

B. Braun Brasil | OPM

Av. Eugênio Borges 1092, Arsenal | 24751-000 | São Gonçalo | RJ | Brasil

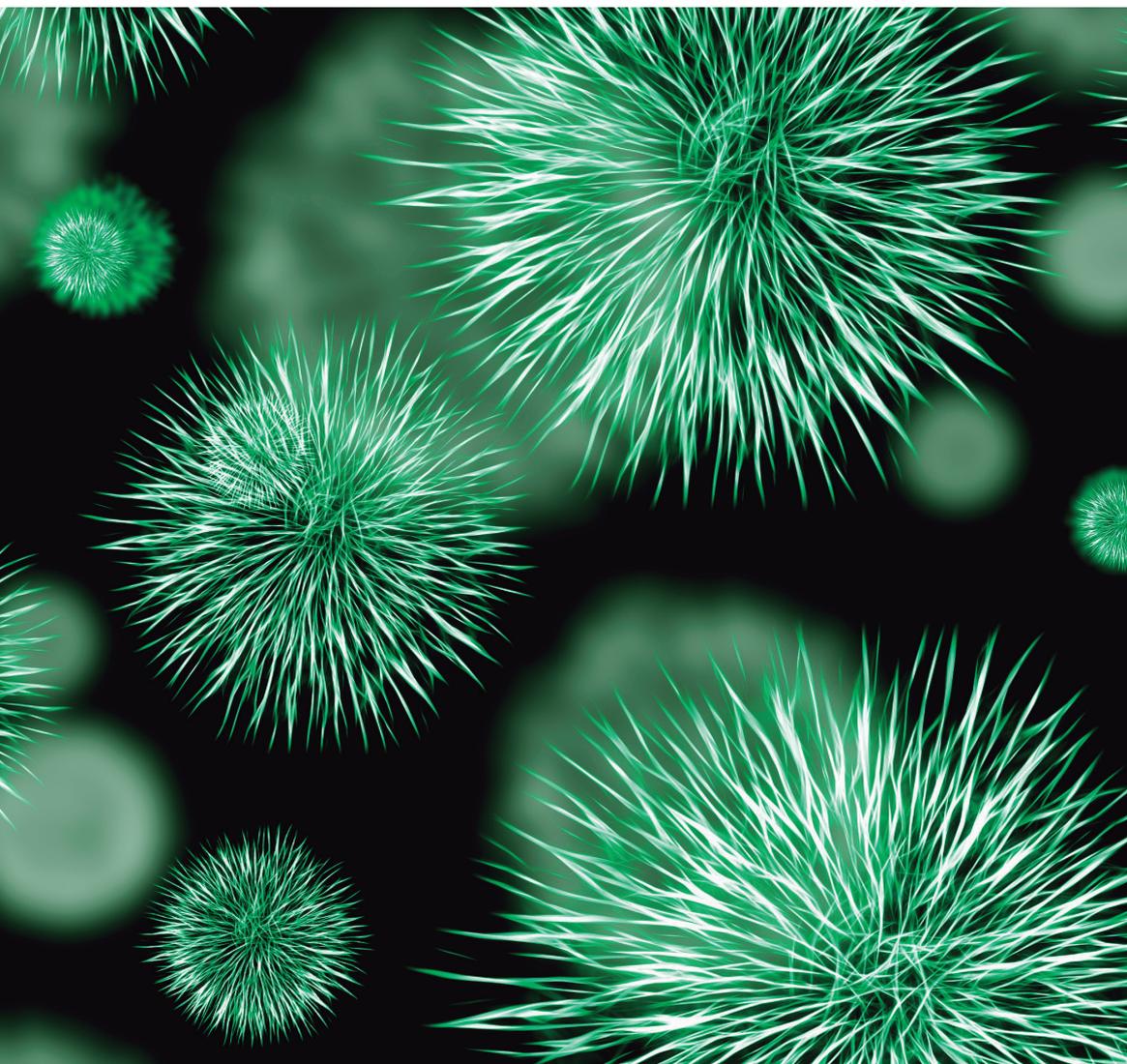
S.A.C: 0800 0227286 | [www.bbraun.com.br](http://www.bbraun.com.br)



Siga a B. Braun nas Redes Sociais:



[/bbraunbrasil](#) | [/bbraunbrasil](#) | [@bbraunbrasil](#)



1ª RECOMENDAÇÃO BRASILEIRA PARA  
O GERENCIAMENTO DE BIOFILME EM  
FERIDAS CRÔNICAS E COMPLEXAS.  
2018



# AUTORES



## DRA. DEBORA RAMA

Graduação em Ciências Biológicas (Licenciatura UERJ/2005 e Bacharelado - UERJ/2009), Especialização em Química Ambiental (UERJ/2007), Mestrado (UERJ/2007) e Doutorado em Microbiologia Médica Humana (UERJ/2012). Desde 2009, é professora de Microbiologia Geral, Médica e Clínica dos cursos de Bacharelado em Farmácia, Fisioterapia e Terapia Ocupacional do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ) - Campus Realengo, onde também desenvolve projetos de pesquisa e extensão nas áreas de Microbiologia Médica e Biossegurança. Atuou como Coordenadora de Pesquisa e Inovação do IFRJ/Campus Realengo de 2011 a 2013. Além disso, realizou Pós-Doutorado no Institut National de la Recherche Agronomique (INRA, Jouy en Josas, França) na área de Microbiologia Aplicada (2013/2014 - CAPES COFECUB).



## DRA. BIANCA FONSECA

Graduação em enfermagem pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Microbiologia Médica Humana e Doutoranda em Microbiologia Médica Humana. Enfermeira do Serviço de Controle de Infecções Hospitalares do Hospital Federal da Lagoa, Ministério da Saúde.



