

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL
ESCOLA DE ENFERMAGEM – EENF
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

IGOR MICHEL RAMOS DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA, CITOTÓXICA,
ANTIBIOFILME E DE CICATRIZAÇÃO DO POLIHEXAMETILENO BIGUANIDA
(PHMB) EM FERIDAS COMPLEXAS**

MACEIÓ

2021

IGOR MICHEL RAMOS DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA, CITOTÓXICA,
ANTIBIOFILME E DE CICATRIZAÇÃO DO POLIHEXAMETILENO BIGUANIDA
(PHMB) EM FERIDAS COMPLEXAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação de Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas, *Campus* A.C. Simões, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Enfermagem.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Regina Célia Sales Santos

Coorientadora: Prof.^a Ma. Maria Gabriella Silva Araújo

MACEIÓ

2021

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

S237a Santos, Igor Michel Ramos dos.

Avaliação da atividade antimicrobiana, citotóxica, antibiofilme e de cicatrização do polihexametileno biguanida (PHMB) em feridas complexas / Igor Michel Ramos dos Santos. – 2021.

80 f. : il. color.

Orientadora: Regina Célia Sales Santos.

Coorientadora: Maria Gabriella Silva Araújo.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Enfermagem) – Universidade Federal de Alagoas. Escola de Enfermagem. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 68-79.

Apêndice: f. 80.

1. Feridas complexas. 2. Ferimentos e lesões – Tratamento. 3. Polihexametileno biguanida (PHMB). 4. Infecção dos ferimentos. 5. Biofilmes. 6. Cicatrização de feridas. I. Título.

CDU: 616-083: 616-001.4

Folha de Aprovação

IGOR MICHEL RAMOS DOS SANTOS

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA, CITOTÓXICA, ANTIBIOFILME E DE CICATRIZAÇÃO DO POLIHEXAMETILENO BIGUANIDA (PHMB) EM FERIDAS COMPLEXAS

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao corpo docente do curso de Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 22 de Fevereiro de 2021.

Regina Célia Sales Santos

Profa. Dra. Regina Célia Sales Santos, Universidade Federal de Alagoas
(Orientadora)

Banca Examinadora:

Amuzza Aylla Pereira dos Santos

Profa. Dra. Amuzza Aylla Pereira dos Santos, Universidade Federal de Alagoas
(Examinadora Interna)

Thaís Honório Lins Bernardo

Profa. Dra. Thaís Honório Lins Bernardo, Universidade Federal de Alagoas
(Examinadora Interna)

A minha mãe, por acreditar, confiar e investir nos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus pelo dom da vida e por me guiar por caminhos de luzes.

À minha querida mãe, Quitéria Maria, por me incentivar desde de cedo aos estudos e não medir esforços para a concretização dos meus sonhos.

À minha família, por me apoiarem, torcerem e vibrarem juntos pelas minhas conquistas.

À minha orientadora, Professora Doutora Regina Célia Sales Santos, por ter me dado oportunidades no seu grupo de pesquisa, pelo carinho, orientação e confiança nesses últimos três anos de iniciação científica. Sou eternamente grato por nossos caminhos terem se cruzado na ciência.

À minha coorientadora, Professora Mestra Maria Gabriella Silva Araújo, pelo carinho, atenção e apoio durante o desenvolvimento desse estudo.

Aos membros da Banca, professora Doutora Amuzza Aylla Pereira dos Santos e Doutora Thaís Honório Lins Bernardo, por aceitarem o convite e pelas excelentes contribuições destinado a esse trabalho.

Aos enfermeiros Fabianny, Paulo e Hilma do Ambulatório de Feridas Complexas e Estomias do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA), por todo carinho e conhecimentos compartilhados na área de tratamento de feridas.

Aos pacientes do Ambulatório de Feridas, por me permitir aprimorar minhas habilidades voltada assistência ao paciente com feridas complexas.

Ao Laboratório de Pesquisa e Tratamento de Feridas (LpTF) da Escola de Enfermagem (EENF) por fomentar em mim o interesse pela pesquisa experimental, possibilitando assim novas experiências na área de enfermagem.

Aos meus amigos e companheiros de turma por todo apoio, ensinamentos e momentos compartilhados durante a trajetória acadêmica e de vida. Em especial a Samara, Davi, Adrielly, Maria Elisa, Ana Carolina, Ana Beatriz e Gabriella que partilharam comigo essa caminhada.

Às minhas queridas professoras da EENF, por me ensinar com excelência as bases fundamentais da minha profissão e por ter despertado em mim a vocação pela docência e pesquisa. De forma especial, as professoras Doutora Clodis Maria Tavares e Doutora Isabel Comassetto por todo carinho, incentivo e aprendizado durante esses últimos cinco anos.

“Quando você conhece o mecanismo, pode usar esse conhecimento de diversas maneiras para melhorar a condição humana.”

Nadine Burke Harris, 2018

RESUMO

Introdução: Feridas complexas são lesões agudas ou crônicas que encontram-se com externa perda do tecido cutâneo, presença de infecções, isquemias, necroses ou doenças sistêmicas. Nesse contexto, torna-se necessária a busca urgente por melhores tratamentos na assistência ao paciente com feridas. O polihexametileno biguanida (PHMB) é uma substância comumente utilizada no tratamento de lesões cutâneas e têm demonstrado ação promissora no controle de bactérias, eliminação de biofilmes, na cicatrização, no controle da dor e odor. **Objetivo:** Identificar as evidências científicas publicadas sobre atividade antimicrobiana, citotóxica, antibiofilme e de cicatrização do PHMB em feridas complexas. **Metodologia:** Trata-se de estudo bibliográfico, descritivo, tipo revisão integrativa (RI), desenvolvido em seis etapas, nos meses de setembro e outubro de 2020 em busca de artigos primários sobre a temática em questão. Foram utilizadas oito bases de dados BDENF, CINAHL, LILACS, MEDLINE, Embase, Scifinder, Scopus, Web of Science e duas bibliotecas eletrônicas SciELO e Scince Direct. Na busca utilizaram os descritores controlados “Cicatrização”, “Infecção de feridas”, “Biofilmes” e “Polihexametileno Biguanida”, associados com os operadores booleanos “AND” e “OR”. **Resultados:** Amostra foi composta por 26 artigos primários, publicados em 19 periódicos internacionais, entre os anos de 2013 a 2020. A síntese da evidência revelou variadas formas farmacêuticas, concentrações e efeitos antimicrobianos, citotóxicos, antibiofilmes e de cicatrização do PHMB. 18 (69,2%) dos artigos relatavam atividade antimicrobiana do PHMB, em 12 diferentes concentrações, todas com efeito antimicrobiano em pelo menos um estudo. Quatro (15,4%) dos estudos referiam ação citotóxicas em géis, membranas e soluções de variadas concentrações. Nove (34,6%) identificaram ação antibiofilme nas soluções de 0,1 e 0,5%. Oito (30,8%) expressavam efeito cicatrizante, desses 6 (23%) atuam nos fatores de cicatrização de feridas. **Conclusão:** Ainda não existe um consenso universal da composição e concentração mais adequada do PHMB. Sendo necessários novos estudos clínicos bem delineados, para que se possa ser estabelecida a eficácia dessa substância no tratamento de feridas

PALAVRAS-CHAVES: Feridas complexas; Polihexametileno Biguanida; Infecção; Biofilmes; Cicatrização de Feridas.

ABSTRACT

Introduction: Complex wounds are acute or chronic injuries that are found with external loss of skin tissue, the presence of infections, ischemia, necrosis or systemic diseases. In this context, an urgent search for better treatments in the care of patients with wounds becomes necessary. Polyhexamethylene biguanide (PHMB) is a substance commonly used in the treatment of skin lesions and has shown a promising action in the control of bacteria, elimination of biofilms, healing, pain and odor control. **Objective:** To identify published scientific evidence on antimicrobial, cytotoxic, antibiofilm and PHMB healing activities in complex wounds. **Methodology:** This is a bibliographic, descriptive, integrative review (IR) study, developed in six stages, in the months of September and October 2020 in search of primary articles on the subject in question. Eight databases BDNF, CINAHL, LILACS, MEDLINE, Embase, Scifinder, Scopus, Web of Science and two electronic libraries SciELO and Science Direct were used. In the search, the controlled descriptors “Healing”, “Wound infection”, “Biofilms” and “Polyhexamethylene Biguanide” were used, associated with the Boolean operators “AND” and “OR”. **Results:** The sample consisted of 26 primary articles, published in 19 international journals, between the years 2013 to 2020. The synthesis of the evidence revealed various pharmaceutical forms, concentrations and antimicrobial, cytotoxic, antibiofilm and PHMB healing effects. 18 (69.2%) of the articles reported antimicrobial activity of PHMB, in 12 different concentrations, all with antimicrobial effect in at least one study. Four (15.4%) of the studies reported cytotoxic action on gels, membranes and solutions of varying concentrations. Nine (34.6%) identified antibiofilm action in solutions of 0.1 and 0.5%. Eight (30.8%) expressed a healing effect, of these 6 (23%) act on wound healing factors. **Conclusion:** There is still no universal consensus on the most appropriate composition and concentration of PHMB. New well-designed clinical studies are necessary to establish the efficacy of this substance in the treatment of wounds

KEYWORDS: Complex wounds; Biguanide polyhexamethylene; Infection; Biofilms; Wound Healing.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura anatômica e fisiológica do sistema tegumentar.....	18
Figura 2 - Fases do processo de cicatrização de feridas.	20
Figura 3 - Equilíbrio da carga microbiana.....	23
Figura 4 - Processo de formação de biofilmes nas feridas crônicas.....	25
Figura 5 - Estrutura molecular do polihexametileno biguanida (PHMB).	28
Figura 6 - Mecanismo de ação do PHMB.	29
Figura 7 - Fases da revisão integrativa.	32
Figura 8 - Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos estudos baseado na metodologia PRISMA.	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Citocinas envolvidas no processo de cicatrização de feridas.....	21
Quadro 2 - Sinais de infecção local de feridas.	24
Quadro 3 - Etapas da prática baseada em evidências.	31
Quadro 4 - Descrição da estratégia PICo.	33
Quadro 5 - Caracterização dos descritores controlados.	34
Quadro 6 - Estratégias de buscas.....	36
Quadro 7 - Classificação dos níveis de evidências pelo sistema GRADE.....	41
Quadro 8 - Caracterização dos estudos primários, segundo autores, ano, periódico, país do estudo, título, objetivo, desenho de pesquisa, nível de evidência e limitações dos estudos.....	44
Quadro 9 - Síntese dos estudos primários segundo autores, ano e atividade antimicrobiana do PHMB.....	52
Quadro 10 - Síntese dos artigos primários segundo autores, ano e atividade citotóxica do PHMB.....	54
Quadro 11 - Síntese dos estudos primários segundo autores, ano e atividade antibiofilme do PHMB.....	55
Quadro 12 - Síntese dos estudos primários segundo autores, ano e atividade cicatrizante do PHMB.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDENF	Bases de Dados de Enfermagem
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
DeSC	Descritores em Ciências da Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECM	Matriz Extracelular
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EENF	Escola de Enfermagem
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico
EMTREE	Embase Subject Headings
EPS	Substância Polimérica Extracelular
FGF	Fator de Crescimento de Fibroblastos
HaCaTs	Queratinócitos Humanos
HDFa	Fibroblastos Dérmicos Humanos
HGF	Fator de Crescimento dos Hepatócitos
HUPAA	Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
IFN- γ	Interferon Gama
IL-1	Interleucina-1
IL-8	Interleucina-8
ISC	Infecção do Sítio Cirúrgico
KGF	Fator de Crescimento Queratinócitos
LpTF	Laboratório de Pesquisa e Tratamento de Feridas
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
L929	Fibroblastos murinos
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings
MBC	Concentração bactericida mínima
MIC	Concentração inibitória mínima
NPWT	Terapia de Pressão Negativa para Feridas
PBE	Prática Baseada em Evidência
PCR	Proteína C Reativa
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

PHMB	Polihexametileno Biguanida
PVP-I	Iodopovidona
RI	Revisão Integrativa
RLS	Solução de Ringer Lactato
SciELO	Scientific Eletronic Library Online
Sistema Grade	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
SF	Soro fisiológico
TGF- β	Fator Transformador do Crescimento Beta
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
UFC	Contagem de Unidade Formadoras de Colônia
VEGF	Fator de Crescimento Vascular Endotelial

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 Objeto de estudo	15
1.2 Questão de pesquisa	16
1.3 Hipóteses	17
1.4 Importância e relevância/justificativa.....	17
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1 Feridas e o processo de cicatrização.....	18
2.2 Infecções em feridas	22
2.3 Biofilmes	24
2.4 Práticas baseadas em evidências no tratamento de feridas.....	26
2.5 Polihexametileno biguanida (PHMB)	28
3 OBJETIVOS	30
3.1 Objetivo geral	30
3.2 Objetivos específicos	30
4 METODOLOGIA.....	31
4.1 Tipo de estudo	31
4.2 Práticas baseadas em evidências e revisão integrativa	31
4.3 Método de revisão integrativa	32
4.3.1 Identificação do tema.....	32
4.3.2 Amostragem na literatura	33
4.3.2.1 Descritores controlados	34
4.3.2.2 Buscas na literatura.....	34
4.3.2.4 Critérios de Inclusão.....	38
4.3.2.5 Critérios de Exclusão.....	38
4.3.3 Definição das informações a serem extraídas e categorização dos estudos	38

4.3.3.1 Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados.....	38
4.3.4 Avaliação dos estudos incluídos.....	39
4.3.5 Interpretação dos resultados	41
4.3.6 Apresentação da revisão/síntese do conhecimento.....	42
5 RESULTADOS	43
5.1 Caracterização dos estudos primários.....	43
5.2 Atividade antimicrobiana	52
5.3 Atividade citotóxica.....	54
5.4 Atividade antibiofilme.....	55
5.5 Atividade cicatrizante	56
6 DISCUSSÃO	57
6.1 Atividade antimicrobiana	57
6.2 Atividade citotóxica.....	60
6.3 Atividade antibiofilme.....	62
6.4 Atividade cicatrizante	64
7 CONCLUSÃO.....	67
REFERÊNCIAS	68
APÊNDICE A - QUADRO SÍNTESE DOS ARTIGOS INCLUÍDOS	80

1. INTRODUÇÃO

1.1 Objeto de estudo

O objeto desta pesquisa é a identificação das evidências científicas disponíveis na literatura a respeito da atividade antimicrobiana, citotóxica, antibiofilme e de cicatrização do polihexametileno biguanida (PHMB) no tratamento de feridas complexas. O interesse por essa temática surgiu durante a graduação em Enfermagem, através do Projeto Feridas em Extensão do Ambulatório de Feridas Complexas e Estomias do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) e em Projetos de Iniciação Científica do Laboratório de Pesquisa e Tratamento de Feridas (LpTF) da Escola de Enfermagem (EENF) que estão vinculados à Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

As feridas complexas são consideradas um problema de saúde pública por ter seu processo de cicatrização retardado, elevados custos na assistência à saúde, aumento do tempo de hospitalização e perda parcial ou total das atividades laborais. Essas lesões podem ser de origem agudas ou crônicas que apresentem extensas perdas do tecido cutâneo, presença de infecções, isquemias, necroses ou doenças sistêmicas (MILCHESKI *et al.*, 2017; CASTELI; CONCEIÇÃO; AYOUB, 2017).

Nesse contexto, devido à complexidade dessas feridas sua assistência necessita de uma equipe interdisciplinar que possam prover de recursos que estimule o processo de reparação tecidual, possibilitando que o paciente receba alta hospitalar precocemente e retorne as suas atividades do cotidiano (CAMPOS; SOUZA; VASCONCELOS, 2016; LIMA; COLTRO; FARINA JÚNIOR, 2017). Sendo assim, é perceptível que tanto o paciente quanto seus familiares enfrentam diversos desafios durante esse processo, sejam de ordem, física, emocional ou social (JARBRINK *et al.*, 2017; OLSSON *et al.*, 2018).

Com o aumento da expectativa de vida e o aparecimento de diversas doenças crônicas na população mundial, torna-se necessária a busca urgente por melhores tratamentos na assistência ao paciente com feridas. Desta forma, as práticas baseadas em evidências têm mostrado resultados significativos no cuidado e custo-benefício para o tratamento de lesões cutâneas (JARBRINK *et al.*, 2017; MCCOSKER *et al.*, 2018).

O PHMB é uma substância sintética de ação antibacteriana, antifúngica e anti-inflamatória, apresenta-se de diferentes composições como soluções para irrigação, géis, espumas e gazes impregnadas. Desse modo, verificam-se diferentes composições desse produto, porém a mais utilizada na indústria é constituída de 0,1% poliaminopropil biguanida, 0,1%

undecilenamidopropil-betaína e 99,8% de água purificada, sendo indicada para limpeza, hidratação e descontaminação de feridas agudas ou crônicas (PINTO, 2016; B.BRAU, 2017; SILVA, 2018).

Esse composto pertence à família das guanidinas, do grupo das biguanidas e apresenta características bastantes específicas como alta solubilidade em água (41 ± 1 % m/m a temperatura ambiente), estabilidade em altas temperaturas, ampla compatibilidade entre a faixa de pH (1,0 a 9,0), não manifesta odor, toxicidade e danos a natureza em níveis expressivos (PAULA; NETTO; MATTOSO, 2011; MASHAT, 2016; SCCS, 2017).

O mecanismo de ação do PHMB baseia-se em interações eletrostáticas na parede celular da bactéria, causando uma desorganização na distribuição das cargas elétricas, influenciando diretamente na inatividade do microrganismo. Dessa forma, a estrutura molecular dessa substância apresenta cargas positivas e negativas, que interage com as estruturas ácidas presente nos fosfolipídios da parede celular bacteriana. Assim como, tem a capacidade de ligar-se e condensar o ácido desoxirribonucleico (DNA) da bactéria, provocando a interrupção da divisão celular bacteriana (MASHAT, 2016; WORSLEY *et al.*, 2019).

Além disso, esse produto tem uma ação específica no organismo, eliminando os microrganismos seletivamente, bem como, desempenha pouca interação com lipídios neutros presente nas membranas das células e não interage com os tecidos humanos. Logo, sua efetividade não é interrompida em contato com fluidos, tecidos, albumina ou sangue, ao contrário de outros antissépticos (MASHAT, 2016).

Nesse contexto, a sua aplicabilidade é verificada em diversos produtos como curativos para o tratamento de feridas, soluções de limpeza de lentes de contato, soluções antissépticas, tecidos e sabonetes antimicrobianos, materiais de limpeza para piscinas e em cosméticos (PAULA; NETTO; MATTOSO, 2011; MASHAT, 2016).

Os estudos têm demonstrado ação promissora dessa substância na cicatrização de feridas, controle de bactérias, eliminação de biofilmes, redução do tempo de cicatrização, do nível de dor e odor das feridas. Nota-se que a ação desse produto estará diretamente relacionada à composição, concentração, ao microambiente da lesão e a identificação dos microrganismos presentes no leito da ferida (SANTOS, 2017; REMBE *et al.*, 2018).

1.2 Questão de pesquisa

Existem evidências disponíveis na literatura sobre ação antimicrobiana, citotóxica, antibiofilme e de cicatrização do PHMB no tratamento de feridas complexas?

1.3 Hipóteses

O estudo em questão apresenta as seguintes hipóteses:

H₀: Não há evidências científicas disponíveis sobre eficácia do PHMB no tratamento de feridas complexas, tendo em vista ação antimicrobiana, citotóxica, antibiofilme e cicatrizante desse produto.

H₁: Há evidências científicas disponíveis sobre a eficácia do PHMB no tratamento de feridas complexa, tendo em vista ação antimicrobiana, citotóxica, antibiofilme e cicatrizante desse produto.

1.4 Importância e relevância/justificativa

O PHMB é um antisséptico de amplo espectro que desempenha atividades contra as bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, fungos e esporos. Como também, tem ação em bactérias multirresistente, na redução e/ou eliminação de biofilmes. Os estudos *in vitro* com cepas padrão têm evidenciado atividade dessa substância contra diversos microrganismos, dentre esses merece destaque *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* resistente à metilina e *Pseudomonas aeruginosa* (GOMES; CAMPOS; LUCENA, 2016; FJELD; LINGAAS, 2016; REMBE *et al.*, 2018).

Os curativos com PHMB desempenham atividades favoráveis no processo de cicatrização de feridas por não danificar o tecido de granulação e não estimular a produção de maceração ou desidratação. A utilização dessa substância não causa irritação da pele, nem alergias ou resistência bacteriana, além de deter a capacidade de extinguir microrganismos e biofilmes. Sua aplicação manifesta-se indolor e não absorvida na corrente sanguínea (SANTOS; SILVA, 2011; GOMES; CAMPOS; LUCENA, 2016).

As evidências científicas quanto às recomendações do uso do PHMB em feridas são limitadas. Quanto à redução de microrganismos e biofilmes, diminuição da dor e cicatrização os estudos tem relevado baixo nível de evidência, necessitando a realização de novos estudos para comprovar a sua efetividade (SANTOS, 2017; TO *et al.*, 2016).

