. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, v. 10, p. 845735, 2022.

DA CÂMARA, V. L. Anatomia e Fisiologia da Pele. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2054/anatomia_e_fisiologia_da_pele.htm?ancor=142544>. Acesso em 5 jan. 2023.

DOS SANTOS, M. B. F; GOMES, S. R. Sistematização de assistência em enfermagem a crianças com anemia falciforme acometidas de úlceras vasculogênicas. **REINPEC - Revista Interdisciplinar Pensamento Científico**, v. 5, n. 3, 2019.

DOU, J.-L. *et al.* New is old, and old is new: Recent advances in antibiotic-based, antibiotic-free and ethnomedical treatments against methicillin-resistant *staphylococcus aureus* wound infections. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 5, p. 617, 2016.

EGERT, M.; SIMMERING, R. The microbiota of the human skin. *In: Microbiota of the Human Body. Advances in experimental medicine and biology*, v. 902, p. 61-81, 2016.

EL-ELA *et al.* New Approach in Ulcer Prevention and Wound Healing Treatment using Doxycycline and Amoxicillin/LDH Nanocomposites. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 6418, 2019.

EVANGELISTA, D. G. *et al.* Impacto das feridas crônicas na qualidade de vida de usuários da estratégia de saúde da família. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro**, 2012.

FAJARDO, A. C. S., **Caracterização do microbioma humano**. 2005. 74 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto Superior de Ciências da Saúde EGAS MONIZ. Monte de Caparica, Portugal, 2015.

FALANGA, V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. **The Lancet (London, England)**, v. 366 (9498), p.1736-1743, 2005.

FARIAS, R. C. *et al.* Investigação bibliométrica do diagnóstico clínico de infecção e colonização crítica em feridas crônicas. **REMAS - Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde**. v. 10. n. 1, p. 21-38, 2020.

FELIX, C. M. M.; MONTEIRO, D. P.; PEREIRA, D. A. G. Reabilitação vascular não supervisionada em indivíduos com doença arterial periférica. **Ciência & Saúde**, v. 12, n. 3, p. 33579, 2019.

FERNANDES, A. L. **Antibióticos do século XX - Ascensão e Declínio**. 2017. 60 f. Tese (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Algarve – Faculdade de Ciências e Tecnologia – Campus Penha, Portugal, 2017.

GUILLAMAT-PRATS, R. The role of MSC in wound healing, scarring and regeneration. **Cells (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 7, p. 1729, 2021.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. da S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

GHOREISHI, F. S.; ROGHANIAN, R.; EMTIAZI, G. Novel chronic wound healing by anti-biofilm peptides and protease. **Advanced pharmaceutical bulletin**, v. 12, n. 3, p. 424–436, 2022.

HAALBOOM, M. Chronic wounds: innovations in diagnostics and therapeutics. **Current Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 41, p. 5772-5781, 2019.

HAMDAN, S. *et al.* Nanotechnology-driven therapeutic interventions in wound healing: Potential uses and applications. **ACS central science**, v. 3, n. 3, p. 163–175, 2017.

HAYUN, Y. *et al.* Novel technologies in chronic wound care. **Seminars in plastic surgery**, v. 36, n. 2, p. 75–82, 2022.

HESS, C. T. The art of skin and wound care documentation. **Advances in skin & wound care**, v. 18, n. 1, p. 54–55, 2005.

HU, X. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy to control clinically relevant biofilm infections. **Fronteira in Microbiology**, v 9, p. 1299, 2018.

HSU, Y-C.; FUCHS, E. Building and maintaining the skin. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 14, n. 7, p. a040840, 2022.

JAMES, G. A. *et al.* Biofilms in chronic wounds. **Wound Repair and Regeneration**, v. 16, n. 1, p. 37-44, 2008.

JARA, C. P., *et al.* Biofilme e feridas crônicas: reflexões para o cuidado de enfermagem. **Revista Enfermagem Atual**, v. 81, n. 19, p. 76-80, 2017. Disponível em: <<https://revistaenfermagematual.com/index.php/revista/article/view/324/209>>. Acesso em: 10 fev. 2023.

JIANG, T. *et al.* Nanobiotechnology: Applications in chronic wound healing. **International journal of nanomedicine**, v. 17, p. 3125–3145, 2022.