## DRA. MARA BLANCK

Enfermeira. Doutoranda de Saúde Pública - UMA - Argentina. Especialista em Heridas Crônicas e Ulceras por Pressão- Gneua-pp-Espanha. Enfermeira de Educação Continuada do IABAS - RJ/SP. Membro do Grupo técnico de Feridas pelo SUS - MS. Coordenadora da Pós Graduação em Enfermagem Dermatológica pela Universidade Estácio de Sá e São Camilo. Presidente da Sociedade Brasileira em Feridas e Estética - SobenfeE. Presidente da Sociedade Iberolatinaamericana em Ulceras y Heridas- SILAUHE. Vice presidente da AEBERJ - Associação de Epidermólise Bolhosa do Estado do Rio de Janeiro.

## Revisão: Dr. José Augusto Adler Pereira

Professor de Microbiologia Médica Humana. Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia Faculdade de Ciências Médicas. Centro Biomédico. Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

# 1ª RECOMENDAÇÃO BRASILEIRA PARA O GERENCIAMENTO DE BIOFILME EM FERIDAS CRÔNICAS E COMPLEXAS. 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

*Prezado Associado,*

*Muito tem sido discutido sobre a importância dos biofilmes no cenário da saúde, suas complicações e dificuldades de tratamento.*

*A SOBENFeE, através dessas recomendações, vem contribuir para este cenário fornecendo ferramentas que podem ajudar a gerir os casos de feridas com biofilme entender sua origem, estrutura, composição e etapas de formação de modo que possamos obter o conhecimento necessário para prevenção e controle.*

*Sabemos que o maior problema na cicatrização em feridas crônicas e complexas é o tempo necessário para o tratamento dessas feridas, o que determina um impacto financeiro nas instituições, públicas e privadas, e, o que é mais grave, causando um problema de Saúde Pública pelo comprometimento da qualidade de vida desses pacientes.*

*No Brasil, infelizmente, ainda não temos dados estatísticos sobre os pacientes portadores de feridas e os tipos de feridas prevalentes. Torna-se importante reduzir as complicações em uma ferida, principalmente com a problemática da resistência bacteriana e consequente restrição de opções de antimicrobianos para o tratamento, relevante questão de Saúde Pública mundial.*

*Entender os diversos aspectos da ferida, desde suas dimensões, tipos de leito, cor, odor, quantidade e tipo de exsudato, aspectos das margens ou bordos da lesão, processo inflamatório, eventual processo infeccioso (local ou sistêmica), necessidade de desbridamento (técnica mais adequada) e por último – mas não menos importante – qual a escolha da cobertura mais adequada para o tratamento.*

*Cabe reconhecer o biofilme como uma entidade com grande relevância clínica para o tratamento de feridas complexas, sendo de extrema necessidade e urgência a definição de medidas sistematizadas para seu controle, baseadas em evidências científicas.*

*É fundamental portanto saber reconhecer sinais e sintomas que sugerem grande probabilidade de presença de biofilme e dispor de alternativas capazes para seu tratamento – alguns já existentes, outras em desenvolvimento, mas que sejam verdadeiramente efetivas – pois o biofilme já mostrou ser extremamente complexo e eficaz, no que se sabe sobre sua sobrevivência frente a diversos tipos de tratamento para sua erradicação.*

*É importante dar ênfase à necessidade de um diagnóstico preciso – com o olhar na pessoa como um todo, com suas comorbidades associadas, classificação de feridas – e plano de cuidados bem estruturado, que permitam, assim, efetividade e melhores resultados na qualidade de vida para o “paciente com um melhor custo”.*

*Dra. Mara Blanck  
Presidente da SobenfeE*



## MICROBIOLOGIA DOS BIOFILMES

Biofilmes microbianos podem ser definidos como um grupo organizado de micro-organismos envolvidos por uma matriz exopolimérica protetora e aderidos a uma superfície, a qual pode ser tanto biótica quanto abiótica. Eles podem ser formados por populações desenvolvidas a partir de uma única ou de múltiplas espécies de micro-organismos, como fungos, protozoários e bactérias. No entanto, cabe destacar que devido às elevadas taxas de reprodução e grande capacidade de adaptação, as bactérias são as predominantes (COSTERTON; STEWART; GREENBERG, 1999; MENOITA; TESTAS, 2016).

A matriz exopolimérica (ME) de um biofilme é heterogênea, sendo composta principalmente por polissacarídeos e outras biomoléculas, como proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. De forma geral, um biofilme pode ser constituído por 80% de exopolímeros e 20% de células bacterianas. No entanto, seu principal componente é a água, a qual facilita o acesso a nutrientes e torna a estrutura adsorvente e porosa. A ME determina a estrutura e a integridade funcional do biofilme, agindo como barreira defensiva contra situações de *stress*, como radiação ultravioleta e alterações de pH. Além disso, a ME pode incrementar a patogenicidade bacteriana, protegendo contra a fagocitose e a ativação do sistema complemento (CORTES; BONILLA; SINISTERRA, 2011; COSTERTON; STEWART, 2001; FLEMMING; WINGENDER, 2010; GUPTA et al., 2016).

Tanto fatores genéticos como ambientais podem contribuir para a formação de um biofilme microbiano. Desse modo, as etapas de formação de um biofilme requerem um sistema de comunicação intercelular, o qual mantém uma relativa homeostasia da comunidade. Um destes sistemas se chama *quorum sensing* (QS) e é dependente da densidade celular. Trata-se de um processo de comunicação bacteriana que utiliza compostos sinalizadores de baixo peso molecular, os autoindutores. Quando a densidade populacional se eleva, tais moléculas se acumulam no meio ambiente e podem regular a expressão de genes relacionados à virulência e à formação de biofilme. A transição da forma planctônica para a forma sésil (biofilme) no patógeno *Staphylococcus aureus* é regulada pelo QS (BORDI; BENTZMANN, 2011; MARIC; VRANES, 2007; RHOADS; WOLCOTT; PERCIVAL, 2008).

