ANTIMICROBIANOS E FERIDAS DE DIFÍCIL CICATRIZAÇÃO: UMA ATUALIZAÇÃO

INCLUINDO UMA ABORDAGEM CONCISA PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS POTENCIALMENTE INFECTADAS

Tradução para o Português:

SOBENFeE
Sociedade Brasileira de Enfermagem em Feridas e Estética

The European Wound Management Association
EWMA

Antimicrobianos e feridas de difícil cicatrização: uma atualização

Autores:
Sebastian Probst
DClinPrac, MScN, RN, Professor de Tratamento de Tecidos e Feridas, Escola de Ciências da Saúde de Genebra, Universidade HES-SO de Ciências Aplicadas e Artes da Suíça Ocidental, Genebra, Suíça
Diretoria de Cuidados, Hospital Universitário de Genebra, Genebra, Suíça
Faculdade de Medicina, Enfermagem e Ciências da Saúde, Monash University, Melbourne, Austrália

Jan Apelqvist
MD, PhD, Consultor Sênior, Departamento de Endocrinologia, Hospital Universitário de Malmö, Suécia Professor-Associado, Departamento de Ciências Clínicas, Universidade de Lund, Suécia

Thomas Bjarnsholt
MD, PhD, Professor, Costerton Biofilm Centre, Universidade de Copenhague, Copenhague, Dinamarca
Chefe do Laboratório de Diagnóstico Molecular, Hospital Universitário de Copenhague, Departamento de Microbiologia Clínica, Copenhague, Dinamarca

Benjamin A. Lipsky
MD, Professor Emérito, Universidade de Washington, Seattle, EUA
Membro, Green Templeton College, Universidade de Oxford, Reino Unido

Karen Ousey
MA, PhD, Professor, Diretor do Instituto de Integridade da Pele e Prevenção de Infecções, Universidade de Huddersfield, Huddersfield, Inglaterra, Reino Unido

Edgar J.G. Peters
MD, PhD, Professor-Associado, Departamento de Medicina Interna, Seção de Doenças Infecciosas, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Instituto de Infecção e Imunidade de Amsterdã, Amsterdã, Holanda

Autor correspondente: Sebastian Probst
sebastian.probst@hesge.ch

Apoio e coordenação editorial:
Lise Philipsen, Secretariado da EWMA

Este artigo deve ser citado como:
Probst S, Apelqvist J, Bjarnsholt T, Lipsky BA, Ousey K, Peters EJG. Antimicrobianos e feridas que não cicatrizam: atualização. J Wound Management, 2022;23(3 Sup1):S1-S33.DOI:10.35279/jowm2022.23.03.sup01

O programa AMS da EWMA recebe apoio de uma bolsa educacional irrestrita da Convatec, Essity, Flen Health, Hydrofera Blue, Mölnlycke e PolyMem.

Tradução para o Português - 2024
Coordenação:
SOBENFeE - Sociedade Brasileira de Enfermagem em Feridas e Estética

Tradução:
ABH - Servicos Linguisticos

Revisores Científicos:
Camila Quinetti Paes Pittella [1], Eliana Pereira Araujo [2], Flavia Cristina Zanchetta [2], Kelli Borges dos Santos [1], Mara Blanck [3], Maria Helena Melo Lima [2], Mara Rubia Moura [4], Priscila Peruzzo Apolinario [2] ,Thiago César Nascimento

1 Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil
2 Faculdade de Enfermagem, Universidade Estadual de Campinas, SP, Brasil
3 Vice-presidente da SOBENFeE e Membro Diretório da Sociedad Iberolatinoamerica Úlceras y Heridas (SILAUHE)
4 Presidente da SOBENFeE

A tradução do documento para o Português têm apoio de uma bolsa educacional irrestrita da Essity, Missner, Nestlé Health Science e Smith+Nephew.

© EWMA 2022
Os direitos autorais do material publicado e das ilustrações são propriedade da European Wound Management Association. No entanto, desde que haja consentimento prévio por escrito da EWMA por meio do Conselho Editorial da Revista para sua reprodução, incluindo publicação paralela (por exemplo, via repositório), e o devido reconhecimento, tal permissão é normalmente concedida. As solicitações para produzir material devem indicar onde o material será publicado e, se for resumido ou abreviado, o novo texto proposto deverá ser enviado ao Editor do Journal of Wound Management para aprovação final. Embora a EWMA tenha empreendido medidas para garantir a precisão desta publicação, não se responsabilizará por quaisquer erros de omissão ou imprecisões.

Publicado pela European Wound Management Association, Nordre Fasanvej 113, 2, 2000 Frederiksberg, Dinamarca Site: www.ewma.org. E-mail: ewma@ewma.org

Índice

1.	**Introdução e objetivo**	**4**
2.	**O principal impacto da carga microbiana nas feridas**	**6**
2.1	Biofilmes	
2.2	Perguntas abordadas em 2013 e declarações atualizadas	
2.3	Conclusões gerais	
2.4	Implicações para a prática clínica	
3.	**Tratamento**	**10**
3.1	Introdução Antibióticos tópicos Antissépticos	
3.2	Indicações de tratamento	
	Para prevenir infecções	
	Resolução da infecção	
	Pontos fortes e limitações da atual base de evidências	
3.3	Perguntas abordadas em 2013 e declarações atualizadas	
	Que tipo de evidência devemos procurar? Infecção como desfecho	
	Pontos fortes e limitações da atual base de evidências	
3.4	Conclusões gerais e implicações para a prática clínica	
4.	**A perspectiva do paciente**	**15**
4.1	Introdução	
4.2	As necessidades clínicas de indivíduos com feridas de difícil cicatrização	
	A segurança de pacientes com feridas	
	Envolvimento do paciente	
4.3	Perguntas abordadas em 2013 e declarações atualizadas	
4.4	Conclusões gerais e implicações para a prática clínica	
5.	**Economia e organização dos cuidados**	**18**
5.1	Introdução: o fardo das feridas que não cicatrizam	
5.2	Perguntas abordadas em 2013 e declarações atualizadas	
5.3	Conclusões gerais e implicações para a prática clínica	
6.	**Perspectivas futuras e manejo antimicrobiano**	**21**
6.1	Introdução	
6.2	Perguntas e declarações	
6.3	Conclusões gerais	
7.	**Uma abordagem concisa para o tratamento de feridas potencialmente infectadas**	**26**
8.	**Conclusão**	**27**
9.	**Glossário**	**28**
10.	**Referências**	**30**

1. Introdução e objetivo

A prevalência global de feridas de difícil cicatrização (também conhecidas como feridas crônicas ou feridas complexas) de etiologias mistas foi estimada em 2,21 para cada 1.000 habitantes (1). O número de pessoas que desenvolvem feridas de difícil cicatrização está aumentando devido a mudanças no estilo de vida (2) e ao envelhecimento da população (3). Consequentemente, esse tipo de ferida representa um grande fardo social e financeiro, não só para os pacientes e seus familiares, mas também para os sistemas de saúde em todo o mundo (4).

Este documento destina-se a dois públicos principais: profissionais de saúde de todos os tipos, que prestam cuidados diretos a pacientes com feridas; e pesquisadores, que, a partir de nossas sugestões, podem obter ideias para pesquisas futuras e apoio em solicitações de financiamento de pesquisas. O objetivo deste documento é fornecer uma atualização referente ao conhecimento existente sobre antimicrobianos, incluindo uma abordagem clínica geral para a prescrição de antimicrobianos. Não é um documento de orientação e não aborda produtos tópicos específicos com agentes antimicrobianos.

As infecções de feridas são comuns na prática clínica e, embora bactérias sejam os agentes etiológicos mais comuns, os fungos e outros microrganismos são responsáveis em alguns casos pela infecção (5). Como a infecção é um dos fatores mais frequentemente associados à demora na cicatrização de feridas, a prevenção da infecção e o uso adequado de agentes antimicrobianos são fundamentais no tratamento de feridas. Apesar de diferentes microrganismos serem capazes de infectar feridas, as espécies bacterianas são os agentes etiológicos mais comuns. Assim, quase todos os antimicrobianos utilizados no tratamento de feridas são direcionados a bactérias, e são esses agentes que discutiremos neste documento.

O problema crescente da resistência antimicrobiana (RAM) é uma questão urgente que requer um plano de ação imediato, global e coordenado (6,7). A palavra "antimicrobiano" é um termo abrangente que se refere a desinfetantes, antissépticos, antivirais, antifúngicos, antiparasitários e antibacterianos utilizados para inibir o crescimento ou eliminar diversos microrganismos (8,9). A RAM se refere ao fenômeno em que microrganismos desenvolvem mecanismos pelos quais deixam de ser suscetíveis a diversos agentes, tornando-os ineficazes para o tratamento. Agentes antimicrobianos eficazes são essenciais para proteger os pacientes contra infecções em muitos ambientes e situações, incluindo infecções de feridas pós-operatórias e tratamento de vários tipos de feridas de difícil cicatrização. Evidências mundiais demonstram que microrganimos potencialmente patogênicos associados à infecções de feridas estão se tornando cada vez mais resistentes aos antimicrobianos (10). É, portanto, necessário que todos os especialistas em tratamento de feridas que utilizam antimicrobianos sistêmicos ou tópicos conheçam e sigam os princípios de uso adequado. Para apoiar o processo de tomada de decisão clínica neste cenário, a European Wound Management Association (EWMA) realizou a atualização do documento "Antimicrobials and Non-healing Wounds" (Antimicrobianos e feridas de difícil cicatrização), publicado inicialmente em 2013 (11).

Os objetivos deste documento atualizado são:

- Destacar o conhecimento atual sobre o uso de agentes antimicrobianos, especialmente em feridas de difícil cicatrização.
- Discutir novas informações e progressos neste

campo desde 2013
- Oferecer recomendações para ações futuras
- Fornecer orientações para a prática clínica sobre o uso adequado de antimicrobianos e antissépticos no tratamento de feridas.

Esta atualização está estruturada de acordo com o documento Antimicrobials and Non-healing Wounds de 2013 (11), com os seguintes títulos: o principal impacto da carga microbiana nas feridas, tratamento, perspectiva do paciente, economia e organização dos cuidados. Em cada um desses títulos, o documento fornece uma atualização sobre o conhecimento obtido em cada área e respostas atualizadas às perguntas feitas na publicação de 2013. Adicionalmente, o documento inclui uma nova seção sobre perspectivas futuras e manejo antimicrobiano, dando destaque às estratégias que têm sido geralmente empregadas neste campo desde 2013 e discutindo seu impacto na utilização de agentes antimicrobianos no tratamento de feridas. Por fim, este documento inclui um algoritmo revisado sobre como utilizar antimicrobianos no tratamento de feridas (12).

2.
O principal impacto da carga microbiana nas feridas

Thomas Bjarnsholt

O documento Antimicrobials and Non-healing Wounds de 2013 (11) apresentou diversas questões sobre o impacto dos microrganismos nas feridas e como eles podem retardar a cicatrização. As questões discutidas incluíram aquelas relacionadas ao equilíbrio entre bactérias potencialmente patogênicas, as defesas imunológicas, e as possíveis consequências desta interação na cicatrização de feridas.

Argumentamos que os fatores que determinam o resultado das interações hospedeiro-patógeno não são completamente compreendidas (13,14). O impacto das células microbianas e seus produtos na cicatrização ainda não foi totalmente elucidado, além disso, os fatores que levam à transição de uma ferida aguda para uma ferida de difícil cicatrização são apenas parcialmente explicados atualmente.

2.1 Biofilmes

As bactérias existem como organismos planctônicos livres ou em comunidades envoltas por uma matriz polimérica extracelular chamados biofilmes (15). Nas últimas décadas, a presença de bactérias planctônicas foi correlacionada a infecções agudas e biofilmes com infecções crônicas (16–18). No entanto, publicações recentes desafiam esse paradigma. Por exemplo, a distribuição de células individuais e agregados não parece ser diferente em casos de pneumonia aguda, em comparação com a crônica. No entanto, parece haver uma diferença no metabolismo das bactérias potencialmente patogênicas, sendo as infecções agudas dominadas por bactérias mais metabolicamente ativas em comparação com as infecções crônicas (19). Também foi demonstrado que feridas de difícil cicatrização abrigam um grande número de células únicas, mas não sabemos qual é o papel que desempenham em relação às bactérias agregadas constituindo um biofilme.

A maior parte do nosso conhecimento sobre biofilmes deriva de estudos in vitro, nos quais as bactérias tolerantes ficam inativas e se assemelham muito ao crescimento estacionário das bactérias planctônicas. Acredita-se que a inativação ocorra devido ao aumento dos gradientes de nutrientes e oxigênio à medida que aumentam as camadas de bactérias (20). A matriz do biofilme também desempenha um papel importante. Embora não seja um invólucro físico "à prova de balas" que envolve as bactérias, os componentes da matriz quelam e/ou neutralizam determinados agentes antimicrobianos, mas permitem que alguns penetrem mais livremente (21).

O fato de as bactérias em biofilmes apresentarem suscetibilidade reduzida aos antissépticos, aos antimicrobianos e à maioria dos mecanismos de defesa do hospedeiro está correlacionado com o desenvolvimento da agregação bacteriana, que é conhecido como "tolerância". A tolerância é diferente de resistência, que geralmente é causada pela aquisição de recursos pelos microrganismos, de determinantes que regulam mecanismos ativos capazes de reduzir diretamente a ação dos agentes antimicrobianos, o que permite a divisão celular e o crescimento microbiano. A tolerância permite que as células dos biofilmes resistam à exposição prolongada a agentes antimicrobianos sem perda de viabilidade. Muitos antibacterianos apresentam altos níveis de atividade antimicrobiana apenas em bactérias metabolicamente ativas.

Apesar da publicação de inúmeros artigos sobre carga microbiana e biofilmes em feridas agudas e crônicas ao longo da última década, este campo

científico não avançou muito além do que já sabíamos em 2013.