JOHNSON, T. R. *et al.* The cutaneous microbiome and wounds: New molecular targets to promote wound healing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 9, p. 2699, 2018.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia Básica I Texto e Atlas. **Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, v. 12, p. 1920-2006, 2013.

KHAVKIN J.; ELLIS D. A. F. Aging skin: histology, physiology, and pathology. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 19, n. 2, p. 229-34, 2011.

KIM, M.-H. Nanoparticle-based therapies for wound biofilm infection: Opportunities and challenges. **IEEE Transactions on Nanobioscience**, v. 15, n. 3, p. 294-304, 2016.

KRAYCHETE, D. C.; SAKATA, R. K. Neuropatias periféricas dolorosas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 5, p. 649-658, 2011.

LIMA, M. S. F. dos S. *et al.* Diagnósticos de enfermagem evidenciados em mulheres com feridas crônicas. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 26, n. 3, p. 585-592, 2014.

LOPES F. M. C. Impacto socioeconômico das feridas crônicas. (Projeto Temático, Parecer 14/2010) Universidade de Trás-os-Montes e Alto douro, Vila real, Portugal, 2011.

LIU, E. *et al.* The potential application of natural products in cutaneous wound healing: A review of preclinical evidence. **Frontiers in pharmacology**, v. 13, p. 900439, 2022.

LU Y.; YANG R.; ZHU J. Research progress of chronic wound debridement. **Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi [Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery]**, v. 32 n. 8, p. 1096-1101, 2018.

MENDES, D. C. *et al.* A importância da nutrição no processo de cicatrização de feridas. *In: Anais IX Simpoc. Revista Científica Univiçosa*, v. 9, n. 1, p. 68-75, 2017.

MUTONGA, D. M. *et al.* Bacterial isolation and antibiotic susceptibility from diabetic foot ulcers in Kenya using microbiological tests and comparison with RT-PCR in detection of *S. aureus* and *MRSA*. **BMC Research Notes**. v. 12, n. 1, p. 244, 2019.

NGO, Quan D., VICKERY, K. DEVA, A. K. The effect of topical negative pressure on wound biofilms using an in vitro wound model: Effect of TNP on wound biofilms. **Wound repair and regeneration**, v. 20, n. 1, p. 83-90, 2012.

NGUYEN, A. V.; SOULIKA, A. M. The dynamics of the skin's immune system. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 8, p. 1811, 2019.

NUNES, M. A. S. *et al.* Schinus terebinthifolius leaf lectin (SteLL) reduces the bacterial and inflammatory burden of wounds infected by *staphylococcus aureus* promoting skin repair. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 15, n. 11, p. 1441, 2022.

NUSSBAUM, S. R. *et al.* An Economic Evaluation of the impact cost, and medicare policy implications of chronic nonhealing wounds. **Value Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 21, n. 1, p. 27-32, 2018.

OKAMOTO, R. Caso complexo Ilha das Flores. *In: UNA-SUS*. Disponível em: https://unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/pab/6/unidades_casos_complexos/unidade06/unidade06_ft_feridas.pdf. Acesso em 10 fev. 2023.

OLIVEIRA, A. C. *et al.* Qualidade de vida de pessoas com feridas crônicas. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 32, n. 2, p. 194-201, 2019.

OLIVEIRA, R. G. **O papel da angiogênese e da hemólise na úlcera de perna de pessoas com anemia falciforme**. 2016. 64 f. Dissertação (Mestrado em Genética) – Universidade Estadual Paulista. São Paulo. 2016.

PACE, J. L; Yang, G. Glycopeptides: Update on an old successful antibiotic class. **Biochemical Pharmacology**, v. 71, n. 7, p. 968, 2006.

PASSOS. J. R. D. *et al.* Effects of citric acid on the healing process of chronic wound due to leprosy. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**. p. 15347346221147398, 2023.

PENILDON, S. Farmacologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2009.

PEREIRA, T. de O. *et al.* Terapia subatmosférica artesanal no tratamento de lesão por pressão/Artisanal subatmospheric therapy in the treatment of pressure injury. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 1560-1574, 2020.

PFALZGRAFF, A., BRANDENBURG; WEINDL, G. Antimicrobial peptides and their therapeutic potential for bacterial skin infections and wounds. **Frontiers in Pharmacology**. v. 9, p. 281, 2018.

