

Introdução

O biofilme é a principal causa da cronicidade das lesões (Høiby et al, 2015; Wolcott et al, 2016; Wolcott, 2017), e é caracterizado por uma reação inflamatória recorrente, e uma resposta deficiente à terapia antimicrobiana (Høiby et al, 2015; Wolcott et al, 2016; Wolcott, 2017).

Os resultados de uma revisão sistemática e meta-análise (Malone et al, 2017) confirmam que os biofilmes estão presentes em cerca de 78% da totalidade das feridas crónicas. Ainda assim, suspeita-se que seja mais realista falar de uma prevalência mais próxima dos 100% (WUWHS, 2016) em feridas difíceis de cicatrizar, suportando assim a teoria clínica de que os biofilmes são omnipresentes neste tipo de feridas.

É necessária uma melhor compreensão e gestão do biofilme em feridas difíceis de cicatrizar - assim como o recurso a novos tratamentos e tecnologias, para melhorar os resultados dos tratamentos (Wolcott, 2017). É necessária uma intervenção precoce com uma abordagem anti-biofilme, evitando que a cronicidade da lesão se torne um desafio.

Biofilme e feridas difíceis de cicatrizar

Embora exista algum debate sobre os mecanismos exatos de como o biofilme prejudica o processo de cicatrização, dados recentes sugerem que a lesão é mantida num processo inflamatório ineficaz e crónico, impedindo que o processo cicatricial decorra de forma normal. (Bjarnsholt et al, 2008; Gurjala et al, 2011). A resposta inflamatória crónica está associada a elevados níveis de citocinas pro-inflamatórias. Isto leva a um elevado número de neutrófilos, macrófagos e mastócitos, que começam a segregar proteases e espécies reativas de oxigénio (ERO), acabando por destruir a atividade da célula hospedeira, essencial para a cicatrização. O trabalho de Gurjala e colegas (Gurjala et al, 2011) também demonstra que os biofilmes prejudicam o crescimento de tecidos de granulação e epitelização (*in vivo*). De forma geral, estes mecanismos resultam na progressão para um estado crónico, com os típicos sinais e características das feridas difíceis de cicatrizar (Bjarnsholt et al, 2008).

O impacto das feridas difíceis de cicatrizar nos pacientes,

profissionais de saúde e sistemas de saúde foram bem documentados (Guest et al, 2015; Sen, 2019), com custos elevados, assim como, com efeitos na saúde do paciente e na sua qualidade de vida.

A ligação entre feridas difíceis de cicatrizar e os biofilmes, bem como as suas consequências, mostra que é necessário alterar a abordagem, sendo necessária uma intervenção precoce, implementando abordagens anti-biofilme, que incluem: limpeza eficaz da lesão, desbridamento e utilização de antimicrobianos anti-biofilme com eficácia demonstrada (Figura 1).

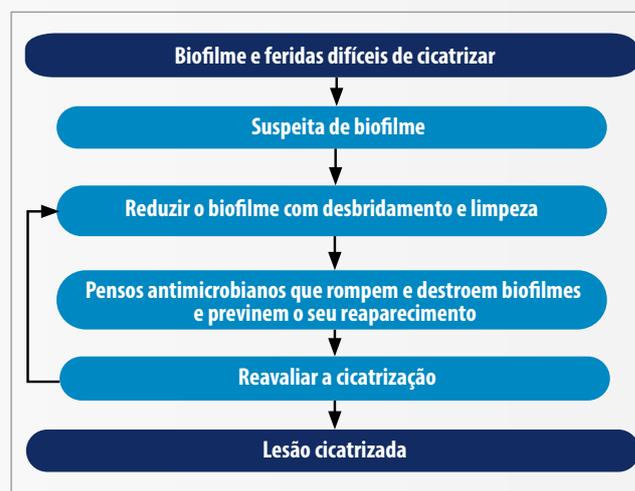


Figura 1 Abordagem anti-biofilme de feridas (adaptado de WUWHS, 2016)

Caixa 1: O que são feridas difíceis de cicatrizar? (Adaptado de Frykberg & Banks, 2015; Atkin et al, 2019)

