



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
ESCOLA DE ENFERMAGEM  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

CLAUDIA WILSE FERREIRA DE MAGALHÃES

**ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PUBLICADAS SOBRE A RELAÇÃO  
EXISTENTE ENTRE INFECÇÃO DE FERIDAS E CICATRIZAÇÃO QUANTO AOS  
MICROORGANISMOS E TRATAMENTO TÓPICO**

Maceió

2022

CLAUDIA WILSE FERREIRA DE MAGALHÃES

**ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PUBLICADAS SOBRE A RELAÇÃO  
EXISTENTE ENTRE INFECÇÃO DE FERIDAS E CICATRIZAÇÃO QUANTO AOS  
MICROORGANISMOS E TRATAMENTO TÓPICO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola de Enfermagem da  
Universidade Federal de Alagoas como  
requisito parcial para obtenção do título  
de bacharel em enfermagem.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Thaís Honório  
Lins Bernardo.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Ma. Fabianny  
Torres de Oliveira.

Maceió

2022

**Catálogo na Fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

M188a Magalhães, Cláudia Wilse Ferreira de.  
Análise das evidências científicas publicadas sobre a relação existente entre infecção de feridas e cicatrização quanto aos microrganismos e tratamento tópico / Cláudia Wilse Ferreira de Magalhães. – 2022.  
44 f. : il.

Orientadora: Thaís Honório Lins Bernardo.  
Co-orientadora: Fabianny Torres de Oliveira.  
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Enfermagem) –  
Universidade Federal de Alagoas. Escola de Enfermagem. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 38-44.

1. Cicatrização. 2. Microbiota. 3. Infecção dos ferimentos. 4. Anti-infecciosos locais. I. Título.

CDU: 616-003.9


## Folha de Aprovação

CLAUDIA WILSE FERREIRA DE MAGALHÃES

### ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PUBLICADAS SOBRE A RELAÇÃO EXISTENTE ENTRE INFECÇÃO DE FERIDAS E CICATRIZAÇÃO QUANTO AOS MICRORGANISMOS E TRATAMENTO TÓPICO


Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Enfermagem, como requisito parcial para a conclusão do curso de graduação em Enfermagem, pela Universidade Federal de Alagoas, apresentado em 25/10/2022.

#### Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente  
 THAIS HONORIO LINS BERNARDO  
Data: 20/11/2022 10:59:00-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>


---

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Thaís Honório Lins Bernardo  
(Universidade Federal de Alagoas)

Documento assinado digitalmente  
 FABIANNY TORRES DE OLIVEIRA  
Data: 18/11/2022 15:53:32-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>


---

Coorientador: Prof.<sup>a</sup> Ma. Fabianny Torres de Oliveira  
(Universidade Federal de Alagoas)

Documento assinado digitalmente  
 IVANISE GOMES DE SOUZA BITTENCOURT  
Data: 18/11/2022 10:42:33-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Examinador Interno: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ivanise Gomes de Souza Bittencourt  
(Universidade Federal de Alagoas)

Documento assinado digitalmente  
 SILVANA SIBONEY GOMES DA SILVEIRA SANTOS  
Data: 20/11/2022 11:31:15-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Examinadora Externa: Enf.<sup>a</sup>. Silvana Siboney Gomes da Silveira Santos

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por toda força e persistência nos desafios da minha vida. Acreditando em ti, Senhor, posso acreditar em mim;

À minha mãe, Claudineide, por me ouvir, amar e aconselhar. Espelho-me em ti;

Ao meu pai, Wilson, pela educação, que através de suas palavras, fez com que eu buscasse a minha independência;

Ao meu irmão, Daniel, companheiro da área da saúde, pela troca de experiências que me ajudaram durante a graduação;

À minha avó, Irene, por pedir a Deus bênçãos e proteção a sua neta;

Ao meu namorado, Gustavo, pelo seu amor, carinho, cuidado, conselhos, parceria e por todo apoio emocional;

Às minhas amigas, Crislane Pontes, Dayse Sales e Núbia Ribeiro, por toda ajuda dada durante a graduação e por tornarem essa trajetória mais leve e divertida;

À minha orientadora, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Thaís Honório, e à minha coorientadora, Prof<sup>ª</sup>. Ma. Fabianny Torres, pelas profissionais competentes e experientes que são, ajudando-me na construção deste trabalho;

A banca examinadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ivanise Gomes de Souza Bittencourt e Enf<sup>ª</sup>. Silvana Siboney Gomes da Silveira Santos, por serem profissionais qualificadas;

A todos aqueles que de alguma maneira contribuíram por esta conquista;

A mim, por não desistir.

**“É preciso que eu suporte  
duas ou três larvas  
se quiser conhecer as borboletas”**

O Pequeno Príncipe

## RESUMO

**Introdução:** A infecção de feridas é vista como um dos principais problemas de saúde. Ela acontece devido a presença de microrganismo que danifica o tecido, tornando o processo de cicatrização da ferida deficiente. Por conseguinte, a implementação de um tratamento tópico eficaz na ocorrência de infecção da ferida é imprescindível com vistas à cicatrização.

**Objetivo:** Analisar as evidências científicas publicadas sobre a relação existente entre infecção de feridas e cicatrização, quanto aos microrganismos e tratamento tópico.

**Metodologia:** Estudo de revisão integrativa, por meio de pesquisa de literatura científica nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences* (LILACS) utilizando descritores “*Wound Healing*”, *Microbiota*, “*Wound Infection*”, “*Anti-Infective Agents, Local*”.

**Resultados:** No recorte temporal de 2017 a 2022, foram selecionados 14 artigos que satisfizeram os critérios de busca. Todos os artigos apontam a infecção de feridas interferindo negativamente no processo de cicatrização e citam os microrganismos *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente em forma de biofilme, como mais presentes nesse evento. Quanto aos tratamentos tópicos mais estudados, a prata aparece em 28,6%, seguida das formulações com iodo em 21,4%, uso de probióticos (14,3%) como alternativa de antimicrobianos, azul de metileno (14,3%) e hipoclorito de sódio (7,1%), juntamente com o óxido de cálcio (7,1%), violeta genciana (7,1%) e os fitoterápicos (7,1%). **Conclusão:** Apesar dos estudos já publicados quanto à temática, identifica-se a necessidade de estudos que estabeleçam a eficácia e segurança dos produtos em humanos, principalmente devido à escassez de publicações de alta evidência neste sentido. Além de pesquisas voltadas ao desenvolvimento de terapias antimicrobianas que não causem resistência.

**Descritores:** Cicatrização; Microbiota; Infecção dos Ferimentos; Anti-infecciosos locais.

## ABSTRACT

**Introduction:** Wound infection is seen as one of the main health problems. It happens due to the presence of microorganism that damages the tissue, making the healing process of the wound deficient. Therefore, the implementation of an effective topical treatment in the occurrence of wound infection is essential with a view to healing. **Objective:** To analyze the published scientific evidence on the relationship between wound infection and healing, in terms of microorganisms and topical treatment. **Methodology:** Integrative review study, through scientific literature research in the electronic databases MEDLINE, Virtual Health Library (VHL), EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) using descriptors "Wound Healing", Microbiota, "Wound Infection", "Anti-Infective Agents, Local". **Results:** In the time frame from 2017 to 2022, 14 articles that met the search criteria were selected. All articles point to wound infection negatively interfering in the healing process and mention the microorganisms *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*, mainly in the form of biofilm, as more present in this event. As for the most studied topical treatments, silver appears in 28.6%, followed by formulations with iodine in 21.4%, use of probiotics (14.3%) as an alternative to antimicrobials, methylene blue (14.3%) and sodium hypochlorite (7.1%), along with calcium oxide (7.1%), gentian violet (7.1%) and herbal medicines (7.1%). **Conclusion:** Despite the studies already published on the subject, we identify the need for studies that establish the efficacy and safety of products in humans, mainly due to the scarcity of high-evidence publications in this sense. In addition to research aimed at the development of antimicrobial therapies that do not cause resistance.

**Keywords:** Wound Healing; Microbiota; Wound Infection; Anti-Infective Agents, Local.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	<i>Ananas comosus</i>
AV	<i>Aloe vera</i>
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
Gp-AgNPs	Nanopartículas de Prata com <i>Gnaphalium polycaulon</i>
IL-6	Interleucina 6
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DFUs	Carga Microbiana dentro de Úlceras de Pé Diabético
DS	Darkin's Solution
IC	Iodo Cadexômero
LILACS	<i>Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences</i>
MB	Azul de Metileno
MB-PDT	Terapia fotodinâmica com Azul de Metileno
MRSA	<i>Staphylococcus aureus resistente à meticilina</i>
BiSCaO	Óxido de Cálcio Bioshell
PAI	Complexo Azul Polivinílico-Iodo
PICo	Problema, Interesse e Contexto
PMNL	Leucócitos Polimorfonucleares
PRISMA	Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analises
PVP-I	Polivinilpirrolidona Iodo
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SM	<i>Sansevieria masoniana</i>
SSD	Sulfadiazina de Prata
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>37</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>38</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A relação existente entre infecção de feridas e sua cicatrização, objeto deste estudo, tem se apresentado como um problema de saúde pública e o interesse por esta temática surgiu durante as vivências na graduação, que suscitaram a identificação do enfermeiro como principal profissional da equipe de saúde voltado aos cuidados da pessoa com ferida e, portanto, a importância da detenção de conhecimento desse profissional quanto aos aspectos que envolvem o processo de cicatrização.

A pele é um órgão muito importante que corresponde à primeira linha de defesa contra o meio externo. Suas principais funções são fornecer resistência mecânica, regular a perda de água e sal e proteger o corpo de danos ambientais, incluindo aqueles causados por microrganismos (REID et al., 2011).

Frequentemente, a pele está exposta a traumatismos que desencadeiam soluções de continuidade com perdas extensas de tecidos, resultando em cicatrização, na tentativa de restabelecer sua integridade funcional (FONTES et al., 2011).

A cicatrização de feridas é um processo dinâmico que inclui diversos eventos moleculares e celulares visando a recuperação da funcionalidade e integridade da pele danificada (VIGANI et al., 2019).

A cicatrização bem-sucedida de feridas ocorre em diferentes fases. Primeiro, inicia-se uma fase inflamatória, envolvendo um influxo de neutrófilos na barreira cutânea para defesa do hospedeiro contra possíveis patógenos (SHAW; MARTIN, 2016).

Em seguida, na segunda fase de proliferação/migração, uma combinação de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento atraem macrófagos para o local. Durante esse tempo, as células endoteliais começam a gerar novos vasos sanguíneos para vascularizar o local da ferida, e as células epiteliais ao longo da borda do local da ferida devem recobrir a superfície da ferida (SHAW; MARTIN, 2016).

Finalmente, o local da ferida passa por uma fase final de remodelação/regulação, onde as células imunes infiltradas sofrem apoptose para permitir que o tecido retorne ao seu estado basal (SHAW; MARTIN, 2016).

Assim, na maioria dos casos, a carga biológica da ferida e o sistema imunológico do hospedeiro estão em equilíbrio e a ferida cicatriza com sucesso. Porém, nos casos em que a cicatrização se torna comprometida ou há um desequilíbrio na carga biológica da ferida, os microrganismos se multiplicam e atacam os tecidos, resultando em uma resposta inflamatória prolongada, dano tecidual, retardo na cicatrização e conseqüente infecção da ferida (VOWDEN et al., 2011).

Dentre os microrganismos existentes, as infecções de feridas são mais frequentemente causadas por bactérias formadoras de biofilme, como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Peptostreptococcus* spp., etc. Os biofilmes afetam a cicatrização de feridas crônicas, atrasando as fases inflamatórias e de maturação (WONG et al., 2013).