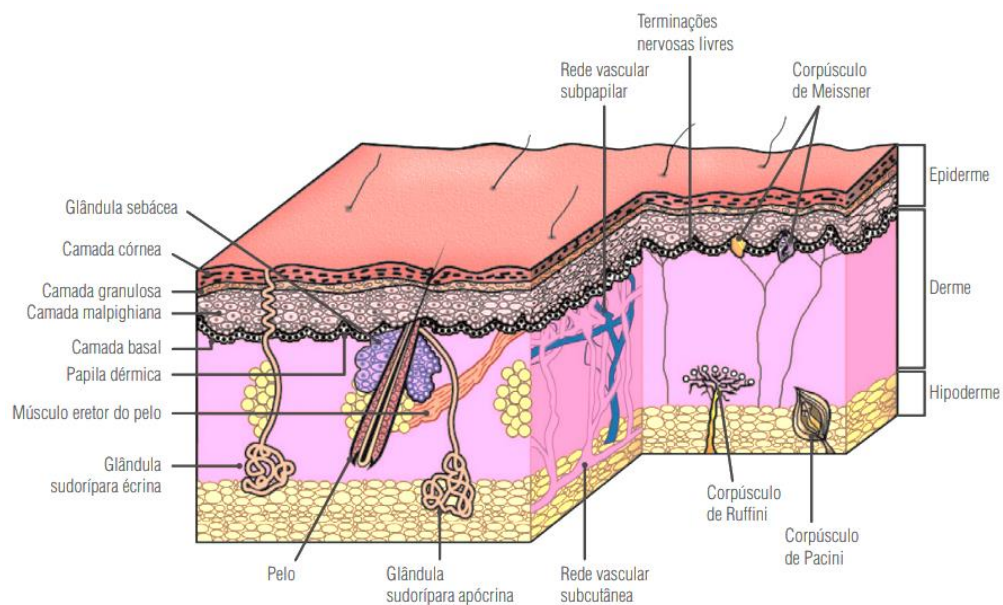
Desta forma, o PHMB apresenta-se como uma alternativa no tratamento de feridas, porém suas propriedades químicas e físicas *in vitro* e *in vivo* não estão totalmente elucidadas, sendo necessária a síntese do conhecimento, como alternativa para tomada de decisão dos profissionais de saúde na implementação de curativos à base de PHMB e no desenvolvimento de novos estudos na área.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Feridas e o processo de cicatrização

As feridas são interrupções do tecido epitelial, conjuntivo e subcutâneo com a possibilidade de extensão para os tecidos musculares, ósseos e órgãos cavitários, causando alterações estruturais e fisiológicas na pele. Desse modo, origina-se por fatores extrínsecos através de processos traumáticos de natureza física, química ou biológica, bem como, mediante aos fatores intrínsecos provocados por afecções clínicas (CAMPOS; SOUSA; VASCONCELOS, 2016; SOUSA *et al.*, 2019). Na figura 1, encontra-se representada os componentes do sistema tegumentar.

Figura 1 - Estrutura anatômica e fisiológica do sistema tegumentar.



Fonte: Rivitti, 2014.

As lesões cutâneas podem ser classificadas em agudas ou crônicas com base no processo cicatricial e etiológico. As feridas agudas cicatrizam de forma espontânea, ordenada e em tempo oportuno de até 14 dias ou estendendo-se por um período de 8 a 12 semanas. Dessa maneira, originam-se de escoriações em regiões rígidas, traumas por instrumentos perfurantes, queimaduras ou intervenções cirúrgicas (PAÇO, 2014; LIMA *et al.*, 2016).

As feridas crônicas são decorrentes de condições patológicas e fisiológicas que retardam o processo cicatricial necessitando de recursos terapêuticos após seis semanas do seu advento ou reaparece após 12 semanas. Sendo assim, na maioria das vezes apresenta-se colonizada por

microrganismos de origem bacteriana ou fúngica, com deficiência de nutrientes e baixos níveis de oxigênio (PAÇO, 2014; LEAL; CARVALHO, 2014; MEHL *et al.*, 2020).

Além disso, fatores como idade, doenças crônicas, obesidade e nutrição tem interferindo no tempo de regeneração do tecido lesionado. São consideradas feridas crônicas as lesões por pressão, pé diabético, úlceras vasculares e arteriais (LEAL; CARVALHO, 2014; PAÇO, 2014; MEHL *et al.*, 2020).

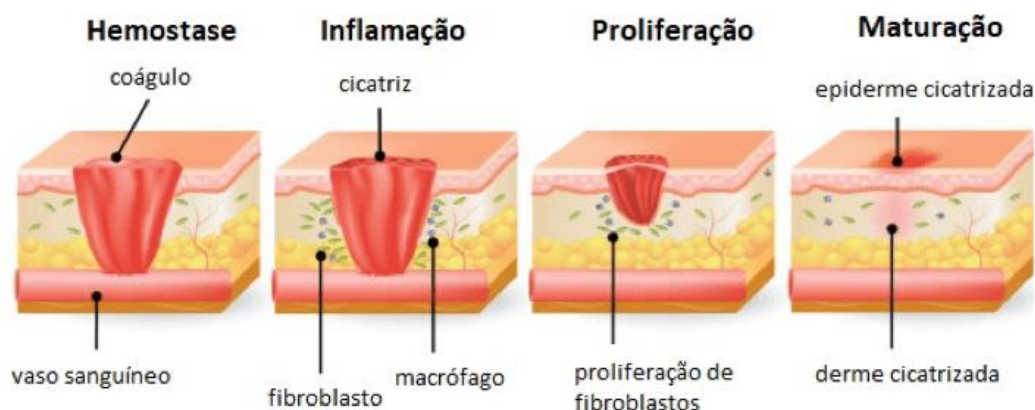
Dessa forma, as feridas complexas podem ser de origem aguda ou crônica e se caracterizam pelo prolongamento do processo cicatricial, ocasionado pela presença de danos extensos nos tecidos cutâneos, infecções, isquemias, necrose e patologias sistêmicas, como diabetes, vasculopatias e vasculites que acabam influenciando diretamente na regeneração do tecido (LIMA; COLTRO; FARINA JÚNIOR, 2017; CASTELI; CONCEIÇÃO; AYOUB, 2017; CAVALCANTE *et al.*, 2020).

Nesse contexto, as feridas podem desencadear o comprometimento parcial ou total dos tecidos. As feridas de espessura parcial envolvem danos na epiderme e nas camadas superficiais da derme, sua cicatrização inicia-se pela presença sangue, células e tecidos extenuado que formará uma crosta. Em seguida, as células epiteliais se desprendem da membrana basal e se deslocam para a região danificada, iniciando o processo de proliferação e adesão na camada epitelial. Por fim, ocorre o desprendimento da crosta, queratinização e reepitelização da região afetada (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003; MEIRELES; SILVA, 2011; SOUSA, 2019).

As feridas de espessura total são aquelas que sofreram danos nas camadas da pele e nos tecidos mais profundos do organismo. A cicatrização desse tipo de lesão manifesta-se de forma complexa e com períodos longos, uma vez que serão formados novos tecidos e desencadeado o processo de contração da ferida (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, MEIRELES, 2003; MEIRELES; SILVA, 2011; SOUSA, 2019).

A cicatrização de feridas é um processo comandado e estimulado pelo próprio organismo, na qual busca-se recompor estruturalmente e funcionalmente os tecidos lesionados. Assim, este mecanismo apresenta-se de forma dinâmica e complexa, dividindo nos estágios hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação (Figura 2) (DABIRI; DAMSTETTER; PHILLIPS, 2016; COLARES *et al.*, 2019).

Figura 2 - Fases do processo de cicatrização de feridas.



Fonte: Adaptado de Inova Newsroom, 2017.

A fase de hemostasia consiste em processos vasculares e celulares que vão atuar no controle do sangramento. A princípio ocorrem às reações vasculares que inibe a perda sanguínea da área lesionada, através da vasoconstrição transitória dos vasos sanguíneos e linfáticos, e da ativação da cascata de coagulação. Por meio da trombina, haverá a transformação de fibrinogênio em fibrina (LEAL; CARVALHO, 2014; DABIRI; DAMSTETTER; PHILLIPS, 2016).

A fibrina tem a capacidade de interromper o fluxo sanguíneo e viabiliza a entrada das células inflamatórias no leito da ferida, constituindo-se a fase inflamatória. Nesse momento, ocorre a liberação pelo organismo de diversas citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento como o fator de crescimento transformador (TGF β), o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e o fator de crescimento da epiderme (EGF) (Quadro 1) (LEAL; CARVALHO, 2014; DABIRI; DAMSTETTER; PHILLIPS, 2016; COLARES *et al.*, 2019).

Quadro 1 - Citocinas envolvidas no processo de cicatrização de feridas.

Citocinas	Células produtoras	Efeito biológico
IL-1	Macrófagos, Endotélio e Queratinócitos	Alta expressão de selectinas no endotélio; Elevada síntese de NOSi.
IL-8	Macrófagos e Fibroblastos	Quimioatraente para polimorfonucleares e macrófagos.
IFN- γ	Macrófagos	Ativação e diferenciação de monócitos em macrófagos; Aumento da produção de NOSi.
TNF- α	Macrófagos e Endotélio	Elevada expressão de selectinas no endotélio, Aumento da síntese de NOSi e Supra-regulação de integrinas.
EGF	Plaquetas e Macrófagos	Quimiotaxia e proliferação de fibroblastos; Proliferação e quimioatração de queratinócitos.
FGF	Macrófagos, Endotélio e Fibroblastos	Quimiotaxia e multiplicação de fibroblastos e queratinócitos; Fator angiogênico forte.
KGF	Fibroblastos	Quimiotaxia e multiplicação de queratinócitos.
HGF	Células Mesenquimais e Quimiotaxia	Quimiotaxia e multiplicação de queratinócitos.
VEGF	Macrófagos e Queratinócitos	Fator angiogênico forte.
PDGF	Plaquetas, Macrófagos, Endotélio e Queratinócitos	Quimiotaxia de polimorfonucleares; Multiplicação de fibroblastos e diferenciação para miofibroblastos; Degradação do colágeno I e produção do III.
TGF- β	Plaquetas, Macrófagos, Endotélio, Queratinócitos e Fibroblasto	Quimiotaxia de polimorfonucleares; Produção de NOSi; Multiplicação de fibroblastos e diferenciação para miofibroblasto; Degradação do colágeno III e produção do I; Fator angiogênico.

Legenda: IL-1: Interleucina-1, IL-8: Interleucina-8, IFN- γ : Interferon Gama, TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa, EGF: Fator de crescimento Epidérmico, FGF : Fator de Crescimento dos Fibroblastos, KGF: Fator de Crescimento dos Queratinócitos, HGF: Fator de Crescimento dos Hepatócitos, VEGF: Fator de Crescimento Vascular Endotelial, PDGF: Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas, TGF- β : Fator Transformador do Crescimento Beta, NOSi: Sintase induzida.

Fonte: Adaptado de Broughton; Janis; Attinger, 2006; Li; Chen; Kirsner, 2007; Gurtner *et al.*, 2008; Isaac *et al.*, 2010.

Além disso, ocorre a marginação leucocitária, que consiste na presença de neutrófilos no endotélio vascular, que migra por meio da parede vascular para o tecido intersticial e em seguida ao leito da ferida, iniciando o processo de fagocitose. Essa etapa busca eliminar

bactérias, corpos estranhos, células e tecidos debilitados nas primeiras horas, sendo substituído pelos monócitos que permanecem por um tempo nos tecidos e se transformam em macrófagos onde desempenham papéis fundamentais no processo da cicatrização de feridas através da fagocitose e do desenvolvimento do tecido de granulação (MEIRELES; SILVA, 2011; LEAL; CARVALHO, 2014; DABIRI; DAMSTETTER; PHILLIPS, 2016; COLARES *et al.*, 2019).

O terceiro estágio é denominado de fase proliferativa, na qual ocorre a angiogênese, permitindo o desenvolvimento do processo de repitelização, através da migração e proliferação das células epiteliais, dando origem, ao tecido de granulação, que se manifesta de coloração rósea e granular, com presença de novos vasos sanguíneos e fibroblastos (LEAL; CARVALHO, 2014; DABIRI; DAMSTETTER; PHILLIPS, 2016; COLARES *et al.*, 2019).

A neovascularização é o mecanismo que dá origem a formação dos novos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes no leito da ferida. A formação dos fibroblastos será através de células mesenquimais embrionárias, sendo responsáveis pela produção do colágeno, proteases, elastina, proteoglicanos, fibronectina e glicosaminoglicanos, componentes essenciais da matriz extracelular (ECM). Ademais, é evidente o aparecimento da contração da ferida, através dos miofibroblastos, que promovem a construção do tecido cicatricial (MEIRELES; SILVA, 2011; LEAL; CARVALHO, 2014; COLARES *et al.*, 2019).

A última fase da cicatrização é designada de remodelamento, pode permanecer por meses até anos, sendo observável a presença do tecido cicatricial e uma reorganização da matriz extracelular (ECM), havendo a mudança das fibras de colágenos III pela I e alterações no tamanho, forma e coloração da cicatriz (LEAL; CARVALHO, 2014; DABIRI; DAMSTETTER; PHILLIPS, 2016; COLARES *et al.*, 2019).

2.2 Infecções em feridas

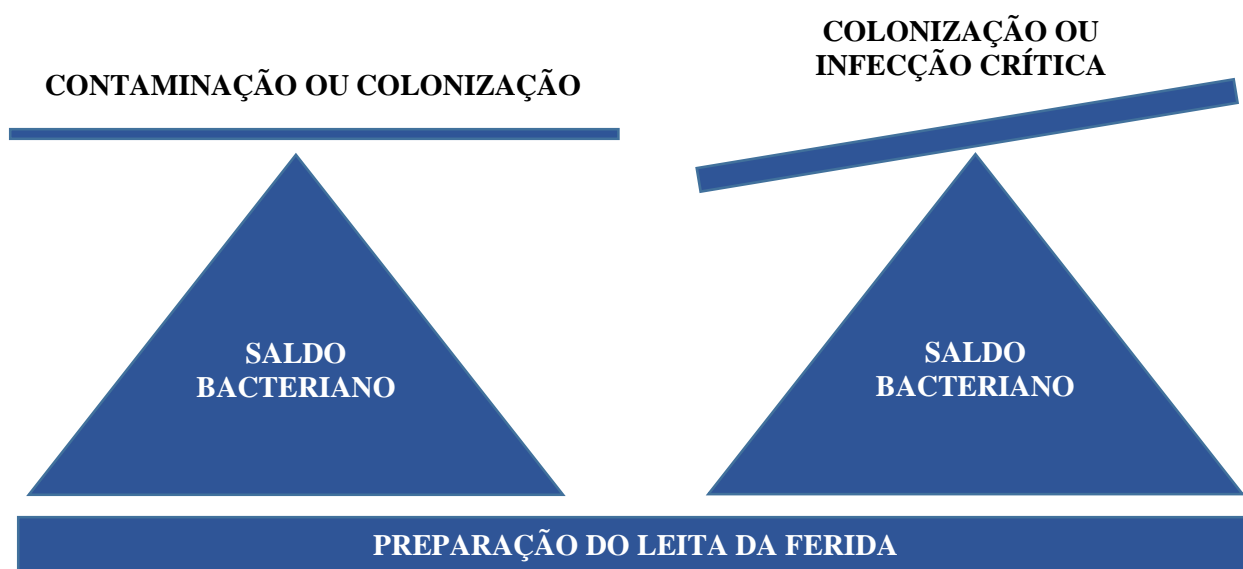
As feridas podem se apresentar contaminadas, colonizadas e infectadas. A contaminação é o aparecimento de microrganismos na superfície do tecido epitelial não adentrando as camadas profundas da pele, nem interferindo no processo fisiológico e metabólico do organismo. Quando se trata de colonização os patógenos dependem do metabolismo do hospedeiro para se desenvolver e formar as colônias, no entanto estão ausentes as reações biológicas (COELHO JR; NASCIMENTO, 2011; SANTOS *et al.*, 2012; B.BRAU, 2018).

A colonização crítica consiste em uma pré-infecção, na qual não apresenta sintomas clínicos de infecção aparentes, causando um crescimento microbiano excessivo e o sistema

imunológico do hospedeiro passa a não ter a capacidade de manter as cargas microbianas em níveis controlados, promovendo assim uma proliferação excessivas desses patógenos, podendo culminar em uma infecção (SANTOS *et al.*, 2012; FARIAS *et al.*, 2019).

As infecções são a presença de interações metabólicas, reações fisiológicas e imunes entre o hospedeiro e os microrganismos. Dessa forma, é notório o desequilíbrio na defesa natural do organismo e da microbiota da pele, seja ocasionada pelo avanço da idade, traumas, tratamentos farmacológicos, procedimentos invasivos, doenças crônicas como diabetes, hipertensão arterial e neoplasias (COELHO JR; NASCIMENTO, 2011; SANTOS *et al.*, 2012; B.BRAU, 2018). A figura 3, expressa a diferença de contaminação, colonização e infecção no leito da ferida.

Figura 3 - Equilíbrio da carga microbiana.



Fonte: Adaptado de Sibbald; Woo; Ayello, 2007

A infecção tem interferido no processo cicatricial das feridas, podendo desencadear danos locais e sistêmicos no organismo. Assim, promove o prolongamento da fase inflamatória, atenuação do metabolismo de colágeno e do tecido epitelial. A expressão de patógenos no leito das feridas requer demandas nutricionais e conseqüentemente liberação de toxinas, causando danos para as células responsáveis pelo reparo tecidual. Sendo assim, é possível identificar alguns sinais clínicos de infecção na lesão como eritema, calor, inchaço, exsudato purulento, cicatrização retardada, presença de dor e odor que possam indicar infecção da ferida (Quadro 2) (CÔRTEZ, 2013; CASTRO; SANTOS, 2015; FARIAS *et al.*, 2020).

Quadro 2 - Sinais de infecção local de feridas.

Sinais sutis de infecção	Sinais clássicos de infecção
Hipergranulação (tecido “vascular” excessivo)	Eritema
Granulação friável com sangramento	Calor local
Fissura e cavidade epitelial no tecido de granulação	Inchaço
Destruição e alargamento da ferida	Descarga purulenta
Atraso na cicatrização de feridas além das expectativas	Atraso na cicatrização de feridas além das expectativas
Dor nova ou crescente	Dor nova ou crescente
Aumento do mal odor	Aumento do mal odor

Fonte: Adaptado de International Wound Infection Institute, 2016; Haesler *et al.*, 2019.

A identificação da microbiota torna-se fundamental para determinar o tratamento mais compatível e assim reduzir a resistência bacteriana. Desta forma, os microrganismos mais prevalentes nas lesões cutâneas podem ser bactérias Gram-positivas como *Enterococcus spp.*, *S. aureus*, *Staphylococcus coagulase negativos*, *Streptococcus pyogenes*, ou bactérias Gram-negativas *Acinetobacter*, *Bacteroides spp.*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Providencia stuartii*, *Proteus mirabilis* (PESSANHA *et al.*, 2015; LIMA *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Percebe-se a variedade de microrganismos que podem infectar uma ferida e desenvolver cepas multirresistente e biofilmes. Nesse sentido, os microrganismos resistentes na maioria das vezes são oriundos de tratamentos antimicrobianos mal sucedidos. Dessa maneira, torna-se necessário identificar os patógenos através de métodos laboratoriais antes de iniciar o tratamento farmacológico tópico ou sistêmico, corroborando assim para redução da carga microbiológica de forma eficaz (PESSANHA *et al.*, 2015).

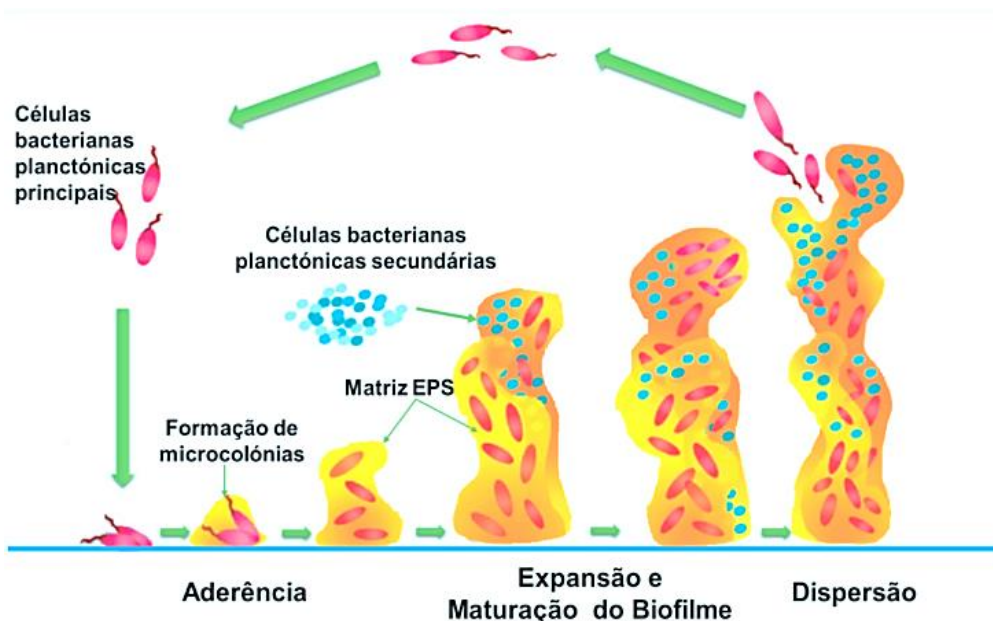
2.3 Biofilmes

Os microrganismos podem se desenvolver na forma planctônica ou sésil. Na forma planctônica, os microrganismos estão suspensos e espalhados no meio aquoso, enquanto na forma sésil, vão estar aderidos à superfície sólida formando os biofilmes (PEDRO; SARAIVA; 2013; PINTO, 2016).