- Uma ferida difícil de cicatrizar pode ser definida como uma ferida que não consegue passar pelas fases normais da cicatrização, de uma forma sequencial e dentro dos tempos normais, e seguindo as abordagens padrão (Troxler et al, 2006). Feridas difíceis de cicatrizar estão normalmente associadas a:
- Inflamação: ferida estagnada na fase inflamatória do processo de cicatrização.
- Infecção: a ferida pode parecer infetada ou não mostrar sinais de infecção.
- Biofilmes: reconhecidos como importantes contribuidores para a dificuldade em cicatrizar.
- Presença de certos fatores de risco, independentemente do tempo: comorbilidades do paciente, história de recidiva da ferida, complicações da ferida, etc.
- Feridas difíceis de cicatrizar partilham certos aspetos comuns, incluindo níveis excessivos de citocinas pró-inflamatórias, proteases, ERO, e células senescentes, e a deficiência em células estaminais, que frequentemente são também disfuncionais.

Tecnologia
MORE THAN SILVER™

made
easy

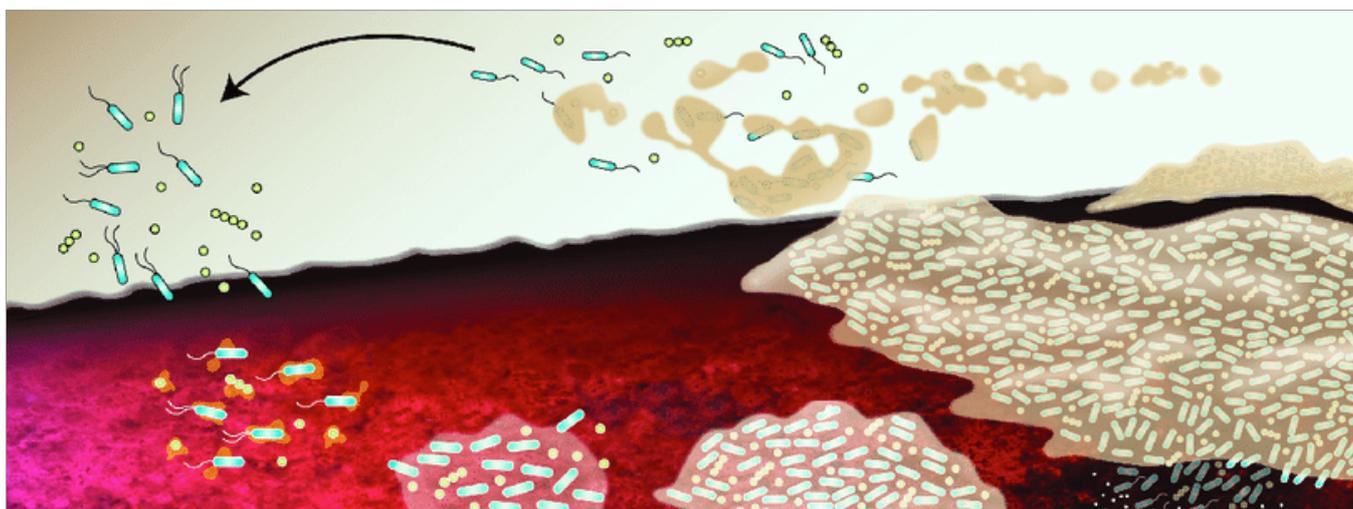


Figura 2 Desenvolvimento e maturação do biofilme numa ferida

A importância dos antimicrobianos

O biofilme é difícil de eliminar e necessita de uma abordagem mais proativa (WUWHS, 2016). A formação do biofilme pode iniciar-se em poucos minutos após a fixação de células microbianas na ferida, com a evolução para um estado mais maduro após horas ou dias, dependendo da composição da carga microbiana (Bester et al, 2010). À medida que o biofilme evolui, começa a ficar cada vez mais tolerante a antibióticos e antissépticos, tornando-se difícil a sua remoção. Isto significa que a remoção do biofilme é um processo que depende do tempo, e qualquer estratégia de abordagem do biofilme deve ter este ciclo em conta (Figura 2).