Biofilmes podem ser definidos como comunidades microbianas sésseis altamente estruturadas, embebidas em uma matriz polimérica extracelular, a qual possibilita a aderência irreversível a superfícies bióticas e abióticas. Na natureza, os biofilmes podem ser formados por numerosas espécies de bactérias, fungos, protozoários e algas. Dentre as espécies de microrganismos comumente envolvidas na formação de biofilmes estão *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Candida albicans* (HALSTEAD et al., 2015).

*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa* são as espécies microbianas mais prevalentes em pacientes com feridas infectadas. Consequentemente, o tratamento de infecções de feridas desempenha um papel importante no manejo de feridas (NEGUT; GRUMEZESCU; GRUMEZESCU, 2018).

Um tratamento tópico eficaz para infecção de feridas visa prevenir a infecção ou reduzir significativamente a carga biológica da ferida, ao mesmo tempo em que aumente ou pelo menos não interfira no processo de cicatrização da ferida, alterando os mecanismos celulares e/ou moleculares da cicatrização da ferida (VOWDEN et al., 2011).

Considerando que, no passado, curativos de prata, iodo e antibióticos tópicos eram o tratamento de escolha para feridas infectadas/colonizadas, avanços na tecnologia antibacteriana levaram também ao desenvolvimento de vários curativos incorporando agentes antibacterianos, como prata, iodo cadexômero, violeta genciana e azul de metileno (WOO; ALAM; MARIN, 2014).

Agentes antibacterianos tópicos selecionados são cada vez mais recomendados para o manejo imediato da carga bacteriana localizada no compartimento superficial da ferida, com base na capacidade dessas tecnologias de promover ação de amplo espectro, controlar a carga biológica e reduzir a incidência de resistência (EWMA, 2006). No entanto, nenhum ingrediente antibacteriano é superior; cada um desempenha um papel importante na caixa de ferramentas antibacterianas para gerenciar uma carga bacteriana aumentada em feridas (WOO; ALAM; MARIN, 2014).

Também, o uso alternativo de probióticos como tratamento tópico para infecção de feridas vem sendo estudado, pois evidencia-se a resistência antimicrobiana como uma ameaça global, necessitando-se de evidências científicas de terapias alternativas aos antimicrobianos usados tradicionalmente. Os probióticos são conhecidos por terem um efeito positivo na saúde do hospedeiro e na cicatrização da pele, estimulando a produção de células imunes e/ou exclusão competitiva de patógenos que causam infecções da pele (CECCHINI; LANGER; SLAWOMIRSKI, 2015).

Atualmente, existem vários tratamentos tópicos para infecção de feridas que se encontram no mercado, porém muitos tratamentos são ineficientes ou pouco seguros. Com a crescente incidência de feridas agudas e crônicas, juntamente com taxas alarmantes de resistência antimicrobiana e antibióticos ineficazes, muitas pesquisas estão sendo realizadas constantemente com a finalidade de buscar os melhores tratamentos para infecção de feridas que sejam seguras, simples e eficazes (WOO; ALAM; MARIN, 2014).

Um compilado de artigos traz tratamentos inéditos e até mesmo a identificação de agentes antimicrobianos alternativos para o manejo de infecções, saindo da linha dos antimicrobianos convencionais; e outros enfatizam a eficácia de alguns em uma versão melhorada. Assim, este trabalho de conclusão de curso visa responder a seguinte pergunta de pesquisa: "Qual a relação existente entre infecção de feridas e cicatrização, quanto aos microrganismos e tratamento tópico?"

Esta pesquisa torna-se relevante para os profissionais de saúde que atuam diretamente no cuidado às pessoas com lesões, já que se propõe a consolidar as publicações existentes nos últimos cinco anos, quanto aos microrganismos mais prevalentes na ocorrência das infecções de feridas e aos tratamentos tópicos mais evidentes publicados.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 - OBJETIVO GERAL**

Analisar as evidências científicas publicadas sobre a relação existente entre infecção de feridas e cicatrização, quanto aos microrganismos e tratamento tópico.

### **2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

2.2.1 - Identificar os principais microrganismos causadores de infecção em feridas;

2.2.2 - Identificar os tratamentos tópicos mais estudados nas pesquisas em feridas infectadas.

### 3 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, tendo como finalidade identificar, analisar, sintetizar e reunir o conhecimento científico já produzido de estudos independentes sobre o mesmo assunto, para que seja possível uma incorporação na aplicabilidade de estudos significativos na prática (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

No geral, a revisão integrativa da literatura estabelece alguns critérios para a seleção e análise de dados, desta maneira apontam-se seis fases indicadas para a elaboração da revisão integrativa, as quais são: elaboração da pergunta norteadora da pesquisa com a definição da temática pré-estabelecida, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados e a apresentação da revisão integrativa (TEIXEIRA et al., 2013).

A questão norteadora foi elaborada por meio da estratégia PICO, a partir do acrônimo Problema, Interesse e Contexto. Para a construção definiu-se: Cicatrização de feridas (P-Problema); microrganismos e tratamento tópico (I – Interesse); infecção de feridas (Co – Contexto).

Como critérios para inclusão das publicações na presente revisão, definiu-se: artigos científicos publicados, na íntegra, gratuitamente, nos idiomas inglês, português e espanhol; e artigos publicados de 2017 a 2022.

Quanto aos critérios de exclusão: artigos de revisão, carta ao editor, artigos fixados repetidamente nas bases de dados e artigos que não atendam ao objetivo, não respondendo à questão norteadora.

Foram selecionadas para esta pesquisa, as seguintes bases de dados: MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences* (LILACS). As buscas foram realizadas por meio de descritores cadastrados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), utilizando-se o operador booleano "AND". Diferentes combinações foram feitas para cada base de dados. Nas bases de dados MEDLINE, BVS, EMBASE, SCOPUS e LILACS a seguinte combinação foi usada: “*wound healing*” AND “*Anti-Infective Agents, Local*” AND “*wound Infection*”. Na base de dados WEB OF SCIENCE, foi usada a combinação: “*wound healing*” AND *microbiota* AND “*wound Infection*”. Já na SCIELO, a combinação foi: “*wound healing*” AND “*wound Infection*”.

A seleção dos artigos foi baseada na leitura dos títulos e resumos levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão. A posteriori, foi realizada uma leitura detalhada dos artigos, integralmente, para análise minuciosa dos que atendiam ao objetivo proposto, sendo descartados os que não respondiam aos critérios pré-estabelecidos.

Sabendo-se que os níveis de evidência são hierarquizados de acordo com o esboço dos diferentes estudos primários conforme o grau de relevância, os artigos incluídos no estudo foram analisados e classificados de acordo com os níveis de evidência, conforme o quadro abaixo.

Quadro 1 - Classificação do nível de evidência de acordo com o tipo de estudo e definição

Nível	Tipo de estudo	Definição
<b>I</b>	Revisão sistemática ou metanálise	Estudo com caráter quantitativo ou qualitativo, cujas estratégias de busca são bem definidas com fontes bibliográficas abrangentes. É uma revisão de literatura com definição de tema específico, onde os critérios utilizados para a seleção de artigos são uniformes. Os estudos primários são avaliados segundo critérios rigorosos e reproduzíveis e, preferencialmente, centrados em resultados de pesquisas clínicas.
<b>II</b>	Estudo descritivo transversal ou de prevalência	Fornecer dados sobre uma população em um tempo determinado de exposição-doença, a fim de detectar doenças e/ou fatores de risco e detectar os grupos mais afetados e menos afetados de uma população.
<b>III</b>	Estudo coorte e caso- controle	Coorte: estudo onde um grupo de indivíduos expostos ou não a um fator de interesse é acompanhado em diferentes espaços de tempo. É observacional, sem alocação aleatória da exposição e parte-se da causa” em direção ao “efeito “. Caso Controle: comparação entre um grupo de indivíduos com uma característica clínica de interesse (doentes) e um grupo de pessoas que não a possuem (não doentes). É observacional retrospectiva e parte-se do “efeito” em direção à “causa”.
<b>IV</b>	Estudo randomizado	Tem a conotação de estudo experimental para avaliar uma intervenção; daí a sinonímia estudo de intervenção. Pode ser realizado em ambiente clínico; por vezes designado simplesmente como ensaio clínico ou estudo clínico (em inglês: Clinical Trial, randomized clinical Trial). Também é realizado em nível comunitário (Randomized community Trial). No ensaio clínico, os participantes são alocados aleatoriamente, para formar grupos, chamados de