Os biofilmes são agregados de bactérias incorporados a uma camada espessa e viscosa constituída por polissacarídeos, proteínas e glicolípídios. Essa camada é denominada de substância polimérica extracelular (EPS) e tem como função a proteção contra agentes externos. Dessa forma, esses microrganismos presente nos biofilmes através de mecanismos de comunicação *quórum sensing* irão se comunicar, proliferar e formarão comunidades polimicrobianas bastantes virulentas e patogênicas (PHILLIPS *et al.*, 2010; CRUZ *et al.*, 2016; JARA *et al.*, 2017).

A formação dos biofilmes ocorre através de três fases que corresponde à adesão reversível, adesão irreversível e maturação da EPS. A adesão reversível, os microrganismos estarão no estágio planctônico, buscando fixar em superfície e ocasionalmente podem se tornar biofilme. Na adesão irreversível os microrganismos tendem a se reproduzir, diferenciar e para sobreviver passa a aderir mais firmemente na área. Na maturação os microrganismos estão na produção e excreção da EPS que vão se aderir nas áreas bióticas ou abióticas formando os biofilmes (Figura 4) (PHILLIPS *et al.*, 2010; PEDRO; SARAIVA, 2012; LEITE *et al.*, 2018).

Figura 4 - Processo de formação de biofilmes nas feridas crônicas.



Fonte: Tremblay, Hathroubi e Jacques, 2014; Silva *et al.*, 2018.

Desse modo, a fixação das bactérias planctônicas em superfícies ocorre em alguns minutos, enquanto as microcolônias se formam em torno de duas a quatro horas e a EPS por volta das seis a doze horas, favorecendo assim a resistência dos biofilmes aos antimicrobianos. Contudo, os biofilmes maduros são capazes de liberar bactérias planctônicas em torno de dois

a quatro dias, porém se restabelecer rapidamente nas primeiras 24 horas (SECOR *et al.*, 2011; MENOITA *et al.*, 2012; CRUZ *et al.*, 2016).

Nesse contexto, as feridas crônicas estão mais propensas ao desenvolvimento de biofilme, por desenvolver mecanismos de resistência ao sistema imunológico e as terapias antimicrobianas. Sendo assim, verifica-se que em torno de 65% a 80% das feridas podem se tornar crônicas e manifestar infecções adjacentes devido à formação dos biofilmes. No entanto, as feridas agudas podem desenvolver biofilmes em uma menor quantidade, quando comparada as feridas crônicas (JAMES *et al.*, 2008).

Em relação aos diagnósticos dos biofilmes devem ser realizados através de biopsia e microscopia eletrônica. Porém, apesar de se tratar de microrganismos é possível através de uma análise clínica identificar sinais sugestivos da presença de biofilmes na lesão, através da presença de uma camada fina, translúcida e brilhante presente no leito da ferida, estagnação das fases da cicatrização e o insucesso dos tratamentos antimicrobianos (WIDGEROW, 2008; PHILLIPS *et al.*, 2010).

2.4 Práticas baseadas em evidências no tratamento de feridas

Os pacientes acometidos por lesões cutâneas necessitam de tratamentos que promovam a cicatrização de feridas em tempo oportuno e reduza os riscos de infecção por microrganismos. Em vista disso, destaca-se o papel do enfermeiro como essencial para avaliação e tratamento de feridas. Uma assistência baseada em evidência possibilita que o profissional de saúde preste cuidados adequados eliminando infecções por microrganismos, cronificação da lesão, tempo de internação e custos elevados durante o tratamento (SANTOS, 2017).

O tratamento de feridas deve ser embasado nos conhecimentos de anatomia, fisiopatologia e bioquímica envolvidos no processo de cicatrização e reparação tecidual. As intervenções terapêuticas envolvendo as lesões podem ser de origem clínica ou cirúrgica. No entanto, o método clínico mais utilizado são os curativos, uma vez que através da limpeza e da utilização de materiais adequados tem possibilitado a regeneração do tecido danificado (SMANIOTTO *et al.*, 2010; OBAGI *et al.*, 2019).

Nota-se assim que a terapia tópica além de proporcionar a cicatrização da lesão visa promover conforto e segurança ao paciente. Desse modo, o curativo torna-se eficaz quando se apresenta em ambiente úmido, impermeável a fluídos, isolante térmico, viabiliza as trocas gasosas, promove a hemostasia, desbridamento, absorção de exsudato e auxilie no alívio da dor (GOMES; CAMPOS; LUCENA, 2016; OBAGI *et al.*, 2019).

Percebe-se uma grande variedade de produtos que podem ser utilizados durante o tratamento de feridas, contribuindo para a limpeza da lesão, reduzindo microrganismos, controlando o exsudato, atuando como desbridantes e estimulando a produção do tecido de granulação. Dessa forma, os curativos podem ser divididos em passivos, com princípios ativos, inteligentes e biológicos (SMANIOTTO *et al.*, 2010; FAN *et al.*, 2011).

Em relação aos curativos passivos são aqueles que controlam a umidade através da oclusão da lesão, estimulando a produção de fatores de crescimento, proliferação de fibroblastos e células endoteliais, originando o tecido de granulação. São exemplos de curativos passivos o hidrogel, hidrocolóide, alginato de cálcio, gaze de rayon e filme transparente. Os curativos com princípios ativos são aqueles que vão apresentar ação local, preparando o leito da lesão através do desbridamento e controle dos microrganismos. Nessa categoria, destacam-se as coberturas a base de papaína e colagenase (SMANIOTTO *et al.*, 2010; FAN *et al.*, 2011).

Já os curativos inteligentes são capazes de modificar o ambiente bioquímico da ferida através da ativação das citocinas e fatores de crescimento, podendo ser elencado os curativos com carvão ativado, espuma e placa de prata. Os curativos biológicos podem substituir por um período a pele humana, através de tecidos alógenos ou heterógenos que contenham matrizes de colágenos ou celulose (SMANIOTTO *et al.*, 2010; FAN *et al.*, 2011).

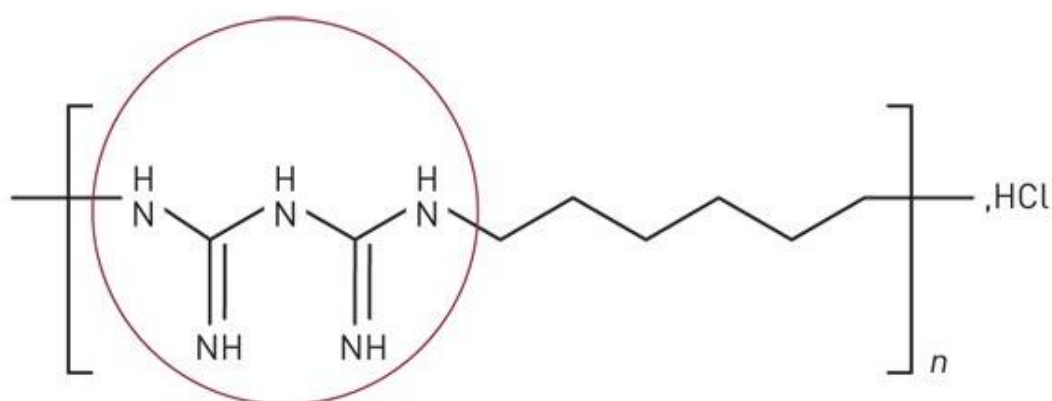
Os curativos bioativos apresentam em suas formulações substâncias biodegradáveis, biocompatíveis, antioxidantes e absorventes de fluidos que são essenciais no processo de cicatrização de ferida. A incorporação de nanopartículas em curativos possibilita o desenvolvimento de propriedades específicas que auxiliam no processo de reparo tecidual. Alguns curativos com essas propriedades são utilizados na prática clínica, como os filmes semipermeáveis, espumas semipermeáveis, hidrogéis, hidrocolóide, curativos com alginato, coberturas de camadas de contato não aderentes e de multicamadas (STOICA; CHIRCOV; GRUMEZESCU, 2020).

O tratamento de infecção e de biofilmes em feridas complexas é um desafio diário para os profissionais. Sendo assim, os antissépticos e curativos antimicrobianos vêm se destacando como um novo recurso terapêutico promissor na prevenção e tratamento de infecções locais das lesões. Desse forma, existem diversos antissépticos no mercado com agentes ativos e formulações específicas como a prata, PHMB, octenidina, iodopovidona (PVP-I) e clorexidina que foram testados quanto a sua efetividade, citotoxicidade e aplicação clínica, porém ainda não existe um consenso universal quanto à utilização de antissépticos no tratamento de feridas (WU *et al.*, 2015; NORMAN *et al.*, 2016; REMBE *et al.*, 2018).

2.5 Polihexametileno biguanida (PHMB)

O PHMB é considerado o antisséptico mais apropriado para as feridas, devido a sua compatibilidade com os tecidos cutâneos, atividade antimicrobiana de amplo espectro, baixa citotoxicidade e resistência antimicrobiana. Essa substância desempenha uma ação seletiva nos fosfolípidios ácidos presente nas membranas dos microrganismos e no DNA bacteriano causando a inibição da divisão celular (TAN; MORDIFFI; LANG, 2016; WORSLEY *et al.*, 2019). Observa-se a estrutura molecular do PHMB na figura 5.

Figura 5 - Estrutura molecular do polihexametileno biguanida (PHMB).



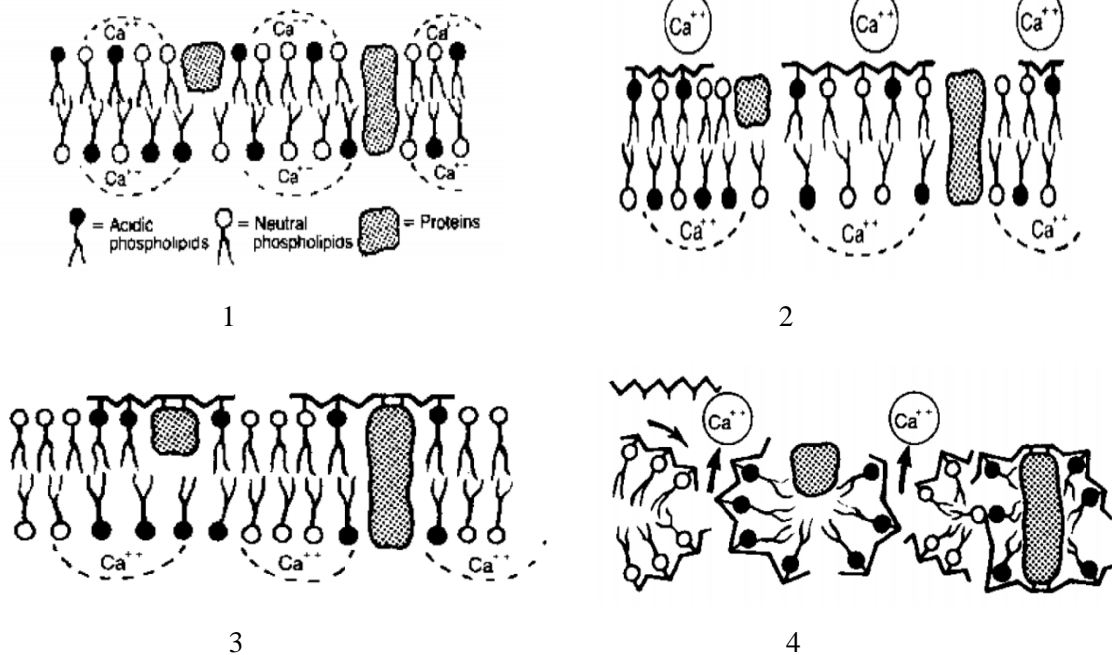
Fonte: Fjeld; Lingaas, 2016.

Nesse contexto, o PHMB apresenta uma estrutura química com características de um polímero catiônico, de base forte que interage com ácidos e moléculas de cargas negativas. Além disso, desempenha efeito surfactante devido a sua conformação anfifílica, onde apresenta regiões hidrofílicas e hidrofóbicas que se agrupa de forma específica no meio aquoso (HADAWAY, 2010; PAULA; NETO; MATTOSO, 2011).

A região hidrofóbica apresenta afinidade com as moléculas de hexametileno, sendo deslocada para o centro da esfera, já o segmento hidrofílico formado por protonados de biguanidas se direcionam para parte externa da esfera, resultando em uma estrutura similar de uma micela. Essa disposição da estrutura química do PHMB favorece sua capacidade de absorção (Figura 6) (HADAWAY, 2010; PAULA; NETO; MATTOSO, 2011).

Figura 6 - Mecanismo de ação do PHMB.

(Polyhexanide is represented by )



Legenda: 1. Mecanismo de ação do PHMB; 2. Modelo de mosaico fluido estabilizado por íons de cálcio (Ca) e mistura de fosfolípidos; 3. PHMB sobre a superfície de cátions, ligada aos fosfolípidos, causa mudança na estrutura; 4. PHMB induz a separação da camada de fosfolípidos, efeito concentrado na área da proteína integral, causa aumento da permeabilidade da membrana, fluxo de potássio (K^+) e perda da função da membrana.

Fonte: Adaptado de Santos; Fernandes, 2010.

Desta forma, o PHMB pode ser efetivo contra diversos microrganismos como fungos, bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Além disso, desempenha uma ampla aplicabilidade no mercado, como bacteriostático em processos industriais e no tratamento de água, desinfecção de alimentos e equipamentos hospitalares, conservante de cosméticos, amaciadores de tecidos, soluções de lentes de contato, produtos para lavagem das mãos e no tratamento de feridas cutâneas (LIU *et al.*, 2012; MASHAT, 2016).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Identificar as evidências científicas publicadas sobre atividade antimicrobiana, citotóxica, antibiofilme e de cicatrização do PHMB em feridas complexas.

3.2 Objetivos específicos

- Investigar atividade antimicrobiana do PHMB frente a cepas padrão e clínicas comumente associadas à microbiota de feridas complexas;
- Analisar atividade citotóxica do PHMB frente as linhagens de células humanas;
- Avaliar a capacidade do PHMB na redução e/ou eliminação de biofilmes;
- Verificar ação cicatrizante do PHMB nas feridas complexas.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma Revisão Integrativa (RI), na qual permite investigar, avaliar e sintetizar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre um determinado tema ou questão de pesquisa, permitindo a sua incorporação na prática clínica (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

4.2 Práticas baseadas em evidências e revisão integrativa

A RI é um dos métodos de pesquisa aplicado na Prática Baseada em Evidência (PBE), que busca incentivar a inserção de resultados de pesquisas durante assistência à saúde, visando a implementação das melhores evidências na prática clínica. Nesse contexto, a PBE tem como ênfase a solução de problemas baseado nas melhores e recentes evidências científicas, na experiência clínica do profissional e nos valores e anseios do paciente durante a prestação do cuidado. Essa abordagem tem por intuito a definição de um problema, a busca e análise crítica dos estudos científicos disponíveis, a incorporação das evidências na prática e a avaliação dos resultados alcançados (Quadro 3) (GALVÃO; SILVEIRA; MENDES, 2008).

Quadro 3 - Etapas da prática baseada em evidências.

1. Identificação de um problema clínico
2. Formulação de uma questão clínica relevante e específica
3. Busca das evidências científicas
4. Avaliação das evidências científicas
5. Avaliação da aplicabilidade clínica das evidências
6. Implementação da evidência no cuidado ao paciente
7. Avaliação dos resultados da mudança

Fonte: Santos; Pimenta; Nobre, 2007.

Desse modo, a RI tem sido vista como um instrumento fundamental na área da saúde, uma vez que esse método realiza a síntese de múltiplos estudos primários sobre uma temática específica, detecta lacunas nas pesquisas, propõem novos estudos e concebe a melhor evidência para tomada de decisão. Sendo assim, possibilita que os profissionais de saúde tenha acesso imediato aos resultados de pesquisas, contribuindo assim na conduta e no desenvolvimento do

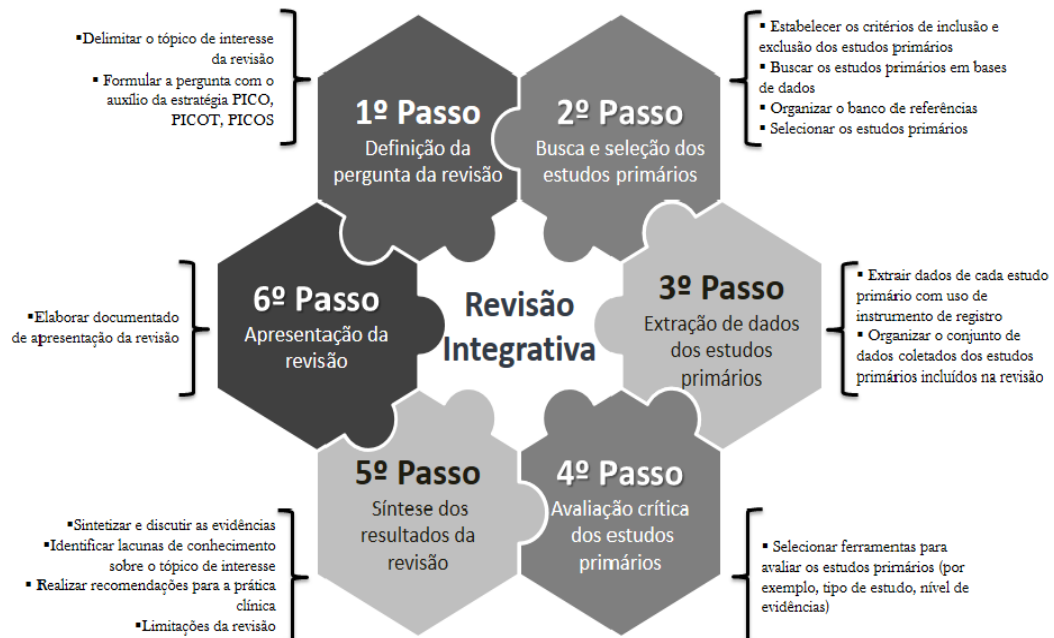
raciocínio crítico (GALVÃO; SILVEIRA; MENDES, 2008; SOUZA *et al.*, 2017; MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2019).

A abordagem desse método permite a inclusão de diversos estudos seja experimentais, não experimentais, teóricos ou empíricos. A associação de diferentes tipos de estudos, com abordagens metodológicas variadas torna-se complexo e desafiador, o desenvolvimento da RI. Sendo necessário uma abordagem metodológica sistemática e rigorosa, principalmente na fase da análise dos dados para que possa ser reduzido o risco de erros e viés. (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010; SOUZA *et al.*, 2017).

4.3 Método de revisão integrativa

O desenvolvimento desse estudo se deu por meio das seis etapas da RI: 1. Elaboração da questão norteadora; 2. Busca e seleção dos estudos primários; 3. Extração de dados dos estudos; 4. Análise crítica dos estudos incluídos; 5. Síntese dos resultados do estudo e 6. Apresentação da revisão integrativa (Figura 7) (GALVÃO; SILVEIRA; MENDES, 2008; MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2019).

Figura 7 - Fases da revisão integrativa.



Fonte: Mendes; Silveira; Galvão, 2008; Whittemore *et al.*, 2014; Mendes; Silveira; Galvão, 2019.

4.3.1 Identificação do tema

A primeira etapa da RI consiste na definição do problema, elaboração da hipótese ou questão de pesquisa, na qual norteará o desenvolvimento de uma revisão bem estruturada e embasada no conhecimento teórico. O tema central deve ser definida de forma clara e objetiva, possibilitando uma avaliação integral, conclusões entendíveis e aplicáveis (GALVÃO; SILVEIRA; MENDES, 2008; SOUZA *et al.*, 2017).

A construção da questão de pesquisa dessa revisão foi desenvolvida por meio da estratégia PICo, que é definida pelos acrônimos a População/Paciente/Problema (Population/Patient/Problem); Fenômeno de Interesse (Interest); Contexto (Context). Esses elementos são utilizados para a construção de perguntas de pesquisas de estudos qualitativos (JBI; 2014; CARDOSO *et al.*, 2019; ARAÚJO, 2020). No quadro 4, verifica-se a estratégia PICo elaborada para essa RI.

Quadro 4 - Descrição da estratégia PICo.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	População, ou Paciente ou Problema	Feridas complexas: Lesão aguda, lesão por pressão, úlceras venosas, úlceras arteriais, úlceras mistas e pé diabético.
I	Fenômeno de Interesse	Ação antimicrobiana, citotóxica, antibiofilme e de cicatrização do PHMB.
Co	Contexto	Tratamento de feridas complexas.