A abordagem anti-biofilme envolve remoção física, tal como desbridamento, limpeza vigorosa ou irrigação. Estes são passos chave na luta contra os biofilmes, e devem ser a base de qualquer tratamento eficaz de uma lesão. No entanto, biofilmes maduros são extremamente resistentes, sendo por isso provável a presença de resíduos de biofilme, tendo já sido demonstrado o seu reaparecimento 24 horas após a remoção mecânica (Bester et al, 2010). Por isso, é importante assegurar o controlo destes biofilmes residuais, mesmo após desbridamento e limpeza, para que não lhes seja dada a oportunidade de se voltarem a desenvolver. Com esse objectivo, deve recorrer-se à aplicação de antimicrobianos de libertação controlada.

Nem todas as terapias antimicrobianas atuais são iguais, e nem todos os pensos antimicrobianos foram desenvolvidos com o objectivo de destruir os biofilmes. Por conseguinte, é importante

optar por tecnologias que foram desenvolvidas para gerir feridas com biofilmes, utilizando uma combinação de agentes anti-biofilme e agentes antimicrobianos. Adicionalmente, dada a natureza auto-protetora dos biofilmes e as suas capacidades de sobrevivência, protocolos, tais como os da European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Høiby, 2015), aconselham o uso de tecnologias mais avançadas, que incorporam agentes que eliminam o biofilme, para maximizar a eficácia dos agentes antimicrobianos contra os biofilmes.

Caixa 2: Propriedades pretendidas num penso anti-biofilme para feridas

- Capacidade para romper e destruir a estrutura do biofilme
- Ação antimicrobiana eficaz
- Atividade sustentada, prevenindo o reaparecimento do biofilme
- Capacidade de gestão do exsudado: para absorver e reter exsudado
- Capacidade para aprisionar bactérias e romper a estrutura dos biofilmes
- Capacidade para proporcionar um ambiente húmido propício ao desbridamento autolítico

Introdução à tecnologia MORE THAN SILVER

AQUACEL™ Ag+Extra™ (ConvaTec Ltd) é um penso com Tecnologia Hydrofiber™ que foi especialmente concebido para dar resposta aos desafios na gestão do exsudado, infeção e biofilme da ferida. A tecnologia MORE THAN SILVER é um componente chave dos pensos AQUACEL™ Ag+ Extra™, combinando três agentes que trabalham sinergicamente para combater o biofilme, e ajudar na cicatrização da ferida (Figura 3).

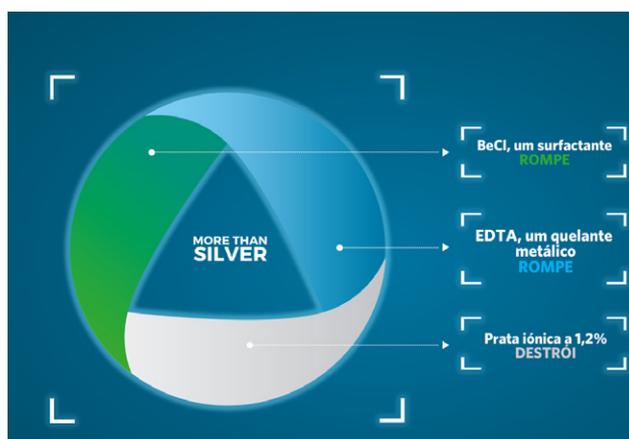


Figura 3 Tecnologia MORE THAN SILVER

Os pensos com Tecnologia Hydrofiber™ são altamente absorventes e apresentam excelente capacidade de retenção. Também contêm prata, que é bem conhecida pelo seu efeito anti-bacteriano eficaz. Nos pensos AQUACEL™ Ag+ Extra™, a prata iônica é usada em conjunto com outros agentes, que permitem que a prata iônica seja mais eficaz contra o biofilme (Said et al, 2014).