PHILLIPS, C. J. *et al.* Estimating the costs associated with the management of patients with chronic wounds using linked routine data. **International wound journal**, v. 13, n. 6, p. 1193–1197, 2016.

PRICE, B. L. *et al.* Development of a novel collagen wound model to simulate the activity and distribution of antimicrobials in soft tissue during diabetic foot infection. **Antimicrobial Agentes and Chemotherapy**. v. 60, n. 11, p. 6880-6889, 2016.

RAHIM, K. *et al.* Bacterial contribution in chronicity of wounds. **Microbial Ecology**, v. 73, n. 3, p. 710-721, 2017.

RAMIREZ-ACUÑA, J. M. *et al.* Diabetic Foot Ulcers: Current advances in antimicrobial therapies and emerging treatment. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**, v. 8, n. 4, p. 193, 2019.

RESENDE, N. M. *et al.* Cuidado de pessoas com feridas crônicas na atenção primária à saúde. **JMPHC| Journal of Management & Primary Health Care**. v.8, n.1, p. 99-108, 2017.

RIBEIRO, L. M. G. Sentimentos do paciente que convive com lesão crônica de pele em membros inferiores. **Enfermagem Brasil**. v. 10, n. 4, p. 208-212, 2020.

ROY, D. C. *et al.* Ciprofloxacin-loaded keratin hydrogels prevent *Pseudomonas aeruginosa* infection and support healing in a porcine full-thickness excisional wound. **Advances in Wound Care**. v. 4, n. 8, p. 457-468, 2015.

SANTOS FILHO; ANISIO, S. P. **Estabelecimento de um modelo *ex vivo* de ferida crônica em pele porcina: uma abordagem comparativa com modelo *in vitro* para o estudo de biofilmes bacterianos**. 2019. 80f. Dissertação (Mestrado em microbiologia médica) – Universidade Federal do Ceará, Ceará, 2019.

SANTOS, I. C. R. V. *et al.* Caracterização do atendimento de pacientes com feridas na atenção primária. **Revista Rene**. v. 15, n. 4, p. 613-620, 2014.

SERRALHEIRO, P. M. A. **As metaloproteínas, os inibidores tecidulares de metaloproteínas e o fator de crescimento transformador- β 1 na doença venosa crônica dos membros inferiores**. 2019. 137 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade da Beira Interior, Portugal, 2019.

SILVA, Á. L. D. A. *et al.* Fatores preditores ao agravamento de feridas crônicas. **Revista Rene**. Fortaleza, v. 21, p. e43615, 2020.

SILVA, F. A. A da. **Hipertensão arterial sistêmica em pacientes com úlcera de venosa: investigação como subsídio ao cuidado clínico de Enfermagem em Estomaterapia**. 2009. 105 f. Dissertação (Mestrado em Cuidados Clínicos em Saúde) – Centro de Ciências da saúde - Universidade Estadual do Ceará, Ceará, 2009.

SNYDER R. J. *et al.* Wound Biofilm: Current Perspectives and Strategies on Biofilm Disruption and Treatments. **Wounds: Compendium of Clinical Research and Practice**. v. 29 n. 6, p. 1- 17, 2017.

TOLFO, G. R. *et al.* Atuação do enfermeiro no cuidado de feridas crônicas na Atenção Primária à Saúde: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e4899- 4393, 2020.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia. **Artmed Editora**, v. 10, 2016.

VIEIRA, C. P. B.; ARAÚJO, T. M. E. Prevalência e fatores associados a feridas crônicas em idosos na atenção básica. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 52, n. 0, p. e03415, 2018.

VON DÖHREN, H. Antibiotics: Actions, origins, resistance, by C. Walsh. 2003. Washington, DC: ASM Press. **Protein science: a publication of the Protein Society**, v. 13, n. 11, p. 3059–3060, 2009.

WEI, Di. *et al.* Chronic wound biofilms: diagnosis and therapeutic strategies. **Chinese Medical Journal**, v. 132, n. 22, p. 2737-2744, 2019.

ZHAO, R. *et al.* Inflammation in chronic wounds. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 17, n. 12, p. 2085, 2016.