O desenvolvimento de um biofilme microbiano geralmente ocorre em cinco etapas consecutivas: aderência inicial reversível,

aderência irreversível, fase de maturação I, fase de maturação II e dispersão/destacamento (SAUER et al., 2002; STOODLEY et al., 2002) (Figura 1). A primeira etapa consiste na adesão das células livres planctônicas à superfície biótica ou abiótica por meio de forças físicas, como as do tipo van der Waals, ou por apêndices da bactéria, como fimbrias e flagelos. Dessa forma, o processo pode ser passivo ou ativo, dependendo da mobilidade das células. É provável que tal etapa seja estimulada por sinais ambientais, como temperatura, pH, nutrientes e concentração de oxigênio (APARNA; YADAV, 2008; CHMIELESWSKI; FRANK, 2003; GARRETT; BHAKOO; ZHANG, 2008).

Para que a adesão se torne irreversível, é necessário haver multiplicação celular e ancoramento de apêndices. Após esta etapa, as bactérias emitem sinais químicos (autoindutores) que auxiliam na comunicação intercelular. Dessa forma, há a expressão de genes específicos relacionados à formação de biofilme, além da síntese de exopolímeros. Com isso, durante o estágio de maturação I são formados agregados celulares (denominados microcolônias) após cerca de 12h e a motilidade é reduzida. Na etapa seguinte (maturação II), a microcolônia tem sua espessura aumentada, adquirindo arquitetura complexa com poros e canais de água, formando uma estrutura tridimensional, a qual pode ter a forma de cogumelos. Desse modo, torna-se possível caracterizar propriedades como espessura, densidade e forma (BJARNSHOLT, 2013; BRIDIER et al., 2010; VASUDEVAN, 2014).

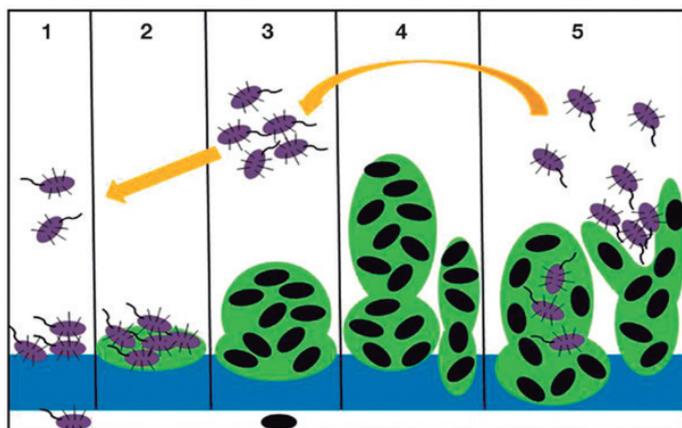
A quinta e última fase do desenvolvimento de um biofilme pode ocorrer após cerca de 2 dias e é caracterizada pela dispersão ou destacamento de células ou agregados celulares e reinício do ciclo com o retorno à forma planctônica. Tal transição de fenótipo é fisiologicamente regulada e ocorre devido à ação de enzimas que degradam a matriz exopolimérica (BJARNSHOLT, 2013; VASUDEVAN, 2014).

Kragh et al. (2016) descreveram que agregados celulares exibem maior capacidade para desenvolver um biofilme maduro do que células planctônicas, uma vez que possuem maior acesso a nutrientes, já que crescem verticalmente acima da superfície. É importante destacar que nesta etapa pode haver a colonização de novas superfícies. Dessa forma, uma infecção crônica pode causar uma infecção de corrente sanguínea aguda, como ocorre algumas vezes em pacientes com cateteres ou implantes infectados (ABRAHAM et al., 2004; RUPP; FUX; STOODLEY, 2005).

# 1ª RECOMENDAÇÃO BRASILEIRA PARA O GERENCIAMENTO DE BIOFILME EM FERIDAS CRÔNICAS E COMPLEXAS. 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

Figura 1 - Etapas do desenvolvimento de um biofilme bacteriano.



Legenda: 1 - Fase de adesão inicial reversível; 2 - Fase de adesão irreversível; 3 - Fase de maturação I; 4 - Fase de maturação II e 5 - Dispersão / destacamento.  
Fonte: Adaptado de CLINTON; CARTER, 2015.

## BIOFILMES E FERIDAS CRÔNICAS

Cerca de 80% das infecções bacterianas estão associadas à formação de biofilme. A otite média crônica, a osteomielite crônica, a sinusite crônica, a endocardite e infecções do trato urinário recorrentes são alguns exemplos de infecções persistentes associadas à formação de biofilme. Além disso, uma das primeiras infecções associadas ao desenvolvimento de biofilmes foram as relacionadas a dispositivos médicos, como marcapassos, próteses articulares, cateteres intravenosos, cateteres urinários, válvulas cardíacas artificiais, dentre outros (GUPTA et al., 2016; ROMLING; BALSALOBRE, 2012).

Dados crescentes têm demonstrado a presença de biofilmes bacterianos em feridas crônicas, o que contribui para sua persistência. Por exemplo, úlceras venosas podem permanecer abertas por anos, pois a resposta imune do hospedeiro é geralmente incapaz de eliminar o biofilme. Nesse sentido, o suprimento inadequado de sangue para a área infectada resulta em resposta imune diminuída, aumento da virulência e necrose tecidual, o que pode ocorrer em uma úlcera do pé diabético. Além disso, já foi sugerido que biofilmes obtêm nutrientes do plasma e do exsudato presentes no leito da ferida (DAVIS et al., 2008; JAMES et al., 2008; RHOADS; WOLCOTT; PERCIVAL, 2008).