Os três componentes chave são:

1. Cloreto de Benzetônio (BeCl), um surfactante. Os surfactantes ajudam a misturar as substâncias e a dispersá-las, diminuindo a tensão superficial (as forças de coesão) entre elas. O BeCl reduz a tensão superficial entre o biofilme e o leito da ferida, e entre os componentes dentro da própria matriz do biofilme, facilitando assim a sua libertação, dispersão, e dificultando o seu reaparecimento. O BeCl também facilita a remoção do biofilme de uma ferida, melhorando a captação dos resíduos do biofilme pelo penso (Said et al, 2014; Seth et al, 2014).
2. Sal dissódico do ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), um agente quelante. A estrutura e viscosidade da matriz de um biofilme é principalmente resultante da interligação com íons metálicos polivalentes, tal como cálcio e ferro, sequestrados por micro-organismos a partir do exsudado; os agentes quelantes têm como função remover estes íons, encorajando assim a desintegração da matriz do biofilme, e prevenindo o seu reaparecimento (Banin et al, 2006). O EDTA também potencia o efeito dos surfactantes, havendo uma sinergia entre as ações do BeCl e do EDTA (Said et al, 2014).
3. Prata iônica a 1,2% (Ag⁺), um antimicrobiano apenas ativo na sua forma ionizada. A prata iônica é eficaz numa concentração baixa, dado que é atraída de forma seletiva para receptores nas paredes das células das bactérias,

onde se acumula e entra na célula. Depois de entrar, danifica o ADN, desnatura proteínas e enzimas, e interfere com a síntese proteica; a parede da célula microbiana torna-se porosa, e o conteúdo é libertado (Hobot, 2008). Estas diferentes formas de destruir as bactérias pela prata iônica resultam num espectro de ação alargado, e numa baixa tendência para o desenvolvimento de resistências microbianas. A ação do BeCl e do EDTA expõe os micro-organismos, anteriormente protegidos dentro da matriz do biofilme, aos efeitos antimicrobianos da prata iônica (Said et al, 2014).

Estes três componentes trabalham sinergicamente para romper e destruir o biofilme, e prevenir o seu reaparecimento, facilitando a evolução da ferida e a sua cicatrização (Said et al, 2014).

Evidência sobre a tecnologia MORE THAN SILVER

A capacidade sinérgica (reforço mútuo) destes três componentes para romper e destruir o biofilme, e prevenir o seu reaparecimento, foi demonstrada *in vitro* (Said et al, 2014). Este estudo demonstrou que o EDTA e BeCl, tanto sózinhos como em conjunto, não têm nenhum efeito bactericida contra o biofilme, mas quando adicionados à prata iônica, estes facilitam a destruição do biofilme e potenciam o efeito antimicrobiano da prata iônica.

Um estudo *in vitro* demonstrou que a combinação da prata iônica com um agente metálico quelante e um surfactante, incorporados num penso, produz um efeito sinérgico que melhora substancialmente o efeito antimicrobiano da prata iônica contra o biofilme (Bowler & Parsons, 2016). O estudo comprovou que a combinação destes elementos no penso contribui significativamente para a gestão de infeções com biofilme, e estimulou a cicatrização em pacientes com feridas difíceis de cicatrizar (Bowler & Parsons, 2016).

Uma avaliação clínica usando os pensos AQUACEL™ Ag+ Extra™ em feridas estagnadas ou em deterioração, que foram consideradas infectadas e/ou com presença de biofilme, avaliou a capacidade do penso em gerir exsudado, infeção e biofilme, e em estimular a evolução para a cicatrização (Metcalf et al, 2017). Após um período de tratamento de cerca de 3,9 semanas, as feridas passaram de um estado estagnado ou em deterioração para um estado de evolução favorável. Os níveis de exsudado passaram de moderado a elevado para moderado a baixo. Todos os sinais clínicos de infeção, em média, reduziram, e a suspeita de biofilme

Ganhar a batalha para estimular a cicatrização: Os pensos AQUACEL™ Ag+ promovem a cicatrização em feridas crônicas estagnadas, ou em deterioração

Estudo

111 pacientes, com feridas não evolutivas, de 60 centros por todo o Reino Unido e Irlanda.

Resultados

- 78% das feridas progrediram para a cicatrização, 13% cicatrizam, durante um período de avaliação de cerca de 3,9 semanas.
- 83% das feridas mostraram melhorias em parâmetros chave de cicatrização de feridas (exsudado, suspeita de biofilme e estado de cicatrização da ferida).
- A suspeita de biofilme é mais frequente (54%) do que qualquer outro sinal clínico de infecção de referência. Este parâmetro reduziu para 27% na avaliação final.