Fonte: autor, 2021.

Através da estratégia PICo, foi construída a seguinte questão de pesquisa: “Existem evidências disponíveis na literatura sobre ação antimicrobiana, citotóxica, antibiofilme e de cicatrização do PHMB no tratamento de feridas complexas?”

4.3.2 Amostragem na literatura

Nessa fase da RI foram elegidos os descritores usados, as bases de dados consultadas, as estratégias de busca, os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de amostragem devem ser realizados de forma criteriosa e transparente, garantindo a representatividade da amostra, indicando assim confiabilidade e fidedignidade nos resultados do estudo (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010; SOUSA *et al.*, 2017).

4.2.2.1 Descritores controlados

Os descritores utilizados neste estudo foram selecionados por meio do Descritores em Ciências da Saúde (DeSC), Medical Subject Headings (MeSH) e Embase Subject Headings (EMTREE). Os vocábulos incluídos nas buscas nas bases de dados foram: Cicatrização (Cicatrização, Cicatrización de Heridas, Wound Healing); Infecção de feridas (Infecção de feridas, Infección de Heridas, Wound Infection); Biofilmes (Biofilmes, Biopelículas, Biofilms); e Polihexametileno Biguanida (Polyhexamethylene biguanide, polihexanide, polymeric biguanide polihexanide) (Quadro 5).

Quadro 5 - Caracterização dos descritores controlados.

Descritores controlados Português/Espanhol/Inglês	Definição em Português
Cicatrização, Cicatrización de Heridas, Wound Healing	Restauração da integridade a tecido traumatizado.
Infecção dos ferimentos/ Infección de Heridas/ Wound Infection	Invasão de uma cicatriz por microrganismos patogênicos.
Biofilmes/ Biopelículas/ Biofilm	Incrustações, formadas por microrganismos (bactérias, algas, fungos, plâncton ou protozoários) mergulhados em matriz extracelular de substância polimérica secretada pelos microrganismos. Ocorrem em superfícies como dentes (depósitos dentários), objetos inanimados e corpos d'água. Biofilmes são preveníveis por meio do tratamento das superfícies com dentifrícios, desinfetantes, anti-infecciosos e agentes anti-incrustantes.
Polyhexamethylene biguanide, polihexanide, polymeric biguanide polihexanide.	Agente antisséptico

Fonte: autor, 2021.

4.3.2.2 Buscas na literatura

As buscas foram realizadas em oito bases de dados e em duas bibliotecas eletrônicas de acesso aberto, descritas respectivamente: Bases de Dados de Enfermagem (BDENF),

Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Embase, Scifinder, Scopus, Web of Science, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Scince Direct. As buscas foram efetuadas no período de setembro a outubro de 2020.

Para as estratégias de buscas foram utilizados os descritores controlados associados com os operadores booleanos “AND” (combinação restritiva) e “OR” (combinação aditiva). Os operadores booleanos são utilizados entre os descritores com intuito de informar os sistemas de pesquisas as combinações dos termos de pesquisa e responder aos objetivos do estudo (SOUSA *et al.*, 2017). No quadro 6 encontra-se descrita as estratégias de buscas utilizadas nesse estudo.

Quadro 6 - Estratégias de buscas.

Bases de dados	Estratégias de Buscas
BDENF	<i>“polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound infection” / “polyhexamethylene biguanide” AND biofilms / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” AND biofilms / polihexanide AND “wound healing” AND biofilms</i>
CINAHL	<i>“polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound infection” / “polyhexamethylene biguanide” AND biofilms / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” AND biofilms / polihexanide AND “wound healing” AND biofilms / “polymeric biguanide polihexanide” AND “wound healing” AND biofilms</i>
LILACS	<i>“polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” / "polihexametileno biguanida" AND "cicatrização de feridas" / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound infection” / “polyhexamethylene biguanide” AND biofilms / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” AND biofilms / (“polyhexamethylene biguanide” OR polihexanide OR “polymeric biguanide polihexanide” AND “wound healing” AND biofilms)</i>
MEDLINE	<i>“polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound infection” / “polyhexamethylene biguanide” AND biofilms / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” AND biofilms / (“polyhexamethylene biguanide” OR polihexanide OR “polymeric biguanide polihexanide” AND “wound healing” AND biofilms)</i>
Embase	<i>“polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound infection” / “polyhexamethylene biguanide” AND biofilms / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” AND biofilms / (“polyhexamethylene biguanide” OR polihexanide OR “polymeric biguanide polihexanide” AND “wound healing” AND biofilms)</i>

(continua)

Quadro 6 - Estratégias de buscas.

Bases de dados	Estratégias de Buscas
Scifinder	<i>“polyhexamethylene biguanide wound healing” / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound infection” / “polyhexamethylene biguanide biofilms”</i>
Scopus	<i>“polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound infection” / “polyhexamethylene biguanide” AND biofilms / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” AND biofilms / (“polyhexamethylene biguanide” OR polihexanide OR “polymeric biguanide polihexanide” AND “wound healing” AND biofilms)</i>
Web of Scince	<i>“polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound infection” / “polyhexamethylene biguanide” AND biofilms / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” AND biofilms / Polihexanide AND “wound healing” AND biofilms</i>
SciELO	<i>“polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound infection” / “polyhexamethylene biguanide” AND biofilms / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” AND biofilms / (“polyhexamethylene biguanide” OR polihexanide OR “polymeric biguanide polihexanide” AND “wound healing” AND biofilms)</i>
Scince Direct	<i>“polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound infection” / “polyhexamethylene biguanide” AND biofilms / “polyhexamethylene biguanide” AND “wound healing” AND biofilms / (“polyhexamethylene biguanide” OR polihexanide AND “wound healing” AND biofilms)</i>

Fonte: autor, 2021.

(conclusão)

4.3.2.4 Critérios de Inclusão

- Artigos publicados na íntegra sobre o uso do PHMB no tratamento de feridas complexas;
- Artigos publicados em inglês, espanhol e português;
- Artigos publicados de 2013 a 2020;
- Estudos de abordagem quantitativa;
- Estudos de modalidade aplicada, de campo e experimental.

4.3.2.5 Critérios de Exclusão

- Artigos publicados sobre o uso do PHMB associada a outras substâncias químicas;
- Artigos científicos duplicados.

4.3.3 Definição das informações a serem extraídas e categorização dos estudos

Nessa fase é definida as informações que serão extraídas dos estudos selecionados, sendo recomendado a utilização de um instrumento que reúna e sintetize as informações. Dessa forma, é construído um banco de dados de fácil acesso e manuseio com as principais informações dos estudos: a amostra do estudo, os objetivos, a metodologia utilizada, resultados e principais conclusões (GALVÃO; SILVEIRA; MENDES, 2008; SOUZA *et al.*, 2017).

Durante a coleta de dados dessa revisão adaptou-se o instrumento validado de Ursi (2005), para extração dos dados dos estudos selecionados, nele consta: identificação (título do artigo, periódico, autores, local, ano de publicação), características metodológicas (tipo de estudo, objetivo, amostra, tratamento dos dados, intervenções, resultados, análise, conclusões, implicações e nível de evidência), avaliação do rigor metodológico (limitações ou viés).

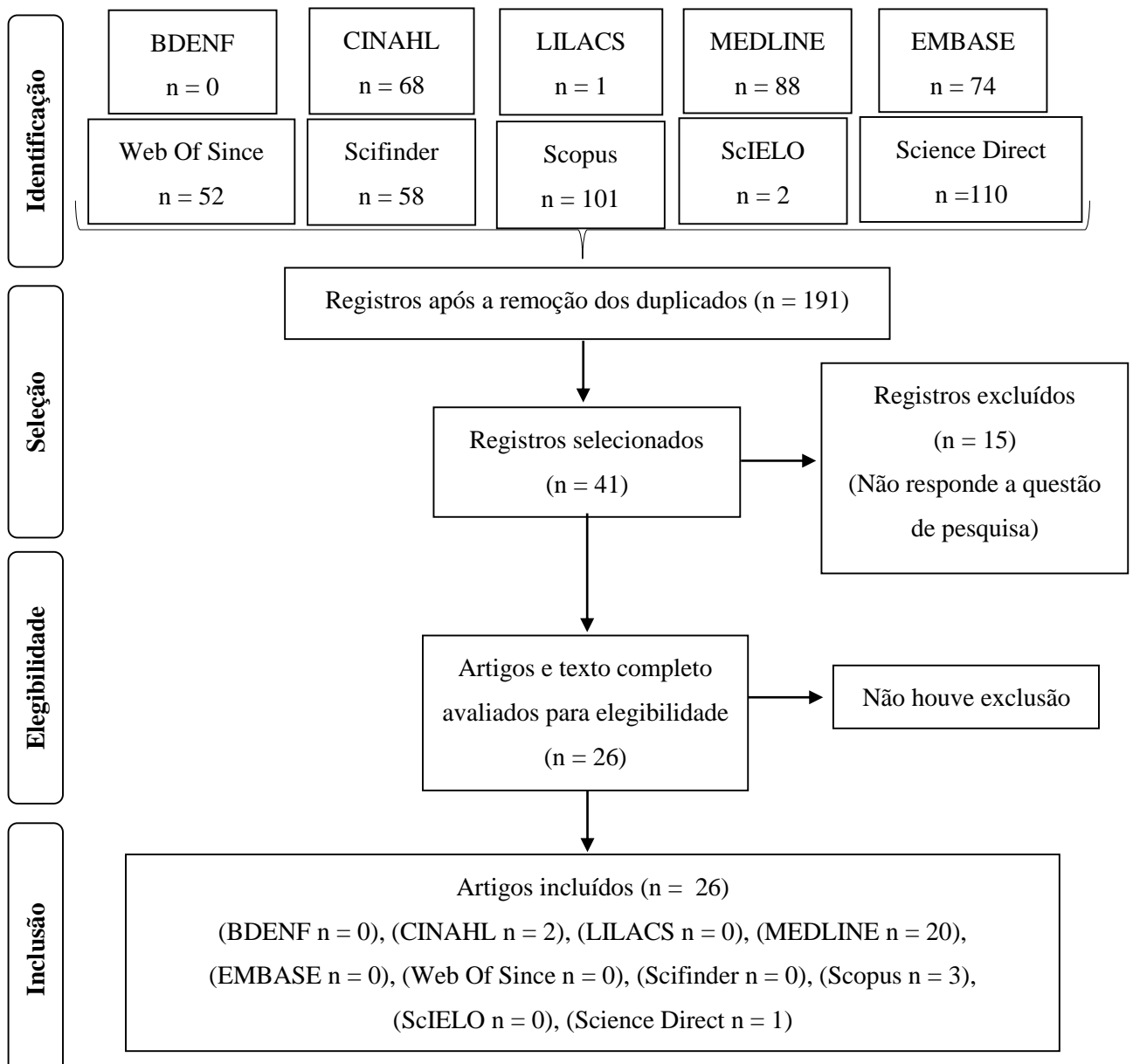
4.3.3.1 Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados

Após a busca nas bases de dados e nas bibliotecas eletrônicas, foram identificados 554 artigos, desde foram retirados os artigos duplicados e a amostra inicial foi de 191 estudos.

Através da leitura dos títulos, resumos e palavras-chaves, foram selecionados 41 artigos que demonstravam similaridade com a temática do estudo, desses foram excluídos 15 por não responder à questão de pesquisa. A amostra final desse estudo foi de 26 artigos.

A figura 8 descreve as etapas de identificação, seleção e inclusão dos estudos selecionados para essa revisão, por meio do fluxograma de metodologia PRISMA.

Figura 8 - Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos estudos baseado na metodologia PRISMA.



Fonte: Adaptado do Moher *et al.*, 2009.

4.3.4 Avaliação dos estudos incluídos

Essa etapa compreende-se pela análise detalhadas dos estudos incluídos na revisão, sendo realizada de modo crítico, buscando explicações dos resultados distintos e conflitantes dos diferentes estudos. O conhecimento clínico do revisor é fundamental para avaliação crítica dessas pesquisas e na tomada de decisão para implementação desses resultados na assistência à saúde (GALVÃO; SILVEIRA; MENDES, 2008).

Os artigos selecionados foram avaliados quanto aos critérios de autenticidade, qualidade metodológica, relevâncias das informações e representatividade. Assim, algumas questões podem nortear essa análise crítica como: Qual é a questão de pesquisa? Por que esta questão? Para que a questão é importante? Como eram as questões de pesquisas já realizadas? A metodologia do estudo está adequada? Os sujeitos selecionados para o estudo estão corretos? O que a questão de pesquisa responde? A resposta está correta? Quais pesquisas futuras serão necessárias? (GALVÃO; SILVEIRA; MENDES, 2008; POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009; SOUZA *et al.*, 2017).

Após a leitura na íntegra dos artigos científicos incluídos no estudo foi produzido um quadro síntese fundamentado pelo instrumento de Ursi (2005) adotado nessa revisão. Esse quadro contém as seguintes informações detalhadas de cada artigo: títulos, autores, periódicos, ano de publicação, país do estudo, objetivo, metodologia, nível de evidência, resultados, limitações dos estudos e conclusões (Apêndice A).

Quanto ao nível de evidência utilizou-se o Sistema Grade (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), esse sistema busca de forma universal, transparente e sensível avaliar a qualidade da evidência e a sua força de recomendações, por meio de um sistema de classificação que se divide em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo (Quadro 7) (BRASIL, 2014).

Quadro 7 - Classificação dos níveis de evidências pelo sistema GRADE.

Nível	Definição	Implicações	Fonte de informação
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	- Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	- Ensaios clínicos com limitações leves**. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.	- Ensaios clínicos com limitações moderadas**. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso controle.
Muito Baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaios clínicos com limitações graves**. - Estudos observacionais comparativos presença de limitações**. - Estudos observacionais não comparados***. - Opinião de especialistas.

Legenda: *Estudos de coorte sem limitações metodológicas, com achados consistentes apresentando tamanho de efeito grande e/ou gradiente dose resposta. **Limitações: vieses no delineamento do estudo, inconsistência nos resultados, desfechos substitutos ou validade externa comprometida. ***Séries e relatos de casos.

Fonte: Brasil (2014) adaptado de GRADE working group (<https://www.gradeworkinggroup.org/>).

4.3.5 Interpretação dos resultados

Essa etapa consiste na interpretação dos resultados e a comparação com o referencial teórico, evidenciando as conclusões e implicações dos resultados. Além disso, é possível verificar lacunas nos estudos e eleger prioridade para futuras pesquisas. É importante que o revisor deixe claro suas conclusões, inferências e possíveis viés do estudo, garantido assim a validade da RI (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010; SOUZA *et al.*, 2017).

4.3.6 Apresentação da revisão/síntese do conhecimento

A apresentação da RI deve conter a descrição de todas as fases desempenhadas pelo revisor e os resultados achados dos artigos selecionados para o estudo. Nesse sentido, deve permitir que o leitor seja capaz de avaliar criticamente os resultados encontrados (GALVÃO; SILVEIRA; MENDES, 2008; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização dos estudos primários

A amostra dessa RI foi composta por 26 estudos primários, dividindo-se em 17 (65,4%) de estudos experimentais, quatro (15,4%) ensaios clínicos randomizados, três (11,5%) estudos de coorte e dois (7,7%) estudos de casos. Esses foram avaliados quanto ao nível de evidência verificou-se que 22 (84,6%) tinha uma força de recomendação muito baixo, dois (7,7%) baixo e dois (7,7) moderado.

Os estudos incluídos foram publicados em 19 periódicos internacionais de língua inglesa, entre os anos de 2013 a 2020. A maioria dos artigos estavam compreendidos nos últimos quatro anos, dentre esses, sete (26,9%) publicados em 2018, seis (23%) 2017, quatro (15,4%) 2020 e três (11,5%) 2019. Os demais estudos, seis (23,2%) foram publicados no período de 2013 a 2016.

As pesquisas foram realizadas em quatro continentes, sendo 17 (65,4%) provenientes da Europa, quatro (15,5%) da América, três (11,5%) Ásia e dois (7,7%) Oceania. Desses, mais da metade da produção científica mundial foram desenvolvidos nos seguintes países: Reino Unido (7 / 26,9%), Alemanha (4 / 15,4), Estados Unidos (3 / 11,5%) e Suíça (3 / 11,5%), correspondendo a 65,3% dos estudos selecionados.

As limitações mais frequentes nesses estudos foram amostra com número de participantes incipientes, ausência de grupo controle e análise estatística, pesquisas em único centro, avaliação de uma ou duas espécies bacterianas e testes laboratoriais *in vitro* (Quadro 8).

Quadro 8 - Caracterização dos estudos primários, segundo autores, ano, periódico, país do estudo, título, objetivo, desenho de pesquisa, nível de evidência e limitações dos estudos.

Autores/Ano/ Periódico/ País do estudo	Título	Objetivo	Desenho de Pesquisa	Nível de Evidência	Limitações
Paydar <i>et al.</i> , 2017/Adv Wound Care/ Irã	A Comparison of the Effects of Topical Prolavacid Solution (a Polyhexamethylene Biguanide-Based Wound Cleanser) and Medihoney Ointment in a Rat Model of Cutaneous Wound	Examinar o efeito cicatrizante de uma solução de PHMB e pomada grau médico.	Estudo experimental <i>in vivo</i>	Muito baixo	Ausência de grupo controle e seres humanos; Biópsia não padronizada; Mensuração da ferida após biópsia; Produto de diferente forma farmacêutica; Ferida não colonizada ou infectada.
Sams-Dodd; Sams-Dodd, 2020/Wounds/R eino Unido	Micropore Particle Technology Promotes Wound Healing, Whereas Polyhexamethylene Biguanide Causes Tissue Degeneration: A Case Report	Relatar efeitos do uso do PHMB no tratamento de feridas.	Estudo de caso	Muito baixo	Ausência de grupo controle e estatística; Amostra pequena.
Assadian <i>et al.</i> , 2018/J Wound Care/Suíça	Use of wet-to-moist cleansing with different irrigation solutions to reduce bacterial bioburden in chronic wounds	Avaliar o efeito antibacteriano de soluções de irrigação.	Estudo coorte prospectivo	Muito baixo	Solução com maior ação não é adequada na limpeza de ferida; Não avalia cicatrização ou prevenção de infecção; Técnica por esfregaço bacteriano.

(continua)

Quadro 8 - Caracterização dos estudos primários, segundo autores, ano, periódico, país do estudo, título, objetivo, desenho de pesquisa, nível de evidência e limitações dos estudos.

Autores/Ano/ Periódico/ País do estudo	Título	Objetivo	Desenho de Pesquisa	Nível de Evidência	Limitações
Ceviker <i>et al.</i> , 2015/ J Wound Care / Turquia	Reducing the pathogen burden and promoting healing with polyhexanide in non-healing wounds: a prospective study	Demonstrar a eficácia do PHMB em comparação ao Ringer lactato na carga bacteriana.	Estudo coorte prospectivo	Muito baixo	Amostra pequena e restrita a pacientes de cirurgia cardíaca; Ausência de grupo controle.
Salamone <i>et al.</i> , 2020/ Wounds/ EUA	Synergistic Effect and Antibiofilm Activity of a Skin and Wound Cleanser	Testar limpador de feridas em biofilmes.	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Muito baixo	Avaliou apenas duas espécies bacterianas; Teste com biofilmes apenas <i>in vitro</i> .
Worsley <i>et al.</i> , 2019/Polymers/ Reino Unido	Polyhexamethylene Biguanide:Polyurethane Blend Nanofibrous Membranes for Wound Infection Control	Produzir um curativo com liberação de PHMB.	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Muito baixo	Avaliou apenas uma espécie de bacteriana; Teste apenas <i>in vitro</i> .
Johani <i>et al.</i> , 2018 /J Antimicrob Chemother/ Austrália	Evaluation of short exposure times of antimicrobial wound solutions against microbial biofilms: from in vitro to in vivo	Testar soluções tópicas para feridas contra biofilmes.	Estudo experimental <i>in vitro, ex vivo e in vivo</i>	Muito baixo	Biofilme de uma única espécie bacteriana e não considera modelo clínico; Teste de qPCR não diferencia bactérias vivas ou mortas.

(continua)

Quadro 8 - Caracterização dos estudos primários, segundo autores, ano, periódico, país do estudo, título, objetivo, desenho de pesquisa, nível de evidência e limitações dos estudos.