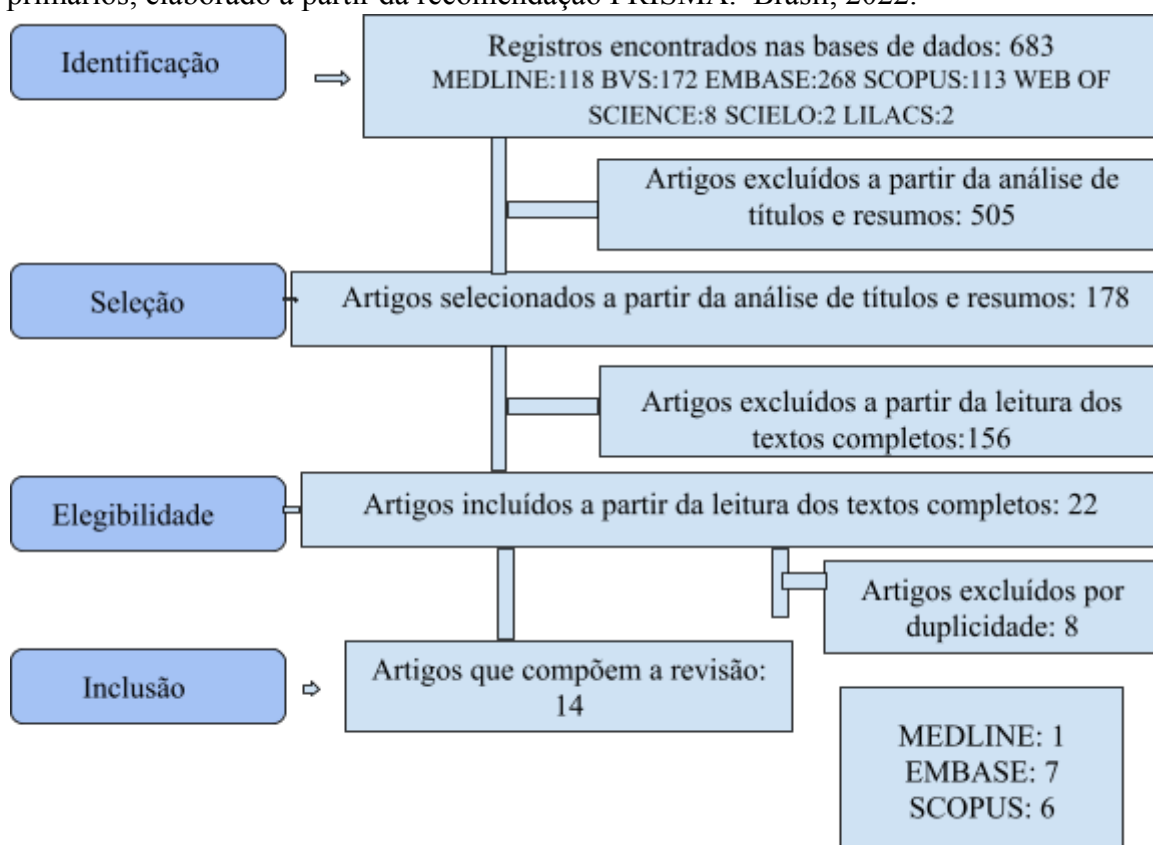


		estudo(experimental) e controle (ou testemunho), a serem submetidos ou não a uma intervenção (aplicação de medicamento, de vacina). Os participantes são acompanhados para verificar a ocorrência do desfecho de interesse. Dessa maneira, a relação entre intervenção e efeito é examinada em condições controladas de observação, em geral, com Avaliação duplo-cega.
<b>V</b>	Série de casos	Conjunto de pacientes (por exemplo, mais de 10 pessoas) com um mesmo diagnóstico ou submetidos à mesma intervenção. Trata-se, em geral, de série consecutiva de doentes, vistos em hospital ou em outra instituição de saúde, durante certo período. Não há grupo controle-interno composto simultaneamente. A comparação é feita com controles externos. Dá-se o nome de controle externo ou histórico ao grupo usado para comparação dos resultados, mas que não tenha sido constituído ao mesmo tempo, no interior da pesquisa: por exemplo, a série de casos é comparada com os pacientes de anos anteriores.
<b>VI</b>	Relato de caso	Estudo útil para a demonstração de uma nova técnica, onde uma investigação da doença ou intervenção é feita em um único paciente. Geralmente é utilizado para relatar complicações ou efeitos adversos relacionados a tratamentos ou procedimentos
<b>VII</b>	Revisão narrativa da literatura	É uma revisão de literatura, cuja fonte de busca e critérios de seleção de estudos primários não é especificada. Estes possuem avaliação variável dos estudos primários. Trata-se de estudo com caráter qualitativo. A força de evidência de diferentes tipos de estudo incluídos na revisão não é considerada.
<b>VIII</b>	Pesquisa em animais	Alternativa para a impossibilidade de realização de estudos em humanos por questões éticas. Sendo assim, modelos experimentais são empregados em animais de laboratório com o objetivo de testar um determinado fator causal ou tratamento previamente à aplicação em humanos.
<b>IX</b>	Pesquisa laboratorial in vitro	Utilização de modelos experimentais em laboratório que imita condições biológicas com o teste de novos materiais ou métodos terapêuticos ou preventivos.
<b>X</b>	Não classificável	Não se classifica o nível de evidência clínica de acordo com o tipo de estudo por não se adequar a nenhuma característica.

Fonte: ALVARENGA et al., 2022.

Após as pesquisas nas bases de dados, identificaram-se 683 publicações, das quais, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados para a amostra desta revisão 14 artigos. Para seleção das publicações, seguiram-se as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) representado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma ilustrando o processo de triagem da literatura e de seleção dos estudos primários, elaborado a partir da recomendação PRISMA. Brasil, 2022.



Fonte: AUTOR, Dados da pesquisa, 2022. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

## 4 RESULTADOS

Na presente revisão integrativa, foram analisados 14 estudos que atenderam aos critérios de inclusão, destacando-se que os estudos que se repetiram nas bases de dados, foram contabilizados apenas uma vez. Os estudos duplicados foram incluídos na base de dados SCOPUS e excluídos das demais bases de dados. Os estudos que compõem esta pesquisa foram encontrados na base de dados MEDLINE, EMBASE E SCOPUS.

O Quadro 2 contém as principais informações dos artigos da amostra final desta revisão integrativa: base de dados, periódico, identificação, título, idioma de publicação, autores, ano de publicação, local de estudo, objetivo, tipo de estudo e nível de evidência, respectivamente.

Considerando a classificação dos níveis de evidência, dos artigos que fazem parte da amostra, onze artigos foram classificados no nível VIII, pois foram pesquisas realizadas com animais. Dos estudos realizados com humanos, dois são séries de casos, portanto, classificados no nível V e apenas um classificado no nível VI por ser Relato de caso clínico (ALVARENGA et al, 2022).

Quadro 2 - Detalhamento dos artigos selecionados na amostra final da revisão

Base/ Periódico	Identificação/ Título idioma	Autores, Ano, local de estudo.	Objetivo	Tipo de estudo	Nível de evidência
SCOPUS e BVS  International Wound Journal	A01 - Dakin's solution: is there a place for it in the 21st century?  Inglês	Duarte, B., Cabete, J., Formiga, A., Neves, J.  2017; Portugal.	Realizar tratamento de um pé diabético gravemente infectado com DS (hipoclorito de sódio), antisséptico tópico	Relato de Caso Clínico	<b>VI</b> (ALVARE NGA et al, 2022).
SCOPUS, BVS, EMBASE, MEDLINE  International Wound Journal	A02 - A prospective evaluation of methylene blue and gentian violet dressing for management of chronic wounds with	WOO, K.Y, HEIL, J.  2017; Canadá.	Avaliar o desempenho de um curativo de espuma antibacteriana contendo azul de metileno e violeta genciana (curativo Hydrofera Blue Classic) para o manejo de feridas	Série de casos	<b>V</b> (ALVARE NGA et al, 2022).

	local infection Inglês		crônicas com infecção local.		
SCOPUS e BVS  International Wound Journal	A03 - A PEGylated fibrin hydrogel-base d antimicrobial wound dressing controls infection without impeding wound healing  Inglês	Gil, J., Natesan, S., Li, J., Valdes, J., Harding, A., Solis, M., . Davis, S.C., Christy, R.J.  2017; Estados Unidos.	Avaliar a eficácia antimicrobiana de feridas do SSD-CSM-FPEG (hidrogel de fibrina de polietileno glicol para a entrega controlada de sulfadiazina de prata preso em microesferas chitosanas) utilizando uma ferida suína de espessura total infectada com <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Pesquisa em animais	<b>VIII</b> (ALVARE NGA et al, 2022).
SCOPUS e MEDLINE  Internation al Wound Journal	A04 - Cadexomer iodine effectively reduces bacterial biofilm in porcine wounds ex vivo and in vivo  Inglês	Roche, E.D., Woodmans ey, E. J., Yang, Q., Gibson, D. J., Zhang, H., Schultz, G. S.  2019; Estados Unidos.	Avaliar a eficácia anti-biofilme do Iodo Cadexômero contra biofilmes maduros, fornecendo informações valiosas para estudos clínicos mais amplos e orientação de tratamento com este antisséptico através do modelo de explant porcina quanto um modelo de ferida suína.	Pesquisa em animais	<b>VIII</b> (ALVARE NGA et al, 2022).
MEDLINE  Int J Mol Sci.	A05 - Bioshell Calcium Oxide (BiSCaO) Ointment for the Disinfection and Healing of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -In	Takayama, T., Ishihara, M., Nakamura, S., Sato, Y., Hiruma, S., Fukuda, K., Murakami,	Investigar a aplicação da pomada BiSCaO (óxidos de cálcio bioshell) para prevenção e tratamento de infecção em feridas crônicas em pacientes com dificuldade de cicatrização, sem	Pesquisa em animais	<b>VIII</b> (ALVARE NGA et al, 2022).

	<p>ected Wounds in Hairless Rats.</p> <p>Inglês</p>	<p>K., Yokoe, H.</p> <p>2020; Japão.</p>	<p>retardar a cicatrização de feridas.</p>		
<p>SCOPUS e MEDLINE</p> <p>PLoS ONE</p>	<p>A06 - Delivery of silver sulfadiazine and adipose derived stem cells using fibrin hydrogel improves infected burn wound regeneration</p> <p>Inglês</p>	<p>Banerjee, J., Seetharaman, S., Wrice, N.L., Christy, R.J., Natesan, S.</p> <p>2019; Estados Unidos.</p>	<p>Avaliar a eficácia prestada por um tratamento sequencial de SSD-CSM-FPEG ( sulfadiazina prata encapsulada microesferas quitosanas embutidas em um gel de fibrina PEGylated) seguido pelo ASC-FPEG SSD-CSM-ASC-FPEG (tratamento combinado de microesferas quitosanas encapsuladas de sulfadiazina de prata embutidas em um gel de fibrina pegylated seguido de célula-tronco adiposa embutida em gel de fibrina PEGylated) para o tratamento de queimaduras infectadas por meio de um modelo pré-clínico de ratos.</p>	<p>Pesquisa em animais</p>	<p><b>VIII</b> (ALVARENGA et al, 2022).</p>
<p>SCOPUS</p> <p>Wound Repair and Regeneration</p>	<p>A07 - Cadexomer iodine provides superior efficacy against bacterial wound biofilms in</p>	<p>Fitzgerald, D. J.; Renick, P. J.; Forrest, E. C.; Tetens, S. P.; Earnest, D. N.; McMillan, J</p>	<p>Confirmar eficácia excepcional da promissora atividade in vitro contra biofilmes <i>P. aeruginosa</i> para Iodo Cadexômero (IC) em um sistema modelo, usando múltiplos modelos in</p>	<p>Pesquisa em animais</p>	<p><b>VIII</b> (ALVARENGA et al, 2022).</p>

	<p>vitro and in vivo</p> <p>Inglês</p>	<p>; Kiedaisch, B. M.; Shi, L.; Roche, E. D.</p> <p>2017; Estados Unidos.</p>	<p>vitro. Além disso, o IC foi avaliado da mesma forma vs. comparadores para atividade de biofilme in vitro <i>S. aureus</i> em vários modelos. Após confirmar eficácia in vitro semelhante contra biofilmes MRSA, o IC foi examinado em um modelo de rato estabelecido de biofilme de ferida MRSA.</p>		
<p>EMBASE</p> <p>Infection and Drug Resistance</p>	<p>A08 - Synergistic Antimicrobial Effect of <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> and <i>Lawsonia inermis</i> Against <i>Staphylococcus aureus</i></p> <p>Inglês</p>	<p>Elebeedy D., Ghanem A., El-Sayed M., Fayad E., Ali O.A.A., Alyamani A., Abdelgeliel A.S.</p> <p>2022; Egito.</p>	<p>Investigar o efeito da combinação do probiótico "Lactiplanti <i>Bacillus plantarum</i>" com "Lawsonia inermis" para tratar a infecção da pele em camundongos causada por <i>S. aureus</i> e obter uma cicatrização melhor e, talvez, mais rápida.</p>	<p>Pesquisa em animais</p>	<p><b>VIII</b> (ALVARENGA et al, 2022).</p>
<p>EMBASE</p> <p>Frontiers in Pharmacology</p>	<p>A09 - Insight Into the Beneficial Role of <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> Supernatant Against Bacterial Infections, Oxidative Stress, and Wound Healing in A549 Cells</p>	<p>Dubey A.K., Podia M., Priyanka, Raut S., Singh S., Pinnaka A.K., Khatri N.</p> <p>2021; Índia.</p>	<p>Avaliar as atividades antibacterianas, antioxidantes e cicatrizantes de sobrenadante livre de células de <i>Lactiplantibacillus plantarum</i>.</p>	<p>Pesquisa em animais</p>	<p><b>VIII</b> (ALVARENGA et al, 2022).</p>

	and BALB/c Mice  Inglês				
EMBASE  Advanced Healthcare Materials	A10 - Thermochromic Polyvinyl Alcohol-Iodine Hydrogels with Safe Threshold Temperature for Infectious Wound Healing  Inglês	Miao, Z.; Sun, Y.; Tao, Z.; Chen, Y.; Ma, Y.; Zhu, D.; Huang, X.; Zha, Z.  2021; China.	Explorar o efeito do hidrogel antibacteriano à base de Complexo Azul Polivinílico-Iodo (PAI) em feridas abertas de camundongos infectadas por MRSA por meio de uma injeção do hidrogel e através da irradiação a laser.	Pesquisa em animais	<b>VIII</b> (ALVARENGA et al, 2022).
EMBASE  Journal of Drug Delivery Science and Technology	A11 - An eco-friendly Gnaphalium polycaulon mediated silver nanoparticles: Synthesis, characterization, antimicrobial, wound healing and drug release studies  Inglês	Shanmuga priya K., Palanisamy S., Boomi P., Subaskumar R., Ravikumar S., Thayumanavan T.  2021; Índia.	Exemplificar o potente amplo espectro de eficácia antimicrobiana e cicatrização de feridas em ratos de Gp-AgNPs (nanopartículas de prata com <i>Gnaphalium polycaulon</i> ), que poderia ser plausivelmente um biomaterial promissor para várias aplicações biomédicas.	Pesquisa em animais	<b>VIII</b> (ALVARENGA et al, 2022).
EMBASE  Photodiagnosis and Photodynamic Therapy	A12 - Treatment of infected wounds with methylene blue photodynamic therapy: An effective and safe treatment method  Inglês	Shen X., Dong L., He X., Zhao C., Zhang W., Li X., Lu Y.  2020; China.	Avaliar a segurança e eficácia da MB-PDT (terapia fotodinâmica com azul de metileno) em feridas infectadas.	Série de casos	<b>V</b> (ALVARENGA et al, 2022).