2.2 Perguntas abordadas em 2013 e declarações atualizadas

A seção seguinte inclui as principais perguntas do documento de 2013 relativas ao impacto da carga microbiana nas feridas (11), para as quais há novos achados, levando a ajustes nas declarações fornecidas no documento original.

P1: As bactérias prejudicam a cicatrização em feridas não infectadas de difícil cicatrização?

O papel das bactérias nas feridas e suas implicações para a cicatrização ainda não foi compreendido. No entanto, a pergunta, como foi feita em 2013, sobre a presença de bactérias sem infecção, mas que ainda causam atraso na cicatrização de feridas, provavelmente não é mais válida. Foi afirmado que as bactérias podem retardar a cicatrização de feridas mesmo na ausência de sinais clínicos de infecção. Contudo, atualmente, em caso de atraso na cicatrização da ferida, observa-se a presença de resposta inflamatória, mesmo que não seja evidente macroscopicamente. Incentiva-se o emprego de novas abordagens diagnósticas, pois bactérias sem resposta inflamatória não retardariam a cicatrização de feridas.

P2: O número específico de bactérias por grama (ou cm3) de tecido é um indicador adequado de infecção em todos os tipos de feridas?

O termo colonização crítica foi abandonado nas últimas diretrizes clínicas (22), e sabemos que as bactérias estão distribuídas de modo muito heterogêneo. Portanto, um número limite de bactérias em uma amostra não é representativo de toda a ferida (22) e não é uma definição adequada da presença de infecção.

P3: As células microbianas devem ser sempre eliminadas da ferida e possuímos conhecimento suficiente para indicar uma intervenção antimicrobiana tópica partindo de uma perspectiva microbiológica?

A conclusão de 2013 ainda é válida, ou seja, ainda não compreendemos o papel da presença de diferentes espécies bacterianas ou fúngicas na cicatrização de feridas. No entanto, acreditamos que a presença, no tecido, de microrganismos considerados potencialmente patogênicos (por exemplo, Staphylococcus aureus) geralmente indica infecção, que deve ser tratada com antimicrobianos.

P4: O tipo ou virulência da bactéria é importante?

O papel de diversas espécies bacterianas ou fúngicas no comprometimento da cicatrização de feridas ainda não foi esclarecido.

P5: O que é colonização crítica?

O termo colonização crítica não é mais utilizado (ver Pergunta 2). No entanto, conforme sugerido em 2013, ainda são necessárias mais investigações sobre a relação entre carga microbiana, resposta inflamatória, manifestações clínicas e desfechos.

P6: A remoção de microrganismos da ferida é um desfecho satisfatório o suficiente para avaliar a eficácia do uso de antimicrobianos em feridas?

A redução da carga microbiana é teoricamente um desfecho apropriado, mas na prática há dificuldades. O uso da bacteriologia quantitativa para determinar a eficácia de um agente antimicrobiano é dificultado pela distribuição heterogênea das bactérias e pelas dificuldades práticas de conduzir esta medição em laboratórios de microbiologia clínica. Durante o tratamento, é extremamente difícil monitorar a redução de bactérias por meio de esfregaços da ferida ou até mesmo biópsias do tecido. Assim, o monitoramento quantitativo da contagem de microrganismos não demonstrou ser útil na determinação da eficácia de antimicrobianos no tratamento de feridas.

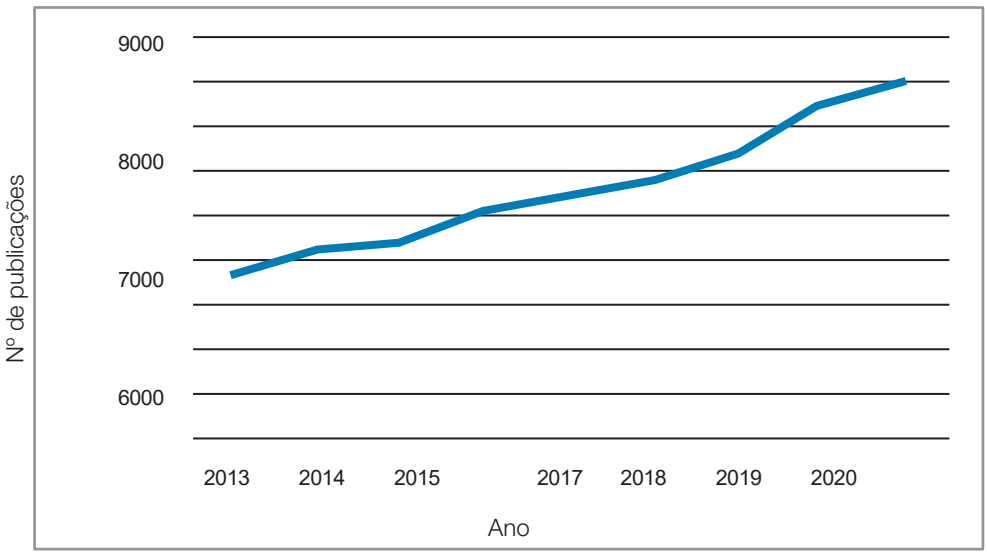


Figura 1: Número de publicações indexadas no PubMed usando a palavra biofilme* 2013–2021. Fonte: PubMed.gov, gerado pelo autor

P7: A própria presença de um biofilme influencia a cicatrização de feridas?

O impacto dos biofilmes na cicatrização de feridas ainda é controverso, mas os dados sugerem que as bactérias que geram uma resposta inflamatória provavelmente prejudicam a cicatrização de feridas.

P8: A presença de biofilme em uma ferida é sempre algo indesejável?

Esta ainda é uma área de pesquisa incipiente, e talvez tenhamos que repensar a forma como investigamos o papel dos biofilmes em feridas de difícil cicatrização e em infecções crônicas em geral.

P9: Como as bactérias em biofilmes podem ser removidas das feridas?

O problema pode não ser a agregação de bactérias em si, mas sim a fisiologia das bactérias e o microambiente do leito da ferida que faz com que bactérias de crescimento lento ou dormentes não sejam erradicadas pelos agentes antimicrobianos (23).

P10: Existe algum agente antimicrobiano para o qual não se espera o desenvolvimento de resistência ou tolerânciaem bactérias na ferida?

Em algum momento, é provável que se desenvolva resistência contra qualquer antimicrobiano tópico. Portanto, é fundamental monitorar a resistência de modo contínuo e proativo. Em experimentos, as bactérias tratadas com mel, iodopovidona, octenidina, polihexanida e clorexidina in vitro não desenvolveram resistência, mas são necessárias pesquisas adicionais (11).

2.3 Conclusões gerais

Apesar do número cada vez maior de publicações (ver Figura 1) sobre a presença e o possível tratamento de biofilmes em feridas, não houve qualquer progresso significativo neste campo.

As razões para a falta de progresso não são totalmente compreendidas, mas suspeitamos que a culpa esteja, pelo menos parcialmente, na forma como vemos as bactérias no leito da ferida. Parece haver foco excessivo em extrapolar dados de estudos com biofilmes cultivados em laboratório e seu comportamento em relação às

bactérias no leito da ferida. Os biofilmes in vitro e os sistemas experimentais não estão errados, mas não abrangem totalmente o microambiente da ferida (24,25,26). Também encontramos problemas com o tratamento de feridas de difícil cicatrização porque a concentração inibitória mínima (CIM) padrão do antimicrobiano não pode ser transferida para a ferida, e a suscetibilidade in vitro do biofilme apenas revela que as bactérias são mais tolerantes(27).

Concluindo, alguns dos principais desafios que permanecem são:

- Nossos modelos experimentais não avaliam adequadamente a biogeografia e a dinâmica do leito da ferida (23). É fácil identificar a incompatibilidade entre os modelos experimentais e as infecções reais, mas é extremamente difícil e complicado dissecar a biologia das infecções.

- A área precisa iniciar novas abordagens para evitar repetir, em atualizações futuras, os erros cometidos nas conclusões de 2013. A fim de alcançar esses objetivos, sugerimos:

◊ Maior foco no microambiente da infecção (ou seja, na fisiologia das bactérias patogênicas)

◊ Perceber que devemos projetar nossos experimentos de modo a simular uma infecção real, e não baseá-los apenas nos modelos experimentais disponíveis.

2.4 Implicações para a prática clínica

A prática clínica é, muitas vezes, influenciada pela falta de conhecimento sobre o impacto dos biofilmes em feridas de difícil cicatrização. Isso significa que a maioria dos médicos ainda trata o paciente com base nos resultados da cultura da ferida. Ao mesmo tempo, pelo menos uma recente pesquisa, indica que os profissionais de saúde adotaram um modelo mental baseado no cenário in vitro sobre como as bactérias crescem em feridas de difícil cicatrização (26). Além disso, pesquisadores da área e outros pesquisadores parecem focar em uma abordagem influenciada pelo ambiente in vitro para o desenvolvimento de estratégias de cicatrização de feridas.

3. Tratamento

Edgar Peters

3.1 Introdução

Este capítulo aborda as controvérsias existentes na perspectiva dos fornecedores de tratamento antimicrobiano e outros aspectos do tratamento de feridas.

Sinais e sintomas de inflamação causados pela invasão tecidual de microrganimos definem a presença de infecção na ferida. Evidências de alto nível sobre antissépticos e antimicrobianos tópicos derivadas de metanálises e ensaios clínicos randomizados são limitadas. Uma análise de 149 revisões sistemáticas da Cochrane avaliou a força das evidências apresentadas em 44 dessas revisões e demonstrou que poderiam ser tiradas conclusões sólidas sobre a eficácia para algumas intervenções tópicas e protocolos convencionais de tratamento de feridas (28). Conclusões semelhantes foram obtidas em revisões sistemáticas mais recentes sobre o uso de agentes antimicrobianos tópicos em úlceras de pé em paciente com diabetes (UPD) e queimaduras (29). Existem poucos estudos disponíveis, geralmente de baixa qualidade, sobre a eficácia de agentes antimicrobianos tópicos em feridas de pés de pacientes com diabetes e queimaduras. A eficácia antimicrobiana é atualmente avaliada quase exclusivamente in vitro em bactérias com fenótipo planctônico (30). Métodos padronizados para avaliação de antimicrobianos e antissépticos em biofilmes de feridas foram desenvolvidos, mas não estão sendo utilizados no cuidado de pacientes. A seguir, discutimos o uso tópico de antimicrobianos (por exemplo, compostos antimicrobianos que podem ser usados tanto tópico quanto sistemicamente) e antissépticos (por exemplo, compostos antimicrobianos que somente podem ser usados por via tópica).

Antimicrobianos tópicos

Foram desenvolvidas diretrizes para o uso de antimicrobianos de modo terapêutico e profilático (31–33), mas a qualidade das evidências utilizadas para formular tais diretrizes é baixa (34).

Os antimicrobianos tópicos são prescritos com mais frequência do que o sugerido nas diretrizes (35). Isso leva a um maior consumo, e o alto consumo está associado a um elevado grau de resistência a essa classe de medicamentos (36). O surgimento contínuo de linhagens resistentes a antimicrobianos e o investimento limitado das empresas farmacêuticas no desenvolvimento de novos antimicrobianos reduziram a eficácia clínica dos antimicrobianos disponíveis (37,38). Devido ao risco de desenvolver efeitos colaterais, como alergia ou resistência a, as recomendações afirmam que é contraindicado o uso de antimicrobianos tópicos para o tratamento de feridas de difícil cicatrização (39).

Antissépticos

O surgimento de microrganismos com suscetibilidade reduzida aos antissépticos é um problema continuo (40–42).

Os mecanismos de resistência a antimicrobianos e antissépticos podem ser causados por uma redução do fluxo para o interior da célula e maior atividade das bombas de efluxo, bloqueando a entrada e aumentando a excreção do medicamento, respectivamente (42–46). A prevalência de organismos com resistência cruzada aos antimicrobianos e antissépticos também foi reconhecida (47–50). As bactérias têm uma defesa inata contra compostos tóxicos, que se dá por meio da regulação positiva das bombas de efluxo para diversos medicamentos. Essas bombas incluem do tipo qacA em S. aureus e mexAB-oprM em P. aeruginosa. Quando ativadas, essas bombas

de efluxo não são específicas e excretam não apenas antissépticos, mas também qualquer outra substância antimicrobiana e metais pesados. A expressão das bombas de efluxo pode, portanto, resultar em resistência a diversos medicamentos (51). Portanto, parece importante não apenas otimizar o uso de outros antimicrobianos, mas também monitorar e até mesmo restringir o uso de antissépticos no ambiente de saúde (42,52–54).

3.2 Indicações de tratamento

Para prevenir infecções

As diretrizes sobre infecção do pé em paciente com diabetes publicadas pelo International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) sugerem como e quando tratar infecções nos pés de pacientes com diabetes diabéticos e como manejar as feridas (55–57). Outras características (ou sinais secundários) sugestivos de infecção incluem a presença de necrose, coloração anormal, tecido de granulação friável, secreções não purulentas e odor fétido. Esses sinais secundários podem ser úteis quando não há inflamação (por exemplo, em alguns casos de neuropatia ou isquemia). As limitadas evidências disponíveis não recomendam o uso de antibióticos sistêmicos para o tratamento de feridas clinicamente não infectadas no pé de paciente com diabetes, com o objetivo de melhorar a cicatrização ou prevenir infecção clínica (56,58). Não há evidências convincentes de que a presença de muitas bactérias dificulte a cicatrização de feridas (59,60).

Uma revisão Cochrane sobre curativos à base de mel em todos os tipos de feridas foi publicada em 2015 (61) e concluiu, assim como as diretrizes do IWGDF de 2020 (56,58), que o mel não apresentou efeito evidente na cicatrização em relação aos seus comparadores. Foi sugerido que os serviços de saúde deveriam evitar o uso rotineiro de curativos com mel até a disponibilidade de evidências suficientes sobre o seu efeito (56,58).

Em resumo, há poucas evidências novas para o uso de tratamentos tópicos com antissépticos ou outros antimicrobianos para prevenir infecções ou promover a cicatrização de feridas de difícil cicatrização (55,56,58–62).