Autores/Ano/ Periódico/ País do estudo	Título	Objetivo	Desenho de Pesquisa	Nível de Evidência	Limitações
Oates <i>et al.</i> , 2018/Biofouling /Reino Unido	Modelling antiseptics using defined populations of facultative and anaerobic wound pathogens grown in a basally perfused biofilm model	Avaliar efeitos de antimicrobianos tópicos em biofilmes.	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Muito baixo	Modelo de biofilme <i>in vitro</i> .
Rembe <i>et al.</i> , 2018 /Wound Repair Regen/ Alemanha	Influence of human acute wound fluid on the antibacterial efficacy of different antiseptic polyurethane foam dressings: An <i>in vitro</i> analysis	Investigar o desempenho de curativos de antissépticos.	Estudo experimental <i>in vitro</i> .	Muito baixo	Testes apenas <i>in vitro</i> .
Phillips <i>et al.</i> , 2013/Int Wound J/EUA	Antimicrobial dressing efficacy against mature <i>Pseudomonas aeruginosa</i> biofilm on porcine skin explants	Analisar a capacidade de agentes antimicrobianos reduzir biofilmes.	Estudo experimental <i>ex vivo</i> e <i>in vivo</i>	Muito baixo	Ausência de um sistema imunológico hospedeiro; Alta carga de biofilme bacteriano de uma única espécie bacteriana.
Saleh <i>et al.</i> , 2016/J Am Acad Dermatol/ Suécia	Can dressings soaked with polyhexanide reduce bacterial loads in full-thickness skin grafting? A randomized controlled trial	Avaliar a eficácia do PHMB na redução de cargas bacterianas.	Ensaio clínico randomizado	Baixo	Amostra pequena; Estudo de centro único; Avaliação subjetiva de único pesquisador (diagnóstico de ISC).

(continua)

Quadro 8 - Caracterização dos estudos primários, segundo autores, ano, periódico, país do estudo, título, objetivo, desenho de pesquisa, nível de evidência e limitações dos estudos.

Autores/Ano/ Periódico/ País do estudo	Título	Objetivo	Desenho de Pesquisa	Nível de Evidência	Limitações
Payne <i>et al.</i> , 2018/J Hosp Infect/Suíça	Randomized controlled clinical trial on the antiseptic efficacy of polyhexanide 0.04% on acute traumatic wounds	Avaliar a eficácia do PHMB 0,04% em feridas traumáticas.	Ensaio clínico randomizado	Baixo	Amostra pequena; Estudo de centro único; Tempo de avaliação limitado; Carga bacteriana como desfecho primário em vez de infecção; Feridas não contaminadas ou com contaminação de baixo nível.
Borges <i>et al.</i> , 2018/J Wound Ostomy Continence Nurs/Brasil	Effect of Polyhexamethylene Biguanide Solution on Bacterial Load and Biofilm in Venous Leg Ulcers: A Randomized Controlled Trial	Investigar o efeito da solução de PHMB na carga bacteriana e em biofilmes	Ensaio clínico randomizado	Moderado	Amostra pequena e grupos desiguais; Participantes não foram acompanhados até o final da cicatrização da ferida.
Tahir <i>et al.</i> , 2018/Materials/ Austrália	The Effect of Negative Pressure Wound Therapy with and without Instillation on Mature Biofilms In Vitro	Investigar o efeito da terapia de pressão negativa em biofilme.	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Muito baixo	Modelo de biofilme <i>in vitro</i> ; Biofilme com apenas duas espécies bacterianas.

(continua)

Quadro 8 - Caracterização dos estudos primários, segundo autores, ano, periódico, país do estudo, título, objetivo, desenho de pesquisa, nível de evidência e limitações dos estudos.

Autores/Ano/ Periódico/ País do estudo	Título	Objetivo	Desenho de Pesquisa	Nível de Evidência	Limitações
Chen; Salisbury; Percival, 2019/ Int Wound J/ Reino Unido	A comparative study on the cellular viability and debridement efficiency of antimicrobial-based wound dressings	Avaliar a citotoxicidade de géis de curativo antimicrobianos	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Muito baixo	Teste de citotoxicidade <i>in vitro</i> .
Machuca <i>et al.</i> , 2019/J Hosp Infect/Espanha	Comparative activity of a polyhexanide-betaine solution against biofilms produced by multidrug-resistant bacteria belonging to high-risk clones	Investigar o efeito do PHMB em comparação com 2% de clorexidina contra biofilmes.	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Muito baixo	Biofilmes monoespécies; Biofilmes <i>in vitro</i> , sem interferência do ambiente clínico.
Shoukat <i>et al.</i> , 2015/J Appl Microbiol/ Reino Unido	A systematic comparison of antimicrobial wound dressings using a planktonic cell and an immobilized cell model	Avaliar eficácia antimicrobiana de curativos antimicrobianos.	Ensaio experimental <i>in vitro</i>	Muito baixo	Testes apenas <i>in vitro</i> .
Forbes <i>et al.</i> , 2014/Antimicro b Agents Chemother/ Reino Unido	Transient and sustained bacterial adaptation following repeated sublethal exposure to microbicides and a novel human antimicrobial peptide	Avaliar a suscetibilidade de bactérias após a exposição aos microbicidas.	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Muito baixo	Testes apenas <i>in vitro</i> .

(continua)

Quadro 8 - Caracterização dos estudos primários, segundo autores, ano, periódico, país do estudo, título, objetivo, desenho de pesquisa, nível de evidência e limitações dos estudos.

Autores/Ano/ Periódico/ País do estudo	Título	Objetivo	Desenh/o de Pesquisa	Nível de Evidência	Limitações
Stoffel; Riedi; Romdhane, 2020/Wound Repair Regen/EUA	A multimodel regime for evaluating effectiveness of antimicrobial wound care products in microbial biofilms	Comparar os produtos com agentes antimicrobianos	Estudo experimental <i>in vitro</i> e <i>ex vivo</i>	Muito baixo	Biofilme cultivado em substrato artificial.
Wattanaploy <i>et al.</i> , 2017/ Int J Low Extrem Wounds/ Tailândia	Randomized Controlled Trial of Polyhexanide/Betaine Gel Versus Silver Sulfadiazine for Partial-Thickness Burn Treatment	Comparar a eficácia clínica do gel de PHMB e da sulfadiazina de prata.	Ensaio clínico randomizado	Moderado	Amostra pequena; Estudo de centro único.
Barrett, 2017/ British Journal of Nursing/ Reino Unido	Wound-bed preparation: a vital step in the healing process	Avaliar a segurança clínica e o desempenho da espuma de PHMB.	Estudo de caso	Muito baixo	Amostra pequena; Ausência de grupo controle e estatística; Não avalia infecção de feridas.

(continua)

Quadro 8 - Caracterização dos estudos primários, segundo autores, ano, periódico, país do estudo, título, objetivo, desenho de pesquisa, nível de evidência e limitações dos estudos.

Autores/Ano/ Periódico/ País do estudo	Título	Objetivo	Desenh/o de Pesquisa	Nível de Evidência	Limitações
Rembe <i>et al.</i> , 2016/ J Med Microbiol/ Alemanha	Comparing two polymeric biguanides: Chemical distinction, antiseptic efficacy and cytotoxicity of polyaminopropyl biguanide and polyhexamethylene biguanide	Comparar a eficácia química, antisséptica e citotoxicidade do PAPB e PHMB.	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Muito baixo	Testes apenas <i>in vitro</i> .
Schedler <i>et al.</i> , 2017/ BMC Infect Dis/ Alemanha	Proposed phase 2/ step 2 in-vitro test on basis of EN 14561 for standardised testing of the wound antiseptics PVP-iodine, chlorhexidine digluconate, polihexanide and octenidine dihydrochloride.	Testar antissépticos em uma simulação realista nas condições encontradas em feridas.	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Muito baixo	Não avalia tolerabilidade tecidual; Cepas testes possam ter reagido de forma diferente à secagem e a recuperação dos portas-discos considerasse apenas cepas viáveis.
Roth <i>et al.</i> , 2017/J Wound Care/Suíça	Effect of antiseptic irrigation on infection rates of traumatic soft tissue wounds: a longitudinal cohort study.	Avaliar o efeito preventivo de soluções de irrigação antes do tratamento cirúrgico.	Estudo de coorte retrospectivo	Muito baixo	Estudo de centro único; Estudo não respondeu a questão de pesquisa; Participantes não foram aleatoriamente atribuído para o tratamento; Variáveis do estudo não controlados; Concentrações das soluções utilizadas empiricamente.

(continua)

Quadro 8 - Caracterização dos estudos primários, segundo autores, ano, periódico, país do estudo, título, objetivo, desenho de pesquisa, nível de evidência e limitações dos estudos.

Autores/Ano/ Periódico/ País do estudo	Título	Objetivo	Desenh/o de Pesquisa	Nível de Evidência	Limitações
Lópes-Rojas <i>et al.</i> , 2017/ Enfermedades infecciosas y microbiología clínica/ Espanha	In vitro activity of a polyhexanide–betaine solution against high-risk clones of multidrug-resistant nosocomial pathogens	Determinar a atividade de uma solução de PHMB contra cepa padrão e clínica.	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Muito baixo	Ausência de estatística; Falta de simulação de condições clínicas.
Radischat <i>et al.</i> , 2020/ Int. Wound J /Alemanha	Influence of human wound exudate on the bactericidal efficacy of antiseptic agents in quantitative suspension tests on the basis of European Standards (DIN EN 13727)	Comparar a eficácia de diferentes antissépticos sob desafio com exsudato de ferida humana.	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Muito baixo	Não misturou diferentes cepas bacterianas.

Fonte: autor, 2021.

(conclusão)

5.2 Atividade antimicrobiana

Dentre os 26 estudos primários incluídos, 18 (69,2%) avaliaram atividade antimicrobiana do PHMB em diferentes formas farmacêuticas, sendo 11 (42,3%) na formulação de solução, três (11,5%) em gel, dois (7,7%) impregnado em espumas, um (3,8%) na constituição de hidrofibra e um (3,8%) em membranas. Foram identificadas 12 diferentes concentrações do PHMB nas produções científicas resgatadas, todas com atividade antimicrobiana em pelo menos um estudo. As concentrações mais investigadas foram de 0,1% (9 / 34,6%), 0,04% (4 / 15,4%) e 0,5% (3 / 11,5%) em soluções, géis e espumas.

Em relação à forma farmacêutica e as concentrações do PHMB, apresentaram eficácia antimicrobiana as soluções com 0,01% (1 / 3,8%), 0,04% (2 / 7,7%), 0,1% (3 / 11,5%), 0,5% (1 / 3,8%), 0,15% (1 / 3,8%), 20% (1 / 3,8%); gel 0,02% (1 / 3,8%), 0,04% (1 / 3,8%) e 0,1% (2 / 7,7%); espuma 0,1% (1 / 3,8%) e 0,5% (2 / 7,7%); hidrofibra 0,3% (1 / 3,8%); membranas 5% (1 / 3,8%), 15% (1 / 3,8%), 25% (1 / 3,8%) e 35% (1 / 3,8%). Apenas a solução de 0,02% (1 / 3,8%) não apresentou atividade antimicrobiana em nenhum dos estudos analisados (Quadro 9).

Quadro 9 - Síntese dos estudos primários segundo autores, ano e atividade antimicrobiana do PHMB.

Autores/Ano	Atividade antimicrobiana do PHMB
Paydar <i>et al.</i> , 2017	As feridas de ratos tratadas com a solução de PHMB 0,01% não desenvolveram sinais de infecção.
Sams-Dodd; Sams-Dodd, 2020	O gel de PHMB 0,1% causou aumento de bactérias produtoras de gases dentro dos ossos de paciente com osteomielite.
Assadian <i>et al.</i> , 2018	A solução de PHMB 0,1% por 20 minutos não demonstrou ação na redução bacteriana em feridas crônicas.
Ceviker <i>et al.</i> , 2015	A solução de PHMB 0,5% após 21 dias de tratamento foi efetiva no controle bacteriano.
Worsley <i>et al.</i> , 2019	As membranas nanofibrosas com 5, 15, 25 e 35% de PHMB possui atividade antimicrobiana para <i>S. aureus</i> .
Rembe <i>et al.</i> , 2018	A espuma de 0,1% e 0,5% PHMB demonstrou eficácia antimicrobiana para <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> e <i>P. aeruginosa</i> .
Saleh <i>et al.</i> , 2016	A solução de PHMB 0,1% causou aumento das taxas de ISC.

(continua)

Quadro 9 - Síntese dos estudos primários segundo autores, ano e atividade antimicrobiana do PHMB.

Autores/Ano	Atividade antimicrobiana do PHMB
Payne <i>et al.</i> , 2018	A solução de PHMB 0,04% por 60 minutos reduziu a carga bacteriana de feridas traumáticas.
Borges <i>et al.</i> , 2018	A solução de PHMB 0,1% reduziram as cargas bacterianas em úlceras venosas.
Machuca <i>et al.</i> , 2019	A solução de PHMB 0,1% mostrou atividade antimicrobiana para microrganismos Gram-negativas e Gram-positivas.
Shoukat <i>et al.</i> , 2015	A hidrofibra com PHMB 0,3% expressou atividade antimicrobiana em microrganismos plactônicos e imobilizados.
Forbes <i>et al.</i> , 2014	A solução de PHMB 20% apresentou atividade antimicrobiana que diminuiu após sucessivas exposições.
Wattanaploy <i>et al.</i> , 2017	O gel de PHMB 0,1% eliminou a colonização em queimaduras de 2º grau.
Rembe <i>et al.</i> , 2016	A espuma de PHMB 0,5% demonstrou eficácia antisséptica para <i>S.aureus</i> e <i>E. coli</i> após 4 e 72 horas; <i>P. aeruginosa</i> desempenhou atividade moderada após 2 horas e um recrescimento após 72 horas.
Schedler <i>et al.</i> , 2017	O gel de PHMB nas concentrações de 0,02% em 10h, 0,04% e 0,1% em 24h expressou eficácia antimicrobiana.
Roth <i>et al.</i> , 2017	A solução de PHMB 0,04% preveniu e reduziu a incidência de ISC.

(conclusão)

Legenda: PHMB: Polihexametileno biguanida; ISC: Infecção do sítio cirúrgico; MIC: Concentração inibitória mínima; MBC: Concentração bactericida mínima.

Fonte: autor, 2021.

5.3 Atividade citotóxica

Dos 26 artigos, apenas quatro (15,4%) referem-se avaliação da atividade citotóxica do PHMB, dois em formulações de géis (7,7%), um impregnado em membrana (3,8%) e uma solução (3,8%). Das concentrações analisadas, duas (7,7%) formulações expressaram efeitos citotóxicos, enquanto, duas (7,7%) demonstraram citotoxicidade variada conforme concentração do produto e ensaio *in vitro* elegido no estudo (Quadro 10).

Quadro 10 - Síntese dos artigos primários segundo autores, ano e atividade citotóxica do PHMB.

Autores/Ano	Atividade citotóxica do PHMB
Sams-Dodd; Sams-Dodd, 2020	O gel de PHMB 0,1% teve efeito citotóxico na cicatrização.
Worsley <i>et al.</i> , 2019	A membrana de PHMB 5% foi atóxica, já nas concentrações de 15%, 25% e 35% foram citotóxicas para HaCaTs.
Chen; Salisbury; Percival, 2019	O gel de PHMB 0,1% foi tóxico no ensaio de citotoxicidade direta e de inserção celular para L929 e HDFa, no ensaio de extração, atóxico para L929 e tóxico para HDFa. O gel de PHMB 0,5% foi atóxico para as linhagens L929 e HDFa no ensaio de extração e inserção celular, já no ensaio de citotoxicidade direta apresentou toxicidade celular.
Rembe <i>et al.</i> , 2016	A solução de PHMB 0,005% a 1,0% após 24 e 72 horas demonstrou uma alta citotoxicidade contra as linhagens L929 e HaCaTs.

Legenda: PHMB: Polihexametileno biguanida; HaCaTs: Queratinócitos humanos; L929: Fibroblastos murinos; HDFa: Fibroblastos dérmicos humanos.

Fonte: autor, 2021.

5.4 Atividade antibiofilme

Nove estudos (34,6%) relataram atividade antibiofilme do PHMB, presentes na composição de solução de limpeza 7 (26,9%) e gel de tratamento 2 (7,7%). As soluções com concentrações de 0,1% (4 / 15,4%) e 0,5% (1 / 3,8%) de PHMB foram eficazes na ação antibiofilme (Quadro 11).

Quadro 11 - Síntese dos estudos primários segundo autores, ano e atividade antibiofilme do PHMB.

Autores/Ano	Atividade antibiofilme do PHMB
Salamone <i>et al.</i> , 2020	A solução de PHMB reduziu biofilmes de <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i> .
Johani <i>et al.</i> , 2018	A solução de PHMB 0,1% eliminou completamente o biofilme de <i>P. aeruginosa</i> e não reduziu os biofilmes <i>S. aureus</i> .
Oates <i>et al.</i> , 2018	A solução de PHMB 0,5% eliminou biofilme de <i>S. pyogenes</i> e não erradicou os biofilmes de <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> MRSA e <i>B. fragilis</i> .
Phillips <i>et al.</i> , 2013	O gel de PHMB 0,1% não inibiu e nem causou a morte de biofilme <i>P. aeruginosa</i> .
Borges <i>et al.</i> , 2018	A solução de PHMB 0,1% diminuiu os biofilmes bacterianos.
Tahir <i>et al.</i> , 2018	A solução de PHMB 0,1% eliminou biofilmes de <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i> .
Machuca <i>et al.</i> , 2019	A solução de 0,1% de PHMB em 24 horas reduziu > 50% dos biofilmes bacterianos de alto risco e/ou resistente, em 48h reduziu entre 15% a 75% e em 7 dias \geq 65%.
Forbes <i>et al.</i> , 2014	A solução de PHMB 20% não diminuiu a formação de biofilmes.
Stoffel; Riedi; Romdhane, 2020	O gel de PHMB eliminou biofilmes bacterianos e fúngicos.

Legenda: PHMB: polihexametileno biguanida.

Fonte: autor, 2021.

5.5 Atividade cicatrizante

Oito artigos (30,8%) descrevem a ação cicatrizante do PHMB, destes 6 (23%) apresentam cicatrização favorável e 2 (7,7%) houve regressão no processo de cicatrização. Os produtos que manifestaram atividade cicatrizante foram: soluções 0,01% (1 / 3,8%), 0,04% (1 / 3,8%) e 0,5% (1 / 3,8%) e as membranas de 5% (1 / 3,8%), 15% (1 / 3,8%), 25% (1 / 3,8%) 35% (1 / 3,8%). No entanto, a formulação em gel 0,1% (1 / 3,8%) e 0,5% (1 / 3,8%) causou danos na cicatrização de feridas (Quadro 12).

Quadro 12 - Síntese dos estudos primários segundo autores, ano e atividade cicatrizante do PHMB.

Autores/Ano	Atividade cicatrizante do PHMB
Paydar <i>et al.</i> , 2017	A solução de PHMB 0,01% demonstrou ação nos fatores de cicatrização de feridas e redução no tamanho da ferida.
Sams-Dodd; Sams-Dodd, 2020	O gel de PHMB 0,1% regrediu a cicatrização de feridas.
Ceviker <i>et al.</i> , 2015	A solução de PHMB 0,5% reduziu tamanho da ferida, inflamação, tempo de cicatrização, PCR, leucócitos e propiciou o aumento de tecido de granulação e epitelização.
Worsley <i>et al.</i> , 2019	As membranas com 5, 15, 25 e 35% com PHMB desempenhou ação favorável na cicatrização de feridas.
Borges <i>et al.</i> , 2018	A solução de PHMB 0,04% reduziu tempo de cicatrização, área da lesão e necrose.
Chen; Salisbury; Percival, 2019	O gel de PHMB 0,5% degradou colágeno, elastina, fibrina e aumentou exsudato.
Wattanaploy <i>et al.</i> , 2017	O gel de PHMB 0,5% reduziu tempo de cicatrização e dor.
Barrett, 2017	A espuma de PHMB reduziu dor, infecção, exsudato, tamanho da ferida.

Legenda: PHMB: polihexametileno biguanida, polihexanida betaína, PCR: proteína C reativa.

Fonte: autor, 2021.

6 DISCUSSÃO

6.1 Atividade antimicrobiana

Os estudos primários resgatados nessa revisão, revelaram uma vasta produção científica, envolvendo a investigação da ação antimicrobiana do PHMB. Na maioria dos estudos, as formulações em solução, gel, espuma, hidrofibra e membranas se mostraram eficientes nas microbiotas de feridas.

O uso de antimicrobianos tópicos e solução de irrigação, tem sido visto como alternativa para prevenção e tratamento de feridas crônicas. Desse modo, os antissépticos utilizados clinicamente, como PVP-I, octenidina e PHMB se mostraram efetivos contra infecções de feridas ocasionadas por *S. aureus* (HIRSCH *et al.*, 2011).

As soluções de PHMB quando foram testadas em concentrações e tipos de estudos variados, perceberam-se uma similaridade nos resultados encontrados, como pode ser visto nos estudos experimentais *in vitro* de López-Rojas *et al.* (2017) e Machuca *et al.* (2019), que examinou a solução de limpeza na concentração de 0,1% em cepas padrão e clínicas de bactérias multirresistentes.

O estudo de López-Rojas *et al.* (2017) evidenciou a atividade bactericida completa após 1 minuto de tratamento para bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Todas as bactérias testadas tiveram inibição em (4 x MIC), exceto para *S. aureus* e *E. cloacae* onde ocorreu em (8 x MIC). Nas concentrações inferiores todas as cepas bacterianas recresceu após 24 horas de tratamento.

A eliminação completa desses microrganismos foram verificadas em concentrações variadas para cepa padrão: *Enterococcus faecium* (1 x MIC); *E. coli*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, e *Enterococcus faecalis* (4 x MIC); *S. aureus*, *K. pneumoniae*, e *Enterobacter cloacae* (8 x MIC). Enquanto, as cepas clínicas (4 x MIC), exceto *S. aureus* (8 x MIC) (LÓPES-ROJAS *et al.*, 2017).