EMBASE Wound Repair and Regeneration	A13 - Preclinical evaluation of a novel silver gelling fiber dressing on <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in a porcine wound infection model  Inglês	Davis S.C., Li J., Gil J., Head C., Valdes J., Glinos G.D., Solis M., Higa A., Pastar I.  2019; Estados Unidos.	Examinar o efeito de um curativo de fibra gelificante com prata usando um modelo de biofilme suíno bem estabelecido.	Pesquisa em animais	<b>VIII</b> (ALVARENGA et al, 2022).
EMBASE Advances in Pharmacological Sciences	A14 - Efficacy of Aloe vera, Ananas comosus, and Sansevieria masoniana Cream on the Skin Wound Infected with MRSA  Inglês	Prakoso Y.A., Setiyo Rini C., Wirjaatmadja R.  2018; Indonésia.	Explorar o papel de <i>Aloe vera</i> (AV), <i>Ananas comosus</i> (AC) e <i>Sansevieria masoniana</i> (SM) na ferida cutânea de ratos infectada com <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina(MRSA).	Pesquisa em animais	<b>VIII</b> (ALVARENGA et al, 2022).

Notas: Dados da pesquisa, 2022.

Os artigos contemplados na amostra final explanam quanto à cicatrização de feridas e resgatam estudos relevantes que abordam diferentes tratamentos tópicos e os microrganismos envolvidos na infecção de feridas, cujos principais resultados encontram-se expostos no Quadro 3.

Quadro 3 - Principais resultados encontrados dos artigos selecionados

Artigo	Principais resultados encontrados
<b>A01</b>	Observou-se uma melhora acentuada no pé diabético gravemente infectado tratado com hipoclorito de sódio, eficaz contra bactérias aeróbicas e anaeróbicas, pois o leito da ferida era muito mais limpo e totalmente granulado após 6 semanas. Nenhum efeito adverso foi observado.
<b>A02</b>	Foram observadas as seguintes melhorias na ferida crônica de infecção local nos 29 pacientes que concluíram o estudo na semana 4: a área média da ferida foi significativamente reduzida em 42,5%; a cobertura média da ferida por tecido desvitalizado foi significativamente reduzida, de 52,6 % para 11,4% e sinais de infecção reduzidos. Os curativos de espuma antibacteriana



	<p>contendo azul de metileno e violeta genciana são altamente absorventes, não citotóxicos e demonstraram atividade antibacteriana contra um amplo espectro de leveduras e bactérias comumente encontradas em feridas, incluindo <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA) e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p>
<b>A03</b>	<p>Na avaliação microbiológica no 5º dia das feridas tratadas com hidrogel de fibrina de polietileno glicol para a entrega controlada de sulfadiazina de prata para controlar a infecção por <i>P. aeruginosae</i> em ferida porcina, o tratamento mostrou uma redução bacteriana melhor do que os grupos creme silvadene (controle positivo) e Tegaderm Polyurethane (controle negativo). No dia 7, todos os grupos com sulfadiazina de prata apresentaram reduções na contagem de <i>P. aeruginosa</i> em comparação com outros grupos de tratamento.</p>
<b>A04</b>	<p>Foi avaliado o efeito do curativo iodo cadexômero e curativo de prata em comparação com um controle de gaze contra biofilmes maduros cultivados em tecido suíno. O curativo de iodo cadexômero reduziu significativamente os níveis de biofilme <i>P. aeruginosa</i> dentro de 24 horas. Essa redução na contagem de biofilmes foi altamente significativa em comparação com o curativo de prata e o controle de gaze durante o teste de 72 horas. Contra <i>S. aureus</i>, a contagem total de bactérias foi reduzida significativamente após o tratamento de iodo cadexômero durante o período de 3 dias; no entanto, a taxa de morte não foi tão rápida quanto a vista contra <i>P. aeruginosa</i>. Na histopatologia, o gel de iodo cadexômero reduziu significativamente as categorias de bactérias em comparação com os outros tratamentos.</p>
<b>A05</b>	<p>O tratamento das feridas infectadas por <i>P. aeruginosa</i> em ratos com pomada de Óxido de Cálcio Bioshell (BiSCaO) a 0,2% por 3 dias melhorou significativamente a cicatrização de feridas e reduziu as contagens bacterianas in vivo em comparação com pomada de iodopovidona e controle (sem limpeza de feridas). Embora a pomada BiSCaO a 5% em peso tenha fornecido as contagens bacterianas mais baixas durante o tratamento de 3 dias, retardou a cicatrização da ferida. Os exames histológicos mostraram tecido de granulação e formação capilar significativamente avançados em feridas tratadas com pomada BiSCaO a 0,2% em peso por 3 dias em comparação com feridas tratadas com outras pomadas.</p>
<b>A06</b>	<p>A análise da carga bacteriana nas biópsias de queimaduras no dorso de ratos demonstrou que a sulfadiazina de prata encapsulada em microesferas quitosanas embutidas em um gel de fibrina PEGylated (SSD-CSM-FPEG) reduziu significativamente a infecção bacteriana por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, enquanto a infecção aberta ainda foi observada nos grupos não tratados no</p>

	<p>dia 14. O tratamento sequencial de feridas infectadas com SSD-CSM-FPEG seguido por microesferas quitosanas encapsuladas de sulfadiazina de prata embutidas em um gel de fibrina pegylated de célula-tronco adiposa (SSD-CSM-ASC-FPEG) reduziu significativamente a colonização bacteriana e a expressão de citocina pró-inflamatória (TNF-<math>\alpha</math>). Um aumento significativo dos marcadores de neovascularização também foi observado. A análise histológica indicou que as feridas tratadas com SSD-CSM-ASC-FPEG aumentaram a quantidade de deposição da matriz de colágeno dérmico, um tecido de granulação mais espesso no dia 21 e colágeno mais maduro no dia 28. Este trabalho demonstra que o tratamento sequencial de queimaduras infectadas com SSD-CSM-FPEG seguido por gel de fibrina pegylated de célula-tronco adiposa reduz a infecção bacteriana, bem como promove a neovascularização com uma melhor remodelação matricial.</p>
<b>A07</b>	<p>O iodo cadexômero foi testado em um modelo de rato estabelecido de biofilme de ferida <i>estafilococos</i> resistentes à meticilina aureus (MRSA). O iodo cadexômero teve impacto significativamente maior no biofilme MRSA em feridas de camundongos do que curativos de prata ou mupirocina com base em seções de histologia e microbiologia quantitativa a partir de amostras de biópsia.</p>
<b>A08</b>	<p>Os resultados revelaram que a mistura de <i>L. plantarum</i> e <i>L. inermis</i> pode inibir o crescimento de <i>S. aureus</i>. A mistura diminuiu o nível de interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-<math>\alpha</math>) para um nível próximo ao do grupo não infectado. O estudo histopatológico mostrou que os animais tratados com <i>L. plantarum</i> e <i>L. inermis</i> alcançaram quase 90% de cura. Isso indicou que <i>L. inermis</i> ajudou principalmente na regeneração da pele, enquanto <i>Lactiplantibacillus</i> ajudou principalmente na eliminação da infecção. De acordo com esta conclusão, muitos estudos relataram que os extratos de <i>L. inermis</i> foram capazes de promover a atividade de cicatrização de feridas através da contração e resistência à tração aumentadas da ferida</p>
<b>A09</b>	<p>Em uma cicatrização de feridas por excisão em camundongos, a aplicação tópica de gel contendo <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> mostrou uma cicatrização mais rápida do que os grupos tratados com veículo e betadina. Também, atividade semelhante de cicatrização de feridas avaliada em feridas infectadas com <i>Staphylococcus aureus</i> em camundongos e os resultados mostraram que o tratamento da ferida infectada com gel levou a uma recuperação da ferida substancialmente mais rápida em comparação com o veículo e controle positivo, como evidenciado por uma redução na área da ferida e um aumento na porcentagem de contração da ferida. Assim, os resultados do estudo fornecem</p>

	<p>evidências de que a aplicação tópica do gel em feridas infectadas e não infectadas demonstrou rápida cicatrização por meio de angiogênese aprimorada, proliferação de fibroblastos, reepitelização e recrutamento de leucócitos polimorfonucleares. A segurança do gel foi estabelecida usando o ensaio de irritação da pele em camundongos e não foram observadas reações dérmicas.</p>
<b>A10</b>	<p>Após uma única injeção do hidrogel antibacteriano à base de complexo azul polivinílico-iodo, feridas de camundongos abertas infectadas por MRSA podem ser curadas eficientemente em apenas 5 dias, e a velocidade de cicatrização é ainda mais acelerada pela irradiação a laser devido à interação dinâmica entre iodo e álcool polivinílico, o fechamento de até 29% de área da ferida no dia 1. Além disso, surge uma temperatura limite segura de escaldadura da pele (45°C) para hidrogéis à base de complexo azul polivinílico-iodo devido às propriedades termocrômicas, evitando lesões térmicas durante a irradiação. Além disso, nenhuma toxicidade ou irritação da pele é observada para esse hidrogel.</p>
<b>A11</b>	<p>Após o tratamento com nanopartículas de prata com <i>Gnaphalium polycaulon</i> (Grupo III), a ferida alcançou excelente capacidade de cicatrização do que o controle positivo tratado com betadina (Grupo II) e o controle negativo (Grupo I) devido à ausência de fibrose, um infiltrado inflamatório muito menor, organização tecidual melhorada e presença de anexos cutâneos. Mais essencialmente, após o tratamento com betadina (Grupo II), o tamanho da ferida foi ligeiramente reduzido com a reforma do cabelo e a pele regenerada ficou lisa sem formação de cicatriz. O tamanho da ferida tratada com nanopartículas de prata com <i>Gnaphalium polycaulon</i> (Grupo III) foi completamente reduzido e semelhante à pele normal com formações cicatriciais e também notou excelente capacidade de cicatrização de feridas para o tecido cutâneo. A partir deste estudo, ficou bem esclarecido que não havia infecção visível na ferida tratada com nanopartículas de prata com <i>Gnaphalium polycaulon</i> (Gp-AgNPs), mas foi encontrado em betadina (controle positivo) e ferida de controle negativo. Os resultados desse estudo expuseram que não houve efeitos tóxicos. Além disso, a propriedade de cicatrização de feridas de Gp-AgNPs foi confirmada devido à redução da atividade de metaloproteinase da matriz local, aumento da apoptose de neutrófilos dentro da ferida, epiderme recém-formada e tecido granuloso espesso na área da superfície da ferida. Observou-se que as habilidades de contração de feridas das GP-AgNPs são significativamente maiores do que as do controle positivo e negativo. Vale observar que a atividade antibacteriana mais alta foi registrada contra bactérias Gram-negativas (<i>E. coli</i>) do que a de bactérias Gram-positivas (<i>S. aureus</i>) no presente estudo. Essa diferença pode ser devido à variação na composição da parede celular das bactérias.</p>

<b>A12</b>	As feridas do paciente foram acompanhadas de vários graus de infecção, entretanto, bactérias multirresistentes foram detectadas nas secreções, como <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Streptococcus degalactiae</i> . Após uma média de 4 sessões de terapia fotodinâmica com azul de metileno, as feridas infectadas de todos os pacientes cicatrizaram. Durante o período de tratamento dos pacientes, que variaram de 3 a 12 meses, não houve recorrências e efeitos colaterais. Assim, terapia fotodinâmica com azul de metileno tem um excelente efeito cicatrizante em feridas infectadas ou não infectadas, especialmente contra <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e outras bactérias resistentes a medicamentos.
<b>A13</b>	O tratamento com curativo de fibra gelificante com prata em ferida porcina resultou em redução significativa de biofilme de <i>P. aeruginosa</i> em todos os momentos de avaliação quando comparado aos grupos de curativo de fibra gelificante sem prata, curativo de hidrofibra com prata, cloreto de benzetônio, ácido etilenodiaminotetracético e ao controle não tratado. Além disso, o curativo de fibra gelificante com prata resultou no desprendimento do biofilme da ferida e maior formação de tecido de granulação no dia 3.
<b>A14</b>	O resultado mostrou que <i>Aloe vera</i> , <i>Ananas comosus</i> e <i>Sansevieria masoniana</i> têm um efeito potencial semelhante na cicatrização da ferida que foi infectada com MRSA em comparação com os grupos controle e creme base sem extrato.