Resolução da infecção

Há poucos estudos comparativos sobre a resolução da infecção como desfecho, e tais estudos envolvem predominantemente o pé de pacientes com diabetes. Na revisão sistemática de 2020 mencionada anteriormente, havia 25 estudos controlados sobre infecções (sistêmicas) do pé em pacientes com diabetes (56). Uma publicação sobre o uso de um peptídeo antibacteriano tópico, comparado com antimicrobianos orais em feridas em pés de pacientes com diabetes levemente infectadas, mostrou desfechos comparáveis com menos efeitos colaterais (55). Infelizmente, peptídeos antibacterianos como estes não estão atualmente disponíveis na prática clínica.

A revisão sistemática também identificou estudos sobre tratamento antimicrobiano tópico de infecções de feridas em pé de pacientes com diabetes (incluindo uma revisão sistemática publicada pela Cochrane) (29). Três pequenos ensaios clínicos randomizados e controlados (ECR) compararam tratamentos tópicos de água superoxidada com outros antissépticos tópicos ou antimicrobianos sistêmicos em feridas (pós-cirúrgicas) de pés em pacientes com diabetes (63-65). Um desses tratamentos foi a aplicação tópica de iodóforo em comparação com acrinol ou um grupo controle. Embora tenha havido algumas diferenças nos desfechos, não foi possível tirar conclusões desses estudos devido a possíveis vieses; relatórios incompletos; desenhos de estudo com pouco poder ou falta de resultados relatados sobre cicatrização de feridas, ocorrência de infecção ou resolução de infecção. A revisão Cochrane de 2017 mencionada anteriormente sobre curativos antimicrobianos nas feridas em pés de pacientes com diabetes reuniu diversos estudos sobre curativos antimicrobianos (29). Esses antimicrobianos incluíam produtos com diversas formas de prata (sulfadiazina de prata, curativo de íons de prata/prata iônica, nitrato de prata, óxido de prata, colágeno com prata), diversas formas de iodetos (cadexômero, povidona e composto/tintura), água superoxidada, zinco, tretoinina, creme de pexiganan e cloramina. Os autores concluíram que

a qualidade dos estudos era baixa, o que dificultou a obtenção de conclusões. Houve evidência baixa de que o uso de curativo antimicrobiano comparado com curativo não antimicrobiano poderia aumentar a cicatrização de feridas durante um período de acompanhamento de médio prazo. Além disso, há evidências de qualidade moderada de que há pouca diferença no risco de eventos adversos relacionados ao tratamento entre antimicrobianos sistêmicos e tópicos (29).

Outra revisão Cochrane sobre o tratamento tópico de queimaduras faciais identificou apenas dois estudos que utilizaram curativos antimicrobianos tópicos com sulfadiazina de prata ou prata e carboximetilcelulose sódica (66). Descobriu-se que a aplicação de prata em um curativo faz pouca ou nenhuma diferença na proporção de feridas cicatrizadas (com evidência de baixa qualidade) ou na resolução da infecção da ferida (com evidência de qualidade muito baixa).

Pontos fortes e limitações da atual base de evidências

Os benefícios podem ser inúmeros em se relatar os resultados dos estudos de forma padronizada, conforme preconizado pelos padrões do IWGDF e CONSORT (67,68). O desenvolvimento de testes e técnicas para melhorar a amostragem e análise de tecidos, a tecnologia de imagem e o progresso científico na biologia celular e molecular permitiram o desenvolvimento de parâmetros mais "objetivos" para os desfechos das feridas a fim de avaliar tanto a condição da ferida quanto a intervenção de tratamento. No entanto, os testes que utilizam alterações fisiológicas e biologia molecular para avaliar a cicatrização de feridas ainda não são amplamente utilizados fora dos ambientes de investigação pré-clínica. O desafio, especialmente no que diz respeito a feridas que não cicatrizam, ainda é que os parâmetros objetivos (de preferência avaliados por um observador independente) são difíceis de alcançar. Ainda há certa controvérsia em relação à forma de medir a infecção: deveria ser pelo exame dos sinais e sintomas clínicos, por métodos microbiológicos, por parâmetros laboratoriais indicativos de inflamação ou por uma combinação desses parâmetros? (68)

Diferentes sistemas de classificação de feridas têm sido sugeridos para avaliar infecções clínicas, principalmente relacionadas a infecções cutâneas agudas, infecções cirúrgicas agudas e infecções crônicas do pé diabético. A classificação atualizada do IWGDF (55) e a classificação WIfI estreitamente relacionada (69) são mais amplamente utilizadas para avaliar a gravidade de infecções em feridas de pé de pacientes com diabetes, a pontuação dos instrumentos LRINEC para infecções necrosantes de tecidos moles (70), USC (71), DUSS e MAID e DFI para outras feridas (72–75).

3.3 Perguntas abordadas em 2013 e declarações atualizadas

Nesta seção, incluímos as principais perguntas relativas ao tratamento de infecções de feridas do documento de 2013 (11) para as quais há novos achados que levam a ajustes das declarações fornecidas no documento original.

P1: Possuímos dados clínicos que demonstrem que o tratamento com o uso antimicrobianos tópicos previne a reinfecção em feridas de difícil cicatrização?

Há dados clínicos limitados que sustentam que o uso de tratamentos tópicos com antimicrobianos ou antissépticos podem evitar a recorrência da infecção. Até onde sabemos, não existem novos dados clínicos afirmando que o uso de tratamentos antissépticos possam prevenir a recorrência da infecção.

Que tipo de evidências devemos procurar?

P2: Os curativos e os agentes antimicrobianos devem ser testados apenas contra bactérias planctônicas?

Acreditamos que, se os biofilmes inibem a cicatrização de feridas, tratamentos antissépticos e outros antimicrobianos tópicos (e sistêmicos) devem ser testados contra biofilmes em estudos clínicos futuros (ver Seção 2.1).

O fato de curativos e agentes antimicrobianos terem sido projetados apenas para combater bactérias planctônicas pode ser uma das razões pelas quais muitos desses recursos não conseguem erradicar bactérias de feridas de difícil cicatrização e outras infecções crônicas. Os testes de suscetibilidade de bactérias sésseis em biofilmes não estão amplamente disponíveis em laboratórios de microbiologia clínica – apenas em cenários de pesquisa. No futuro, no entanto, será importante avaliar a eficácia dos antimicrobianos contra bactérias em biofilme, à medida que novos medicamentos e dispositivos sejam desenvolvidos para combatê-las.

P3: Quais parâmetros precisamos para justificar o uso de tratamentos antimicrobianos tópicos em feridas de difícil cicatrização?

Para justificar o uso de tratamentos antimicrobianos tópicos em feridas de difícil cicatrização, propomos que os estudos utilizem principalmente os desfechos de prevenção ou resolução da infecção. O uso de taxas de cicatrização mais altas ou tempos de cicatrização mais curtos como desfechos primários também é válido, mas o estudo deve ter sido adequadamente desenhado para que a correlação entre a intervenção antimicrobiana e o desfecho possa ser validada. Como a infecção deve ser definida clinicamente e o número de bactérias nas feridas não possui relação clara com a infecção, não é interessante utilizar quantificação bacteriana (por exemplo, "redução da carga microbiana") ou obter esterilidade para definir a resolução da infecção. Outros fatores que podem desempenhar um papel importante na cicatrização de feridas devem ser controlados se os seus parâmetros forem usados como desfechos (por exemplo, isquemia do membro, pressão biomecânica, venostase e necrose local).

Infecção como desfecho

P4: A resolução da infecção pode ser usada como desfecho em estudos de cicatrização de feridas?

Acreditamos que a resolução da infecção da ferida é um desfecho válido em um estudo de cicatrização de feridas e que parâmetros clínicos devem ser utilizados para definição da infecção da ferida.

A resolução da infecção é um fator clinicamente importante para a cicatrização e pode ser um desfecho valioso em um Ensaio clinico randomizado (ECR). Conforme mencionado, os desfechos comumente utilizados – fechamento da ferida, taxa de cicatrização, tempo para resolução, epitelização, qualidade de vida e condições da ferida – dependem apenas, até certo ponto, da presença de infecção.

O ponto crítico é como a infecção deve ser avaliada. É mais comumente definida pela presença de sinais e sintomas clínicos. Infelizmente, nem sempre é possível confiar inteiramente nos sinais e sintomas clínicos de infecção devido à falta de respostas visíveis do sistema imunitário inato (por exemplo, em caso de isquemia, disfunção neurológica ou estado imunocomprometido, ver Seção 3.2). Diversas classificações atualizadas de infecção, baseadas na presença de sinais e sintomas clínicos e, por vezes, combinadas com parâmetros laboratoriais, estão atualmente disponíveis para auxiliar na avaliação da presença de infecção de feridas. Não há evidências de que uma classificação ou sistema de pontuação de ferida seja melhor que a outra. As decisões sobre tratamento local ou sistêmico, ou uma combinação desses tratamentos, devem seguir o diagnóstico da infecção.

Pontos fortes e limitações da atual base de evidências

P5: Quais são as controvérsias relacionadas à metodologia dos estudos que fornecem evidências para o tratamento antimicrobiano tópico?

Há uma falta de consenso entre os especialistas em relação à realização de pesquisas sobre o tratamento de feridas. Gerar uma base de evidências sólida é bastante difícil do ponto de vista metodológico.

Os ECRs ainda são considerados o padrão-ouro dos

ensaios clínicos no que diz respeito à assistência à saúde baseada em evidências (76); contudo, como os especialistas precisam saber como os produtos irão funcionar no seu grupo de pacientes, outros desenhos de estudo (não controlados) também podem ser relevantes. Os estudos clínicos sobre o tratamento de feridas são muitas vezes prejudicados por tamanhos de amostra inadequados e variabilidade de coortes, avaliações de desfechos sem cegamento e acompanhamento inadequado. Além disso, pesquisas sobre o tratamento de feridas frequentemente carecem de descrições claras sobre as intervenções (67,68). Embora tenham sido publicadas diretrizes a fim de padronizar a realização das pesquisas e seu relato, parece haver uma falta de consenso nas pesquisas sobre o tratamento de feridas (77). Para os pesquisadores, isso dificulta o financiamento de pesquisas clínicas e, para os especialistas, reduz a disponibilidade de diferentes opções de tratamento devido a resultados contraditórios. É importante, no entanto, destacar que a falta de evidências de eficácia não equivale a evidências de ineficácia.

3.4Conclusões gerais e implicações para a prática clínica

Com base nos achados desta seção, concluímos que:

- Poucos dados clínicos sustentam que o uso de tratamentos tópicos com antissépticos ou outros antimicrobianos possam prevenir a ocorrência ou recorrência da infecção
- Os testes já disponíveis devem ser adotados clinicamente para efeitos antimicrobianos em microrganismos com fenótipo em biofilme (séssil) e naqueles com fenótipo planctônico
- Estudos sobre o valor do tratamento antimicrobiano tópico para feridas devem ter como desfecho primário a prevenção da infecção clínica ou a resolução clínica da infecção
- O uso da cicatrização da ferida como um tipo de desfecho primário é aceitável, mas o estudo deve ser adequadamente desenhado para que a correlação entre a intervenção antimicrobiana e o resultado possa ser validada
- A resolução da infecção da ferida é um desfecho primário válido
- A infecção da ferida deve ser definida pela presença de sinais e sintomas clínicos de inflamação e pode ser fundamentada por diversos parâmetros laboratoriais
- Os pesquisadores devem seguir as diretrizes padrão para contribuir com maior uniformidade e comparabilidade dos estudos clínicos

4.
A perspectiva do paciente

Sebastian Probst

4.1 Introdução

Atualmente, há um interesse crescente em compreender as perspectivas do paciente sobre o seu próprio tratamento e cuidados. A 'perspectiva do paciente' é definida como a experiência do indivíduo de viver com uma ferida de difícil cicatrização e o impacto que tal ferida exerce, incluindo as dimensões física, psicossocial e orientada a objetivos da doença e seu tratamento. Perguntar não apenas o que o paciente deseja ou precisa, mas também o que ele valoriza, resulta em uma tomada de decisão mais significativa para a prevenção e tratamento responsivo de feridas. Este capítulo resume os principais pontos do documento de 2013 sobre a perspectiva do paciente, fornece uma visão geral da nossa posição atual e discute como a prática clínica e a pesquisa podem avançar.

4.2 Necessidades clínicas de pessoas com feridas de difícil cicatrização

Todo indivíduo com uma ferida de difícil cicatrização deve esperar ter acesso a um tratamento oportuno, apropriado, centrado na pessoa e da mais alta qualidade. A falta de atenção adequada às necessidades clínicas do paciente pode levar a um maior risco de carga microbiana. As evidências demonstram que os pacientes esperam que os profissionais de saúde os informem não apenas sobre as opções de tratamento mais precisas, mas também sobre as opções de tratamento não padronizadas (78). Ao lidar com feridas com carga microbiana acentuada, deve ser feita uma avaliação precisa e contínua para garantir a identificação correta das necessidades clínicas do paciente a fim de que sejam realizadas as intervenções mais apropriadas. Contudo, com a crescente ameaça da resistência aos antimicrobianos, os mesmos somente devem ser utilizados quando necessário. Para positivamente influenciar os resultados clínicos, o paciente deve ser incluído em todas as decisões, quando possível.

Segurança dos pacientes com feridas

A segurança do paciente visa garantir a prevenção de erros e efeitos adversos nos serviços de saúde. Muitas vezes, a relação entre a infecção da ferida e a segurança do paciente não é claramente avaliada. Por outro lado, é claramente demonstrada a relação entre a qualidade dos serviços de saúde e a prevalência de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e lesões induzidas por cuidados inadequados em pacientes com feridas (79). As IRAS contribuem para o aumento da morbidade, da mortalidade e dos custos excessivos na assistência à saúde.