Estudos moleculares já demonstraram que feridas crônicas podem abrigar diversas espécies bacterianas. No entanto, dados

sobre as propriedades estruturais e fisiológicas destas espécies que indicariam o fenótipo de biofilme geralmente não são fornecidos. Outro aspecto não avaliado por técnicas moleculares, como o sequenciamento genético, é a viabilidade celular (COOPER; BJARNSHOLT; ALHEDE, 2014; MISIC; GARDNER; GRICE, 2014).

A maioria dos trabalhos tem indicado a presença do micro-organismo *S. aureus* em feridas crônicas, seguido por *P. aeruginosa*. Nesse sentido, Gjodsbol et al. (2006) isolaram o patógeno *S. aureus* em 93,5% das úlceras venosas analisadas. Além disso, pacientes com úlceras do pé diabético infectadas por *S. aureus* precisaram de maior tempo de cicatrização, devido à demora na reepitelização do tecido. O mesmo pode ocorrer em feridas crônicas infectadas por *P. aeruginosa*, as quais também podem apresentar tamanho maior que aquelas sem infecção (BJARNSHOLT, 2013; BOWLING; JUDE; BOULTON, 2009).

A interação entre biofilmes formados por estes micro-organismos em feridas crônicas vem sendo investigada. Fazli et al. (2009) avaliaram a organização espacial de biofilmes produzidos por estas espécies em biópsias de úlceras venosas e observaram que *S. aureus* foi mais encontrado na superfície das feridas, ao passo que células sésseis de *P. aeruginosa* foram detectadas nas camadas mais profundas. Além disso, Pastar et al (2013) relataram aumento da expressão de fatores de virulência (leucocidina e hemolisina) por cepa de *S. aureus* resistente à meticilina em feridas também colonizadas por *P. aeruginosa*. Os autores também verificaram que a reepitelização das feridas foi significativamente mais lenta devido à presença de biofilmes mistos, por meio da supressão do fator de crescimento I dos queratinócitos.

## BIOFILMES E REDUÇÃO DA SUSCEPTIBILIDADE A ANTIMICROBIANOS

Uma das principais características da formação de biofilmes é a redução da susceptibilidade a antimicrobianos. Tal fenômeno é parcialmente devido à baixa atividade metabólica das células presentes na parte interna de um biofilme, uma vez que estas enfrentam condições de escassez de oxigênio e de nutrientes. Com isso, tais micro-organismos se tornam menos sensíveis aos mecanismos de ação de antibióticos amplamente utilizados, como os beta-lactâmicos (KIM; STEINBERG, 2012; LEBEAUX et al., 2014; SOTO, 2013).

Além disso, a matriz exopolimérica pode limitar a penetração e a difusão dos agentes antimicrobianos, dificultando sua ação tanto nos tecidos do hospedeiro como no compartimento intracelular. Isto pode ser consequência das interações químicas que ocorrem entre os exopolissacarídeos aniônicos e os agentes quimioterápicos. Estudos realizados em biofilmes formados por *Pseudomonas aeruginosa* revelaram que a matriz rica em alginato é capaz de se ligar a aminoglicosídeos, os quais são carregados positivamente. Desse modo, a penetração destes antimicrobianos nos biofilmes é prejudicada (PATEL, 2005; STEWART, 2015; TSENG et al., 2013).

Outro fenômeno que merece destaque é a produção de  $\beta$ -lactamases e de bombas de efluxo em biofilmes produzidos por *P. aeruginosa*, fornecendo proteção às células bacterianas subjacentes. Além disso, estudos já demonstraram que processos de transferência horizontal de DNA (como conjugação, transformação e transdução) e a formação de biofilme estão conectados: as taxas de transferência horizontal de genes são geralmente mais elevadas em células sésseis que em células planctônicas. Nesse sentido, bactérias em biofilmes podem ser até 1000 vezes mais resistentes aos antibióticos do que células planctônicas. Tal contraste está diretamente relacionado com a dificuldade no tratamento de infecções associadas à produção de biofilmes (BAGGE et al., 2004; GILLIS et al., 2005; LEBEAUX et al., 2014; MADSEN et al., 2012; SMITH, 2005).

Diversos estudos têm revelado a presença de células persistentes em biofilmes formados tanto por patógenos Gram-positivos como Gram-negativos. O fenótipo de persistência é uma característica epigenética exibida por uma pequena subpopulação de bactérias (0,001% a 1%), caracterizada pela alta tolerância a antibióticos devido ao estado de dormência (VAN DEN BERGH; FAUVART; MICHIELS, 2017).

Além disso, a taxa de alteração entre células normais e persistentes parece depender fortemente da frequência de mudanças ambientais. É importante destacar que células persistentes podem se formar tanto em culturas de fase estacionária tardia (planctônicas) como em biofilmes, sugerindo a importância da escassez de alimentos na geração deste fenótipo (KEREN et al., 2004; KUSSEL et al., 2005). Nesse sentido, a formação de células persistentes em *S. aureus* foi recentemente associada com a depleção de ATP (CONLON et al., 2016). Já em *E. coli*, este fenótipo foi relacionado com a inibição da síntese proteica (KWAN et al., 2013).

A demonstração clínica da presença de células persistentes pode ser observada no risco de recorrência de infecções associadas à formação de biofilme. Por exemplo, no caso de infecção de corrente sanguínea relacionada a uso de cateter: mesmo após tratamento local com altas concentrações de antibióticos por duas semanas, mais de 20% das infecções reincidem devido à sobrevivência de células persistentes dentro do biofilme (LEBEAUX et al., 2014).