Objetivo

Demonstrar a capacidade dos pensos AQUACEL™ Ag+Extra™ para promover a cicatrização em feridas crônicas estagnadas ou em deterioração na avaliação inicial.

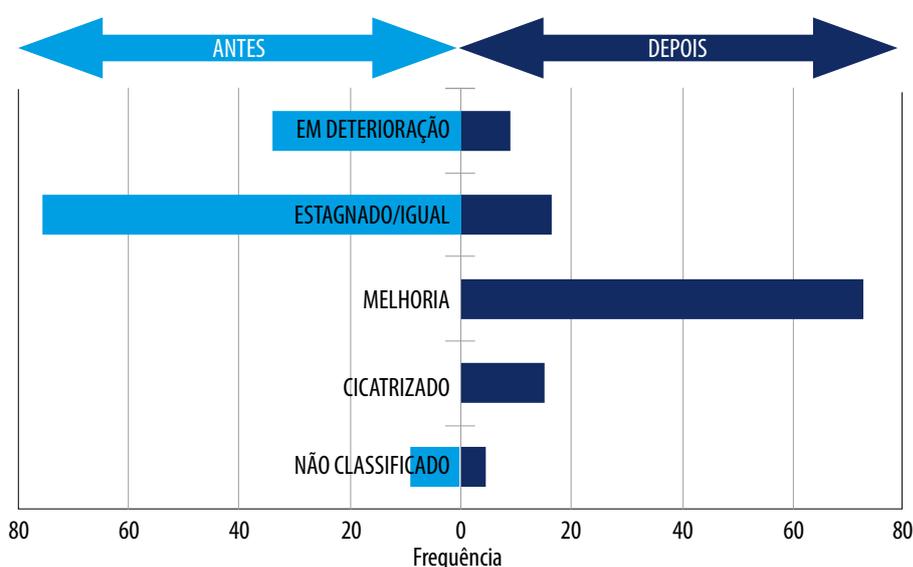


Figura 4 - Estado das feridas na avaliação inicial (azul claro) e após a introdução dos pensos AQUACEL Ag+Extra (azul escuro), de Metcalf et al (2017)

baixou de 57% para 27% dos casos. Concluiu-se que a gestão eficaz do exsudado, da infecção e do biofilme por parte deste penso resultou em melhorias relevantes no estado da ferida e no seu tamanho. Veja na Figura 4 o estado das feridas no início e após a avaliação neste estudo.

Num estudo para avaliar a segurança e eficácia dos pensos em úlcera de perna venosa crônica, apresentando sinais de infecção clínica, os pacientes foram tratados durante 4 semanas com os pensos AQUACEL™ Ag+ (sem fibras de reforço), seguido de uma abordagem de 4 semanas com os pensos AQUACEL™ (Harding et al, 2016). Após 8 semanas, foi possível observar melhorias consideráveis na ferida: 12% dos pacientes tinham as úlceras cicatrizadas e 76% mostravam melhorias no estado das lesões. O tamanho médio da úlcera reduziu em 55%. Os pacientes declararam ter menos dores durante o estudo. Foram observadas melhorias notáveis nos pacientes com úlceras consideradas como tendo necessidade de tratamento com antibióticos sistêmicos, ou com antimicrobianos tópicos, no início do tratamento, com uma redução significativa de 70% na área da ferida. Também foi aceite que o penso tinha um perfil de segurança e tolerância aceitáveis.

Um estudo *in vivo* usando suínos, com modelos de feridas não contaminadas, com uma espessura de profundidade parcial, avaliou os efeitos dos pensos AQUACEL™ Ag+Extra™ na cicatrização normal de uma ferida (Davis et al, 2018). O estudo concluiu que não havia nenhuma interferência relevante na cicatrização normal de uma ferida, quando comparada com os pensos com Tecnologia Hydrofiber™ e prata iônica (sem a tecnologia anti-biofilme) e pensos de película de poliuretano.