Consequentemente, a confiança dos pacientes na qualidade dos serviços de saúde é reduzida. Por vezes, é difícil avaliar corretamente o paciente e a ferida, dificultando a escolha do tratamento. Numa tentativa de controlar a carga microbiana, os especialistas podem muitas vezes fazer uso excessivo de antimicrobianos (80). Essa tendência é exacerbada por uma demanda percebida dos pacientes para que os especialistas prescrevam antimicrobianos, principalmente antibacterianos e antifúngicos (81). Por outro lado, o tratamento inadequado de feridas infectadas pode comprometer a saúde e o bem-estar do indivíduo (82).

Envolvimento do paciente

Pacientes com feridas de difícil cicatrização precisam de um plano de cuidados que normalmente se estende por meses, anos ou até mesmo por toda a vida. Os pacientes e seus familiares devem receber informações sobre como tratar a ferida, estar

envolvidos na tomada de decisões e estar satisfeitos com os cuidados que recebem (83). Contudo, os pacientes e seus familiares frequentemente recebem pouco apoio, informações e aconselhamento dos profissionais de saúde e não participam ativamente do planejamento das intervenções a serem realizadas como parte do tratamento da ferida (84). Assim, enfermeiros e médicos devem adquirir competências para capacitar os pacientes e seus familiares. Os pacientes, muitas vezes, acreditam que os antimicrobianos são necessários e podem persuadir os especialistas a prescrevê-los. Para se conseguir uma redução na utilização de antimicrobianos, é necessário o envolvimento dos pacientes e seus familiares como parceiros iguais no processo de tomada de decisões e cuidados, bem como o acesso à educação contínua e ao apoio à autocuidado de acordo com as suas capacidades.

4.3 Perguntas abordadas em 2013 e declarações atualizadas

Nesta seção, abordamos as principais questões relativas à perspectiva do paciente sobre o tratamento antimicrobiano da infecção de feridas do documento de 2013 (11), para as quais há novos achados que levam a ajustes nas declarações fornecidas no documento original.

P1: A relação entre o manejo inadequado de pacientes com feridas e a segurança desses indivíduos é claramente reconhecida?

O uso criterioso de produtos antissépticos e de outra terapia antimicrobiana é fundamental para prestar cuidados seguros e eficazes ao paciente e para limitar o surgimento de organismos resistentes aos medicamentos. A educação e a formação tanto para pacientes como para os especialistas, a implementação de padrões integrados de cuidados, a garantia de uma boa comunicação e o trabalho em equipe são essenciais para garantir a utilização adequada de antimicrobianos. Por sua vez, isso ajudará a alcançar uma cultura robusta de segurança do paciente nos serviços de saúde, o que permitirá melhores resultados clínicos.

P2: A aplicação insuficiente dos padrões acordados para o tratamento de infecções em feridas de difícil cicatrização impacta os desfechos dos pacientes?

Os sinais e sintomas causados pela infecção da ferida, como dor, odor e exsudato purulento, exercem grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. Esses sintomas estão associados à ansiedade, menos interação social e aumento da dependência de outras pessoas, o que, por sua vez, pode interferir na resolução do problema. Enquanto a excesso de exsudato de uma ferida pode ser gerenciada pela troca frequente do curativo, o odor da ferida é difícil de esconder. Para controlar o odor da ferida, os profissionais geralmente acreditam que o tratamento com antissépticos seja o mais eficaz (85). No entanto, existem poucos dados em termos de eficácia sobre quais antimicrobianos, por qual via e por quanto tempo são mais adequados. Além disso, há pouca informação publicada sobre a segurança do uso de diversos antimicrobianos no tratamento do odor de feridas. Por essa razão, muitas vezes não são utilizados (86).

P3: Os pacientes também são considerados parceiros no planejamento das intervenções no tratamento de feridas?

Acreditamos que, para reduzir o uso inadequado de antimicrobianos no tratamento de feridas, seria necessário o envolvimento não apenas da equipe de saúde, como também da participação dos pacientes e suas famílias. Uma equipe interdisciplinar de tratamento de feridas devidamente constituída pode alcançar esse objetivo. Enfermeiros, médicos, farmacêuticos e outros membros da equipe precisam de competências para cuidar dos pacientes e educá-los, bem como de tempo suficiente para avaliar e tratar esses pacientes complexos.

4.4 Conclusões gerais e implicações para a prática clínica

As evidências demonstram que incluir os pacientes no processo de tomada de decisão sobre os seus cuidados pode aumentar a sua motivação e

conhecimento (87). A necessidade de envolvimento do paciente pode mudar ao longo da trajetória da doença, sendo influenciada por fatores como idade do paciente, duração da ferida, doenças subjacentes, nível de escolaridade e alfabetização. Os profissionais de saúde devem, portanto, explorar a perspectiva de cada paciente para obter informações sobre as questões complexas que impactam sua vida. Fornecer um tratamento proativo do manejo da ferida, incluindo a perspectiva do paciente, pode melhorar os resultados e incentivar o paciente a envolver-se como um parceiro ativo no seu tratamento. São necessárias mais pesquisas sobre esses diversos aspectos do envolvimento dos pacientes e seus familiares no cuidado de suas feridas.

Para a prática clínica, essas conclusões apontam para as seguintes recomendações:

- Os profissionais de saúde devem esforçar-se para envolver os pacientes e seus familiares no tratamento da ferida.
- Avaliar corretamente a presença, o tipo, a gravidade e a causa microbiana da infecção em uma ferida é fundamental para identificar o uso adequado e criterioso de produtos antimicrobianos no seu manejo.
- Educar e capacitar os pacientes e seus familiares sobre o manejo da ferida provavelmente levará a melhores resultados clínicos e à satisfação do paciente.

5. Economia e organização dos cuidados

Jan Apelqvist

5.1 Introdução: o fardo das feridas de difícil cicatrização

Em 2013 (11), descrevemos como as feridas de difícil cicatrização estão associadas à longa recuperação e a uma alta incidência de complicações, mais frequentemente infecções, resultando em alto custo financeiro tanto do ponto de vista social como do ponto de vista dos profissionais de saúde. Estima-se que esses custos representem até 2–4% do orçamento do sistema de saúde, com a possibilidade de esse número estar subestimado devido à falta de dados adequados de muitos países e ao aumento da população idosa e de pacientes com diabetes.

Dados recentes foram obtidos de uma análise de coorte retrospectiva dos prontuários eletrônicos de pacientes com feridas, gerenciados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) do Reino Unido em 2017/2018 (88). Nessa análise, foram avaliados o uso de recursos e os custos dos setores de cuidados primários e secundários no Reino Unido. De acordo com o estudo, cerca de 3,8 milhões de pacientes com ferida estavam sendo tratados pelo SNS em 2017/2018. Os níveis anuais de utilização de recursos atribuíveis ao tratamento de feridas incluíram 54,4 milhões de consultas realizadas por equipes de enfermagem comunitárias, 53,6 milhões de consultas realizadas por assistentes de saúde e 28,1 milhões de consultas realizadas por equipes de enfermeiros especialistas . O custo anual do SNS para o tratamento de feridas foi de £ 8,3 bilhões; 81% dos custos anuais totais do SNS foram incorridos na comunidade; e 78% dos pacientes com UPDs e 41% dos indivíduos com úlceras venosas na perna (UVP) tiveram uma infecção registrada. A prevalência anual de feridas aumentou 71% entre 2012/2013 e 2017/2018. Houve um aumento substancial no uso de recursos durante esse período, e os custos de atendimento ao paciente aumentaram 48% em termos reais.

Dados correspondentes foram apresentados em vários países/regiões do mundo ocidental e foram relacionados com o aumento da população idosa, o aumento da prevalência de diabetes e com indivíduos com doenças que afetam múltiplos órgãos (89–97). Para custos e considerações específicas ao tipo de ferida, consulte o Documento EWMA de 2013 (11).

O documento de 2013 também descreveu a alta prevalência de infecção em UPD e o encargos econômicos relacionados (11). Desde então, foram apresentados diversos estudos e revisões sobre a necessidade de intervenções eficazes para UPD, mas poucos passaram por uma avaliação econômica completa (89,91,92,94–114). Todas as intervenções examinadas nessas avaliações apresentaram bom custo-benefício ou foram econômicas em uma situação clínica envolvendo infecção em UPD. Juntas, as avaliações sugerem que implementar tais intervenções em curto e longo prazos poderia reduzir o custos das infecções em UPD para os sistemas de saúde, sem deixar de proporcionar aos pacientes um manejo ideal. Embora as avaliações tenham abordado os cuidados padrão para UPDs e os custos associados, surgiram outras preocupações relacionadas à situação . Tais preocupações incluíram avaliações da eficácia dos antomicrobianos, a via e as condições de administração, bem como as estratégias gerais empregadas. No entanto, conforme demonstrado em uma revisão sistemática de infecções nos pés relacionadas ao diabetes, a maioria dos estudos incluídos na análise final eram muito heterogêneos para permitir comparações. Esta conclusão está de acordo com um documento da EWMA de 2018 sobre terapias avançadas no tratamento de feridas

(115), que apontou a escassez e a robustez limitada dos estudos econômicos disponíveis sobre terapias avançadas no tratamento de feridas. Uma conclusão correspondente foi feita em uma revisão sistemática sobre UVP (116). Com base nessas publicações, concluímos que há um maior foco econômico no tratamento de feridas, especialmente no que diz respeito à infecção, portanto estudos robustos são amplamente necessários (117).

Todavia, tais dados continuam difíceis de serem obtidos em muitos países e nas diversas organizações relevantes de saúde por motivos diversos (95,118,119):

- Falta de dados populacionais adequados
- Pacientes são tratados por diferentes profissionais/áreas de saúde e em diversos níveis de atendimento (por exemplo, pacientes internados/ambulatoriais, atenção primária , atendimento domiciliar ou autocuidado do paciente/atendimento privado)
- Pacientes que não são acompanhados até um desfecho específico
- Diferenças nos recursos utilizados ou disponíveis
- Diferentes estratégias de tratamento
- Influência dos diferentes sistemas de reembolso
- Custo econômico/preço do produto ou procedimento varia entre países, e regiões, da fonte pagadora e também se há reembolsado ou não.

Pode-se ainda concluir que as feridas de difícil cicatrização resultam frequentemente em alto custo financeiro e estão associadas ao tempo prolongado de cicatrização e alta incidência de complicações. Portanto, ao avaliar as consequências de uma ferida infectada, é crucial considerar as consequências como parte integrada do manejo geral de um indivíduo com uma ferida que não cicatriza e da utilização de recursos (11).

5.2 Perguntas abordadas em 2013 e declarações atualizadas

É importante estar ciente dos custos associados ao tratamento não ideal de feridas complexas, especialmente em casos envolvendo cuidados multidisciplinares. O impacto econômico da organização dos cuidados e o perigo do atendimento fragmentado devido à falta de coordenação entre as diversas áreas e níveis de cuidados foram demonstrados em relatórios no que diz respeito ao manejo de feridas complexas, especialmente UPDs (120-122)(123–126). Um elevado número de estudos indica a importância da organização no tratamento de feridas, bem como da coordenação interdisciplinar das estratégias de tratamento para alcançar o atendimento ideal tanto em relação ao desfecho quanto ao custo (127).

As seguintes perguntas foram respondidas no documento de 2013, Antimicrobials and Non-Healing Wounds (11).

- Qual é o custo-benefício do tratamento antisséptico em relação ao tratamento antimicrobiano (não apenas o preço dos produtos, mas também os custos à sociedade)?
- É mais barato amputar o membro de um indivíduo com ferida infectada do que tratá-lo (de forma conservadora) com antimicrobianos?
- As restrições à utilização de produtos devido ao seu preço têm consequências? Quais são essas consequências?

Como não foram apresentadas novas conclusões desde 2013, essas perguntas não constam nessa atualização, mas podem ser encontradas no documento publicado em 2013 (11).

Contudo, nesse artigo atualizado, consideramos válido destacar a importância de reconhecer a

perspectiva de cada um dos responsáveis pela tomada de decisão quando é realizada uma análise econômica. No tratamento de feridas, os responsáveis pela tomada de decisão incluem especialistas, hospitais ou outras organizações de assistência à saúde e terceiros . Por exemplo, do ponto de vista da gestão hospitalar, o custo dos antimicrobianos intravenosos ou da revascularização pode ser considerado elevado, especialmente porque pode prolongar o tempo de internação hospitalar. Contudo, do ponto de vista social, a utilização de antimicrobiano e a revascularização neste caso representam apenas uma fração do custo total necessário para a cicatrização completa da ferida.

5.3 Conclusões gerais e implicações para a prática clínica

No que diz respeito à economia e organização dos cuidados em relação ao manejo de feridas infectadas, foi concluído o seguinte:

- Quando não há estudos sobre custos e utilização de recursos, os especialistas não dispõem de bons argumentos econômicos e de dados sólidos sobre os resultados que devem ser apresentados aos responsáveis pelos financiamentos a fim de respaldar a implementação dos tratamentos e estratégias de cuidados mais rentáveis para feridas infectadas.

- A infecção é a complicação mais frequente em feridas de difícil cicatrização. Ao avaliar as consequências de uma ferida infectada, é crucial considerar seu manejo e desfecho como partes integradas do cuidado geral de um indivíduo com uma ferida de difícil cicatrização e da utilização de recursos. É importante identificar intervenções e estratégias precocemente, para evitar complicações e facilitar a cicatrização, considerando também as implicações dos custos incorridos.

- É necessário compreender e utilizar a economia da saúde como uma ferramenta valiosa da prática clínica para o desenvolvimento de estratégias eficientes para prevenção e tratamento de indivíduos com feridas.

6.
Perspectivas futuras e gerenciamento do uso de antimicrobianos

Karen Ousey e Benjamin A. Lipsky

6.1 Introdução

Muito já se foi discutido e diversos artigos já abordaram a crescente ameaça global da RAM (128-130). Prevê-se que o aumento da resistência dos microrganismos aos antimicrobianos esteja associado a até 10 milhões de mortes anualmente até 2050, excedendo as mortes causadas por câncer
(131). O uso crescente de antimicrobianos nas últimas décadas levou a uma pressão seletiva que incentiva o surgimento de linhagens resistentes aos mesmos e o aumento da sua prevalência (131). O uso criterioso de todos os agentes antimicrobianos é urgentemente necessário para manter métodos eficazes de tratamento e prevenção de infecções, evitando assim um retorno às restrições (por exemplo, em procedimentos cirúrgicos ou terapias imunossupressoras) que caracterizaram a era pré-antimicrobiana (12).