O mesmo pode ocorrer em feridas crônicas: apesar da realização de desbridamentos frequentes, muitas vezes há repovoamento do biofilme no leito da ferida em 24 horas. Dessa forma, a remoção das células presentes na superfície do biofilme durante o desbridamento pode expor as células persistentes com reduzida susceptibilidade ao tratamento com antimicrobianos (KIM; STEINBERG, 2012; WOLCOTT et al., 2010).

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM, J. et al. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *S. aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. *Am. Heart J.* v. 147, p. 536-539, 2004.
- APARNA, M. S.; YADAV, S. Biofilms: microbes and disease. *Braz. J. Infect. Dis.* v. 12, p. 526-530, 2008.
- BAGGE, N. et al. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms exposed to imipenem exhibit changes in global gene expression and  $\beta$ -lactamase and alginate production. *Antimicrob. Agents Chemother.* v. 48, p. 1175-1187, 2004.
- BJARNSHOLT, T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS.* v. 121, p. 1-58, 2013.
- BORDI, C.; BENTZMANN, S. Hacking into bacterial biofilms: a new therapeutic challenge. *Ann. Intensive Care.* v. 1, p. 19, 2011.
- BOWLING, F. L.; JUDE, E. B.; BOULTON, A. J. MRSA and diabetic foot wounds: contaminating or infecting organisms? *Curr. Diabetes Rep.* v. 9, p. 440-444, 2009.
- BRIDIER, A. et al. The biofilm architecture of sixty opportunistic pathogens deciphered using high throughput CLSM method. *J. Microbiol. Methods.* v. 82, p. 64-70, 2010.
- CHMIELESWSKI, R. A. N.; FRANK, J. F. Biofilm formation and control in food processing facilities. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* v. 2, p. 22-30, 2003.
- CLINTON, A.; CARTER, T. Chronic wound biofilms: pathogenesis and potential therapies. *Lab. Med.* v. 46, p. 277-284, 2015.
- CONLON, B. P. et al. Persister formation in *Staphylococcus aureus*

# 1ª RECOMENDAÇÃO BRASILEIRA PARA O GERENCIAMENTO DE BIOFILME EM FERIDAS CRÔNICAS E COMPLEXAS. 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

- is associated with ATP depletion. *Nat. Microbiol.* v. 1, p. 16051, 2016.
- COOPER, R. A.; BJARNSHOLT, T.; ALHEDE, M. Biofilms in wounds: a review of present knowledge. *J. Wound Care.* v. 23, p. 570-582, 2014.
- CORTES, M. E.; BONILLA, J. C.; SINISTERRA, R. D. Biofilm formation, control and novel strategies for eradication. *Sci. Against Microbial Pathog. Commun. Curr. Res. Technol. Adv.* v. 2, p. 896-905, 2011.
- COSTERTON, J. W.; STEWART, P. S.; GREENBERG, E. P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* v. 284, p. 1318-1322, 1999.
- COSTERTON, J. W.; STEWART, P. S. Battling biofilms. *Sci. Am.* v. 285, p. 74-81, 2001.
- DAVIS, S. C. et al. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. *Wound Repair Regen.* v. 16, p. 23-29, 2008.
- FAZLI, M. et al. Nonrandom distribution of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in chronic wounds. *J. Clin. Microbiol.* v. 47, p. 4084-4089, 2009.
- FLEMMING, H. C.; WINGENDER, J. The biofilm matrix. *Nat. Rev. Microbiol.* v. 8, p. 623-633, 2010.
- GARRET, T. R.; BHAKOO, M.; ZHANG, Z. Bacterial adhesion and biofilms on surfaces. *Progress in Natural Science.* v. 18, p. 1049-1056, 2008.
- GILLIS, R. J. et al. Molecular basis of azithromycin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother.* v. 49, p. 3858-3867, 2005.
- GJODSBOL, K. et al. Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. *Int. Wound J.* v. 225, p. 3-31, 2006.
- GUPTA, P. et al. Biofilm, pathogenesis and prevention – a journey to break the wall: a review. *Arch. Microbiol.* v. 198, p. 1-15, 2016.
- JAMES, G. A. et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen.* v. 16, p. 37-44, 2008.
- KEREN, I. et al. Persister cells and tolerance to antimicrobials. *FEMS Microbiol. Lett.* v. 230, p. 13-18, 2004.
- KIM, P. J.; STEINBERG, J. S. Wound care: biofilm and its impact on the latest treatment modalities for ulcerations of the diabetic foot. *Semin. Vasc. Surg.* v. 25, p. 70-74, 2012.
- KRAGH, K. N. et al. Role of multicellular aggregates in biofilm formation. *MBio.* v. 7, p. 1-11, 2016.
- KUSSELL, E. et al. Bacterial persistence: a model of survival in changing environments. *Genetics.* v. 69, p. 1807-1814, 2005.
- KWAN, B. W. et al. Arrested protein synthesis increases persister-like cell formation. *Antimicrob. Agents Ch.* v. 57, p. 1468-1473, 2013.
- LEBEAUX, D.; GHIGO, J. M.; BELOIN, C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* v. 78, p. 510-543, 2014.
- MADSEN, J. S. et al. The interconnection between biofilm formation and horizontal gene transfer. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* v. 65, p. 183-195, 2012.
- MARIC, S.; VRANES, J. Characteristics and significance of microbial biofilm formation. *Period. Biol.* v. 109, p. 115-121, 2007.
- MENOITA, E. C.; TESTAS, J. C. Biofilmes: conhecer a entidade. In: MENOITA, E. C. (Org.). *Gestão de Feridas Complexas*. Lisboa: Lusodidacta, 2015. Cap. 14, p. 271-278.
- MISIC, A. M.; GARDNER, S. E.; GRICE, E. A. The wound microbiome: modern approaches to examining the role of microorganisms in impaired chronic wound healing. *Adv. Wound Care.* v. 3, p. 502-510, 2014.
- PASTAR, I. et al. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. *PLoS ONE.* v. 8, e56846, 2013.
- PATEL, R. Biofilms and antimicrobial resistance. *Clin. Orthop. Relat. Res.* v. 437, p. 41-47, 2005.
- RHOADS, D. D.; WOLCOTT, R. D.; PERCIVAL, S. L. Biofilms in wounds: management strategies. *J. Wound Care.* v. 17, p. 502-508, 2008.
- ROMLING, U.; BALSALOBRE, C. Biofilm infections, their resilience to therapy and innovative treatment strategies. *J. Intern. Med.* v. 272, p. 541-561, 2012.
- RUPP, C. J.; FUX, C. A.; STOODLEY, P. Viscoelasticity of *Staphylococcus aureus* biofilms in response to fluid shear allows resistance to detachment and facilitates rolling migration. *Appl. Environ. Microbiol.* v. 71, p. 2175-2178, 2005.
- SAUER, K. et al. *Pseudomonas aeruginosa* displays multiple phenotypes during development as a biofilm. *J. Bacteriol.* v. 184, p. 1140-1154, 2002.
- SMITH, A. Biofilms and antibiotic therapy: is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems? *Adv. Drug Deliv. Rev.* v. 57, p. 1539-1550, 2005.
- SOTO, S. M. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm. *Virulence.* v. 4, p. 223-229, 2013.
- STEWART, P. S. Antimicrobial tolerance in biofilms. *Microbiol. Spectr.* v. 3, p. 1-30, 2015.