Notas: Dados da pesquisa, 2022.

Diante dos principais resultados encontrados nos artigos primários selecionados para o presente trabalho, constatou-se que existiu uma redução da carga microbiana nas feridas infectadas com a aplicação do tratamento tópico estudado, contribuindo beneficentemente para o processo de cicatrização na maioria dos resultados. Também, vale destacar que em concentrações adequadas e em determinados intervalos de tempo, os antimicrobianos não apresentaram toxicidade nos organismos analisados.

## 5 DISCUSSÃO

Com base nos artigos que compõem este estudo é possível expor os principais microrganismos envolvidos nas infecções de feridas, bem como os principais tratamentos tópicos que vêm sendo pesquisados.

Em A01 (2017), apesar de tratar-se de estudo de caso com paciente único e, portanto apontar baixa evidência clínica, observou-se a eficácia do hipoclorito de sódio no estudo de caso, sem apresentar citotoxicidade ao paciente, demonstrando ser o único tratamento que levou a uma melhora acentuada da ferida de um pé diabético gravemente infectado, sem prejudicar a cicatrização, sugerindo que o antisséptico deve ser considerado para feridas difíceis de tratar, complexas e altamente infectadas (DUARTE et al., 2017).

As feridas gravemente infectadas se beneficiam claramente de uma abordagem agressiva nos estágios iniciais, a chamada fase inflamatória (LEVINE, 2013). Nessa fase, a carga de patógenos é tão alta que qualquer processo de cicatrização se torna quase impossível ocorrer, sendo necessário uma diminuição na carga biológica primeiramente, com a remoção dos tecidos inviáveis por meio dos desbridamento, controlando a infecção e posteriormente iniciar a estimulação da granulação. O hipoclorito de sódio torna-se muito útil na fase inflamatória, devido às suas boas propriedades antimicrobianas e de desbridamento (ALTUNOLUK et al., 2012; LEWANDOWSKI et al., 2013).

Um estudo de coorte de pacientes com infecção grave necrosante de pé diabético foi realizado em um hospital de referência no Distrito Federal. Um total de 24 pacientes foram tratados com hipoclorito de sódio. Nos isolados microbiológicos, *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina foi o isolado mais frequente nas feridas, sendo encontrado também *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. A maioria dos pacientes obteve resultados favoráveis no controle de infecção e salvamento do membro, com apenas um paciente necessitando de uma amputação maior de membro. O tempo médio para a granulação completa ou quase completa da ferida foi de 5,4 semanas. O hipoclorito de sódio foi bem tolerado e não foram observados efeitos prejudiciais significativos nos mecanismos de cicatrização de feridas (DUARTE et al., 2017).

Já em A02 (2017), um estudo prospectivo e não randomizado, foi avaliado o desempenho de um curativo antibacteriano de espuma contendo azul de metileno e violeta de genciana para o manejo de feridas crônicas com infecção local. Um total de 29 pacientes completaram o estudo. Reduções na área de superfície média, área de superfície média da ferida coberta com tecido desvitalizado e pontuação média de infecção foram todas

significativas durante o período de estudo de 4 semanas. Acredita-se que a combinação de propriedades antibacterianas, efeitos de desbridamento autolítico e capacidade de absorção do curativo com azul de metileno e violeta genciana contribuíram para sua eficácia na promoção da cicatrização de feridas no estudo (WOO; HEIL, 2017).

Os dois antibacterianos ligados à espuma criam um microambiente que inibe o metabolismo dos microrganismos, alterando o potencial de oxidação/redução dentro do curativo para um estado não propício ao crescimento ou fixação bacteriana (WOO; HEIL, 2017).

O curativo com azul de metileno e violeta genciana demonstrou ser eficaz contra um amplo espectro de microrganismos encontrados em feridas, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *enterococcus* resistentes à vancomicina e *Cândida* (EDWARDS, 2016).

Em um estudo de uma série de casos com 15 pacientes, foram observadas melhorias na colonização crítica da superfície de feridas crônicas nos membros inferiores. Uma diminuição do tamanho da ferida foi observada em 8 pacientes na semana 4. Os autores descobriram que os curativos de espuma antibacteriana atualmente comercializados são seguros e viáveis no manejo de úlceras crônicas de extremidades inferiores e pé diabético (COUTTS; RYAN; SIBBALD, 2014).

A sulfadiazina de prata representa um dos recursos amplamente utilizados no tratamento de feridas infectadas com a finalidade de desbridar tecidos necrosados e combater a infecção local. É efetiva contra vários microrganismos, particularmente, bactérias Gram-negativas, como a *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella sp e Pseudomonas aeruginosa*; inclui também Gram-positivas, como o *S. aureus* e também a levedura *Candida albicans* (WARD; SAFLLE, 1995).

Nos estudos A03 (2017) e A06 (2019), otimiza-se a entrega de sulfadiazina de prata (SSD) através de liberação controlada para que a concentração de prata possua atividade antimicrobiana sem exceder níveis tóxicos. A sulfadiazina de prata é um dos agentes antibacterianos tópicos mais utilizados para o controle da infecção de feridas, mas o uso de cremes à base de prata em grandes queimaduras resulta em toxicidade devido à absorção sistêmica de íons de prata, não tendo uma formulação com capacidade de controlar a liberação de prata em uma concentração menor para evitar que chegue a níveis tóxicos para o organismo. Para realizar a liberação controlada de prata foi usada microesferas de quitosana impregnadas em géis de fibrina de polietilenoglicol (GIL et al., 2017; BANERJEE et al., 2019).

A combinação de sulfadiazina de prata antibacteriana e atividade biológica natural da fibrina demonstrou estimular o crescimento de tecidos e vasos sanguíneos na ferida em cicatrização (SEETHARAMAN et al., 2011).

A aplicação direta do creme sulfadiazina de prata no tecido também pode causar necrose do tecido circundante e pode atrasar o processo normal de cicatrização da ferida (SANO et al., 1982). O hidrogel, proporciona um ambiente úmido para a ferida, ajudando a otimizar o processo de cicatrização, permitir a permeação de oxigênio e diminuir o número de trocas de curativos (TAVARES; SILVA, 2015).

Ainda as células-tronco derivadas do tecido adiposo, como consta no estudo A06 (2019), podem modular o processo de cicatrização de feridas cutâneas induzindo reepitelização mais rápida, ativação de fibroblastos, migração, proliferação e síntese de colágeno (BANERJEE et al., 2019).

Sabe-se que modelos suínos são mais relevantes, pois a pele de porco é semelhante à pele humana em comparação com modelos de roedores, principalmente em relação às proporções de espessura epidérmica-dérmica, colágeno dérmico e conteúdo elástico. Ressalta-se que a pele suína cicatriza principalmente por epitelização semelhante à pele humana (PASTAR et al., 2013).

No estudo A13 (2019), estabelece também a eficácia do curativo de fibra gelificante com prata em feridas suínas com infecção por biofilme *P. aeruginosa*. O tratamento induziu a formação precoce do tecido de granulação e a infiltração de neutrófilos necessária para o sucesso da cicatrização da ferida. Mas ainda há limites para extrapolar a eficácia pré-clínica para o cenário clínico, especialmente porque os pacientes afetados por feridas crônicas apresentam diferentes etiologias, tamanhos, profundidades e outras variáveis clínicas da ferida (DAVIS et al., 2019).

O surgimento da nanotecnologia proporcionou uma nova modalidade farmacológica para nanopartículas de prata a serem utilizadas no processo de cicatrização de feridas. As nanopartículas de prata são uma boa fonte para direcionamento de drogas devido à sua alta estabilidade química, atividade catalítica, atividade de cicatrização de feridas e natureza antimicrobiana (TIAN et al., 2007).

A diminuta dimensão da nanoprata é essencial para sua melhor penetração à membrana celular dos microrganismos, podendo assim, prejudicar o funcionamento celular, retardando a velocidade de suas atividades vitais, podendo então, ocasionar danos celulares (MORONES et al., 2005; SHARMA; YNGAR; LIN, 2009).

As plantas são fontes naturais que têm sido amplamente utilizadas para a cicatrização de feridas. A síntese de nanopartículas de fontes vegetais provou ser um método eficaz e alternativo para a produção de nanopartículas (KUSHWAHA, 2013). Nanopartículas de síntese vegetal, consiste em utilizar agentes redutores, como os flavonoides, de baixa ou nula toxicidade, substituindo os reagentes convencionais, o que torna o método sustentável. Nesta via biológica, são usados extratos vegetais que contém moléculas capazes de reduzir os íons prata a nanopartículas em apenas uma etapa (SHARMA; YNGAR; LIN, 2009).

*Gnaphalium polycaulon* é uma espécie de planta medicinal, que contém: flavonóides, diterpenis e triterpenos, por isso, a planta tem sido explorada e provou ser um agente antimicrobiano e antioxidante eficaz para o tratamento de doenças desde muito tempo (KAMINIDEVI et al., 2015).

No estudo A11 (2021), mostrou que o gel de nanopartículas de prata com *Gnaphalium polycaulon* têm propriedades antimicrobianas eficazes tanto contra bactérias Gram-negativas, quanto Gram-positivas e exercem notável atividade de cicatrização de feridas mesmo em baixas concentrações. Expôs que não houve efeitos tóxicos nos animais estudados (SHANMUGAPRIYA et al., 2021).

As feridas são tratadas com iodo desde a década de 1840. Durante a Guerra Civil Americana, o iodo foi amplamente utilizado para tratar feridas abertas por mecanismos bacteriostáticos e bactericidas (LIPSKY; HOEY, 2009).

Preparações de iodo mais antigas, como soluções contendo iodo, podem ter impactos negativos no tecido da ferida e na cicatrização, mas as formulações mais modernas que sequestram o iodo e limitam os níveis livres evitam essa preocupação (COOPER, 2007).

O iodo cadexômero é um novo sistema de entrega no qual o iodo está contido dentro de um grânulo de amido cadexômero, formando um gel em contato com o exsudato, e este gel auxilia no desbridamento autolítico e descamação do leito da ferida (GURJALA et al., 2011).

A liberação lenta de iodo cadexômero, a facilidade de aplicação, a ausência de toxicidade e as propriedades antibacterianas o tornam superior para uso no tratamento de feridas abertas crônicas em comparação com as soluções de Polivinilpirrolidona iodo (PVP-I). Verificou-se que o iodo cadexômero não é tóxico para fibroblastos em cultura e estimula a regeneração epidérmica experimental e é capaz de estimular a cicatrização clinicamente (ZHOU et al., 2002). Também retém propriedades antibacterianas e pode destruir biofilmes, principalmente contra *Pseudomonas* spp. e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), que são patógenos comuns de feridas abertas crônicas (DROUSOU; FALABELLA; KIRSNER, 2003).