Todas as feridas abertas estão contaminadas ou colonizadas por microrganismos, mas nem todas as feridas colonizadas constituem um processo infeccioso. Como as infecções de feridas estão associadas a uma morbidade considerável, mortalidade ocasional e altos custos financeiros, todos os profissionais de saúde devem empenhar-se para prevenir tais infecções. Conforme observado na diretriz "Wound infection in clinical pratice" (Infecção de feridas na prática clínica), de 2022, do International Wound Infection Institute (IWII) (132), a probabilidade de uma ferida ser infectada está relacionada às características do indivíduo (fatores sistêmicos e multifatoriais do hospedeiro), à ferida e ao ambiente. A prevenção da infecção de feridas concentra-se no emprego de estratégias para reduzir os fatores de risco individuais do paciente (8,9,133).

Uma abordagem fundamental para reduzir os problemas da RAM e a infecção de feridas é seguir os princípios do) gerenciamento do uso de antimicrobianos (GUA). O GUA se refere ao uso supervisionado e organizado de agentes antimicrobianos (132). Na área da saúde, isso se traduz em um programa coordenado, criado para reduzir a propagação de infecções causadas por organismos multirresistentes e melhorar os desfechos clínicos, incentivando o uso apropriado e otimizado de todos os antimicrobianos (134). Em suma, esses princípios incluem: racionalizar a prescrição de antimicrobianos, a menos que sejam necessários, prescrever um agente do mais baixo espectro, escolher a via de administração mais apropriada e limitar a duração do tratamento ao menor tempo possível (135). Diversas organizações reguladoras enfatizaram a necessidade de implementar os princípios do GUA (12). O documento da EWMA de 2013 identificou como urgente a necessidade de garantir o uso consciente de agentes antimicrobianos. O aumento contínuo da prevalência e dos custos das infecções de feridas (93,136,137) e os problemas persistentes no desenvolvimento de novos antimicrobianos (138) exigem novas abordagens para otimizar e conservar as intervenções atuais destinadas a prevenir infecções (139). Um artigo recente publicado na revista The Lancet, que utilizou modelos estatísticos preditivos, estimou que, em 2019, ocorreram 4,95 milhões de mortes em todo o mundo associadas à RAM bacteriana e 1,27 milhões de mortes diretamente atribuíveis a esse fenômeno (6).

Embora grande parte do foco do GUA esteja nos agentes antimicrobianos sistêmicos, o uso criterioso de antissépticos tópicos também desempenha um papel na prevenção e no manejo da infecção de feridas (22). O uso desses agentes

devem ser iniciados apenas para tratar feridas clinicamente infectadas e com a limitação da duração do tratamento, com base nos achados de avaliações realizadas regularmente nas feridas (22,29,132,140,141). A escolha do tratamento antimicrobiano tópico também deve considerar o seguinte (132,140):

- Ação antimicrobiana de eficácia conhecida para patógenos prováveis ou confirmados
- Agentes de amplo espectro somente em caso de probabilidade de infecção polimicrobiana cujos perfis de suscetibilidade sejam imprevisíveis
- Eficácia conhecida ou provável no alcance dos objetivos clínicos de cuidado do indivíduo
- Citotoxicidade, irritação e alergenicidade mínimas para o tecido da ferida e perilesional
- Ação rápida (em caso de infecção grave); ação prolongada (quando há baixa adesão do paciente)
- Baixa propensão para RAM
- Disponibilidade local de agentes e orientação de uso

Os antimicrobianos tópicos desempenham um papel importante no tratamento da ferida quando é provável que ela esteja clinicamente infectada ou quando for confirmado a presença de biofilme. Não há evidências claras de que o tratamento com antimicrobianos tópicos possa prevenir a infecção de feridas, mas naquelas de alto risco (por exemplo,em pacientes imunocomprometidos ou após cirurgia de alto risco), o uso consciente pode ser apropriado (29,141).

No tratamento de feridas, a identificação precoce da infecção é parte integrante dos programas de GUA , pois sua resolução ajuda a evitar a não-cicatrização. As principais estratégias do GUA incluem (12,142): promover métodos conhecidos e eficazes de controle de infecções, tais como práticas de higiene das mãos; criar e atualizar continuamente uma base de conhecimento local do GUA baseada em evidências; assegurar oportunidades educativas para os especialistas sobre a utilização adequada de agentes antimicrobianos; auditar tratamentos antimicrobianos reais para identificar e corrigir práticas inadequadas relacionadas às decisões de tratamento; selecionar regimes empíricos e definitivos, via e dose da terapia; e considerar a sua duração. Os principais objetivos são tratar apenas feridas clinicamente infectadas (e não as não infectadas), de acordo com o regime antimicrobiano de espectro mais reduzido, nas doses mais baixas e menor tempo possível. Esses esforços devem ser respaldados pelo desenvolvimento e pela implementação de uma infraestrutura que permita aos médicos diagnosticar a infecção com precisão e instituir rapidamente o tratamento antimicrobiano apropriado (135,143).

Diversas iniciativas globais foram criadas para medir os efeitos dos programas desenvolvidos para combater a RAM, incluindo:

- Grupo de Trabalho Transatlântico sobre Resistência Antimicrobiana (TATFAR) de 2014 (144)
- Parceria Global contra Resistência aos Antimicrobianos (GARP) (145)
- Agenda Global de Segurança Sanitária (GHSA) (146)
- Plano de Ação Global sobre Resistência Antimicrobiana (130)
- Plano de ação nacional de 5 anos do Reino Unido (129)
- Parceria Tripartida entre a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO), a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) (147)

- Semana Mundial de Conscientização Antimicrobiana, coordenada anualmente pela OMS (148)

Muitos fatores contribuem para o uso indevido de antimicrobianos. As principais questões identificadas pela OMS incluem: receio dos especialistas relacionado à incerteza diagnóstica; habilidades e conhecimentos clínicos limitados; medo de processo jurídico associado à suspensão ou restrição da terapia antimicrobiana e o não cumprimento das diretrizes clínicas disponíveis (149). Além disso, os profissionais de saúde com altas cargas de trabalho muitas vezes não têm tempo para avaliar completamente a causa e realizar a gestão adequada de uma infecção, tampouco para aproveitar oportunidades de atualizar seus conhecimentos. Estratégias para o manejo de feridas infectadas devem ser adequadamente direcionadas e disponibilizadas de forma oportuna, eficiente e baseada em evidências, preferencialmente por uma equipe multiprofissional. Adotar uma abordagem sistemática pode ajudar a reduzir os desfechos adversos que, tantas vezes, ocorrem em feridas infectadas (12). Na verdade, um estudo realizado na Suécia (149) demonstrou que um bom registro nacional sobre o cuidado estruturado de úlceras pode melhorar o tratamento de feridas. Os dados do projeto revelaram um efeito imediato do uso do registro no tratamento de feridas, reduzindo significativamente o tempo de cicatrização de 146 dias (21 semanas), em 2009, para 63 dias (9 semanas), em 2012. Eles também observaram uma redução no tratamento com antimicrobianos de 71% antes do registro para 29% entre o registro e a cicatrização da úlcera (149).

Embora a terapia antimicrobiana seja um componente chave no tratamento de feridas infectadas, o manejo ideal também envolve a limpeza e o desbridamento da ferida e a seleção de curativos e dispositivos apropriados (por exemplo, para alívio de pressão), avaliação vascular e nutrição otimizada. Outras questões mais amplas e pragmáticas a serem consideradas incluem os diversos fatores administrativos, psicológicos e sociais que podem interferir no processo de cicatrização de feridas.

6.2 Perguntas e declarações

Como o gerenciamento do uso de antimicrobianos não foi discutido especificamente na versão original deste documento (11), adicionamos as seguintes perguntas a esta atualização para destacar os objetivos desta abordagem e fornecer orientação sobre o uso apropriado de antimicrobianos no tratamento de feridas.

P1: Quais tipos de agentes antimicrobianos os especialistas devem escolher para tratar infecções de feridas, minimizando conjuntamente o risco de RAM?

Antes de decidir qual antimicrobiano usar, é essencial avaliar se ele deve ser realmente utilizado, já que esses agentes são geralmente reservados para o tratamento de feridas clinicamente infectadas. A infecção de uma ferida é definida pela presença de pelo menos dois dos sinais ou sintomas clássicos (inflamatórios) ou possivelmente secundários de inflamação. Para feridas infectadas, há uma variedade de produtos antimicrobianos tópicos e sistêmicos disponíveis. Os especialistas devem considerar a classe de agente mais apropriada, a via de terapia, o espectro de atividade e a sua duração. Para uma terapia definitiva ideal, os especialistas devem obter material apropriado (tecido, em vez de esfregaços) para cultura e testes de suscetibilidade e depois procurar orientação nas políticas e diretrizes locais e nacionais. Em caso de dúvida, os especialistas devem procurar a opinião de uma equipe interdisciplinar. Para obter informações adicionais relacionadas à identificação de infecção em feridas, consulte o documento Wound Infection in Clinical Practice de 2022 do IWII (132).

P2: Antimicrobianos devem ser utilizados para prevenir uma infecção?

Feridas não infectadas geralmente não necessitam de terapia antimicrobiana; nenhum dado de alta qualidade demonstra que a administração de antimicrobianos previne a infecção da ferida ou acelera a sua cicatrização. Diversos estudos

Uma estratégia antimicrobiana para feridas de difícil cicatrização deve incluir:
- Determinação periódica se a ferida está infectada ou com sinais clínicos de infecção
- Programas de vigilância para infecção de feridas
- Métricas claras e alcançáveis
- Políticas locais para rever antimicrobianos
- Programas acessíveis
- Programas antimicrobiano
- Campanhas de conscientização dos pacientes

Tabela 1: Estratégia de gerenciamento do uso de antimicrobianos para feridas de difícil cicatrização

documentaram o uso excessivo de antimiocrobianos para tratar pacientes com feridas não infectadas, mas de difícil cicatrização.

Uma prática essencial para tratar e prevenir a infecção da ferida é a preparação do seu leito. Sempre que houver suspeita da desvitalização ou colonização de um tecido, deve ser realizada limpeza vigorosa para remoção dos microrganismos e detritos do leito da ferida. A limpeza terapêutica rigorosa de feridas crônicas ou de difícil cicatrização deve ser realizada: para remover o exsudado excessivo ou detritos do leito da ferida, a fim de otimizar a visualização e a avaliação; antes da coleta de uma amostra da ferida (esfregaço ou biópsia) para reduzir a contaminação; e para auxiliar na hidratação do leito da ferida.(150).

Os antimicrobianos (na maioria das vezes antissépticos) podem ser indicados para pacientes selecionados ou tipos de feridas que apresentam alto risco de infecção. Isso pode incluir o tratamento em conjunto com extenso desbridamento cirúrgico como um componente do tratamento de feridas com biofilme (151), para ajudar a prevenir infecções em cirurgias de alto risco (por exemplo, contaminadas) ou quando as consequências da infecção são graves (por exemplo, cirurgia de válvula cardíaca) (152).

O IWII 2022 também afirma que, em algumas circunstâncias, é possível realizar a irrigação criteriosa de feridas com uma solução antisséptica. Tanto os profissionais de saúde como seus pacientes devem ser educados sobre os benefícios clínicos e financeiros de não utilizar antimicrobianos em feridas não infectadas por ser um recurso precioso e limitado. Um bom programa de controle de infecções, em colaboração com profissionais a favor do GUA, pode fornecer orientações e informações.

6.3 Conclusões gerais

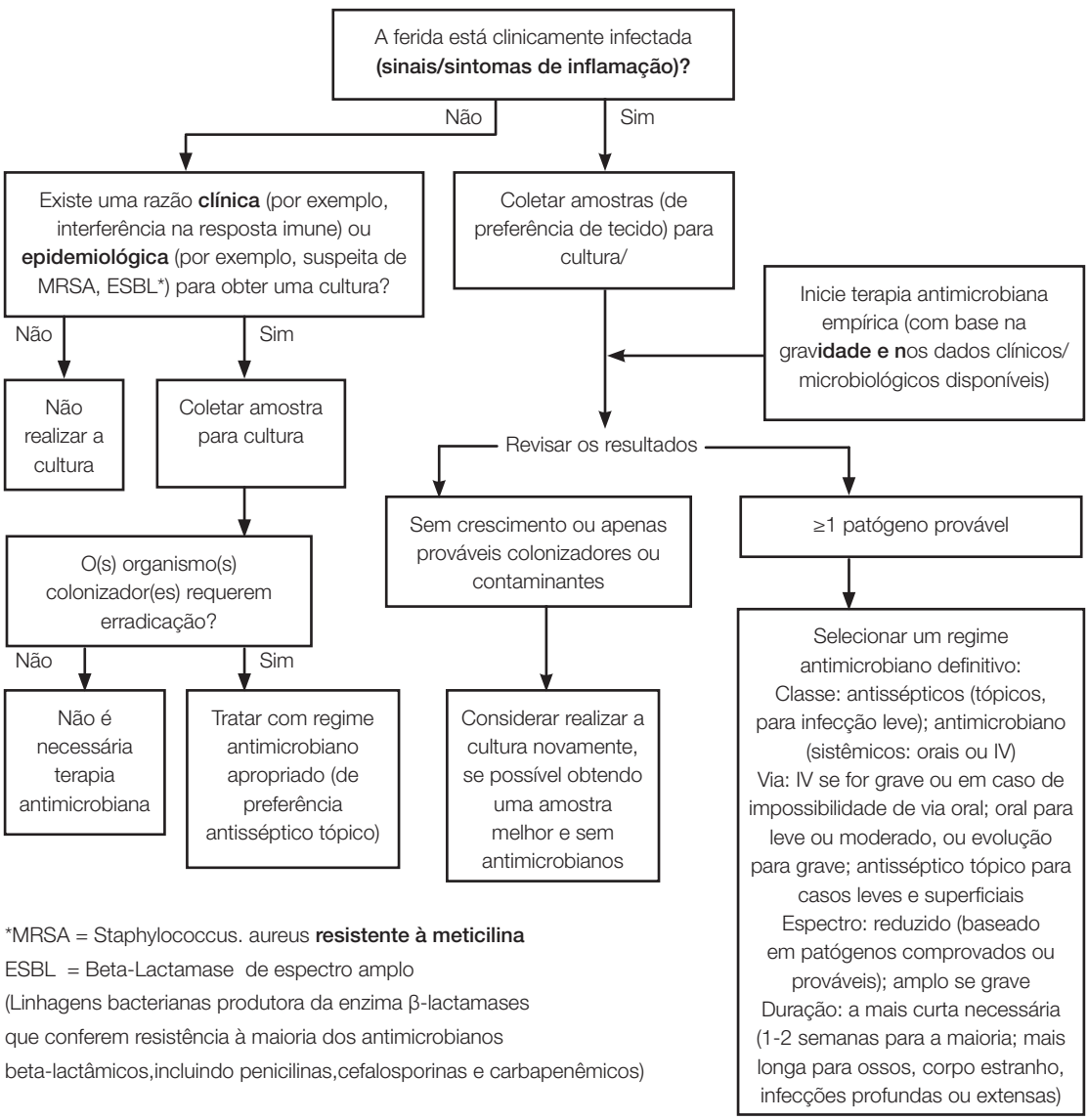
Esta seção tem como objetivo explorar brevemente o valor dos programas de GUA e destacar as ações necessárias de diferentes partes interessadas em ajudar a alcançar os objetivos de uso adequado de antimicrobianos no tratamento de feridas. A RAM é, sem dúvida, uma das mais graves ameaças globais à medicina clínica. Entretanto, agora possuímos métodos para reduzir a sua ocorrência e melhorar os resultados no tratamento de feridas. Esperamos que os leitores tomem consciência da crise e, ao mesmo tempo, compreendam o papel que podem desempenhar na redução do risco e na melhoria dos resultados em pacientes com feridas.