STOODLEY, P. et al. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu. Rev. Microbiol.* v. 56, p. 187-209, 2002.

TSENG, B. S. et al. The extracellular matrix protects *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by limiting the penetration of tobramycin. *Environ. Microbiol.* v. 15, p. 2865-2878, 2013.

VAN DEN BERGH, B., FAUVART, M.; MICHIELS, J. Formation, physiology, ecology, evolution and clinical importance of bacterial persisters. *FEMS Microbiol. Rev.* v. 41, p. 219-251, 2017.

VASUDEVAN, R. Biofilms: microbial cities of scientific significance. *Journal of Microbiology & Experimentation.*, v.1, 2014.

WOLCOTT, R. D. et al. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time-dependent therapeutic window. *J. Wound Care.* v. 19, p. 320-328, 2010.

#### PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS FERIDAS CRÔNICAS E COMPLEXAS

No mundo inteiro, casos de feridas crônicas e complexas estão fortemente relacionados a fatores de risco como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares. Além disso, tais feridas são consideradas um crescente problema de Saúde Pública, uma vez que provocam alta morbidade, além do custo elevado no tratamento e na reabilitação dos pacientes portadores destas lesões. Há relatos na literatura de que a falta de medidas preventivas e monitoramento voltados para a assistência destas feridas crônicas e complexas causam 85% de perda não traumática de membros (amputação) e 8% de letalidade, assim como outras complicações graves, como, sepse (AMMONS, 2010; CLINTON; CARTER, 2015; KIRKETERP-MØLLER; ZULKOWSKI; JAMES, 2011; MISIC et al., 2014).

O termo "ferida crônica" é utilizado desde 1950 para classificar feridas consideradas difíceis de curar ou que não seguiram um processo de cicatrização normal. Dessa forma, tais lesões são comumente definidas como "feridas que não prosseguiram através de uma reparação ordenada e não são capazes de produzir integridade anatômica e funcional após três meses". Cabe ressaltar que existe ainda uma discussão para melhor definir a duração da cronicidade das feridas, podendo variar de acordo com a etiologia da ferida e a resposta imunológica do indivíduo, em períodos que abrangem de 2 a 4 semanas, 6 semanas ou 90 dias. Revisões recentes também destacaram a falta de um consenso sobre a definição de "ferida crônica" e a necessidade de novas pesquisas nesta área (KYAW, et al, 2017; JONES; ROTHMEL; MACKAY, 2017).

Nesse sentido, considera-se como ferida crônica e complexa os seguintes tipos de lesões: úlceras por pressão, úlceras do pé diabético, feridas com tecido necrótico extenso, feridas crônicas relacionadas a vasculite ou terapia imunossupressora, queimaduras e infecções cirúrgicas não cicatrizadas (CLINTON; CARTER, 2015). A caracterização de feridas crônicas e complexas se dá pela cicatrização lenta, inflamação prolongada e desorganizada, deposição insuficiente de matriz celular, diminuição da neovascularização e demora na reepitelização (PEREIRA et al., 2017; ZHAO et al., 2013).

Os principais sinais e sintomas clássicos de uma ferida infectada são: calor, rubor, dor, perda da tensão de oxigênio transcutânea, presença de tecido necrosado, mau odor, simples perda da cicatrização, secreção purulenta, linfangite, rápido aumento do tamanho da ferida, demora na cicatrização, além da descoloração do tecido de granulação e do tecido de granulação friável. Contudo, nem todas as feridas crônicas estão infectadas. É importante considerar e reforçar o conhecimento da difícil conceituação de colonização/infecção para melhorar o manejo destas feridas, visto que estas possuem uma população microbiana que favorece a manutenção de um ambiente dinâmico, devido a presença de antimicrobianos e de interações sucessivas entre bactérias e cicatrização (GRICE; SEGRE, 2012; KIRKETERP-MØLLER; ZULKOWSKI; JAMES, 2011).