Estudos de caso

Estes resultados também se refletem no estudo de caso 1 e no estudo de caso 2, em que os pensos AQUACEL™ Ag+Extra™ foram usados como parte do protocolo de tratamento para melhorar o estado das úlceras. No primeiro caso, foram selecionados os pensos AQUACEL™ Ag+Extra™ para gerir os sinais de biofilme. Este protocolo demonstrou ser eficaz no controlo da infecção e na progressão da cicatrização da ferida. O uso dos pensos AQUACEL™ Ag+Extra™ no segundo caso mostrou uma ferida que reduziu significativamente em tamanho durante o tratamento, com notável progressão positiva. Neste caso observaram-se níveis reduzidos de exsudado e melhorias na mobilidade. Após 28 dias de tratamentos a ferida tinha cicatrizado.

Estudo de caso 1 (cortesia de Katia Furtado)

- mulher de 68 anos, inicialmente admitida no hospital na sequência de uma queda, que resultou na fratura do fêmur.
- Várias comorbidades, incluindo: hipertensão, doença venosa crônica, doença crônica renal, artrite reumatoide, dislipidemia, depressão e trombose venosa profunda.
- Anteriormente autônoma e profissionalmente muito ativa.
- Após a cirurgia para resolução da fratura, a sua insuficiência renal piorou e foi necessário diálise. Desenvolveu uma infecção no local cirúrgico e foram identificadas mais duas úlceras nas pernas (figuras 5a e b).
- Foram realizados tratamentos cirúrgicos adicionais para tentar encerrar as úlceras das pernas, mas sem sucesso.
- Foi implementado um protocolo de tratamento das lesões:
 - Todas as suturas foram retiradas.
 - A ferida foi lavada com soro fisiológico e desbridada com a ajuda

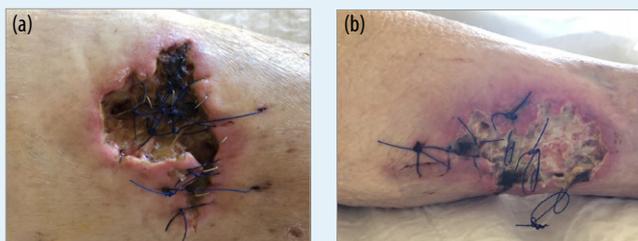


Figura 5 Feridas iniciais, antes da aplicação do penso AQUACEL™ Ag+Extra™: (a) Perna esquerda (b) perna direita

de uma cureta dérmica.

- Os pensos AQUACEL™ Ag+Extra™ foram selecionados devido a sinais de biofilme, aplicados como penso primário e fixados com uma ligadura desde a raiz dos dedos do pé até ao joelho.
- Os pensos eram mudados três vezes por semana.
- A antibioterapia foi interrompida.
- O controlo da dor foi conseguido através da administração de morfina transcutânea, e os problemas nutricionais foram corrigidos, adicionando dois suplementos hiper-proteicos e hiper-calóricos à dieta da paciente.
- O protocolo com os pensos AQUACEL™ Ag+Extra™ controlou a infeção em 8 semanas, ao fim das quais optou-se por colocar um penso de espuma, mantendo-se favorável a evolução da lesão. (Figuras 6a e b).

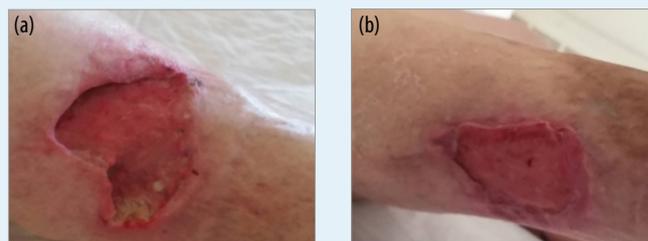


Figura 6. Após 8 semanas de tratamento com o penso AQUACEL™ Ag+Extra™: (a) Perna esquerda (b) perna direita

Estudo de caso 2 (cortesia de Kathryn Braun)

- Homem de 47 anos com uma úlcera de pé diabético (UPD) com 2 meses de duração.
- Causada por pressão devido ao alívio insuficiente da pressão da zona plantar do pé direito, exacerbado por desbridamento excessivo dos calos.
- História de diabetes do tipo 1, terapia imunossupressora na sequência de um transplante renal em 1999, e comorbidades subjacentes como insuficiência cardíaca congestiva e linfedemas.
- No início, a úlcera media 1,8 cm em comprimento, 1,2 cm em largura, com 0,6 cm de profundidade (aproximadamente 1,3cm³ em volume). Havia também uma loca de aproximadamente 1 cm (Figura 7a)
- Sinais da ferida: pele peri-lesional macerada e com cheiro, exsudado purulento e ainda dor elevada e mobilidade reduzida.
- O tratamento anterior da ferida incluía um penso de cadexómero de iodo, com um penso de espuma como penso secundário.