Setor /campo	Ação	Dificuldades
Comunidade de pesquisa e indústria	As áreas de investigação ativa incluem aquelas relacionadas ao manejo de biofilme e utilização de novas técnicas (por exemplo, infravermelho e imagem digital) no diagnóstico precoce de infecção de feridas; padronização de métodos para avaliar a eficácia dos curativos antimicrobianos contra bactérias planctônicas e de biofilme associadas a feridas	Coletar dados comparáveis de locais diferentes Pesquisa limitada disponível sobre diversos aspectos dos biofilmes Falta de equidade e de orientação global para o uso de novas tecnologias Estudos limitados, como por exemplo, prospectivos, de coorte e comparativos (especialmente randomizados e controlados) sobre essas questões, como também sobre o papel dos tratamentos antimicrobianos de feridas de difícil cicatrização e clinicamente não infectadas,
Prática clínica/ organizações de assistência à saúde / pagadores/ planos de saúde	Desenvolver programas de educação sobre RAM específicos para feridas Garantir que todos os profissionais de saúde estejam cientes dos princípios do GUA Implementar caminhos estabelecidos do GUA Implementar os programas disponíveis de promoção do GUA	Falta de dados sobre o uso apropriado de antimicrobianos no tratamento de feridas Falta de dados para apoiar recomendações específicas Variações nos custos e na organização do tratamento de feridas entre locais/países Uso frequente e irrestrito de antimicrobianos e falta de políticas farmacêuticas nacionais para coordenar a vigilância, a regulamentação e a educação
Pagadores/ Planos de saúde	Motivar sistemas de reembolso para implementar estratégias eficazes de tratamento de feridas, tanto em ambientes hospitalares como ambulatoriais, para promover o uso apropriado de antimicrobianos	Variações nos métodos de financiamento e registro prejudicam a identificação das razões e a duração das terapias antimicrobianas prescritas

Tabela 2: Perspectivas futuras para pesquisa, prática clínica e pagadores/plano de saúde

7.
Uma abordagem concisa para o tratamento de feridas potencialmente infectadas

Este algoritmo atualizado (11), com recomendações sobre vias de tratamento com antimicrobianos de acordo com os princípios de manejo, tem como objetivo fornecer orientações concisas aos médicos para implementação de nossas mensagens principais



*MRSA = Staphylococcus. aureus **resistente à meticilina**
ESBL = Beta-Lactamase de espectro amplo
(Linhagens bacterianas produtora da enzima β-lactamases que conferem resistência à maioria dos antimicrobianos beta-lactâmicos,incluindo penicilinas,cefalosporinas e carbapenêmicos)

Figura 2: Algoritmo sobre quando tratar/não tratar com antimicrobianos e antissépticos

8. Conclusão

Este documento, que atualiza o documento Antimicrobials and Non-healing Wounds, fornece suporte para a tomada de decisões clínicas por meio das evidências mais recentes sobre o uso apropriado de antimicrobianos incluindo os antissépticos no tratamento de feridas. A RAM é um problema global na prática clínica, embora existam métodos para reduzir a ocorrência de antimicrobianos e melhorar os resultados no cuidado de pacientes com feridas. A infecção é uma das complicações mais frequentes em feridas que não cicatrizam e a sua presença pode ser estabelecida por meio de sinais clínicos e sintomas de inflamação que podem ser respaldados por diversos parâmetros laboratoriais. Para tanto, os profissionais de saúde devem ter conhecimento e competências para avaliar a infecção de feridas e conhecer as consequências das diferentes vias de tratamento. O gerenciamento do uso de antimicrobianos deve ser visto como uma parte integrada da gestão global e utilização de recursos de um indivíduo com uma ferida que não cicatriza. Embora seja importante identificar precocemente intervenções e estratégias para evitar complicações e facilitar a cicatrização, estas também têm frequentemente implicações em termos financeiros. Prevenir, controlar e tratar infecções de feridas na prática clínica envolve idealmente não apenas o uso de antimicrobianos, mas também uma compreensão da perspectiva individual do paciente sobre como uma infecção afeta sua vida.

É necessário fornecer um tratamento proativo da ferida para melhorar os resultados e incentivar o paciente a envolver-se como um parceiro ativo no seu tratamento.

A prática clínica, no entanto, mostra que ainda existe uma falta de conhecimento, especialmente sobre o papel dos biofilmes em feridas que não cicatrizam, com tendência para adotar uma conduta baseada nos modelos in vitro sobre como as bactérias crescem em feridas que não cicatrizam. Considerando as evidências mais recentes sobre o valor do tratamento antimicrobiano tópico no manejo de feridas, o objetivo primário deve ser definido ou como a prevenção da infecção clínica, a resolução clínica da infecção ou a resolução de uma infecção da ferida. Recomenda-se, portanto, que os pesquisadores sigam as diretrizes de pesquisa padrão para viabilizar uma melhor uniformidade e comparabilidade dos estudos clínicos.

9. Glossário

Termo	Definição
Antimicrobiano	Substância química que mata ou inibe o crescimento de um microrganismo, como bactérias, fungos ou protozoários, e que pode ser usada tanto de forma tópica quanto sistêmica. Os antibióticos são originários de três principais fontes: (i) isolados naturalmente, (ii) sintetizados quimicamente ou (iii) derivados de forma semissintética. Eles podem ser classificados de acordo com seu efeito sobre as bactérias – aqueles que matam as bactérias são bactericidas, ao passo que aqueles que inibem o crescimento das bactérias são bacteriostáticos. Os antibióticos são definidos de acordo com o seu mecanismo de ação e identificação de microrganismos – os antibióticos de amplo espectro são ativos contra uma ampla variedade de microrganismos; os antibióticos de espectro reduzido têm como alvo um grupo específico de microrganismos, interferindo em seu processo metabólico específico (153).
Antimicrobiano	O termo “antimicrobiano” é um termo abrangente e refere-se a desinfetantes, antissépticos (por vezes conhecidos como desinfetantes para a pele), antivirais, antifúngicos, antiparasitários e antibióticos (132).
Resistência Antimicrobiana	Capacidade de um microrganismo de sobreviver e até mesmo se replicar durante um tratamento de resistência com um antibiótico ou antisséptico específico. Pode surgir por meio de aquisição e/ou mutação genética. A não resolução de uma infecção com o primeiro curso de tratamento antibiótico ou antisséptico pode significar que a infecção se alastrou ou se tornou mais grave. Resistência intrínseca: Nunca foi demonstrada a suscetibilidade das bactérias. Resistência adquirida: Bactérias anteriormente suscetíveis tornaram-se resistentes como resultado da adaptação que ocorreu por meio de alterações genéticas. Resistência a múltiplos medicamentos: Corresponde à resistência de uma bactéria a múltiplos antibióticos (153).
Tolerância Antimicrobiana	Tolerância é diferente de resistência. Resistência é causada pela aquisição de determinantes que regulam mecanismos ativos, diretamente reduzindo a ação do agente antimicrobiano e permitindo a divisão celular e o crescimento microbiano. A tolerância permite que as células nos biofilmes sejam submetidas à exposição em longo prazo aos agentes antimicrobianos sem perda de viabilidade ou alteração genética. A tolerância antimicrobiana não se deve a uma alteração genética permanente (18).
Antisséptico	Um antisséptico é um agente tópico com atividade de amplo espectro que inibe a multiplicação ou, em algumas ocasiões, elimina microrganismos. Dependendo da sua concentração, um antisséptico pode ter efeito tóxico nas células humanas (132).

Termo	Definição
Bactérias	Os procariontes podem ser divididos em categorias, de acordo com diversos critérios. Um meio de classificação utiliza coloração para dividir a maioria das bactérias em dois grupos (Gram-positivas, Gram-negativas), de acordo com as propriedades de suas paredes celulares (153).
Carga microbiana	A carga biológica é a população de microrganismos viáveis sobre/dentro de um produto ou sobre uma superfície (154).
Biofilme	Um aglomerado coerente de células bacterianas embebidas em uma matriz de biopolímero que, em comparação com as células planctônicas, apresenta maior tolerância aos antimicrobianos e resiste às propriedades antimicrobianas de defesa do hospedeiro (18).
Defesa do hospedeiro	A capacidade de um organismo ou tecido de resistir aos efeitos de um agente ambiental nocivo (18).
Feridas de difícil cicatrização	Feridas que não progridem em uma sequência ordenada e oportuna de cicatrização. Também conhecidas como feridas crônicas e complexas (11).
Redução da carga biológica	Redução do tamanho e da diversidade de uma população microbiana (154).
Infecção de feridas	Quando a quantidade de microrganismos em uma ferida fica desequilibrada, de modo que a resposta do hospedeiro fica sobrecarregada e a cicatrização da ferida prejudicada. A transição de não infectado para infectado é um processo gradual determinado pela quantidade e virulência da carga microbiana e pela resposta imunológica do indivíduo (132). Sinais e sintomas de inflamação causados pela invasão tecidual de microrganismos definem a presença de infecção na ferida.

10. Referências

1. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. Ann Epidemiol. 2019 Jan;29:8–15.
2. Gethin G, Touriany E, van Netten J, Sobotka L, Probst S. The impact of patient health and lifestyle factors on wound healing, Part 1: Stress, sleep, smoking, alcohol, common medications and illicit drug use. J Wound Manag. 2022;23(1 Suppl 1, pt 1):1–41.
3. Gould L, Abadir P, Brem H, Carter M, Conner-Kerr T, Davidson J, et al. Chronic Wound Repair and Healing in Older Adults: Current Status and Future Research. J Am Geriatr Soc. 2015 Mar;63(3):427–38.
4. Olsson M, Järbrink K, Divakar U, Bajpai R, Upton Z, Schmidtchen A, et al. The humanis- tic and economic burden of chronic wounds: A systematic review: The burden of chronic wounds. Wound Repair Regen. 2019 Jan;27(1):114–25.
5. Bessa LJ, Fazii P, Di Giulio M, Cellini L. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: Some remarks about wound infection: Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern. Int Wound J. 2015 Feb;12(1):47–52.
6. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. The Lancet. 2022 Feb;399(10325):629–55.
7. World Health Organization. Global antimicro- bial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2021 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2022 Apr 12]. Available from: https://apps.who.int/ iris/ handle/10665/341666
8. Siddiqui AR, Bernstein JM. Chronic wound infection: Facts and controversies. Clin Dermatol. 2010 Sep;28(5):519–26.
9. Edwards-Jones V. Antimicrobial stewardship in wound care. Br J Nurs. 2020 Aug 13;29(15):S10–6.
10. Guan H, Dong W, Lu Y, Jiang M, Zhang D, Aobuliaximu Y, et al. Distribution and Antibiotic Resistance Patterns of Pathogenic Bacteria in Patients With Chronic Cutaneous Wounds in China. Front Med. 2021 Mar 17;8:609584.
11. Gottrup F, Apelqvist J, Bjarnsholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJG, et al. EWMA Docu- ment: Antimicrobials and Non-healing Wounds: Evidence, controversies and suggestions. J Wound Care. 2013 May;22(Sup5):S1–89.
12. Lipsky BA, Dryden M, Gottrup F, Nathwani D, Seaton RA, Stryja J. Antimicrobial stewardship in wound care: A Position Paper from the British Society for Antimicrobial Chemotherapy and European Wound Management Associa- tion. J Antimicrob Chemother. 2016 Nov;71(11):3026–35.
13. Heinzelmann M, Scott M, Lam T. Factors predisposing to bacterial invasion and infection. Am J Surg. 2002 Feb;183(2):179– 90.
14. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Identifying criteria for wound infection. In: EWMA Position Document. London: MEP Ltd; 2005. p. 2–5.
15. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. Science. 1999 May 21;284(5418):1318–22.
16. Hoiby N. Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. Diagnostic and prognostic significance of pseudomonas aeruginosa precipitins determined by means of crossed immunoelectrophoresis. A survey. Acta Pathol Microbiol Scand Suppl. 1977;(262):1–96.
17. Marrie TJ, Nelligan J, Costerton JW. A scanning and transmission electron micro- scopic study of an infected endocardial pacemaker lead. Circulation. 1982 Dec;66(6):1339–41.
18. Burmølle M, Thomsen TR, Fazli M, Dige I, Christensen L, Homøe P, et al. Biofilms in chronic infections – a matter of opportunity – monospecies biofilms in multispecies infections. FEMS Immunol Med Microbiol. 2010 Aug;59(3):324–36.
19. Kolpen M, Kragh KN, Enciso JB, Faurholt- Jepsen D, Lindegaard B, Egelund GB, et al. Bacterial biofilms predominate in both acute and chronic human lung infections. Thorax. 2022 Jan 11;thoraxjnl-2021-217576.
20. Bjarnsholt T, Jensen PØ, Burmølle M, Hentzer M, Haagensen JAJ, Hougen HP, et al. Pseudomonas aeruginosa tolerance to tobramycin, hydrogen peroxide and polymor- phonuclear leukocytes is quorum-sensing dependent. Microbiology. 2005 Feb 1;151(2):373–83.
21. Bjarnsholt T, Ciofu O, Molin S, Givskov M, Høiby N. Applying insights from biofilm biology to drug development — can a new approach be developed? Nat Rev Drug Discov. 2013 Oct;12(10):791–808.
22. Schultz G, Bjarnsholt T, James GA, Leaper DJ, McBain AJ, Malone M, et al. Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds: Guidelines for chronic wound biofilms. Wound Repair Regen. 2017 Sep;25(5):744–57.
23. Kirketerp-Møller K, Stewart PS, Bjarnsholt T. The zone model: A conceptual model for understanding the microenvironment of chronic wound infection. Wound Repair Regen. 2020 Sep;28(5):593–9.
24. Cornforth DM, Dees JL, Ibberson CB, Huse HK, Mathiesen IH, Kirketerp-Møller K, et al. Pseudomonas aeruginosa