É extremamente necessária uma nova abordagem dos conceitos de contaminação, colonização e infecção, levando em consideração a formação de biofilme e suas etapas de desenvolvimento, uma vez que sua presença está intimamente relacionada ao estado crônico das lesões. Dessa forma, nem sempre uma ferida crônica, está associada a sinais clássicos de infecção, entretanto a presença de bactérias, já parece trazer um efeito indesejável, como o retardo da cicatrização. O termo "colonização crítica" foi proposto para reconhecer o aumento da carga bacteriana e seus fatores de virulência como determinantes no atraso da cicatrização. Na realidade, o aumento da carga microbiana no leito da ferida provavelmente traduz a presença de biofilme (MICHELENA et al, 2016; MENOITA, 2015; WUWHS, 2008,).

De acordo com esta discussão, é de suma importância discutir estes conceitos microbiológicos no âmbito do biofilme como entidade determinante para formação de feridas crônicas e complexas e, assim, auxiliar a classificação destas lesões durante a

# 1ª RECOMENDAÇÃO BRASILEIRA PARA O GERENCIAMENTO DE BIOFILME EM FERIDAS CRÔNICAS E COMPLEXAS. 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

assistência. Além do mais, a maioria das pesquisas para entender a dinâmica microbiológica das feridas é realizada tradicionalmente em células planctônicas, ou seja, células que se comportam de forma diferente das presentes no biofilme. (RHOADS; WOLCOTT; PERCIVAL, 2008).

Estas definições são importantes para entender melhor a microbiologia dos biofilmes em feridas e o paradigma *continuum*, que significa literalmente paradigma contínuo, mas o sentido amplo da palavra de origem latina, quer dizer que representa uma série de acontecimentos sequenciais e ininterruptos, onde cada etapa é muito similar a seguinte. Porém, é notável quando um processo contínuo termina, através de ciclos que se sucedem, ocorrendo uma diferenciação entre início (aderência) e final (dispersão) dos ciclos (MENOITA, 2015). Entretanto, o conceito de balanço microbiano na ferida e a progressão do estágio de contaminação a infecção sistêmica ainda não está completamente estabelecido. Está esclarecido que os danos ao leito da ferida vão além do fato da bactéria estar presente. É importante refletir sobre a infecção contínua da ferida (paradigma *continuum*) e que isto está relacionado também com a quantidade de micro-organismo, mecanismos de virulência, formação de biofilme e a resposta do hospedeiro.

Portanto considera-se que os seguintes estágios microbiológicos da infecção destas feridas são:

**Contaminação** – Presença de micro-organismos não proliferativos dentro da ferida e que não parecem estimular criticamente a resposta imune do hospedeiro. Todas as feridas abertas são contaminadas com micro-organismos. Feridas crônicas tornam-se contaminadas através da própria microbiota do hospedeiro e das mãos profissional de saúde que não realizam a correta higienização das mãos, além da exposição a bactérias do ambiente, superfícies e artigos utilizados na assistência. Se o hospedeiro não for imunocomprometido, ele rapidamente vai destruir estas bactérias contaminantes através da fagocitose.

**Colonização** – A presença do micro-organismo dentro da ferida com limitada proliferação, ainda sem estimular criticamente a resposta do hospedeiro. Nesta condição, a presença de bactérias não impede a cicatrização. Os micro-organismos nesta fase, podem ser provenientes da microbiota normal ou de fontes exógenas como os ambientes hospitalar e ambulatorial.

**Colonização crítica** – Ainda são necessários estudos que comprovem que esta fase representa a transição entre colonização e infecção. Os micro-organismos multiplicam-se ou produzem fatores de virulência que estimulam a resposta imune do hospedeiro; esta fase fica mais limitada à parte superficial da ferida. Não existem evidências de sinais ou sintomas óbvios de infecção, mas a ferida não progride para a cicatrização. Nesta fase deve-se ficar alerta para implementar intervenções com o objetivo de prevenir a infecção e todas as consequências do biofilme na dinâmica das feridas (WUWHS, 2008). Alguns especialistas recomendam a não consideração deste conceito por esta fase não representar uma fase distintamente diferente do processo de infecção *continuum* da ferida.

**Infecção Local** – Ocorre quando bactérias ou outros micro-organismos penetram profundamente dentro do tecido da ferida e sua proliferação atinge um quantitativo que estimula o sistema imune do hospedeiro, mas de forma restrita a um ambiente, sistema ou estrutura. Em feridas crônicas a infecção local apresenta-se frequentemente com sinais sutis que podem evoluir para mais evidentes sinais clássicos de infecção.

**Infecção disseminada** – Ocorre a partir da invasão do micro-organismo em sítios ao redor da ferida, como tecidos mais profundos, músculos, fáscia, órgãos ou cavidades.

**Infecção sistêmica** – O micro-organismo causador da infecção da ferida se espalha através do corpo via sistema vascular e sistêmico. Resposta inflamatória sistêmica, sepse e disfunção orgânica são sinais de infecção sistêmica (WUWHS, 2008).

**Bioburden:** Presença no leito da ferida de tecido desvitalizado, exsudato proteico células sanguíneas brancas (leucócitos) e em, especificamente, micro-organismos que se organizam em biofilmes. Este termo pode ser utilizado tanto para superfícies bióticas como para abióticas, principalmente artigos hospitalares (RHOADS; WOLCOTT; PERCIVAL, 2008).

Por fim, é importante deixar descritos também os sinais indicadores de feridas infectadas por biofilme, determinando falhas na cicatrização e no tratamento destas feridas.

Os principais sinais e sintomas destas feridas são acrescidos somente de alguns itens mais voltados para a problemática do

biofilme, mas não deixam de existir também os sinais clássicos de infecção citados anteriormente, na verdade eles coexistem:

- Presença de dispositivos médicos implantados e tecido necrosado;
- Infecções que aumentam e diminuem com exacerbações;
- Resposta a corticosteroides e inibidores de TNF- alfa. Parece contraditório suprimir a imunidade do hospedeiro, mas a inflamação favorece o biofilme, portanto uma favorável resposta a estes agentes sugere que o biofilme está presente;
- Resposta incompleta aos antimicrobianos com ressurgimento da infecção após tratamento/terapêutica completa;
- Reservatórios no leito da ferida que permitem desenvolvimento de biofilme (tecido desvitalizado, depósitos de fibrina, etc.);
- Presença de infecção com duração superior a 30 dias;
- A ferida não evolui para cicatrização com o tratamento antimicrobiano (MENOITA, 2015).