De modo similar, a pesquisa de Machuca *et al.* (2019), revelou que a MIC e MBC da solução com 0,1% foi de (1-8 mg/L), expressando efeito antimicrobiano para Gram-positivas e Gram-negativas. Em 24 horas verificou uma ação antimicrobiana para as bactérias Gram-positivas; 48 horas para as espécies *K. pneumoniae*, *A. baumannii* e biofilmes Gram-positivos e em sete dias reduziu a viabilidade bacteriana de *K. pneumoniae*, *A. baumannii* e *S. aureus*.

Semelhante ao exposto anterior, quando testadas essa substância em uma concentração menor 0,01%, constatou-se que as feridas cutâneas dos ratos em tratamento não desenvolveram sinais visíveis de infecção (PAYDAR *et al.*, 2017).

Em dois estudos de coorte dos autores Ceviker, Canikoglu e Bagdatli (2015) e Roth *et al.* (2017), as soluções de PHMB 0,04% e 0,5% demonstraram uma redução significativa das taxas de infecção no leito da ferida.

Na pesquisa de Ceviker *et al.* (2015), as culturas de feridas foram negativas para (47,4%) dos pacientes após tratamento com a solução antimicrobiana testada de 0,5%. Esses autores detectaram que o PHMB é mais efetivo no controle da carga bacteriana, quando comparado com a solução de ringer lactato (RLS) devido à redução PCR.

Para Roth *et al.* (2017), que avaliou o efeito preventivo de PHMB 0,04% antes do tratamento cirúrgico, constatou que essa solução de limpeza apresentou menor incidência de ISC, quando comparada com outros antissépticos avaliados. Em vista disso, dentre os pacientes que desenvolveram ISC: 62 (1,7%) utilizou o PHMB 0,04%; 123 (4,8%) PVP-I 1%; 75 (11,7%) peróxido de hidrogênio 4% e 38 (5,9%) RLS.

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) identificados nessa revisão, apresentaram resultados semelhantes aos estudos anteriores, quando utilizado a solução de PHMB 0,04% e 0,1% em feridas traumáticas e úlceras venosas (PAYNE *et al.*, 2018; BORGES *et al.*, 2018).

A pesquisa desenvolvida por Payne *et al.* (2018), avaliou a eficácia da solução em 0,04% quando comparada ao RLS em 61 pacientes com feridas traumáticas. Durante o tratamento com o antisséptico, observou-se uma redução expressiva das bactérias presentes no leito da ferida. Sendo assim, 18/31 do grupo de PHMB apresentou < 50 mL de contagem de unidade formadoras de colônia (UFC).

Em um outro ECR, a solução de PHMB 0,1% e soro fisiológico (SF) 0,9%, reduziu de modo significativo a carga bacteriana em 44 pacientes com úlceras venosas (BORGES *et al.*, 2018). No entanto, o uso desse antimicrobiano em lesões traumáticas demonstrou uma diferença de 235% quando comparado com a SF 0,9% (HANSZMAN *et al.*, 2011).

Contudo, Saleh *et al.* (2016) detectou que na concentração de 0,1% não diminuiu a carga bacteriana, porém houve aumento das taxas de ISC. Desse modo, esse curativo não apresentou efeito antimicrobiano em pacientes no pós-operatório.

Da mesma forma, ocorreu em um tratamento utilizando esse antisséptico à 0,1% por 20 minutos em limpeza úmida de feridas crônicas. Os pesquisadores confirmaram que o PHMB no tempo analisado não reduziram as espécies bacterianas presente no leito da lesão (ASSADIAN *et al.*, 2018).

Radischat *et al.* (2020), identificou em seu estudo experimental com exsudatos de feridas crônicas, que as soluções de PHMB necessitam de tempos maiores de exposição entre 15 e 30 minutos. Assim, essa substância só atingiu eficácia bacteriana com sua maior concentração 0,15% no tempo de 15 minutos, enquanto em 0,02% e 0,04% não expressou efeito antimicrobiano em 30 minutos.

Todavia, Forbes *et al.* (2014) identificou que o tratamento com a solução à 20% após 10 passagens causou um aumento de ≥ 4 vezes da MIC e MBC para bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Dessa forma, esse estudo indica que após sucessivas exposição desse antisséptico, pode haver uma redução da atividade antimicrobiana.

A eficácia do efeito antimicrobiano do PHMB em outras composições, parece ser limitada, devido à escassez de publicações científicas que investiguem em outras formas farmacêuticas.

Nesse contexto, foram encontrados nessa revisão apenas três estudos que relatavam ação antimicrobiana do gel. Dentre esses, Schedler *et al.* (2017) e Wattanaploy *et al.* (2017) afirmam que os géis de 0,02%, 0,04% e 0,1% desenvolveram ação antimicrobiana.

Schedler *et al.* (2017), revelou que o PHMB 0,04% e 0,1% tem eficácia antimicrobiana contra *E. faecium*. Contudo, é necessária 10 horas de tratamento com 0,02% para demonstrar atividade contra *Staphylococcus epidermidis*. Nota-se que 0,1% em 30 minutos não foi capaz de reduzir as bactérias e 0,02% foi ineficaz em 24 horas para *E. faecium*. Enquanto, *C. albicans* exibiu melhor ação em 0,1% no tempo de 30 minutos e em 0,02% a 0,04% entre três e 10 horas.

No ECR de Wattanaploy *et al.* (2017), que comparou a eficácia da formulação em gel 0,04% e da sulfadiazina de prata, verificou que durante o tratamento de queimaduras de segundo grau, os participantes do estudo não desenvolveram infecção de ferida. Porém, seis participantes apresentaram colonização da lesão, que em semanas posteriores obtiveram resultado de cultura negativa.

Não obstante, o gel na concentração de 0,1% utilizado no tratamento de uma paciente com ferida de 6,5 cm de profundidade, ocasionou aumento de bactérias produtoras de gases dentro dos ossos (SAMS-DODD, J; SAMS-DODD, F, 2020).

Quando investigada ação de espumas de PHMB com ação antimicrobiana, essa revisão resgatou dois estudos com características distintas. No estudo experimental, Rembe *et al.* (2016), manifestou atividade bactericida variada conforme tempo. Podendo ser visto, que a espuma de PHMB 0,5% foi efetiva para *S. aureus* e *E. coli* após 4 e 72 horas de tratamento e exibiu atividade moderada para *P. aeruginosa* em 2 horas, com recrescimento após 72 horas.

Rembe *et al.* (2018) ao utilizar fluído de feridas para examinar a eficácia antimicrobiana de espumas para *E. coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Os autores detectaram que os curativos com PHMB 0,1% e 0,5% eliminou completamente as duas primeiras espécies citadas após 24 horas de tratamento. Entretanto, em 0,1% apenas reduziu o terceiro microrganismo em seis horas e após 24 horas.

Ademais, também foram incorporados estudos que referiam ação antimicrobiana do PHMB em hidrofibra e membrana. Segundo, Shoukat *et al.* (2015) a hidrofibra com 0,3% do antisséptico investigado nessa revisão, apontou uma redução mais significativa para *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *A. baumannii* nos modelos plactônicos. Todavia, o primeiro microrganismo citado erradicou totalmente no modelo imobilizado.

Em relação atividade antimicrobiana do PHMB impregnado em membranas de diferentes concentrações. Os autores Worsley *et al.* (2019), destacou que atividade antimicrobiana está diretamente proporcional a concentração avaliada. Desse modo, as membranas de 15% e 35% se mostram com excelente ação antimicrobiana, porém as de 5% após 24 horas expressou diminuição do seu efeito bacteriano.

Um curativo hidroativo impregnado com PHMB utilizado na prática clínica, evidenciou resultados variados quanto ao controle da carga bacteriana em 28 úlceras de pernas, na qual se mostrou inalterada em 70% dos pacientes no primeiro tempo analisado, reduziu em 65% e obteve um aumento em 35% após o segundo período analisado (MANCINI *et al.*, 2017).

6.2 Atividade citotóxica

Os estudos incluídos nessa categoria mostraram resultados variados com relação a citotoxicidade celular do PHMB em diferentes composições farmacêuticas e concentrações. Os antissépticos são largamente utilizando no tratamento de feridas, uma RI apontou carência na literatura sobre citotoxicidade dos antimicrobianos e sua relação com os curativos de feridas. Desse modo, alguns estudos já evidenciam os efeitos citotóxicos dessas substâncias usada na prática clínica (KOLBENSCHLAG *et al.*, 2012).

A avaliação de diferentes antissépticos utilizados em feridas, evidenciaram que as soluções contendo PHMB, Octenidina e PVP-I, tem efeito tóxico para HaCaTs e fibroblastos, no ensaio de brometo de metiltiazolildifenil tetrazólio (MTT). Entretanto, dentre as três soluções avaliadas, o PHMB mostrou resultados menores de citotoxicidade (HIRSCH *et al.*, 2009).

Um estudo, não resgatado inicialmente pelas estratégias de buscas, conduzido por Yabes *et al.* (2017), ao investigar o efeito citotóxico do PHMB *in vitro* para as linhagens celulares humanas comumente presente em feridas profundas: HDFa, HaCaTs e osteoblastos, verificou que o nível de toxicidade celular dessa substância, depende das suas concentrações e tempos analisados, exceto para os fibroblastos, que o tempo foi definidor para determinar sua toxicidade celular.

Desse modo, depreende-se que os efeitos citotóxicos do PHMB se relacionam diretamente com as concentrações dispostas. Assim como, as formas farmacêuticas podem causar alterações no desempenho citotóxico.

Essa questão é exposta em um dos estudos incluídos nessa revisão, que demonstra citotoxicidade em baixas concentrações que parecem se alterar em decorrência da formulação do produto testado. A pesquisa *in vitro* desenvolvida pelos autores Chen, Salisbury e Percival (2019) acerca da avaliação da citotoxicidade de linhagens celulares humanas de L929 e HDFa, verificou que o gel de surfactante PHMB 0,5% e o gel viscoso de PHMB 0,1% foram tóxicos no ensaio de citotoxicidade de contato direto. No ensaio de extração, o gel de PHMB 0,5% foi atóxico para ambas as células analisadas, enquanto aquele na concentração de 0,1% foi tóxico para HDFa e não citotóxico para L929. Para o ensaio de inserção celular, o gel viscoso de PHMB 0,1% apresentou toxicidade celular e a concentração de 0,5% permaneceu atóxico.

Por outro lado, o estudo de Worsley *et al.* (2019), com membranas nanofibras eletrofiadas com PHMB 5%, 15% e 35%, verificou a citotoxicidade celular desses curativos por meio do ensaio do azul alamar, mostraram melhores resultados em concentrações menores. A membrana com apenas poliuretano e PHMB 5% demonstraram atóxicas para HaCaTs, enquanto o PHMB 15% após 24 e 48 horas mostrou nível de toxicidade semelhante a um curativo comercializado o Actisorb Silver 220 ou para as membranas não eletrofiadas; as concentrações de 25% e 35% apresentaram toxicidade celular elevada.

O efeito citotóxico desse antimicrobiano na formulação em gel 0,1% foi demonstrado por um estudo de caso resgatado nessa revisão. Os pesquisadores avaliaram o uso no tratamento de uma ferida de profundidade 6,5 cm, proveniente de abscesso subjacente do osso do quadril de uma paciente com osteomielite e concluíram que o produto tem ação citotóxica por causar danos no processo de cicatrização da ferida (SAMS-DODD, J; SAMS-DODD, F, 2020).

De modo semelhante, um estudo experimental evidenciou uma alta toxicidade após 24 e 72 horas, para linhagens celulares de L929 e HaCaTs, da solução de PHMB nas concentrações de 0,005% a 1,0%, com uma taxa de sobrevivência que não excedeu 27% (REMBE *et al.*, 2016).

Em contrapartida, deve-se ressaltar que a associação do PHMB com outras substâncias dentro de um mesmo curativo, pode causar modificações na citotoxicidade celular. Um estudo excluído dessa revisão, por ter associação direta com outras substâncias químicas, formulou um curativo de nanocelulose incorporado com PHMB e sericina, na qual revelou-se atóxico para as células L929 (NAPAVICHAYANUN; YAMDECH; ARAMWIT, 2016).

Nesse contexto, devem ser realizadas a avaliação toxicológica e citotóxicas desses antissépticos empregados no tratamento de feridas, para garantir a segurança desses produtos (HIRSCH *et al.*, 2009). Além disso, torna-se necessário novas pesquisas para avaliar a citotoxicidade celular do PHMB, em métodos clínicos mais relevantes, como estudos com explantes de tecido *ex vivo*, modelos animais *in vivo* e ensaios com seres humanos, para que assim possam ser recomendado a sua ampla utilização na prática clínica (YABES *et al.*, 2017).

6.3 Atividade antibiofilme

As produções científicas examinadas, evidenciaram que o PHMB tem ação antibiofilme na maioria das soluções de limpeza, já na formulação em gel não se mostrou tão eficaz para redução e/ou eliminação de biofilmes em feridas.

Os biofilmes bacterianos são vistos como estruturas capazes de promover a patogenicidade das feridas crônicas, a sua remoção torna-se crucial para o processo de cicatrização. Nesse sentido, a limpeza e a administração de antissépticos no leito da lesão são consideradas alternativas para o controle desses microrganismos (MOTA; MELO; COSTA, 2012; LEITE *et al.*, 2018

No entanto, o uso desses métodos necessita de uma avaliação criteriosa, uma vez que pode se mostrar ineficaz na gestão dos biofilmes. Dessa forma, os antimicrobianos utilizados na prática clínica, não apresentam evidências concretas, quanto a sua ação no controle dos biofilmes, prevenção de infecção e no tempo de cicatrização (MOTA; MELO; COSTA, 2012; JARA *et al.*, 2017).

Diante desse contexto, nota-se que atividade antibiofilme do PHMB é variada, podendo se alterar dependendo dos microrganismos analisados. No ECR, resgatado pelas estratégias de buscas dessa revisão, verificou que houve uma diminuição de biofilmes de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas no leito da ferida, após aplicação da solução de PHMB 0,1% (BORGES *et al.*, 2018).

Nesse contexto, o estudo de Salamone *et al.* (2020), verificou que esse mesmo antimicrobiano reduziu a viabilidade bacteriana dos biofilmes de *P. aeruginosa* em 2,5 logs e

de *S. aureus* resistente à meticilina por volta de 4 logs. Sendo assim, destaca-se que esse antisséptico tem a capacidade de interromper a EPS, permeabilizar as membranas celulares dos microrganismos e prejudicar os processos de viabilidade celular das bactérias.

Semelhante ao estudo anterior, Tahir *et al.* (2018) mostrou que a solução 0,1% é eficaz na eliminação biofilmes maduros das espécies de *P. aeruginosa* e *S. aureus*, quando utilizada individualmente ou associada a terapia de pressão negativa para feridas (NPWT). No entanto, quando relacionada com NPWT, nota-se uma ação mais significativa na redução de EPS e dos microrganismos.

Machuca *et al.* (2019), apontou que a solução de limpeza PHMB 0,1% em 24 horas reduziu > 50% dos biofilmes bacterianos multirresistentes. No entanto, o biofilme de *S. aureus* reduziu < de 10% nesse tempo investigado. Enquanto em 48 horas, essa substância se mostrou mais efetiva para *K. pneumoniae*, *A. baumannii* e em bactérias Gram-positivas. Já no período de sete dias foram reduzidas $\geq 65\%$ de todos os microrganismos presentes nos biofilmes, evidenciando uma eficácia maior para as bactérias Gram-negativas e *E. faecalis*.

Todavia, Johani *et al.* (2018) revelou em seu estudo experimental que os biofilmes maduros de *S. aureus* quando tratados com a mesma solução e concentração do estudo acima, se mostrou ineficaz, enquanto *P. aeruginosa* alcançou erradicação completa no período entre 15 e 24 horas de tratamento. Dessa forma, os autores ressaltam que a eficácia terapêutica em estudo *in vitro* pode servir para rastrear a capacidade terapêutica da substância, sendo necessário avaliar em outros modelos de animais e clínicos.

No entanto, Oates *et al.* (2018) revelou que esse antisséptico em solução de 0,5% no período de sete dias de tratamento não eliminou biofilmes das espécies de *P. aeruginosa*, *S. aureus* resistente à meticilina e *Bacteroides fragilis*, apenas se mostrando eficaz na eliminação dos biofilmes de *S. pyogenes*.

Vale ressaltar, que alguns artigos resgatados não exibiram atividade antibiofilme para o PHMB, o estudo de Phillips *et al.* (2013) afirma que a eficácia dos curativos antimicrobianos dependem do tempo de exposição, quantidade de vezes utilizado, nível de umidade e composição da substância. Diante disso, o gel de PHMB 0,1% em biofilmes de *P. aeruginosa*, não causou redução ou eliminação do microrganismo examinado.

Para Forbes *et al.* (2014) o uso repetido de antissépticos em bactérias *in vitro* pode causar redução na susceptibilidade antimicrobiana de modo transitório ou sustentado. Ao examinar um gel de PHMB 20%, esse estudo revelou nenhuma ação na formação de biofilmes.

Não obstante, os pesquisadores Stoffel, Riedi e Romdhane (2020) avaliou nove microrganismos bacterianos e fúngicos no modelo de biofilme de colônia, revelou que o gel de

PHMB eliminou mais de seis troncos para qualquer organismo, porém na maioria desses microrganismos avaliados, esse antimicrobiano matou menos de dois troncos.

A associação do PHMB com outras substâncias, se mostra viável para atividade antibiofilme. Como pode ser percebido no estudo de Lefedvre *et al.* (2018) que relacionou esse antisséptico com um ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA) na composição em gel. Mostrando assim uma sinergia dessas substâncias para remoção de biofilmes bacterianos, representando uma excelente atividade antibiofilme para biofilmes das espécies *P. aeruginosa* e *S. aureus*.

Diante desse cenário envolvendo a gestão de biofilmes, uma revisão sistemática detectou diversas estratégias para sua remoção, desde do uso do PHMB, prata, iodo, mel, desbridamento cirúrgico, agentes antibiofilmes, antibióticos ou interação de variadas terapias. Entretanto, constatou que nenhum tratamento utilizado individualmente aparenta ser completamente eficaz. Sendo assim, recomenda-se a associar diversos métodos, que seja capaz de atuar nos diversos mecanismos de resistência desenvolvidos por essas estruturas microbianas (MOTA; MELO; COSTA, 2012).

6.4 Atividade cicatrizante

Os estudos primários que referiram ação cicatrização do PHMB, revelaram que as formulações em solução e espuma foram mais efetivas no processo de cicatrização. Enquanto, a composição em gel provocou regressão nos fatores de cicatrização de feridas na maioria dos estudos analisados.

Um curativo precisa apresentar componentes que restabeleça a homeostase fisiológica da ferida, favoreça a cicatrização e restitua a resistência natural para infecção. Sendo assim, necessita ter propriedades capazes de atuarem no leito da lesão. Destaca-se como características fundamentais para um curativo, que ele seja capaz de promover um ambiente úmido, absorva exsudato e previna infecção. Assim como, estimule o desenvolvimento do tecido epitelial, diminua a sensação dolorosa e o tempo de cicatrização (EDWARDS-JONES, 2012; NAPAICHAYANUN *et al.*, 2015).

Nesse contexto, um estudo incorporado nessa revisão que avaliou a solução de PHMB 0,01% em 22 feridas de ratos durante 21 dias, evidenciou ação cicatrizante desse curativo, por promover o desenvolvimento do tecido de granulação, colágenos, reepitelização, neovascularização e a redução do tamanho da ferida. Dessa forma, esse tratamento demonstrou ter atividade promissora nos processos fisiológicos da lesão (Paydar *et al.*, 2017).

De maneira similar, uma coorte desenvolvida pelos autores Ceviker *et al.* (2015), no qual utilizou a solução de limpeza PHMB 0,5% em feridas complexas, constatou que 17 (66,7%) dos pacientes apresentaram cicatrização completa após 21 dias de tratamento. Assim, verificou-se reduções na inflamação, comprimento, tempo, PCR e em leucócitos. Ao mesmo tempo, houve um aumento significativo dos tecidos de granulação e epitelização que contribuíram para cicatrização dessas feridas.

No ensaio clínico randomizado (ECR), mostrou que oito pacientes com úlceras venosas tratados com a mesma solução do estudo anterior, diferindo apenas a concentração para 0,04%, teve o tempo de cicatrização, área da ferida e o tecido necrótico diminuído de modo mais significativo, quando comparado com 19 pacientes em uso de SF 0,9% (Borges *et al.*, 2018).

Através dos estudos acima é visto que as soluções de PHMB com diferentes concentrações se mostram efetiva na cicatrização de feridas. Além disso, no presente estudo foram resgatados duas pesquisas que mencionavam ações cicatrizantes favoráveis em membranas e espumas impregnadas com PHMB.

Como pode ser visto, no estudo experimental de Worsley *et al.* (2019), na qual as membranas eletrofiadas com PHMB 5%, 15%, 25% e 35%, não fixou células após 24 horas de incubação. Os resultados dessa pesquisa evidencia que essas membranas podem evitar a remoção de células saudáveis, expressando efeito benéfico na cicatrização das feridas (WORSLEY *et al.*, 2019).