Figura 7a. No início

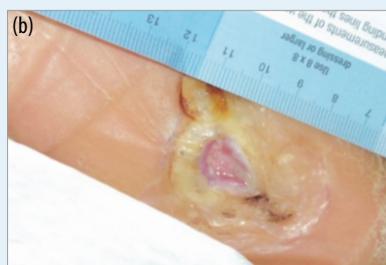


Figura 7b. Após 14 dias de tratamento com o penso AQUACEL™ Ag+Extra™



Figura 7c. Após 28 dias de tratamento com o penso AQUACEL™ Ag+Extra™

- O penso AQUACEL™ Ag+Extra™ foi aplicado como penso primário, com uma espuma como penso secundário. (mudados de acordo com o protocolo local).
- Após 14 dias de tratamento com o penso AQUACEL™ Ag+Extra™, a úlcera tinha diminuído significativamente tanto em comprimento como em largura, com uma evolução positiva, de 40% de tecido desvitalizado para 100% de tecido de granulação (Figura 7b).
- Os níveis de exsudado reduziram, passando de sero-purulento a sero-hemáticos. Foi aplicada uma palmilha para alívio da pressão, no calçado do paciente para aumentar o conforto, dado que a ferida estava quase fechada e a mobilidade tinha melhorado.
- Após 28 dias de tratamento com pensos AQUACEL™ Ag+Extra™, a úlcera fechou completamente (Figura 7c).

Porquê esperar?

Evidências recentes demonstraram que é necessário intervir de forma precoce e rápida contra os biofilmes (Edens et al, 2019). No entanto, num questionário recente, embora 81% dos inquiridos indicassem infeção e inflamação como o fator que mais influenciava a cicatrização de uma ferida, 19% disseram que esperariam mais do que 5 semanas antes de considerarem usar um novo produto ou terapêutica (Ousey et al, 2018).

Reconhece-se agora que o método “esperar e ver” não é eficaz, e quando a ferida foi definida como crónica, já se esperou demasiado tempo (Webb, 2017). Não valorizar de forma precoce, ou a implementação de um tratamento ineficaz, promove o crescimento de biofilmes, o que conduz ao agravamento de feridas que não cicatrizam (Edens & Stevenson, 2019). Assim, é evidente que são necessárias novas estratégias, tal como a tecnologia MORE THAN SILVER, envolvendo o uso dos pensos diferenciados, que proporcionam uma combinação de ações anti-biofilme e antimicrobiana. Os pensos AQUACEL™ Ag+ Extra™ devem ser considerados como parte de um protocolo de tratamento de feridas com biofilme, em todas as feridas que não cicatrizam normalmente.

A tecnologia MORE THAN SILVER é um componente chave dos pensos AQUACEL™ Ag+Extra™, combinando três agentes, que trabalham sinergicamente para combater os biofilmes e ajudar na cicatrização da ferida. A eficácia desta ação sinérgica já foi comprovada no combate aos biofilmes, facilitando assim a cicatrização e ajudando a melhorar os resultados na gestão de

Autores:

Katia Furtado, Enfermeira Especialista, ULSNA (Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano), Serviço Ambulatório Hospitalar, Portugal

Vincent Siaw-Sakyi, Enfermeira Especialista em Viabilidade de Tecidos, Community Health NHS Foundation Trust, Reino Unido

Philip Bowler, VP ciência & tecnologia, R&D, ConvaTec, Reino Unido

Este suplemento Made Easy foi apoiado por uma bolsa educativa concedida pela ConvaTec.