Nos estudos A04 (2019) e A07 (2017), demonstram que o iodo cadexômero teve impacto significativamente maior nos biofilmes MRSA e *P. aeruginosa* comparado com o curativo a base de prata que teve efeitos limitados contra os biofilmes (FITZGERALD et al., 2017; ROCHE et al., 2019).

O iodo cadexômero tem sido usado de forma eficaz em feridas crônicas e é apoiado por muitos estudos clínicos que demonstram a remoção de barreiras à cicatrização, como infecção microbiana, esfacelo/detritos e exsudato (JOHNSON, 1991; SCHWARTZ et al., 2013).

Em um estudo de coorte longitudinal prospectivo, examinou a redução in vivo da carga microbiana dentro de úlceras de pé diabético (DFUs) infectadas após desbridamento e tratamento com iodo cadexômero. Um total de 15 pacientes foram submetidos a tratamento semanal durante 6 semanas. A microflora inicial da ferida mais comum foi *S. aureus* resistente à meticilina (29,4%), seguido por *Pseudomonas aeruginosa* (11,8%). A redução bacteriana mediana foi de 89,2% da linha de base até a semana 6 e 46,2% da linha de base até a semana 3. Isso foi acompanhado por uma redução mediana de 53,6% na área de superfície da úlcera e 50% na profundidade da úlcera da linha de base ao final. Isso revela que o iodo cadexômero foi capaz de alcançar uma redução estatisticamente significativa na biocarga de DFUs desde a linha de base até a conclusão do estudo, o que apóia o uso de iodo cadexômero como tratamento para reduzir as contagens bacterianas em DFUs (SCHWARTZ et al., 2013).

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente no desenvolvimento da terapia fototérmica como uma ferramenta poderosa e alternativa no combate a bactérias patogênicas (KANETI et al., 2015).

No estudo A10 (2021), o hidrogel antibacteriano à base de complexo azul polivinílico-iodo para o tratamento de feridas abertas infectadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) mostrou liquefação desencadeada por laser, comportamento fotônico de liberação de iodo, excelente efeito antibacteriano e propriedade termocrômica com uma temperatura limite de escaldadura da pele, evitando lesões térmicas durante a irradiação do laser. O MRSA na ferida aberta foi efetivamente eliminado por meio da atividade antibacteriana inerente do iodo e do efeito fototérmico do hidrogel PAI, resultando em rápida regeneração da pele em apenas 5 dias (MIAO et al., 2021).

Após o tratamento de hidrogel de PAI e irradiação a laser no dia 0, até 29% da área da ferida foi fechada no dia 1. Em nítido contraste, apenas 10% da área da ferida foi fechada para outros quatro grupos no dia 1, sugerindo que a eficiência de cicatrização pode ser ajustável por irradiação a laser (MIAO et al., 2021).

Como a irritação da pele era um problema comum para os bactericidas à base de iodo, para investigar isso, o hidrogel PAI foi aplicado na pele de camundongos nus, sendo que, após 24 ou 48 h, não foram observados sinais de irritação incluindo eritema, infiltração, edema ou pápula na pele do grupo PAI hidrogel (MIAO et al., 2021).

Com o efeito fototérmico, o aumento da temperatura durante a irradiação também pode aumentar a permeabilidade da membrana bacteriana, resultando em uma danificação da membrana bacteriana e mais morte bacteriana mediada (LI et al., 2019).

Em A05 (2020), de acordo com o estudo, a aplicação limitada de 0,2% em peso de pomada BiSCaO, melhorou de maneira ideal tanto a desinfecção quanto a cicatrização da ferida. Exames histológicos no dia 9 mostraram que a formação de tecido de granulação e vascularização nos grupos de pomada BiSCaO 0,2 e 1% em peso foram significativamente maiores do que os dos outros grupos como o de iodo-povidona e de outras concentrações de BiSCaO. A concentração de pomada BiSCaO (0,2–1% em peso) e o período de tempo (3 dias) para o tratamento devem ser limitados para evitar os efeitos negativos do BiSCaO no reparo da ferida, pois a pomada BiSCaO a 5% em peso, embora tenha fornecido as contagens bacterianas mais baixas durante o tratamento de 3 dias, retardou a cicatrização da ferida (TAKAYAMA et al., 2020).

O BiSCaO não foi aprovado pela Agência de Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos do Japão para uso como dispositivo farmacêutico ou médico. Estudos sistêmicos adicionais sobre BiSCaO são necessários para estabelecer sua eficácia, segurança e estabilidade para uso médico (TAKAYAMA et al., 2020).

Apesar de o tratamento de feridas infectadas por *P. aeruginosa* em ratos sem pêlo por limpeza uma vez ao dia com solução salina, aplicação de pomada de BiSCaO a 0,2% em peso por 3 dias ter diminuído significativamente a carga biológica de *P. aeruginosa* e melhorado o reparo de feridas, maiores investigações precisam ser realizadas para aplicar a pomada na prática clínica (TAKAYAMA et al., 2020).

Os probióticos são microrganismos vivos que conferem um benefício à saúde do hospedeiro. *Lactiplantibacillus plantarum* (*L. plantarum*) tem sido demonstrado como uma alternativa natural promissora contra as infecções dérmicas e de feridas resistentes de *S. aureus*. Além disso, aumenta a liberação de citocinas e quimiocinas durante diferentes estágios de recuperação de feridas, o que resulta em uma cicatrização mais rápida (ONBAS; OSMANAGAOGLU; KIRAN, 2019; ONG et al., 2019).

*Lawsonia inermis* (*L. inermis*, planta Henna) tem sido comumente utilizada ao longo dos séculos para tratamento de feridas devido às suas propriedades cicatrizantes. Suas

substâncias possuem múltiplas hidroxilas livres que podem se combinar com carboidratos e proteínas na parede celular bacteriana causando atividade antimicrobiana. É uma das plantas mais estudadas para a cicatrização de feridas (NIGUSSIE et al., 2021).

No que diz respeito aos estudos A08 (2022) e A09 (2021), o probiótico *Lactiplantibacillus plantarum* exibiu excelente atividade antibacteriana (DUBEY et al., 2021; ELEBEEDY et al., 2022;).

Em A08 (2022), indicou que *L. inermis* ajudou principalmente na regeneração da pele, enquanto *Lactiplantibacillus* ajudou principalmente na eliminação da infecção. Estudos relataram que os extratos de *L. inermis* foram capazes de promover a atividade de cicatrização de feridas através da contração e resistência à tração aumentadas da ferida (DAEMI et al., 2019). A combinação pode efetivamente diminuir o nível de IL-6 e TNF- $\alpha$ , citocinas pró-inflamatórias. Assim, concluindo-se que a coadministração de *L. plantarum* e *L. inermis* pode ser usada como tratamento em infecções resistentes de feridas (ELEBEEDY et al., 2022).

Já em A09 (2021), em um modelo de cicatrização de feridas por excisão, os tecidos infectados com *S. aureus* tratados com o gel contendo o probiótico *L. plantarum* mostraram a reepitelização dos tecidos com uma infiltração reduzida de leucócitos, aumento da atividade fibroblástica, colagenação e granulação dos tecidos. As alterações histológicas foram caracterizadas pela infiltração de neutrófilos polinucleares e dilatação dos vasos sanguíneos, juntamente com uma diminuição significativa dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (DUBEY et al., 2021).

Assim, a aplicação tópica do gel contendo o probiótico *L. plantarum* em feridas infectadas e não infectadas demonstrou rápida cicatrização por meio de angiogênese aprimorada, proliferação de fibroblastos, reepitelização e recrutamento de leucócitos polimorfonucleares (DUBEY et al., 2021).

Em uma revisão integrativa, foi mostrado que estudos em ensaios clínicos randomizados duplo-cegos com a administração de probióticos resultaram em uma carga patogênica diminuída em úlceras de pé infectadas e em queimaduras (PERAL; MARTINEZ; VALDEZ, 2009; PERAL et al., 2010).

Também enfatizou que nos oito estudos em modelo animal utilizando probióticos contra patógenos de feridas, três em camundongos e dois em ratos e coelhos, todos confirmaram um efeito antagonístico efetivo dos probióticos contra patógenos, principalmente várias cepas de *L. plantarum*, independentemente de a ferida ser uma queimadura infectada ou ferida por corte. Seis estudos em animais usaram aplicação tópica de probióticos nas feridas e

dois estudos usaram injeções no local e todos os estudos resultaram na redução bem-sucedida dos dois patógenos de pele mais comuns, *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Além disso, todos os estudos concluíram que o probiótico investigado poderia ser aplicado a infecções de feridas humanas (FIJAN et al., 2019).

Os estudos sugerem que os probióticos e/ou seus metabólitos têm potencial para o tratamento de bactérias resistentes à drogas (DUBEY et al., 2021).

O uso potencial de probióticos para infecções de feridas permanece digno de algum estudo futuro mais intenso. Outros estudos também podem ser justificados para aplicação tópica de probióticos, talvez focados mais em habitantes típicos da pele como probióticos tópicos com alto potencial (FIJAN et al., 2019).

*Aloe vera* (AV), *Ananas comosus* (AC) e *Sansevieria masoniana* (SM) são medicamentos fitoterápicos que têm um efeito potencial como promotor antibacteriano e de cicatrização de feridas (PRAKOSO; SETIYO; WIRJAATMADJA, 2018). Essas ervas possuem vários componentes que são metabólitos secundários produzidos pelas plantas para combater microrganismos no ambiente. Dentre esses componentes, todas possuem tanino e alcalóide que têm efeito contra patógenos, principalmente contra MRSA (DAHIYA; SHARMISHTHA, 2012).

O estudo A14 (2018) mostra que a aplicação tópica de AV, AC e SM aumentou a contração da ferida, a resistência à tração da pele, angiogênese, fibroblasto e deposição de colágeno no tecido da ferida. Além disso, diminuiu a infiltração de células inflamatórias juntamente com a cicatrização de feridas (PRAKOSO; SETIYO; WIRJAATMADJA, 2018).

Esses fitoterápicos são amplamente utilizados como medicina tradicional e têm um papel potencial na ativação de linfócitos CD8+ para infiltrar o tecido da ferida como mecanismo para eliminar a infecção por MRSA (BROWN et al., 2015).

A terapia fotodinâmica é uma modalidade terapêutica baseada na fotooxidação de materiais biológicos induzida por um fotossensibilizador, que se localiza seletivamente em algumas células que são destruídas por irradiação com determinado comprimento de onda de luz (SHEN et al., 2020).

Além de promover uma melhora que pode resultar na diminuição, ou desaparecimento, da carga microbiana, a terapia fotodinâmica pode estimular a cicatrização e a epitelização da pele por meio de processos imunorreguladores e regenerativos, como a melhora da angiogênese e modulação do colágeno (REINHARD et al., 2015).

A atividade antibacteriana de amplo espectro e a ação não seletiva da terapia fotodinâmica podem reduzir o risco de desenvolvimento de resistência a drogas,

principalmente através da destruição de estruturas críticas como DNA, proteínas e membranas lipídicas. Pode inativar todos os grupos de micróbios em feridas, incluindo bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, vírus e fungos, particularmente as *Pseudomonas aeruginosa* (KARINJA; ESPECTRO, 2018). O azul de metileno (MB) possui excelentes efeitos analgésicos, anti-bacterianos, anti-tumorais e promotores de cicatrização de feridas (WAINWRIGHT; CROSSLEY, 2002). O MB como fotossensibilizador fenotiazínico é seguro e extremamente barato, e tem pouca toxicidade celular ou tecidual em grandes doses (HUANG, 2005).