transcriptome during human infection. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 2018 May 29;115(22). Available from: https://pnas.org/doi/full/10.1073/ pnas.1717525115
25. Crabbé A, Jensen PØ, Bjarnsholt T, Coenye T. Antimicrobial Tolerance and Metabolic Adaptations in Microbial Biofilms. Trends Microbiol. 2019 Oct;27(10):850–63.
26. Bjarnsholt T, Mastroianni E, Kirketerp-Møller K, Stewart PS, Mähr AM, Domínguez Cabañes A, et al. The impact of mental models on the treatment and research of chronic infections due to biofilms. APMIS. 2021 Oct;129(10):598–606.
27. Coenye T, Goeres D, Van Bambeke F, Bjarnsholt T. Should standardized susceptibil- ity testing for microbial biofilms be introduced in clinical practice? Clin Microbiol Infect. 2018 Jun;24(6):570–2.
28. Brölmann FE, Ubbink DT, Nelson EA, Munte K, van der Horst CMAM, Vermeulen H. Evidence-based decisions for local and systemic wound care. Br J Surg. 2012 Aug 2;99(9):1172–83.
29. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. Cochrane Wounds Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 Jun 14; Available from: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011038.pub2
30. Koburger T, Hubner NO, Braun M, Siebert J, Kramer A. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. J Antimicrob Chemother. 2010 Aug 1;65(8):1712–9.
31. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin- resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections in the UK. J Antimicrob Chemother. 2006 Apr 1;57(4):589–608.
32. Eron LJ. Managing skin and soft tissue infections: Expert panel recommendations on key decision points. J Antimicrob Chemother. 2003 Nov 1;52(90001):i3–17.
33. Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR. Antimicro- bial Prophylaxis in Adults. Mayo Clin Proc. 2011 Jul;86(7):686–701.
34. Lee DH, Vielemeyer O. Analysis of Overall Level of Evidence Behind Infectious Diseases Society of America Practice Guidelines. Arch Intern Med [Internet]. 2011 Jan 10;171(1). Available from: http://archinte.jamanetwork. com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2010.482
35. Cooper C, Horner C, Barlow G, Stryja J, Sandy-Hodgetts K, Guise T, et al. A survey of practice and opinions on the use of topical antibiotics to prevent surgical site infection: More confusion than consensus. J Antimicrob Chemother. 2018 Jul 1;73(7):1978–83.
36. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: A cross-national database study. The Lancet. 2005 Feb;365(9459):579–87.
37. 37. Hunter PA, Dawson S, French GL, Goossens H, Hawkey PM, Kuijper EJ, et al. Antimicrobi- al-resistant pathogens in animals and man: Prescribing, practices and policies. J Antimicrob Chemother. 2010 Feb 1;65(Sup- plement 1):i3–17.
38. Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompli- ano DL. Drugs for bad bugs: Confronting the challenges of antibacterial discovery. Nat Rev Drug Discov. 2007 Jan;6(1):29–40.
39. Kolmos H. Bacteria and wound infections. In: Wounds, background, diagnosis and treatment. 2nd edn. Copenhagen: Munks- gaard; 2008.
40. Lepainteur M, Royer G, Bourrel AS, Romain O, Duport C, Doucet-Populaire F, et al. Prevalence of resistance to antiseptics and mupirocin among invasive coagulase-negative staphylococci from very preterm neonates in NICU: The creeping threat? J Hosp Infect. 2013 Apr;83(4):333–6.
41. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. Clin Microbiol Rev. 1999 Jan;12(1):147–79.
42. Maillard JY. Antimicrobial biocides in the healthcare environment: Efficacy, usage, policies, and perceived problems. Ther Clin Risk Manag. 2005 Dec;1(4):307–20.
43. Nikaido H. Multiple antibiotic resistance and efflux. Curr Opin Microbiol. 1998 Oct;1(5):516–23.
44. Lambert RJW, Joynson J, Forbes B. The relationships and susceptibilities of some industrial, laboratory and clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa to some antibiotics and biocides. J Appl Microbiol. 2001 Dec;91(6):972–84.
45. Fraise AP. Susceptibility of antibiotic-resistant cocci to biocides. J Appl Microbiol. 2002;92 Suppl:158S-62S.
46. Levy SB. Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance. Symp Ser Soc Appl Microbiol. 2002;(31):65S-71S.
47. Suller MTE. Triclosan and antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother. 2000 Jul 1;46(1):11–8.
48. Narui K, Takano M, Noguchi N, Sasatsu M. Susceptibilities of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates to Seven Biocides. Biol Pharm Bull. 2007;30(3):585–7.
49. Russell AD. Introduction of biocides into clinical practice and the impact on antibiotic- resistant bacteria. J Appl Microbiol. 2002;92 Suppl:121S-35S.
50. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother. 2005 Jul 1;56(1):20–51.
51. Venter H, Henningsen ML, Begg SL. Antimicrobial resistance in healthcare, agriculture and the environment: The biochemistry behind the headlines. Venter H, editor. Essays Biochem. 2017 Mar 3;61(1):1–
52. Meyer B, Cookson B. Does microbial resistance or adaptation to biocides create a hazard in infection prevention and control? J Hosp Infect. 2010 Nov;76(3):200–5.
53. Pagès JM, Maillard JY, Davin-Regli A, Springthorpe S. Microbicides – the double- edged sword: Environmental toxicity and emerging resistance. In: Principles and practice of disinfection, preservation, and sterilization. 5th ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons; 2012. p. 229–35.
54. Giuliano CA, Rybak MJ. Efficacy of Triclosan as an Antimicrobial Hand Soap and Its Potential Impact on Antimicrobial Resistance: A Focused Review. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2015

Mar;35(3):328– 36.
55. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón- Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar;36(S1):1–24.
56. Peters EJG, Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: A systematic review. Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar;36(S1):1–15.
57. Percival SL, Woods E, Nutekpor M, Bowler P, Radford A, Cochrane C. Prevalence of silver resistance in bacteria isolated from diabetic foot ulcers and efficacy of silver-containing wound dressings. Ostomy Wound Manage. 2008 Mar;54(3):30–40.
58. Rayman G, Vas P, Dhatariya K, Driver V, Hartemann A, Londahl M, et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar;36(S1):1–14.
59. Edmonds M, Foster A. The use of antibiotics in the diabetic foot. Am J Surg. 2004 May;187(5):S25–8.
60. Gardner SE, Frantz RA. Wound Bioburden and Infection-Related Complications in Diabetic Foot Ulcers. Biol Res Nurs. 2008 Jul;10(1):44–53.
61. Jull AB, Cullum N, Dumville JC, Westby MJ, Deshpande S, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. Cochrane Wounds Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015 Mar 6; Available from: https:// doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005083.pub4
62. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Arm- strong DG, Bakker K, Hartemann A, et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: Interventions for Healing Diabetic Foot Ulcers. Diabetes Metab Res Rev. 2012 Feb;28:119–41.
63. Martínez-De Jesús FR, Ramos-De la Medina A, Remes-Troche JM, Armstrong DG, Wu SC, Lázaro Martínez JL, et al. Efficacy and safety of neutral pH superoxidised solution in severe diabetic foot infections. Int Wound J. 2007 Oct 22;0(0):353–62.
64. Piaggesi A, Goretti C, Mazzurco S, Tascini C, Leonildi A, Rizzo L, et al. A Randomized Controlled Trial to Examine the Efficacy and Safety of a New Super-Oxidized Solution for the Management of Wide Postsurgical Lesions of the Diabetic Foot. Int J Low Extrem Wounds. 2010 Mar;9(1):10–5.
65. Landsman A, Blume PA, Jordan DA, Vayser D, Gutierrez A. An Open-label, Three-arm Pilot Study of the Safety and Efficacy of Topical Microcyn Rx Wound Care versus Oral Levofloxacin versus Combined Therapy for Mild Diabetic Foot Infections. J Am Podiatr Med Assoc. 2011 Nov 1;101(6):484–96.
66. Hoogewerf CJ, Hop MJ, Nieuwenhuis MK, Oen IM, Middelkoop E, Van Baar ME. Topical treatment for facial burns. Cochrane Wounds Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jul 29;2020(7):1–46.
67. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 State-
68. Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: Required details and markers of good quality. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Sep;4(9):781–8.
69. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pompo- selli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI). J Vasc Surg. 2014 Jan;59(1):220-234.e2.
70. Tarricone A, Mata KDL, Gee A, Axman W, Buricea C, Mandato MG, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of LRINEC Score for Predicting Upper and Lower Extremity Necrotizing Fasciitis. J Foot Ankle Surg. 2022 Mar;61(2):384–9.
71. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and Treatment of Chronic Nonhealing Wounds: Ann Surg. 1986 Sep;204(3):322–30.
72. Lipsky BA, Armstrong DG, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/ tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): Prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. The Lancet. 2005 Nov;366(9498):1695–703.
73. Lipsky BA, Itani K, Norden C, the Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating Foot Infections in Diabetic Patients: A Randomized, Multicenter, Open-Label Trial of Linezolid versus Ampicillin-Sulbactam/ Amoxicillin-Clavulanate. Clin Infect Dis. 2004 Jan;38(1):17–24.
74. Lipsky BA, A. D., Baker NR, Macdonald IA. Does a diabetic foot infection (DFI) wound score correlate with the clinical response to antibiotic treatment? Data from the SIDESTEP study. Diabetologia. 2005;(48 (Suppl. 1)).
75. Ge Y, MacDonald D, Henry MM, Hait HI, Nelson KA, Lipsky BA, et al. In vitro suscepti- bility to pexiganan of bacteria isolated from infected diabetic foot ulcers. Diagn Microbiol Infect Dis. 1999 Sep;35(1):45–53.
76. Moore DS, McCabe GP. Introduction to the practice of statistics. 5th. ed. New York: Freeman; 2006.
77. Gottrup F. Evidence Is a Challenge in Wound Management. Int J Low Extrem Wounds. 2006 Jun;5(2):74–5.
78. Bunnik EM, Aarts N. What do patients with unmet medical needs want? A qualitative study of patients' views and experiences with expanded access to unapproved, investiga- tional treatments in the Netherlands. BMC Med Ethics. 2019 Dec;20(1):80.
79. World Health Organization. Patient safety [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 13]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety
80. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: Risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. Ther Adv Drug Saf. 2014 Dec;5(6):229–41.
81. Stivers T. Managing Patient Pressure to Prescribe Antibiotics in the Clinic. Pediatr Drugs. 2021 Sep;23(5):437–43.
82. Sen CK. Human Wounds and Its Burden: An Updated Compendium