A atividade cicatrizante também pode ser vista em uma espuma ActivHeal PHMB, que foi utilizada no tratamento de 32 pacientes com feridas cirúrgicas, úlceras de pressão, pernas e diabéticas. Esse curativo promoveu ambiente úmido, controlou exsudato, reduziu dor, tamanho da ferida e sinais clínicos de infecção (Barrett, 2017).

Semelhante ao estudo acima, foram investigadas diferentes formas farmacêutica no tratamento de lesão por pressão de três pacientes com quatro LPP de estágios dois e três. As composições em solução, gel, sabonete líquido e emulsão cremosa impregnados com PHMB foram efetivas na cicatrização de feridas, uma vez que reduziu o tamanho da lesão entre 26,94% a 92,75%, melhorou a aparência do leito e da pele perilesional após 57 dias de tratamento (ALVES *et al.*, 2018).

Dentre os estudos analisados nessa revisão, apenas um referiu efeito benéfico do gel de PHMB para cicatrização de ferida. O ECR de Wattanaploy *et al.* (2017), avaliou 46 pacientes com queimaduras de espessura parcial em tratamento com o gel de PHMB 0,1% e sulfadiazina de prata. Os resultados revelaram que ambos os curativos promoveu a cicatrização completa

em três semanas, reduziram o tempo de cura, taxas de colonização da ferida. Porém, a dor foi reduzida de forma mais acentuada para o grupo de PHMB.

No entanto, podemos destacar que essa mesma substância pode ter efeito reverso no processo de cicatrização de feridas, como mencionado Sams-dodd, J; Sams-dodd, F (2020) em seu estudo de caso. Na qual relatou que esse curativo causou danos nas bordas da ferida, tecido de granulação e fáscia muscular. Assim como, aumentou o exsudato purulento e a dor durante o tratamento.

De maneira semelhante, os autores Chen, Salisburg e Percival (2019), identificou que o gel surfactante de PHMB 0,5% causou uma ruptura da ferida artificial, aumentou o exsudato das culturas de células e degenerou colágeno, elastina e fibrina, componentes esses fundamentais para regeneração do tecido cutâneo.

Vale ressaltar que as interações do PHMB com outras substâncias são bem recorrentes na produção de científica mundial, podendo ser identificado em alguns estudos. No entanto, o seu efeito cicatrizante parecem ser mais limitado quando associado com essas substâncias.

Os pesquisadores Napavichayanun, Yamdech e Pornanong Aramwit (2016), testaram em feridas de ratos um curativo à base de nanocelulose, PHMB e sericina, concluíram então que esse novo curativo reduziu a inflamação e o tamanho da lesão, assim como favoreceu a formação de colágeno.

Um outro estudo que produziu um curativo de biocelulose associado com PHMB e sericina, expressou um aumento na produção de colágenos de fibroblastos, sem causar efeitos negativos na ação antimicrobiana do PHMB (NAPAVICHAYANUN *et al.*, 2015).

Os estudos refere-se que a sericina pode ter sido um componente fundamental na proliferação de colágeno, enquanto o PHMB atuou reduzido a inflamação, contribuindo assim para o processo fisiológico da cicatrização da ferida (NAPAVICHAYANUN; YAMDECH; PORNANONG ARAMWIT, 2016).

7 CONCLUSÃO

Essa RI valida a hipótese alternativa desse estudo, identificando uma vasta produção científica internacional, envolvendo ação antimicrobiana, enquanto poucos estudos referiu-se atividade citotóxica, antibiofilme e cicatrizante do PHMB. Além disso, a maioria dos estudos são experimentais, de baixa evidência e com limitações.

A análise dos resultados desses estudos primários, incluídos nessa revisão, permitiu concluir o efeito antimicrobiano do PHMB nas variadas formas farmacêuticas, concentrações investigadas e em microrganismos comumente associadas as feridas complexas e detectou ação citotóxica para as soluções de limpeza, géis e membranas entre as concentrações de 0,005% a 35%.

Quando investigado sobre ação antibiofilme as pesquisas apontaram que houveram reduções ou eliminações dos biofilmes das espécies *S. aureus* e *P. aeruginosa* nas soluções e géis de 0,1% e 0,5%. Assim como, relataram efeito cicatrizante das soluções e géis nas concentrações de 0,1% e 0,5%.

Apesar da variedade de formas farmacêuticas e concentrações avaliados pelos estudos disponíveis na literatura, ainda não se tem um consenso universal da composição e concentração mais adequada para o tratamento de feridas. Uma vez que as evidências científicas expressam resultados diversos para as formulações, concentrações e terapêuticas adotadas.

Novas investigações são primordiais para elucidar a ação do PHMB no tratamento de feridas. Sendo assim, torna-se necessário investigar por meio de abordagens metodológicas e ensaios *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* com alta fidedignidade a citotoxicidade do PHMB. Assim como, as formulações e concentrações mais adequadas para o seu efeito antimicrobiano, antibiofilme e cicatrizante em feridas cutâneas.

REFERÊNCIAS

- ALVES, I. L. M. *et al.* A efetividade da Polihexanida (PHMB) na cicatrização de lesões por pressão: um estudo preliminar. **Rev Feridas**, v. 6, n. 30, p. 1008-1014, 2018. Disponível em: http://www.revistaferidas.com.br/revistas/ed30/Revista_Feridas_30_Completa.pdf#page=36. Acesso em: 15 fev. 2021.
- ARAÚJO, W. C. O. Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias. **Conv Ciên Inform**, v. 3, n. 2, p. 100-134, maio/ago, 2020. Disponível em: <https://seer.ufs.br/index.php/conci/article/view/13447>. Acesso em: 21 jan. 2021.
- ASSADIAN, O. *et al.* Use of wet-to-moist cleansing with different irrigation solutions to reduce bacterial bioburden in chronic wounds. **J Wound Care**, Londres, v. 27, sup. 10, p. S10-S16, 2018. Disponível em: https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/jowc.2018.27.Sup10.S10?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em: 26 jan. 2021.
- BARRETT, S. Wound-bed preparation: a vital step in the healing process. **Br J Nurs**, Londres, v. 26, n. 12, may, 2017. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/9eed/1599f2561bb5e683c3c24077ac83eb436904.pdf>. Acesso em: 29 jan. 2021.
- BORGES, E. L. *et al.* Effect of Polyhexamethylene Biguanide Solution on Bacterial Load and Biofilm in Venous Leg Ulcers A Randomized Controlled Trial. **J. Wound Ostomy Continence Nurs.**, Saint Louis, v. 45, n. 5, p. 425-431, oct, 2018. Disponível em: https://journals.lww.com/jwocnonline/Abstract/2018/09000/Effect_of_Polyhexamethylene_Bi-guanide_Solution_on.6.aspx. Acesso em: 27 jan. 2021.
- BRASIL. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. **Diretrizes metodológicas – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf. Acesso em: 21 jan. 2021.
- B.BRAUN. **Ficha técnica – Protosan Solução**. Rio de Janeiro: B.BRAUN, 2017. Disponível em: <https://www.bbraun.com.br/content/dam/catalog/bbraun/bbraunProductCatalog/S/AEM2015/pt-br/b0/prontosan-solucao.pdf>. Acesso em: 06 out. 2020.
- BROUGHTON, G.; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. The Basic Science of Wound Healing. **Plast Reconstr Surg**, Baltimore, v. 117, n. 7 suppl, p. 12S-34S, 2006. Disponível em: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=16799372>. Acesso em: 18 fev. 2021.
- CAMPOS, M. G. C. A.; SOUZA, A. T. O.; VASCONCELOS, J. M. B. Fundamentos teóricos e avaliação de feridas. *In*: CAMPOS, M.G.C.A. *et al.* **Feridas Complexas e estomias - Aspectos preventivos e manejo clínico**. João Pessoa: Ideia, 2016. p. 58-100.
- CARDOSO, V. *et al.* Revisão sistemática de métodos mistos: método de pesquisa para a incorporação de evidências na enfermagem. **Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, v. 28,

e20170279, 2019. Disponível em: http://www.revenf.bvs.br/pdf/tce/v28/pt_1980-265X-tce-28-e20170279.pdf. Acesso em: 21 jan. 2021.

CASTELI, C. P. M.; CONCEIÇÃO, A. P.; AYOUB, A. C. Critérios para realização de curativo em paciente com infecção de órgão/cavidade após cirurgia cardíaca. **Revista Estima**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 127-131, 2017. Disponível em: <https://www.revistaestima.com.br/estima/article/view/541/pdf>. Acesso em: 07 out. 2020.

CASTRO, D. L. V.; SANTOS, V. L. C. G. Controle do odor de feridas com metronidazol: revisão sistemática. **Rev Esc Enferm USP**, São Paulo, v. 49, n. 5, p. 858-863, 2015. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/reeusp/v49n5/pt_0080-6234-reeusp-49-05-0858.pdf. Acesso em: 25 out. 2020.

CAVALCANTE, V. M. V. *et al.* Perfil socioeconômico e clínico epidemiológico de pessoas atendidas em ambulatório especializado em feridas complexas. **Rev Rene**, Fortaleza, v. 21, e43918, 2020. Disponível em: http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/53155/1/2020_art_vmvcavalcante.pdf. Acesso em: 18 out. 2020.

CEVIKER, K. *et al.* Reducing the pathogen burden and promoting healing with polyhexanide in non-healing wounds: a prospective study. **J Wound Care**, Londres, v. 24, n. 12, p. 582-586, dec, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26654738/>. Acesso em: 27 jan. 2021.

COELHO JR, W. M.; NASCIMENTO, W. G. Aspectos Microbiológicos e importância do controle das infecções. In: SILVA, R. C. L. *et al.* **Feridas fundamentais e atualizações em enfermagem**. 3 ed. São Paulo: Yendis Editora, 2011. p. 83-122.

COLARES, C. M. P. *et al.* Cicatrização e tratamento de feridas: a interface do conhecimento à prática do enfermeiro. **Enferm. Foco**, Brasília, v. 10, n. 3, p. 52-58, 2019. Disponível em: <http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2020/05/cicatrizaotratamentoferidas.pdf>. Acesso em: 20 out. 2020.

CÔRTEZ, S. M. S. O tratamento de ferida: um artigo de revisão. **Rev de Divulgação Científica Sena Aires**, Goiás, v. 2, n. 1, p. 55-64, jan./jun, 2013. Disponível em: <http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/view/46/45>. Acesso em: 25 out. 2020.

CHEN, R.; SALISBURY, A.; PERCIVAL, S. L. A comparative study on the cellular viability and debridement efficiency of antimicrobial-based wound dressings. **International Wound Journal**, Oxford, v. 17, n. 1, p. 73-82, oct, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iwj.13234>. Acesso em: 27 jan. 2021.

CRUZ, R. A. O. *et al.* Feridas complexas e o biofilme: atualização de saberes e práticas para enfermagem. **Revista Rede de cuidados em saúde**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, 1-11, 2016. Disponível em: <http://publicacoes.unigranrio.edu.br/index.php/rcs/article/view/3084/2093>. Acesso em: -01 nov. 2020.

DABIRI, G.; DAMSTETTER, E.; PHILLIPS, T. Choosing a Wound Dressing Based on Common Wound Characteristics. **Adv Wound Care**, New Rochelle, v. 5, n. 1, p. 32-41, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717498/>. Acesso em: 20 out. 2020.

EDWARDS-JONES, V. Antimicrobial Dressings. *In*: RUSSELL, H.; AYLIFFE'S. **Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization**. 5. ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9781118425831.ch20c>. Acesso em: 12 fev. 2021.

FAN, K. *et al.* State of the art in topical wound-healing products. **Plast Reconstr Surg.**, Estados Unidos, v. 127, suppl. 1, p. 44s-59s, 2011. Disponível em: https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2011/01001/State_of_the_Art_in_Topical_Wound_Healing_Products.10.aspx. Acesso em: 11 nov. 2020

FARIAS, R.C. *et al.* Investigação bibliométrica do diagnóstico clínico de infecção e colonização crítica em feridas crônicas. **Rev Educ Meio Amb Saú**, Manhuaçu, v.10, n.1, p.21-38, jan./mar, 2020. Disponível em: <http://www.faculadadedofuturo.edu.br/revista1/index.php/remas/article/view/263>. Acesso em: 25 out. 2020.

FORBES, S. *et al.* Transient and Sustained Bacterial Adaptation following Repeated Sublethal Exposure to Microbicides and a Novel Human Antimicrobial Peptide. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 58, n. 10, p. 5809-5817, oct, 2014. Disponível em: <https://aac.asm.org/content/aac/58/10/5809.full.pdf>. Acesso em: 29 jan. 2021.

FJELD, H.; LINGAAS, E. Polyhexanid – sikkerhet og effekt som antiseptikum. **Tidsskriftet**, Noruega, v. 136, n. 8, p.707-711, may, 2016. Disponível em: <https://tidsskriftet.no/2016/05/oversiktsartikkel/polyheksanid-sikkerhet-og-effekt-som-antiseptikum>. Acesso em: 15 out. 2020.

GOMES, S.K.A.; CAMPOS, M. G. C. A.; LUCENA, S.A.P. Terapia Tópica aplicada às Feridas. *In*: CAMPOS, M.G.C.A. *et al.* **Feridas Complexas e estomias - Aspectos preventivos e manejo clínico**. João Pessoa: Ideia, 2016. p. 102-126.

GURTNER, G.C. *et al.* Wound repair and regeneration. **Nature**, v. 453, n. 7193, p. 314-321, 2008. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature07039>. Acesso em: 18 fev. 2021.

HADAWAY, L. Polyhexamethylene biguanide dressing – another promising tool to reduce catheter-related bloodstream infection. **J Assoc Vasc Access**, Herriman, v. 15, n. 4, p. 203-205, 2010. Disponível em: <https://avajournal.com/doi/10.2309/java.15-4-4>. Acesso em: 15 nov. 2020.

HAESLER, E. *et al.* Clinical indicators of wound infection and biofilm: reaching international consensus. **Journal of wound care**, Londres, v. 28, n. 3, p. s4-s12, mar, 2019. Disponível em: https://www.magonlinelibrary.com/doi/pdfplus/10.12968/jowc.2019.28.Sup3b.S4?casa_token=UoPYUyKw98wAAAAA:QNNN8aELiDJYBHuFpMA29kDFthPz4MEkgy8Aq2ZKWBSxBRn0R1n8qyg-9ekvFAceMP_4xRWSZu4. Acesso em: 25 jan. 2021.

HANSZMAN, G. C. **O uso de polihexametileno biguanida em lesões cutâneas no atendimento pré-hospitalar: um ensaio clínico de enfermagem sobre prevenção de infecções**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem Alfredo Pinto, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <http://www.repositorio-bc.unirio.br:8080/xmlui/bitstream/handle/unirio/10819/O%20uso%20de%20polihexametileno>

%20biguanida%20em%20les%C3%B5es%20cut%C3%A2neas%20no%20atendimento%20pr%C3%A9-hospitalar.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 16 fev. 2021.

HIRSCH, T. *et al.* Vergleichende In-vitro-Studie zur Zytotoxizität klinisch eingesetzter Antiseptika. **Der Hautarzt**, Berlim, v. 60, p. 984-991, oct, 2009. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00105-009-1842-x>. Acesso em: 02 fev. 2021.

HIRSCH, T. *et al.* Antimicrobial activity of clinically used antiseptics and wound irrigating agents in combination with wound dressings. **Plast Reconstr Surg**, Baltimore, v. 127, n. 4, p. 1539-1545, 2011 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21187812/>. Acesso em: 16 fev. 2021.

INOVA NEWS ROOM. **Wound Healing Center at Inova Loudoun treats complex wound and ostomy cases**. Falls Church: Inova Newsroom, 2014. Disponível em: <https://www.inovanewsroom.org/ilh/2017/05/wound-healing-center-at-inova-loudoun-treats-complex-wound-and-ostomy-cases/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ISAAC, C *et al.* Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Rev Med**, São Paulo, v. 89, n. 3/4, p. 125-131, jul./dez, 2010. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/46294/49950>. Acesso em: 25 jan. 2021.

INTERNATIONAL WOUND INFECTION INSTITUTE. **Wound Infection In Clinical Practice**. Wounds International: Thousand Oaks, 2016. Disponível em: <https://www.woundinfection-institute.com/wp-content/uploads/2017/03/IWII-Wound-infection-in-clinical-practice.pdf>. Acesso em: 19 fev. 2021.

JAMES, G.A. *et al.* Biofilms in chronic wounds. **Wound Rep Reg.**, Nashville, v. 16, n. 1, p. 16, p. 37-44, jan./feb, 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x>. Acesso em: 02 nov. 2020.

JARA, C.P. *et al.* Biofilme e feridas crônicas: reflexões para o cuidado de enfermagem. **Revista Enfermagem Atual**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 19, p. 76-80, abr./maio/jun, 2017. Disponível em: <https://revistaenfermagematual.com/index.php/revista/article/view/324>. Acesso em: 01 nov. 2020.

JARBRINK, K. *et al.* The humanistic and economic burden of chronic wounds: a protocol for a systematic review. **Systematic Reviews**, Adelaide, v. 6, n. 15, p. 2-7, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5259833/>. Acesso em: 05 out. 2020.

JOANA BRIGGS INSITUTE. **Reviewers Manual 2014**. Austrália: JBI, 2014. Disponível em: <https://nursing.lsuhsu.edu/JBI/docs/ReviewersManuals/Mixed-Methods.pdf>. Acesso em: 21 jan. 2021.

JOHANI, K. *et al.* Evaluation of short exposure times of antimicrobial wound solutions against microbial biofilms: from in vitro to in vivo. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Londres, v. 73, n. 2, p. 494-502, fev, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/73/2/494/4641704>. Acesso em: 27 jan. 2021.

KOLBENSCHLAG, J. *et al.* Skin antiseptics in plastic surgery. **Handchir Mikrochir Plast Chir**, Stuttgart, v. 44, n. 4, p. 254-258, aug, 2012. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1311577>. Acesso em: 02 fev. 2021.

- LEAL, E. C.; CARVALHO, E. Cicatrização de feridas: o fisiológico e o patológico. **Revista Portuguesa de Diabetes**, Lisboa, v. 9, n. 3, p. 133-143, 2014. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/10/RPD-Vol-9-n%C2%BA-3-Setembro-2014-Artigo-de-Revis%C3%A3o-p%C3%A1gs-133-143.pdf>. Acesso em: 16 out. 2020.
- LEITE, T. N. *et al.* Biofilmes em feridas crônicas: uma revisão de literatura. **Revista Interfaces da Saúde**, Aracati, v. 5, n. 1, p. 46-58, jun, 2018. Disponível em: https://www.fvj.br/revista/wp-content/uploads/2019/11/4_IS_20181.pdf. Acesso em: 02 nov. 2020.
- LEFEBVRE, E. *et al.* Ephemeral biogels to control anti-biofilm agent delivery: From conception to the construction of an active dressing. **Materials Science and Engineering**, Lausanne, v. 82, p. 210-216, jan, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092849311730187X?via%3Dihub>.
- LI, J.; CHEN, J.; KIRSNER, R. Pathophysiology of acute wound healing. **Clin Dermatol**, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 9-18, jan./feb, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X06001386?via%3Dihub>. Acesso em: 18 fev. 2021.
- LIMA, N.B.A. *et al.* Perfil sociodemográfico, clínico e terapêutico de pacientes com feridas agudas e crônicas. **Rev Enferm UFPE on line**, Recife, v. 10, n. 6, p. 2005-2017, jun, 2016. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/11212/12788>. Acesso em: 10 out. 2020.
- LIMA, R.V.K.; COLTRO, P.S.; FARINA JÚNIOR, J.A. Terapia por pressão negativa no tratamento de feridas complexas. **Rev Col Bras Cir**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 1, p. 81-93, jan./fev, 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rcbc/v44n1/pt_0100-6991-rcbc-44-01-00081.pdf. Acesso em: 16 out. 2020.
- LIMA, G. K. **Identificação de microrganismos para controle de infecção em feridas crônicas**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2019. Disponível em: <http://www.repositorio.ufal.br/bitstream/riufal/6313/1/Identifica%C3%A7%C3%A3o%20de%20microrganismos%20para%20controle%20de%20infec%C3%A7%C3%A3o%20em%20feridas%20cr%C3%B4nicas.pdf>. Acesso em: 22 jan. 2021.
- LIU, X. *et al.* Antimicrobial electrospun nanofibers of cellulose acetate and polyester urethane composite for wound dressing. **J Biomed Mater Res B Appl Biomater**, Estados Unidos, v. 100, n. 6, p. 1556-1565, aug, 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbm.b.32724>. Acesso em: 15 nov. 2020.
- LÓPES-ROJAS. *et al.* In vitro activity of a polyhexanide–betaine solution against high-risk clones of multidrug-resistant nosocomial pathogens. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, Barcelona, v. 35, n. 1, p. 12-19, jan, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2529993X17300047>. Acesso em: 29 jan. 2021.
- MACHUCA, J. *et al.* Atividade comparativa de uma solução de polihexanida-betaína contra biofilmes produzidos por bactérias multirresistentes pertencentes a clones de alto risco. **Journal of Hospital Infection**, Londres, v. 103, n. 1, p. e92-e96, sept, 2019. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195670119301586?via%3Dihub>. Acesso em: 28 jan. 2021.