No estudo A12 (2020), foi avaliada a segurança e eficácia da terapia fotodinâmica com azul de metileno (MB-PDT) em feridas infectadas. O MB-PDT é um tratamento alternativo de feridas devido à resistência bacteriana que se tornou um grande problema na cicatrização de feridas. Neste estudo foram incluídos 5 pacientes com feridas infectadas. Após uma média de 4 sessões de terapia, as feridas infectadas de todos os pacientes cicatrizaram. MB-PDT não mostrou quase nenhuma reação local, nenhum efeito adverso como sensação de queimação, dor, coceira, eritema da pele ou mal-estar geral. A terapia não induz resistência a drogas após o tratamento de feridas e destrói o biofilme bacteriano, o que provavelmente a torna um tratamento eficaz em feridas infectadas difíceis de tratar (SHEN et al., 2020).

Em um outro estudo realizado na Espanha, a terapia fotodinâmica com azul de metileno foi eficaz no manejo de 2 úlceras não cicatrizantes super infectadas com espécies de *Fusarium*, *Pseudomonas* e outras bactérias de difícil tratamento. Os 2 pacientes obtiveram cicatrização e epitelização das úlceras sem a necessidade de terapias dispendiosas. O MB-PDT levou à cura clínica e microbiológica sem efeitos adversos significativos (ASPIROZ et al., 2017).

Sendo assim, o MB-PDT é uma opção válida para o manejo de úlceras crônicas super infectadas, reduzindo o uso de antibióticos e a indução de resistência (ASPIROZ et al., 2017).

## 6 CONCLUSÃO

O presente estudo possibilitou uma análise das evidências científicas relacionadas aos microrganismos prevalentes nas infecções e os possíveis tratamentos tópicos, os quais influenciam no evento da infecção de feridas e no processo de cicatrização. Nos artigos analisados nesta revisão, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente em formato de biofilme, são os microrganismos mais citados. Quanto ao tratamento tópico, a prata é a mais estudada, correspondendo a 28,6% dos artigos estudados, seguida das formulações com iodo (21,4%), uso de probióticos (14,3%) como alternativa de antimicrobianos, azul de metileno (14,3%) e hipoclorito de sódio (7,1%), juntamente com o óxido de cálcio (7,1%), violeta genciana (7,1%) e os fitoterápicos (7,1%).

Ressalta-se que a maioria dos estudos foram realizados em animais, sendo mais da metade em camundongos que possuem pele bem distinta dos humanos, questionando a eficácia clínica. Porém outros estudos foram feitos em porcos, cuja pele é mais próxima da pele humana no que diz respeito a semelhanças na estrutura e na cicatrização, o que sugere um maior sucesso do estudo.

Considerando o que foi exposto anteriormente, nota-se que o presente estudo possui algumas limitações, dando ênfase no que se refere a escassez da diversidade metodológica, visto que 78,6% dos estudos foram realizados em animais, e, mais ainda, quanto ao nível de evidência dos artigos compilados, já que os mesmos se concentram nos níveis V, VI e VIII demonstrando uma escassez de publicações de pesquisas de alta evidência sobre a temática, o que reflete nos resultados desta revisão.

Apesar da existência de diversas pesquisas com animais e relato de casos que demonstrem potencial em relação à eficácia e segurança das diversas formulações empregadas nos diferentes estudos, sugere-se ainda que mais estudos clínicos sejam necessários para estabelecer a eficácia dos tratamentos em humanos, segurança e estabilidade para uso médico.

Também, com a crescente resistência dos microrganismos a medicamentos, faz-se imprescindível o desenvolvimento de terapias antimicrobianas que sejam capazes de combater infecções resistentes, como as alternativas naturais, uso de probióticos ou terapia fototérmica, que diante das pesquisas, mostram-se promissores combatentes contra biofilmes, podendo assim permitir maiores oportunidades de tratamento contra as diversas infecções e oferecer maior proteção à saúde humana.

## REFERÊNCIAS

- ALTUNOLUK, B. *et al.* Fournier gangrene: conventional dressings versus dressings with Dakin 's solution. **ISRN Urol**, [s. l.], n.762340, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3329652/>. Acesso em: 11 set. 2022.
- ALVARENGA, A.C. *et al.* Aplicações Terapêuticas Do Cymbopogon Citratus (Capimlimão) Na Odontologia: Uma Revisão De Literatura Integrativa. **International Journal of Science Dentistry**, Vitória, v. 3, n.59, p. 86-106, 2022. Disponível em: <https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/53565/32714>. Acesso em: 14 set. 2022.
- ASPIROZ, C.M. *et al.* Photodynamic Therapy With Methylene Blue for Skin Ulcers Infected With *Pseudomonas aeruginosa* and *Fusarium* spp. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, [s. l.], v. 108, p. 45-48, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2017.05.010>. Acesso em: 12 set. 2022.
- BANERJEE, J. *et al.* Delivery of silver sulfadiazine and adipose derived stem cells using fibrin hydrogel improves infected burn wound regeneration. **PLoS One**, [Estados Unidos], v.13, n. 0217965, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563979/>. Acesso em: 05 set. 2022.
- BROWN, A.F. *et al.* Memory Th1 Cells Are Protective in Invasive *Staphylococcus aureus* Infection. **PLoS Pathogens**, Estados Unidos, v. 11, n. 1005226, 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005226>. Acesso em: 10 set. 2022.
- CECCHINI, M.; LANGER, J.; SLAWOMIRSKI, L. **Antimicrobial Resistance In G7 Countries And Beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action**. Tech. Rep., OCDE, [s. l.], 2015. Disponível em: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Antimicrobial-Resistance-in-G7-Countries-and-Beyond.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2022.
- COOPER, R.A. Iodine revisited. **Int Wound J**, [s. l.], v. 4, p. 124 - 37, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1742-481X.2007.00314.x>. Acesso em: 25 ago. 2022.
- COUTTS, P.M.; RYAN, J.; SIBBALD, R. Case Series of Lower-Extremity Chronic Wounds Managed with an Antibacterial Foam Dressing Bound with Gentian Violet and Methylene Blue. **Adv Skin Wound Care**, Canada, v. 27, p. 9–13, 2014. Disponível em: [https://journals.lww.com/aswcjournal/Fulltext/2014/03001/Case\\_Series\\_of\\_Lower\\_Extremity\\_Chronic\\_Wounds.5.aspx](https://journals.lww.com/aswcjournal/Fulltext/2014/03001/Case_Series_of_Lower_Extremity_Chronic_Wounds.5.aspx). Acesso em: 10 set. 2022.
- DAEMI, A. *et al.* Topical administration of hydroethanolic extract of *Lawsonia inermis* (henna) accelerates excisional wound healing process by reducing tissue inflammation and amplifying glucose uptake. **Kaohsiung J Med Sci**, Austrália, v. 35, p. 24–32, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/kjm2.12005>. Acesso em: 12 set. 2022.

DAHIYA, P.; SHARMISHTHA, P. Phytochemical Screening and Antimicrobial Activity of Some Medicinal Plants Against Multi-drug Resistant Bacteria from Clinical Isolates. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, Índia, v. 74, n. 5, p. 443–450, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3660871/>. Acesso em: 13 set. 2022.

DAVIS, S.C. *et al.* Preclinical evaluation of a novel silver gelling fiber dressing on *Pseudomonas aeruginosa* in a porcine wound infection model. **Wound Repair and Regeneration**, Estados Unidos, v. 27, p. 360-365, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/wrr.12718>. Acesso em 07 set. 2022.

DROUSOU, A.; FALABELLA, A.; KIRSNER, R.S. Wound antiseptics: an area of controversy. **Wounds**, [s. l.], v.15, p. 149-66, 2003. Disponível em: [https://www.smith-nephew.com/uk/products/wound\\_management/hidden-page/iodoflex/iodoflex-clinical-background/abstracts/abs-31/](https://www.smith-nephew.com/uk/products/wound_management/hidden-page/iodoflex/iodoflex-clinical-background/abstracts/abs-31/). Acesso em: 10 set. 2022.

DUARTE, B. *et al.* Dakin 's solution: is there a place for it in the 21st century?. **Int Wound J**, [Lisboa], v. 14, p. 918–920, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7949605/>. Acesso em: 09 set. 2022.

DUBEY, A.K. *et al.* Insight Into the Beneficial Role of *Lactiplantibacillus plantarum* Supernatant Against Bacterial Infections, Oxidative Stress, and Wound Healing in A549 Cells and BALB/c Mice. **Frontiers in Pharmacology**, [Índia], v.12, n. 728614, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.728614>. Acesso em: 07 set. 2022.

EDWARDS, K. New Twist on an Old Favorite: Gentian Violet and Methylene Blue Antibacterial Foams. **Adv Wound Care (New Rochelle)**, [Alabama], v. 5, p. 11-18, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717508/>. Acesso em: 08 set. 2022.

ELEBEEDY, D. *et al.* Synergistic Antimicrobial Effect of *Lactiplantibacillus plantarum* and *Lawsonia inermis* Against *Staphylococcus aureus*. **Infection and Drug Resistance**, [Egito], v.15, p. 545-554, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IDR.S342976>. Acesso em: 10 set. 2022.

EUROPEAN WOUND MANAGEMENT ASSOCIATION (EWMA). Position Document: **Wound Infection Management**, Londres, 2006 . Disponível em: [https://ewma.org/fileadmin/user\\_upload/EWMA.org/Position\\_documents\\_2002-2008/English\\_pos\\_doc\\_2006.pdf](https://ewma.org/fileadmin/user_upload/EWMA.org/Position_documents_2002-2008/English_pos_doc_2006.pdf). Acesso em: 10 set. 2022.

FIJAN, S. *et al.* Review Article Efficacy of Using Probiotics with Antagonistic Activity against Pathogens of Wound Infections: An Integrative Review of Literature, **BioMed Research International**, [Eslovênia], n. 7585486, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/7585486>. Acesso em: 12 set. 2022.

FITZGERALD, D.J. *et al.* Cadexomer iodine provides superior efficacy against bacterial wound biofilms in vitro and in vivo. **Wound Repair And Regeneration**, Estados Unidos, v. 25, p. 13-24, 2017. Disponível em: <https://doi-org.ez9.periodicos.capes.gov.br/10.1111/wrr.12497>. Acesso em: 02 set. 2022.

FONTES, M. M. *et al.* Análise da técnica do curativo no tratamento de feridas em Unidades de atenção primária à saúde no município de Coronel Fabriciano – MG. **Revista**



**Enfermagem Integrada**, Ipatinga, v. 4, n.2, 2011. Disponível em: [http://www.unilestemg.br/enfermagemintegrada/artigo/V3\\_2/03-tratamento-de-feriasassistencia-de-enfermagem.pdf](http://www.unilestemg.br/enfermagemintegrada/artigo/V3_2/03-tratamento-de-feriasassistencia-de-enfermagem.pdf). Acesso em: 30 ago. 2022.

GIL, J. *et al.* A PEGylated fibrin hydrogel-based antimicrobial wound dressing controls infection without impeding wound healing. **Int Wound J**, [Estados Unidos], v. 14, p. 1248-1257, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iwj.12791>. Acesso em: 12 set. 2022.

GURJALA, A.N. *et al.* Desenvolvimento de um novo modelo in vivo altamente quantitativo para o estudo da cicatrização de feridas cutâneas prejudicadas por biofilme. **Regeneração de Reparação de Feridas**, [Chicago], v. 19, p. 400-410, 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21518094>. Acesso em: 05 de agosto de 2022.

HALSTEAD, F.D. *et al.* The antibacterial activity of acetic acid against biofilm-producing pathogens of relevance to burn patients. **PLoS One**, [s. l.], v. 10, n. 0136190, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566994/>. Acesso em: 05 set. 2022.