AQUACEL, AQUACEL EXTRA e Hydrofiber são marcas registadas da ConvaTec Inc. Todas as marcas registadas são propriedade dos respetivos donos. ©2019 ConvaTec Inc. AP-020513-MM

Referências

- Atkin L, Bučko Z, Montero EC et al (2019) Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care* 23(3): s1-52
- Banin E, Brady KM, Greenberg EP (2006) Chelator-induced dispersal and killing of pseudomonas aeruginosa cells. *Appl Environ Microbiol* 72: 2064-9
- Bester E, Kroukamp O, Wolfaardt GM et al (2010) Metabolic differentiation in biofilms as indicated by carbon dioxide production rates. *Appl Environ Microbiol* 76(4): 1189-97
- Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen PO et al (2008) Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen* 16(1): 2-10
- Bowler PG, Parsons D (2016) Combatting wound biofilm and recalcitrance with a novel anti-biofilm Hydrofiber wound dressing. *Wound Medicine* 14: 6-11
- Davis SC, Li J, Gil J (2018) The wound-healing effects of a next-generation anti-biofilm silver Hydrofiber wound dressing on deep partial-thickness wounds using a porcine model. *Int Wound J* 1-6. Disponível online no doi: 10.1111/iwj.12935
- Edens C, Stevenson P (2019) Outliers: Reexamining wounds that fail to heal. *Wound Manag Prev* 65: 8-9
- Frykberg G, Banks J (2015) Challenges in the treatment of chronic wounds. *Adv Wound Care* 4(9): 560-82
- Guest J, Ayoub N, McIlwraith T (2015) Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK. *BMJ Open* 5(12)
- Gurjala AN, Geringer MR, Seth AK (2011) Development of a novel, highly quantitative in vivo model for the study of biofilm-impaired cutaneous wound healing. *Wound Repair Regen* 19(3): 400-10
- Harding KG, Szczepkowski M, Jacek Mikosiński et al (2016) Safety and performance evaluation of a next-generation antimicrobial dressing in patients with chronic venous leg ulcers. *Int Wound J* 13(4): 442-8
- Hobot J, Walker M, Newman G et al (2008) Effect of hydrofiber wound dressings on bacterial ultrastructure. *J Electron Microsc (Tokyo)* 57(2): 67-75
- Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C et al (2015) ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections. *Clin Microbiol Infect* 21 (Suppl 1): s1-25
- Malone B, Bjarnsholt T, McBain AJ et al (2017) The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J Tratamento de Feridas* 26(1): 20-5
- Metcalfe GD, Parsons D, Bowler PG (2017). Clinical safety and effectiveness evaluation of a new antimicrobial wound dressing designed to manage exudate, infection and biofilm. *Int Wound J* 14(1): 203-13
- Ousey K, Gilchrist B, Jaimes H (2018) Understanding clinical practice challenges: a survey performed with wound care clinicians to explore wound assessment frameworks. *Int Wound J* 9(4): 58-62
- Said J, Walker M, Parsons D et al (2014) An in vitro test of the efficacy of an anti-biofilm wound dressing. *Int J Pharm* 474: 177-81
- Sen CK (2019) Human wounds and its burden: An updated compendium of estimates. *Adv Cuidados com a ferida* 8(2):
- Seth AK, Zhong A, Nguyen KT et al (2014) Impact of a novel, antimicrobial dressing on in vivo, Pseudomonas aeruginosa wound: quantitative comparative analysis using a rabbit ear model. *Wound Repair Regen* 22: 712-9
- Troxler M, Vowden K, Vowden P (2006) Integrating adjunctive therapy into practice: the importance of recognising 'hard-to-heal' wounds. *World wide Wounds*. Disponível online em www.worldwidewounds.com
- Webb R (2017) A chronic case of confusion. *J Wound Care* 26(8): 421
- Wolcott RD (2017) Biofilms cause chronic infections. *J Wound Care* 26(8): 423-5
- Wolcott R, Sanford N, Gabriliska R et al (2016) Microbiota is a primary cause of pathogenesis of chronic wounds. *J Wound Care* 25(Sup10): S33-43
- World Union of Wound Healing Societies (2016) Florence Congress Position Document: Management of biofilm. Disponível online em www.woundsinternational.com