MANCINI, S. *et al.* Autolytic debridement and management of bacterial load with an occlusive hydroactive dressing impregnated with polyhexamethylene biguanide. **Acta Biomed Ateneo Parm**, Parma v. 88, n. 4, p. 409-413, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6166182/>. Acesso em: 16 fev. 2021.

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. P.; MANDELBAUM, M. H. S. A. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares- parte I. **An bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p. 393-410, jul./ago, 2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962003000400002>. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abd/v78n4/16896.pdf>. Acesso em: 20 out. 2020.

MASHAT, B. H. Polyhexamethylene biguanide hydrochloride: features and applications. **British Journal of Environmental Sciences**, Gillingham, v. 4, n. 1, p. 49-55, feb, 2016. Disponível em: [http://www.eajournals.org/wp-content/uploads/Polyhexamethylene-Biguanide-Hydrochloride-Features-and-Applications1.pdf#targetText=ABSTRACT%3A%20Polyhexamethylene%20biguanide%20hydrochloride%20\(PHMB,wide%20variety%20of%20antimicrobial%20applications.&targetText=PHMB%20is%20a%20disinfectant%20with,by%20disrupting%20cell%20membrane%20integrity](http://www.eajournals.org/wp-content/uploads/Polyhexamethylene-Biguanide-Hydrochloride-Features-and-Applications1.pdf#targetText=ABSTRACT%3A%20Polyhexamethylene%20biguanide%20hydrochloride%20(PHMB,wide%20variety%20of%20antimicrobial%20applications.&targetText=PHMB%20is%20a%20disinfectant%20with,by%20disrupting%20cell%20membrane%20integrity). Acesso em: 06 out. 2020.

MEIRELES, I. B. M.; SILVA, R. C. L. Fundamentos Biológicos para o atendimento ao portador de lesões de pele. *In*: SILVA, R.C.L. *et al.* **Feridas fundamentos e atualizações em enfermagem**. 3 ed. São Paulo: Yendis Editora, 2011. p. 57-80.

MEHL, A. A. *et al.* Mensuração da área de feridas para análise precoce do fator preditivo cicatricial. **Rev Latino-Am Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 28, e3299, p. 1-9, 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rlae/v28/pt_0104-1169-rlae-28-e3299.pdf. Acesso em: 16 out. 2020.

MENOITA, E. *et al.* Papel dos biofilmes nas feridas crônicas. **Journal of aging and innovation**, Portugal, v. 1, n. 3, p. 33-42, 2012. Disponível em: <http://www.journalofagingandinnovation.org/wp-content/uploads/3-Biofilmes-conhecer-a-Entidade.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2020.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, out./dez, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2021.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. **Texto e Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 28, e20170204, 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/tce/v28/pt_1980-265X-tce-28-e20170204.pdf. Acesso em: 20 jan. 2021.

MILCHESKI, D. *et al.* Experiência inicial com terapia por pressão negativas por instilação em feridas complexas. **Rev Col Bras Cir**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 4, p. 348-353, jul./ago, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rcbc/v44n4/0100-6991-rcbc-44-04-0348.pdf>. Acesso em: 07 out. 2020.

- MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **BMJ**, Londres, v. 339, b2535, 2009. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/339/bmj.b2535.full.pdf>. Acesso em: 22 jan. 2021.
- MOTA, M. C.; MELO, S. C.; COSTA, T. P. Estratégias de gestão de biofilmes em feridas crônicas: Uma revisão de literatura. **Journal of Tissue Regeneration & Healing**, Porto, p. 10-18, 2012. Disponível em: https://issuu.com/trh-journal/docs/biofilmes_em_feridas_cr_nicas. Acesso em: 15 nov. 2020.
- MCCOSKER, L. *et al.* Chronic wounds in Australia: A systematic review of key epidemiological and clinical parameters. **Int Wound J**, Oxford, v. 16, n. 1, p. 84-95, feb, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/iwj.12996>. Acesso em: 05 out. 2020.
- NAPAVICHAYANUN, S. *et al.* Interaction and effectiveness of antimicrobials along with healing-promoting agents in a novel biocellulose wound dressing. **Materials Science and Engineering**, Lausanne, v. 55, p. 95-104, oct, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928493115300758?via%3Dihub#bb0015>. Acesso em: 03 fev. 2021.
- NAPAVICHAYANUN, S.; YAMDECH, R.; ARAMWIT, P. The safety and efficacy of bacterial nanocellulose wound dressing incorporating sericin and polyhexamethylene biguanide: in vitro, in vivo and clinical studies. **Arch Dermatol Res**, Berlim, v. 308, n. 2, p. 123-132, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00403-016-1621-3>. Acesso em: 02 fev. 2021.
- NORMAN, G. *et al.* Antibiotics and antiseptics for pressure ulcers. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 4, n. 4, CDO11586, apr, 2016. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011586.pub2/full>. Acesso em: 11 nov. 2020.
- OATES, A. *et al.* Modelagem de antissepsia usando populações definidas de patógenos facultativos e anaeróbios de feridas cultivados em um modelo de biofilme com perfusão basal. **Biofouling**, Londres, v. 34, n. 5, p. 507-518, jan, 2018. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08927014.2018.1466115>. Acesso em: 27 jan. 2021.
- OBAGI, Z. *et al.* Principles of Wound Dressings: A Review. **Surg Technol Int**, v. 10, n. 35, p. 50-57, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31480092/>. Acesso em: 10 nov. 2020.
- OLSSON, M. *et al.* The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. **Wound Rep Reg**, Saint Louis, v. 27, n. 1, p. 114-125, jan./feb, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/wrr.12683>. Acesso em: 05 out. 2020.
- OLIVEIRA, F.T. *et al.* Microrganismos e Resistência Antimicrobiana em feridas complexas. **Res, Soc Dev**, São Paulo, v. 10, n. 2, e10110212161, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/12161>. Acesso em: 17 fev. 2021.
- PAÇO, R. Fisiologia da cicatrização e fatores que a influenciam. In: AFONSO, C. *et al.* **Prevenção e tratamento de feridas – das evidências à prática**. 1 ed. Portugal: Hartmann, 2014. p. 41-47. Disponível em: <http://care4wounds.com/ebook/flipviewerxpress.html>. Acesso em: 16 out. 2020.

PAULA, G. F.; NETTO, G. I.; MATTOSO, L. H. C. Physical and chemical characterization of poly (hexamethylene biguanide) hydrochloride. **Polymers**, v. 3, p. 928-941, 2011.

Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/228574185_Physical_and_Chemical_Characterization_of_Poly_hexamethylene_biguanide_Hydrochloride. Acesso em: 08 out. 2020.

PAYDAR, S. *et al.* A Comparison of the Effects of Topical Prolavacid Solution (a Polyhexamethylene Biguanide-Based Wound Cleanser) and Medihoney Ointment in a Rat Model of Cutaneous Wound. **Adv Wound Care**, Atlanta, v. 6, n. 12, p. 407-412, dec, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5734149/>. Acesso em: 26 jan. 2021.

PAYNE, B. *et al.* Randomized controlled clinical trial on the antiseptic efficacy of polyhexanide 0.04% on acute traumatic wounds. **Journal of Hospital Infection**, Londres, v. 98, n. 4, apr, 2018. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195670117306989?via%3DIhub>. Acesso em: 27 jan. 2021.

PEDRO, I.; SARAIVA, S. Intervenções de enfermagem na gestão de biofilmes em feridas complexas. **Journal of aging and innovation**, Portugal, v. 1, n.6, 2013. Disponível em: <http://journalofagingandinnovation.org/pt/volume1-edicao6-2012/biofilmes-em-feridas-complexas/>. Acesso em: 01 nov. 2020

PESSANHA, F. S. *et al.* Principais microrganismos encontrados e produtos empregados em lesões tissulares contaminadas: revisão integrativa. **Online Brazilian Journal of Nursing**, v. 14, n. 1, p. 95-105, 2015. Disponível em:

http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/51111/pdf_386. Acesso em: 25 out. 2020.

PINTO, G. P. N. M. **Biofilmes e Feridas Crônicas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2016. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5816/1/PPG_25983.pdf. Acesso em: 06 out. 2020.

POMPEO, D. A.; ROSSI, L. A.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Act Paul Enferm**, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 434-438, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/ape/v22n4/a14v22n4.pdf>. Acesso em: 22 jan. 2020.

PHILLIPS, P. L. *et al.* Biofilms made easy. **Wounds international**, Londres, v. 1, n. 3, p. 1-6, may, 2010. Disponível em: <https://www.woundsinternational.com/uploads/resources/6e7fffcdeef76d9d3e652be2854315a6.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2020.

PHILLIPS, P. L. *et al.* Antimicrobial dressing efficacy against mature *Pseudomonas aeruginosa* biofilm on porcine skin explants. **International Wound Journal**, Oxford, v. 12, n. 4, p. 469-483, sept, 2013. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iwj.12142>. Acesso em: 27 jan. 2021.

RADISCHAT, N. *et al.* Influence of human wound exudate on the bactericidal efficacy of antiseptic agents in quantitative suspension tests on the basis of European Standards (DIN EN 13727). **International Wound Journal**, Oxford, v. 17, n. 3, p. 781-789, mar, 2020.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iwj.13336>. Acesso em: 29 jan. 2021.

REMBE, J. Comparing two polymeric biguanides: Chemical distinction, antiseptic efficacy and cytotoxicity of polyaminopropyl biguanide and polyhexamethylene biguanide. **J Med Microbiol**, Stuttgart, v. 65, n. 8, p. 867-876, aug, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27302218/>. Acesso em: 29 jan. 2021.

REMBE, J. *et al.* Influence of human acute wound fluid on the antibacterial efficacy of different antiseptic polyurethane foam dressings: an in vitro analysis. **Wound Rep Reg**, Saint Louis, v. 26, n. 1, p. 27-35, jan./feb, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/wrr.12612>. Acesso em: 08 out. 2020.

RIVITTI, E. **Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2014. Disponível em: <https://statics-submarino.b2w.io/sherlock/books/firstChapter/119235536.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ROTH B. *et al.* Effect of antiseptic irrigation on infection rates of traumatic soft tissue wounds: a longitudinal cohort study. **Journal of Wound Care**, Londres, v. 26, n. 3, p. 79-87, mar, 2017. Disponível em: https://www.magonlineibrary.com/doi/pdfplus/10.12968/jowc.2017.26.3.79?casa_token=kmf8Z_c20kAAAAA:3uH1gcAetZlwcmezexQ2_OO2a-jhNKGTLjch2LqW7jS_M-JwAvBZ8ogvoKR_pNm4ByAnCFqXynXOF388.

SALAMONE, A. B. *et al.* Synergistic Effect and Antibiofilm Activity of a Skin and Wound Cleanser. **Wounds**, King of Prussia, v. 32, n. 8, p. 208-216, maio, 2020. Disponível em: <https://www.woundsresearch.com/article/synergistic-effect-and-antibiofilm-activity-skin-and-wound-cleanser>. Acesso em: 26 jan. 2021.

SALEH, K. *et al.* Can dressings soaked with polyhexanide reduce bacterial loads in full-thickness skin grafting? A randomized controlled trial. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, Saint Louis, v. 75, n. 6, p. 1221-1228, dec, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962216304984?via%3Dihub>. Acesso em: 27 jan. 2021.

SAMS-DODD, J.; SAMS-DODD, F. Micropore Particle Technology Promotes Wound Healing, Whereas Polyhexamethylene Biguanide Causes Tissue Degeneration: A Case Report. **Wounds**, King of Prussia, v. 32, n. 3, p. E6-E10, mar, 2020. Disponível em: <https://www.woundsresearch.com/article/micropore-particle-technology-promotes-wound-healing-whereas-polyhexamethylene-biguanide>. Acesso em: 26 jan. 2021.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia pico para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Rev Latino-am Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, maio/jun, 2007. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/pt_v15n3a23.pdf. Acesso em: 20 jan. 2021.

SANTOS, P. D.; FERNANDES, P. H. S. Utilização de cloridrato de polihexametileno biguanida (PHMB) na desinfecção de indústrias cervejeiras. **Revista Teccen**, Vassouras, v. 3, n. 1, p. 59-67, abr, 2010. Disponível em: <http://editora.universidadedevassouras.edu.br/index.php/TECCEN/article/view/242>. Acesso em: 25 jan. 2021.

SANTOS, E. J. F.; SILVA, M. A. N. C. G. M. M. Tratamento de feridas colonizadas/infectadas com utilização de polihexanida. **Rev Enf Ref**, Coimbra, v. 3, n. 4, p. 135-142, jul, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/ref/vserIIIIn4/serIIIIn4a14.pdf>. Acesso em: 09 out. 2020.

SANTOS, V. *et al.* Identificação e tratamento da infecção da ferida complexa. **Journal of aging and innovation**, Portugal, v. 1, n. 2, p. 48-64, 2012. Disponível em: <http://www.journalofagingandinnovation.org/wp-content/uploads/6-infe%C3%A7%C3%A3o-da-ferida-complexa.pdf>. Acesso em: 25 out. 2020.

SANTOS, M. C. **Efetividade do polihexametileno-biguanida (PHMB) na redução do biofilme em feridas crônicas: revisão sistemática**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/54778/R%20-%20D%20-%20MICHELLE%20CAROLINE%20SANTOS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 09 out. 2020.

SECOR, P. R. *et al.* *Staphylococcus aureus* biofilm and planktonic cultures differentially impact gene expression, mapk phosphorylation, and cytokine production in human keratinocytes. **BMC Microbiol**, Nova York, v. 11, n. 143, p. 1-13, 2011. Disponível em: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2180-11-143>. Acesso em: 02 nov. 2020.

SIBBALD, R. G.; WOO, K.; AYELLO, E. Increased bacterial burden and infection: NERDS and STONES. **Wounds Uk**, Londres, v. 3, n. 2, p. 25-46, 2007. Disponível em: https://www.woundsinternational.com/uploads/resources/content_9132.pdf. Acesso em: 25 jan. 2021.

SILVA, M. J. S. **Protocolo de cuidados e tratamentos para lesão por pressão**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Enfermagem) – Faculdade de Ciências do Trairi, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Santa Cruz, 2018. Disponível em: https://monografias.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/8220/1/PROTOCOLODECUIDADOS_SILVA_2018.pdf. Acesso em: 06 out. 2020.

SILVA, S. A. O. *et al.* O enfermeiro no diagnóstico e tratamento de biofilme em feridas. **Disciplinarum scientia**, Santa Maria, v. 19, n. 2, p. 281-290, 2018. Disponível em: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/2512>. Acesso em: 25 jan. 2021.

SOUSA, F. G. F. *et al.* Análise histórica de diagnósticos de enfermagem relacionados a feridas e lesões de pele. **Revista Enfermagem Atual InDerme**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 28, p. 1-6, out./nov./dez, 2019. Disponível em: <http://revistaenfermagematual.com.br/index.php/revista/article/view/536/575>. Acesso em: 10 out. 2020.

SOUSA, D. M. **Dimensionamento e análise de feridas utilizando o método de segmentação SLIC**. Monografia (Bacharel em Engenharia Eletrônica) – Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília, 2019. Disponível em: <https://bdm.unb.br/handle/10483/26042>. Acesso em: 20 out. 2020.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, jan.mar, 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf. Acesso em: 20 jan. 2021.

SOUZA, L. M. M. *et al.* A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. **Revista Investigação em Enfermagem**, Coimbra, p. 17-26, nov, 2017. Disponível em: <http://www.sinaisvitais.pt/images/stories/Rie/RIE21.pdf#page=17>. Acesso em: 21 jan. 2021.

SCIENTIFIC COMMITTEEN ON CONSUMER SAFETY. **Polyaminopropyl bigaunide (PHMB) – Submission III**. União Europeia: Scientific committenonconsumersafety, 2017. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_204.pdf. Acesso em: 12 out. 2020.

SCHEDLER, K. *et al.* Teste in vitro de fase 2 / etapa 2 proposto com base na EN 14561 para testes padronizados dos anti-sépticos PVP-iodo, digluconato de clorexidina, polihexanida e dicloridrato de octenidina. **BMC Infect Dis**, Londres, v. 17, p. 143, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5307736/>. Acesso em: 29 jan. 2021.

SHOUKAT, K. *et al.* A systematic comparison of antimicrobial wound dressings using a planktonic cell and an immobilized cell model. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 119, n. 6, p. 1552-1560, oct, 2015. Disponível em: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jam.12967>. Acesso em: 28 jan. 2021.

SMANIOTTO, P. H. S. *et al.* Tratamento clínico das feridas – curativos. **Rev Med**, São Paulo, v. 89, n. 3/4, p. 137-141, jul./dez, 2010. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/46287/49943>. Acesso em: 10 nov. 2020.

STOICA, A. E.; CHIRCOV, V.; GRUMEZESCU A. M. Nanomaterials for Wound Dressings: An Up-to-Date Overview. **Molecules**, Basel, v. 25, n. 11, p. 2699, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32532089/>. Acesso em: 11 nov. 2020.

STOFFEL, J. J.; RIEDI, P. L. K.; ROMDHANE, B. H. A multimodel regime for evaluating effectiveness of antimicrobial wound care products in microbial biofilms. **Wound Repair and Regeneration**, Saint Louis, v. 28, n. 4, p. 438-447, mar, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/wrr.12806>. Acesso em: 28 jan. 2021.

TAHIR, S. *et al.* The Effect of Negative Pressure Wound Therapy with and without Instillation on Mature Biofilms In Vitro. **Materials**, Basel, v. 11, n. 5, p. 811, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1996-1944/11/5/811/htm>. Acesso em: 28 jan. 2021.

TAN, M.; MORDIFFI, S. Z.; LANG, D. Effectiveness of polyhexamethylene biguanide impregnated dressing in wound healing a systematic review protocol. **JBIS Database System Rev Implement Rep**, v. 14, n. 7, p. 76-83. 2016. Disponível em: https://journals.lww.com/jbisrir/Fulltext/2016/07000/Effectiveness_of_polyhexamethylene_biguanide.8.aspx. Acesso em: 15 nov. 2020.

TO, E. *et al.* The Effectiveness of Topical Polyhexamethylene Biguanide (PHMB) Agents for the Treatment of Chronic Wounds: A Systematic Review. **Surgical technology**

international, Novato, v. 29, p. 45-51, 2016. Disponível em: <http://surgicaltechnology.com/29-Wound-Healing.htm#720>. Acesso em: 09 out. 2020.

TREMBLAY, Y. D. N.; HATHROUBI, S.; JACQUES, M. Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique. *Can J Vet Res*, Ottawa, v. 78, n. 2, p. 110-116, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962273/>. Acesso em: 19 fev. 2021.

URSI, E. S. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-18072005-095456/publico/URSI_ES.pdf. Acesso em: 18 fev. 2021.

WATTANAPLOY, S. *et al.* Randomized Controlled Trial of Polyhexanide/Betaine Gel Versus Silver Sulfadiazine for Partial-Thickness Burn Treatment. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, Thousand Oaks, v. 16, n. 1, p. 45-50, 2017. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534734617690949?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&. Acesso em: 29 jan. 2021.

WIDGEROW, A. D. Persistence of the chronic wound - implicating biofilm. *Wound Healing Southern Africa*, África do Sul, v. 1, n. 2, p. 5-7, 2008. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/d82f/c02a166a2e4405f6b34f1813d230172ae65d.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2020.

WORSLEY, A. *et al.* Polyhexamethylene Biguanide:Polyurethane Blend Nanofibrous Membranes for Wound Infection Control. *Polymers*, Basel, v. 11, n. 5, p. 915, may, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6572704/>. Acesso em: 12 out. 2020.

WU, L. *et al.* Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 14, n. 7, CD010471, 2015. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010471.pub2/full>. Acesso em: 11 nov. 2020.

WHITTEMORE, R. *et al.* Methods for knowledge synthesis: an overview. *Heart Lung*, Saint Louis, v. 43, n. 5, p. 453-461, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147956314001897?via%3Dihub>. Acesso em: 19 fev. 2021.

YABES, J. M. *et al.* In Vitro activity of Manuka Honey and polyhexamethylene biguanide on filamentous fungi and toxicity to human cell lines. *Medical Mycology*, Oxford, v. 55, n. 5, p. 334-343, apr, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/mmy/article/55/3/334/2628979>. Acesso em: 02 fev. 2021.

APÊNDICE A - QUADRO SÍNTESE DOS ARTIGOS INCLUÍDOS

Título do artigo/autores	Periódico/País do estudo/Ano	Objetivo	Método	Resultados	Limitação do estudo	Conclusão
			Tipo de estudo: Nível de evidência: População: Tamanho da ferida: Etiologia da ferida: Produtos testados: Tempo de avaliação da substância: Período do estudo: Método de coleta: Microrganismos: Análise dos dados: Análise estatística:	Atividade antimicrobiana: Atividade citotóxica: Atividade antibiofilme: Atividade cicatrizante:		

Fonte: Adaptado de Ursi, 2005.