of Estimates. Adv Wound Care. 2019 Feb;8(2):39–48.
83. Molina-Mula J, Gallo-Estrada J. Impact of Nurse-Patient Relationship on Quality of Care and Patient Autonomy in Decision-Making. Int J Environ Res Public Health. 2020 Jan 29;17(3):835.
84. Lindsay E, Renyi R, Wilkie P, Valle F, White W, Maida V, et al. Patient-centred care: A call to action for wound management. J Wound Care. 2017 Nov 2;26(11):662–77.
85. Akhmetova A, Saliev T, Allan IU, Illsley MJ, Nurgozhin T, Mikhalovsky S. A Comprehen- sive Review of Topical Odor-Controlling Treatment Options for Chronic Wounds. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2016 Nov;43(6):598–609.
86. Woo KY, Alam T, Marin J. Topical antimicrobial toolkit for wound infection. Surg Technol Int. 2014 Nov;25:45–52.
87. Krist AH, Tong ST, Aycock RA, Longo DR. Engaging Patients in Decision-Making and Behavior Change to Promote Prevention. Stud Health Technol Inform. 2017;240:284–302.
88. Guest JF, Fuller GW, Vowden P. Cohort study evaluating the burden of wounds to the UK's National Health Service in 2017/2018: Update from 2012/2013. BMJ Open. 2020 Dec;10(12):e045253.
89. Cheng Q, Lazzarini PA, Gibb M, Derhy PH, Kinnear EM, Burn E, et al. A cost-effective- ness analysis of optimal care for diabetic foot ulcers in Australia. Int Wound J. 2017 Aug;14(4):616–28.
90. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. Adv Wound Care. 2015 Sep;4(9):560–82.
91. Cárdenas MK, Mirelman AJ, Galvin CJ, Lazo-Porras M, Pinto M, Miranda JJ, et al.The cost of illness attributable to diabetic foot and cost-effectiveness of secondary prevention in Peru. BMC Health Serv Res. 2015 Jun;15(1):1–10.
92. Gönen M, Cakir M, Gonulalan G, Ozturk M,Ipekci S, Kosker A. The problems and cost-effectiveness analysis of diabetic foot infections. Turk J Endocrinol Metab. 2012;(16):10–3.
93. Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T, Uchegbu I, Gerrish A, Weidlich D, et al. Health economic burden that different wound types impose on the UK's National Health Service: Annual NHS cost of managing different wound types in the UK. Int Wound J. 2017 Apr;14(2):322–30.
94. Guest JF, Fuller GW, Vowden P. Diabetic foot ulcer management in clinical practice in the UK: Costs and outcomes. Int Wound J. 2018 Feb;15(1):43–52.
95. Chan B, Cadarette S, Wodchis W, Wong J, Mittmann N, Krahn M. Cost-of-illness studies in chronic ulcers: a systematic review. J Wound Care. 2017 Apr;26(sup4):S4–14.
96. Balderas-Peña LMA, Sat-Muñoz D, Ramírez- Conchas RE, Alvarado-Iñiguez MR, García- de-Alba-García JE, Cruz-Corona E, et al. Descriptive, Longitudinal Study Results Applied to Statistical Models to Assess the Impact of Early Microbiological Cultures on the Economic Burden of Treatment for Infected Diabetic Foot Ulcers at a Mexican Public Health Facility. Ostomy Wound Manage. 2016 Dec;62(12):14–28.
97. Nussbaum SR, Carter MJ, Fife CE, DaVanzo J, Haught R, Nusgart M, et al. An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Nonhealing Wounds. Value Health J Int Soc Pharmaco- economics Outcomes Res. 2018 Jan;21(1):27–32.
98. Woods TJ, Tesfay F, Speck P, Kaambwa B. Economic evaluations considering costs and outcomes of diabetic foot ulcer infections: A systematic review. Ferket B, editor. PLOS ONE. 2020 Apr 30;15(4):e0232395.
99. Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N, Sherman RE, Hines KF, Black JH, et al. Burden of Infected Diabetic Foot Ulcers on Hospital Admissions and Costs. Ann Vasc Surg. 2016 May;33:149–58.
100. Health Quality Ontario. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2017;17(5):1–142.
101. Liu S, He CZ, Cai YT, Xing QP, Guo YZ, Chen ZL, et al. Evaluation of negative-pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: Systematic review and meta-analysis. Ther Clin Risk Manag. 2017;13:533–44.
102. Saco M, Howe N, Nathoo R, Cherpelis B. Comparing the efficacies of alginate, foam, hydrocolloid, hydrofiber, and hydrogel dressings in the management of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers: A systematic review and meta-analysis examining how to dress for success. Dermatol Online J [Internet]. 2016 Aug 19;22(8). Available from: https://escholarship.org/uc/item/7ph5v17z
103. Chow I, Lemos EV, Marr P, Machado M, Einarson TR. Pharmacoeconomic Analysis of Guidelines for Treating Mild Diabetic Foot Infections: A Decision-Tree Model for Canada. 2008;61(6):412–21.
104. Green W, Taylor M. Cost-Effectiveness Analysis of d-Nav for People with Diabetes at High Risk of Neuropathic Foot Ulcers. Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord. 2016 Sep;7(3):511–25.
105. N OD, Simon JM, Tomy S, R AP, V S. Appropriate empirical management of microbial infections in a tertiary care hospital: A cost-effectiveness approach. Asian J Pharm Clin Res. 2018 Feb 1;11(2):124–7.
106. Kirsner RS. Clinical evidence for and cost-effectiveness of advanced cellular tissue products for the treatment of diabetic foot ulcers. Am J Manag Care. 2018 Dec;24(14 Spec No.):SP607–8.
107. Goulionis JE, Vozikis A, Benos V, Nikolakis D. On the decision rules of cost-effective treatment for patients with diabetic foot syndrome. Clin Outcomes Res CEOR. 2010;2:121–6.
108. Malone M, West D, Xuan W, Lau NS, Maley M, Dickson HG. Outcomes and cost minimisation associated with outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for foot infections in people with diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2015 Sep;31(6):638–45.
109. Gilligan AM, Waycaster CR, Landsman AL. Wound closure in patients with DFU: A cost-effectiveness analysis of two cellular/tissue-derived products. J Wound Care. 2015 Mar;24(3):149–56.
110. Guest JF, Singh H, Vowden P. Potential cost-effectiveness of using a collagen-con- taining dressing in managing diabetic foot ulcers in

the UK. J Wound Care. 2018 Mar 2;27(3):136–44.
111. Lobmann R, Augustin M, Lawall H, Tigges W, Potempa C, Thiem H, et al. Cost-effectiveness of TLC-sucrose octasulfate versus control dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. J Wound Care. 2019 Dec 2;28(12):808–16.
112. Romero Prada M, Roa C, Alfonso P, Acero G, Huérfano L, Vivas-Consuelo D. Cost-effective- ness analysis of the human recombinant epidermal growth factor in the management of patients with diabetic foot ulcers. Diabet Foot Ankle. 2018;9(1):1480249.
113. Tesar T, Szilberhorn L, Nemeth B, Nagy B, Wawruch M, Kalo Z. Cost-Utility Analysis of Heberprot-P as an Add-on Therapy to Good Wound Care for Patients in Slovakia with Advanced Diabetic Foot Ulcer. Front Pharma- col. 2017 Dec 22;8:946–51.
114. Wu B, Wan X, Ma J. Cost-effectiveness of prevention and management of diabetic foot ulcer and amputation in a health resource-limited setting. J Diabetes. 2018 Apr;10(4):320–7.
115. Piaggesi A, Låuchli S, Bassetto F, Biedermann T, Marques A, Najafi B, et al. Advanced therapies in wound management: Cell and tissue based therapies, physical and bio-physical therapies smart and IT based technologies. J Wound Care. 2018 Jun 1;27(Sup6a):S1–137.
116. Massand S, Lewcun JA, LaRosa CA. Clinical and cost efficacy of advanced wound care matrices in the treatment of venous leg ulcers: A systematic review. J Wound Care. 2021 Jul 2;30(7):553–61.
117. Mairghani M, Jassim G, Elmusharaf K, Patton D, Eltahir O, Moore Z, et al. Methodological approaches for assessing the cost of diabetic foot ulcers: A systematic literature review. J Wound Care. 2019 May 2;28(5):261–6.
118. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Health- Economic Consequences of Diabetic Foot Lesions. Clin Infect Dis. 2004 Aug 1;39(Supplement_2):S132–9.
119. Schirr-Bonnans S, Costa N, Derumeaux-Burel H, Bos J, Lepage B, Garnault V, et al. Cost of diabetic eye, renal and foot complications: a methodological review. Eur J Health Econ. 2017 Apr;18(3):293–312.
120. Bouillet B, Meloni M, Ahluwalia R. Improving referral of patients with diabetic foot ulcer to specialised diabetes foot care units. J Wound Care. 2021 Oct 2;30(10):782–4.
121. Bouillet B, Ahluwalia R, Iacopi E, Garcia- Klepzig JL, Lüdemann C, Manu C, et al. Characteristics of new patient referrals to specialised diabetic foot units across Europe and factors influencing delays. J Wound Care. 2021 Oct 2;30(10):804–8.
122. Sánchez-Ríos JP, García-Klepzig JL, Manu C, Ahluwalia R, Lüdemann C, Meloni M, et al. Referral of patients with diabetic foot ulcers in four European countries: Patient follow-up after first GP visit. J Wound Care. 2019 Aug 1;28(Sup8):S4–14.
123. Manu C, Lacopi E, Bouillet B, Vouillarmet J, Ahluwalia R, Lüdemann C, et al. Delayed referral of patients with diabetic foot ulcers across Europe: Patterns between primary care and specialised units. J Wound Care. 2018 Mar 2;27(3):186–92.
124. Meloni M, Lazaro-Martínez JL, Ahluwalia R, Bouillet B, Izzo V, Di Venanzio M, et al. Effectiveness of fast-track pathway for diabetic foot ulcerations. Acta Diabetol. 2021 Oct;58(10):1351–8.
125. Wise J. Early referral for foot ulcers is vital, finds audit of diabetes care. BMJ. 2016 Mar 30;352:i1820.
126. Meloni M, Acquati S, Licciardello C, Ludovico O, Sepe M, Vermigli C, et al. Barriers to diabetic foot management in Italy: A multicen- tre survey in diabetic foot centres of the Diabetic Foot Study Group of the Italian Society of Diabetes (SID) and Association of Medical Diabetologists (AMD). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021 Mar;31(3):776–81.
127. Moore Z, Avsar P, Wilson P, Mairghani M, O'Connor T, Nugent L, et al. Diabetic foot ulcers: treatment overview and cost consid-erations. J Wound Care. 2021 Oct 2;30(10):786–91.
128. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance. https:// ec.europa.eu/health/ system/ files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf. 2017.
129. HM Government. Tackling antimicrobial resistance 2019–2024 – The UK's five-year national action plan. 2019 Apr;101(4):426–7.
130. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2022 Jan 21]. 28 p. Available from: https://apps. who.int/iris/ handle/10665/193736
131. World Health Organization. Antibiotic resistance [Internet]. 2020 [cited 2022 May 12]. Available from: https://www.who.int/ news-room/ fact-sheets/detail/antibiotic-resistance
132. International Wound Infection Institute (IWII). Wound infection in clinical practice. 3rd ed. London: Wounds International; 2022.
133. World Health Organization. Antimicrobial resistance fact sheet [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 2]. Available from: https://www. who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance
134. The Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC). Antimicro- bial stewardship [Internet]. APIC. 2021 [cited 2022 Aug 2]. Available from: https:// apic.org/ professional-practice/ practice-resources/ antimicrobial-stewardship/
135. Uçkay I, Berli M, Sendi P, Lipsky BA. Principles and practice of antibiotic steward- ship in the management of diabetic foot infections. Curr Opin Infect Dis. 2019 Apr;32(2):95–101.
136. Guest JF, Fuller GW, Vowden P. Venous leg ulcer management in clinical practice in the UK: Costs and outcomes: Health economic impact of VLUs in the UK. Int Wound J. 2018 Feb;15(1):29–37.
137. Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T, Uchegbu I, Gerrish A, Weidlich D, et al. Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK. BMJ Open. 2015 Dec;5(12):e009283.
138. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 21]; Available from: https://amr-review.org/sites/ default/ files/160518_Final%20 paper_with%20cover. pdf
139. Cooper R, Kirketerp-Møller K. Non-antibiotic antimicrobial interventions

and antimicrobial stewardship in wound care. J Wound Care. 2018 Jun 2;27(6):355–77.
140. Lachapelle JM. Antiseptics and Disinfectants. In: John SM, Johansen JD, Rustemeyer T, Elsner P, Maibach HI, editors. Kanerva's Occupational Dermatology [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2022 Aug 2]. p. 493–506. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-68617-2_36
141. Siaw-Sakyi V. Early wound infection identifica- tion using the WIRE tool in community health care settings: An audit report. Br J Commu- nity Nurs. 2017 Dec 1;22(Sup12):S20–7.
142. Stryja J, Sandy-Hodgetts K, Collier M, Moser C, Ousey K, Probst S, et al. Surgical site infection: Preventing and managing surgical site infection across health care sectors. J Wound Care. 2020 Feb 1;29(Sup2b):S1–72.
143. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Under- standing the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. Lancet Lond Engl. 2016 Jan 9;387(10014):176–87.
144. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance: Progress report. Recommenda- tions for future collaboration between the US and EU [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 21]. Available from: https://www.cdc.gov/ drugresistance/pdf/TATFAR-Progress_re- port_2014.pdf
145. Global Antibiotic Resistance Partnership (GARP) [Internet]. CDDEP. [cited 2022 Jan 21]. Available from: https://cddep.org/projects/global-antibiotic-resistance-partner- ship/
146. Global Health security agenda [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from: https://ghsagenda.org/
147. OIE, FAO and WHO enlarge their collaboration commitment to face health challenges [Internet]. WOAH - World Organisation for Animal Health. 2017 [cited 2022 Aug 2]. Available from: https://www.woah.org/en/ oie-fao-and-who-enlarge-their-collaboration- commitment-to-face-health-challenges/
148. World Antimicrobial Awareness Week 2020 - Handle with care: United to preserve antimicrobials [Internet]. [cited 2022 Aug 2]. Available from: https://www.who.int/ news-room/events/detail/2020/11/18/ default-calendar/world-antimicrobial-awareness-week-2020
149. Öien RF, Forssell HW. Ulcer healing time and antibiotic treatment before and after the introduction of the Registry of Ulcer Treat- ment: An improvement project in a national quality registry in Sweden. BMJ Open. 2013 Aug;3(8):e003091.
150. Sibbald RG, Elliott JA, Persaud-Jaimangal R, Goodman L, Armstrong DG, Harley C, et al. Wound Bed Preparation 2021. Adv Skin Wound Care. 2021 Apr 1;34(4):183–95.
151. Axel K. Case for wound cleansing. J Wound Care. 2020 Oct 1;29(Sup10a):S3–4.
152. Ierano C, Nankervis JAM, James R, Rajkhowa A, Peel T, Thursky K. Surgical antimicrobial prophylaxis. Aust Prescr. 2017 Dec;40(6):225– 9.
153. World Health Organization. Regional Office for Europe, European Observatory on Health Systems and Policies, Mossialos E, Morel CM, Edwards S, Berenson J, et al. Policies and incentives for promoting innovation in antibiotic research [Internet]. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe; 2010. Available from: https://apps. who.int/iris/handle/10665/326376
154. Lee BY. The wound management manual. New York: McGraw-Hill; 2005.

The European Wound Management Association
EWMA