HUANG, Z. A review of progress in clinical photodynamic therapy. **Tecnol. Technology in cancer research & treatment**, [Estados Unidos], v. 4, p. 283 - 293, 2005. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/153303460500400308>. Acesso em: 13 set. 2022.

JOHNSON, A. A combative healer with no ill-effect. Iodosorb in the treatment of infected wounds. **Prof Nurse**, [s. l.], v.7, p. 60-64, n. 1946486, 1991. PMID: 1946486. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1946486/>. Acesso em: 12 set. 2022.

KAMINIDEVI, S. *et al.* Antimicrobial activity of methanolic extracts of indigenous indigenous traditional medicinal plants, *Gnaphalium polycaulon*. **Int. J. Green Pharm.**, [s. l.], v. 9, p. 39-44, 2015. Disponível em: <https://www.greenpharmacy.info/index.php/ijgp/article/view/435/458>. Acesso em: 20 ago. 2022.

KANETI, Y.V. *et al.* Carbon-Coated Gold Nanorods: A Facile Route to Biocompatible Materials for Photothermal Applications. **ACS Appl Mater Interfaces**, [Austrália], v. 25, p. 46, n. 25658-68, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26535913/>. Acesso em: 29 ago. 2022.

KARINJA, S.J.; ESPECTRO, J.U. Treatment of infected wounds in the era of antimicrobial resistance. **Plast Reconstr Surg**, [s. l.], v. 142, p. 1082 - 1092, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252823/>. Acesso em: 28 ago. 2022.

KUSHWAHA, H.B. Biosynthesis of silver nanoparticles using fresh extracts of *Tridax procumbens* Linn. **Indian J. Exp. Biol.**, [Índia], v. 52, p.359 - 368, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24772939/>. Acesso em: 10 set. 2022.

LEVINE, J. Dakin 's solution: past, present and future. **Adv Skin Wound Care**, [s. l.], v. 26, p. 410-404, 2013. Disponível em: [https://journals.lww.com/aswcjournal/Abstract/2013/09000/Dakin\\_s\\_Solution\\_\\_Past,\\_Present,\\_and\\_Future.6.aspx](https://journals.lww.com/aswcjournal/Abstract/2013/09000/Dakin_s_Solution__Past,_Present,_and_Future.6.aspx). Acesso em: 10 set. 2022.

LEWANDOWSKI, L. *et al.* The use of Dakin 's diluted solution for the treatment of angioinvasive fungal infection in combat wounded: a number of cases. **Mil Med**, [Bethesda], v. 178, p. 503-507, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707840/>. Acesso em: 10 set. 2022.

LI, J. *et al.* Zinc-doped Prussian blue enhances photothermal clearance of *Staphylococcus aureus* and promotes tissue repair in infected wounds. **Nat Commun**, [China], v. 3, p. 10, n. 4490, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6776522/>. Acesso em: 12 set. 2022.

LIPSKY, BA; HOEY C. Topical antimicrobial therapy for the treatment of chronic wounds. **Clin Infect Dis**, [s. l.], v. 49, p. 1541-1549, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19749669/>. Acesso em: 09 set. 2022.

MIAO, Z. *et al.* Thermochromic Polyvinyl Alcohol-Iodine Hydrogels with Safe Threshold Temperature for Infectious Wound Healing. **Adv. Healthcare Mater**, China, v.10, n. 2100722, 2021. Disponível em : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adhm.202100722>. Acesso em: 22 ago. 2022.

MORONES, J.R. *et al.* The bactericidal effect of silver nanoparticles. **Nanotechnology**, [s. l.], v. 16, p. 2346-2353, 2005. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0957-4484/16/10/059/pdf>. Acesso em: 12 set. 2022.

NEGUT, I.; GRUMEZESCU, V.; GRUMEZESCU, A.M. Treatment strategies for infected wounds. **Molecules**, [Romênia], v. 23, p. 2392, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6225154/>. Acesso em: 02 de set. 2022.

NIGUSSIE, D. *et al.* Systematic review of Ethiopian medicinal plants used for their anti-inflammatory and healing activities. **J Etnofarmacol**, [s. l.],v. 276, n. 114179, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33989738/>. Acesso em: 04 set. 2022.

ONBAS, T.; OSMANAGAOGLU, O; KIRAN, F. Potential properties of *Lactobacillus plantarum* F-10 as a biocontrol strategy for wound infections. **Probiotics Antimicrobial Proteins**, Turquia, v. 11, p. 1110–1123, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12602-018-9486-8>. Acesso em: 09 set. 2022.

ONG, J.S. *et al.* *Lactobacillus plantarum* USM8613 assists in wound healing and suppresses *Staphylococcus aureus* infection at wound sites. **Probiotics Antimicrobial Proteins**, [s. l.], v. 11, p. 1–13, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12602-018-9505-9>. Acesso em: 12 set. 2022.

PASTAR, I. *et al.* Interactions of methicillin-resistant *Staphylococcus* USA300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. **Plos One**, Estados Unidos, v. 8, n.56846, 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056846>. Acesso em: 07 set. 2022.

PERAL, M.C.; MARTINEZ, M.H; VALDEZ, J.C. Bacteriotherapy with Burns of *Lactobacillus plantarum*. **International Wound Journal**, [Argentina], v. 6, p. 73–81, 2009.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7951207/>. Acesso em: 03. set 2022.

PERAL, M.C. *et al.* Interleukin-8 production by polymorphonuclear leukocytes of patients with chronic infected leg ulcers treated with *Lactobacillus plantarum*. **Clinical Microbiology and Infection**, [Argentina], v. 16, p. 281-286, 2010. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60834-X/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60834-X/fulltext). Acesso em: 02 set. 2022.

PRAKOSO, Y.A.; SETIYO, R.C.; WIRJAATMADJA, R. Efficacy of *Aloe vera*, *Ananas comosus*, and *Sansevieria masoniana* Cream on the Skin Wound Infected with MRSA. **Advances in Pharmacological Sciences**, [Indonésia], n. 4670569, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/4670569>. Acesso em: 01 set.2022.

REID, G. *et al.* Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 9, p. 27-38, 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2473>. Acesso em: 03 set. 2022.

REINHARD, A. *et al.* Photodynamic therapy as a new treatment modality for inflammatory and infectious conditions. **Specialist Rev Clin Immunol**, [s. l.], v. 11, p. 637-657, 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/1744666X.2015.103225>. Acesso em: 09 set. 2022.

ROCHE, E.D. *et al.* Cadexomer iodine effectively reduces bacterial biofilm in porcine wounds ex vivo and in vivo. **Int Wound J.**, [Estados Unidos], v. 16, p. 674–683, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6850490/>. Acesso em: 19 ago. 2022.

SANO, S. *et al.* Absorption, excretion and tissue distribution of silver sulfadiazine. **Burns Incl Therm Inj.**, [Japão], v. 8, p. 278 - 85, 1982. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0305417982900109>. Acesso em: 02 set. 2022.

SCHWARTZ, J.A. *et al.* A prospective, non comparative, multicenter study to investigate the effect of cadexomer iodine on bioburden load and other wound characteristics in diabetic foot ulcers. **Int Wound J**, [Estados Unidos], v. 10, p. 193-199, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7950698/>. Acesso em: 13 set. 2022.

SEETHARAMAN, S. *et al.* A PEGuilada fibrin-based dressing with antimicrobial and angiogenic activity. **Acta Biomater**, [Estados Unidos], v. 7, p. 2787-2796, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706111001590>. Acesso em: 08 set. 2022.

SHANMUGAPRIYA, K. *et al.* An eco-friendly *Gnaphalium polycaulon* mediated silver nanoparticles: Synthesis, characterization, antimicrobial, wound healing and drug release studies. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [Índia], v. 61, n. 102202, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S177322472031491X>. Acesso em: 06 set. 2022.

SHARMA, V.K.; YNGAR, R.A.; LIN, Y. Silver nanoparticles: green synthesis and its antimicrobial activities. **Interface Adv. Colloid**, [Estados Unidos], v. 145, p. 83-96, 2009.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2008.09.002>. Acesso em: 12 set. 2022.

SHAW, A. J.; MARTIN, P. Wound repair: a showcase for cell plasticity and migration. **Current Opinion in Cell Biology**, [s. l.], v. 42, p. 29-37, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2016.04.001>. Acesso em: 20 ago. 2022.

SHEN, X. *et al.* Treatment of infected wounds with methylene blue photodynamic therapy: An effective and safe treatment method. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, China, v. 32, n. 102051, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102051>. Acesso em: 29 ago. 2022.

SOUZA, M.T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, p. 102-106, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Acesso em: 24 ago. 2022.

TAKAYAMA, T. *et al.* Bioshell Calcium Oxide (BiSCaO) Ointment for the Disinfection and Healing of *Pseudomonas aeruginosa*-Infected Wounds in Hairless Rats. **Int J Mol Sci**, [Japão], v. 21, p. 4176, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312885/>. Acesso em: 20 ago. 2022.

TAVARES, W.S.; SILVA, R.S. Curativos utilizados no tratamento de queimaduras: uma revisão integrativa. **Rev Bras Queimaduras**, São Paulo, v. 14, p. 300-306, 2015. Disponível em: <http://www.rbqueimaduras.org.br/how-to-cite/282/pt-BR>. Acesso em: 12 set. 2022.

TEIXEIRA, E. *et al.* Revisão Integrativa da Literatura passo-a-passo & convergências com outros métodos de revisão. **Rev Enferm UFPI**, Teresina, v.2, p. 3-7, 2013. Disponível em: <https://ojs.ufpi.br/index.php/reufpi/article/view/1457>. Acesso em: 02 set. 2022.

TIAN, J. *et al.* Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. **Chemmedchem**, [China], v. 2, p. 129 - 136, 2007. Disponível em: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cmdc.20060017>. Acesso em: 03 set. 2022.

VIGANI, B. *et al.* Nanosystems based on hyaluronic acid and chitosan: a new generation of wound treatment dressings. **Specialist Opin Drug Deliv**, [s. l.], v. 26, p. 715-740, 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17425247.2019.1634051>. Acesso em: 09 set. 2022.

VOWDEN, P. *et al.* Antimicrobial dressings facilitated. **Int Wounds**, [s. l.], v. 2, p. 1-6, 2011. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/50983>. Acesso em: 01 set. 2022.

WAINWRIGHT, M; CROSSLEY, K.B. Methylene Blue - a therapeutic dye for all seasons?. **J. Chemother**, [s. l.], v. 14, p. 431 - 443, 2002. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/joc.2002.14.5.431>. Acesso em: 05 set. 2022.

WARD, R.S.; SAFILLE, J.R. Topical agents in burn and wound care. **PhysTher**, [s. l.], v. 75, p. 526-38, 1995. Disponível em: <https://academic.oup.com/ptj/article-abstract/75/6/526/2632937>. Acesso em: 02 set. 2022.

WONG, V.W. *et al.* "From germ theory to germ therapy". **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 132, Taiwan, n. 5, p. 854-861, 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/kjm2.12011>. Acesso em: 19 ago. 2022.

WOO, K.Y.; ALAM, T.; MARIN, J. Topical antimicrobial toolkit for wound infection. **Surg Technol Int**, [Canada], v. 25, p. 45 - 52, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25433174/>. Acesso em: 09 set. 2022.

WOO, K.Y.; HEIL, J. A prospective evaluation of methylene blue and gentian violet dressing for management of chronic wounds with local infection. **Int Wound J**, [Canada], v. 14, p. 1029-1035, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7949968/>. Acesso em: 08 set. 2022.

ZHOU, L.H. *et al.* Slow release iode preparation and wound healing: in vitro effects consistent with lack of in vivo toxicity in chronic human wounds. **Br J Dermatol**, [s. l.], v. 146, p. 365-74, 2002. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2133.2002.04605>. Acesso em: 12 set. 2022.