Os biofilmes são capazes de se reconstituir pela secreção de polímeros e por componentes do hospedeiro, indicando a importância da manutenção da limpeza do leito da ferida. Portanto, a presença do biofilme é um desafio para o diagnóstico, complicador para o tratamento de feridas e preocupante para erradicação.

#### MANEJOS PREVENTIVOS COM FOCO EM CONTROLE DE INFECÇÃO

É importante ressaltar que embora o biofilme não possa ser visualizado a olho nu, quando se desenvolve durante um longo período sem sofrer nenhuma intervenção no seu desenvolvimento pode se tornar espesso o suficiente (aumento da biomassa) permitindo a observação a olho nu, mas atualmente o método mais confiável para confirmar a presença de biofilme microbiano é a microscopia especializada, que não está disponível e acessível às unidades assistenciais (SNYDER et al, 2017).

Muitos autores verificaram que cerca de 60% a 80% das feridas crônicas possuem biofilmes, mas ele está presente em apenas 6% das feridas agudas. Devido à dificuldade diagnóstica e de visualização a olho a nu, o mais importante é investir em prevenção para o cuidado com lesões crônicas e complexas. Não há dúvidas sobre a participação de biofilme bacteriano contribuindo para a falha da cicatrização das feridas, desta forma, estratégias preventivas devem ser desenvolvidas para prevenção nas etapas de formação do biofilme, pois o tratamento do biofilme maduro é muito mais difícil e complexo (BRANDENBURG et al, 2015; OMAR et al, 2017).

O estudo dos microbiomas tem se tornado importante para o tratamento de infecções crônicas como fibrose cística, mas também tem sido desenvolvido em feridas crônicas. Já está clara a relação da cronicidade das infecções relacionadas à formação de biofilmes. Devido à dificuldade de isolamento do agente etiológico pelo laboratório clínico, recursos de biologia molecular têm sido utilizados para auxiliar o tratamento destas infecções. Os estudos de microbiomas, muitas vezes, estão relacionados a infecções bacterianas, sendo importante também avaliar a diversidade de comunidades fúngicas relacionadas também com a não cicatrização em infecções crônicas, devido à capacidade de formar biofilme entre Reinos, com bactérias Gram negativas e Gram positivas, tornando importante o estudo das comunidades microbianas e suas complexas interações interespecies e implicações na doença crônica (GABRILSKA; RUMBAUGH, 2015; GRICE; SEGRE, 2012 ; KALAN et al,2016; MISIC et al., 2014).

As desvantagens de métodos moleculares incluem a dissociação entre os resultados destes e a avaliação microscópica de micro-organismos agregados. Isto está relacionado a fatores como a contaminação de amostras, interferência de inibidores de PCR e potencial de amplificação de DNA a partir de microrganismos não viáveis (PINTO, 2016).

O principal objetivo de estratégias para administrar biofilmes é reduzir a carga microbiana e conseqüente formação de biofilme, buscando-se evitar a reconstituição deste. É necessário a intervenção no cuidado das feridas direcionada para prevenir, reduzir e controlar os biofilmes. A mais importante delas é prevenir a fixação de bactérias na superfície da lesão e conseqüentemente impedir a formação de biofilmes. Outras estratégias também são importantes como: impedir a formação de biofilme maduro para permitir a penetração tópica de agentes antimicrobianos e outros agentes, interferir com o sistema de sinalização química *quorum-sensing* (QS) - um sistema de comunicação intercelular, que regula a expressão de genes relacionados à virulência, à formação de biofilme e melhorar a dispersão de bactérias dos biofilmes para as bactérias planctônicas poderem ser mais facilmente destruídas (MENOITA, 2015; SNYDER et al, 2017).

O desbridamento é a maneira mais eficaz de remover um biofilme que já se formou, ele permite o equilíbrio dos materiais biológicos e melhora a microcirculação. Pode ser realizado por métodos físicos, estimulação elétrica, ou ultrassons. Existe ainda a eficácia

# 1ª RECOMENDAÇÃO BRASILEIRA PARA O GERENCIAMENTO DE BIOFILME EM FERIDAS CRÔNICAS E COMPLEXAS. 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

do desbridamento biológico, que inibe a formação de biofilmes que perturba outros biofilmes preformados (AMMONS, 2010).

O desbridamento remove vasta maioria das bactérias do biofilme, mas a completa erradicação deste pode não acontecer por mais vigoroso que seja o desbridamento, pois bactérias se integram em torno dos capilares profundos. A presença das células persistentes (*persisters cells*) pode explicar o fato de após 24 horas o biofilme se recuperar rapidamente e de forma extensa. Portanto, este momento é crítico para estratégias com agentes com ações antibiofilme, para o tratamento antimicrobiano, para evitar sua reconstituição e reduzir o número de bactérias planctônicas que se encontram dispersas (LEBEAUX, D.; GHIGO, J. M.; BELOIN, C.; 2014; LI et al, 2017). Considerando que o biofilme é uma entidade complexa e que exige conhecimento dos profissionais para seu entendimento no manejo das feridas, medidas adicionais simples, além das medidas citadas anteriormente como recurso terapêutico na prevenção e erradicação dos biofilmes, deve-se reforçar a necessidade de medidas adicionais simples.

A higienização das mãos é a medida principal na prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e se torna importante também para evitar a disseminação de patógenos na forma planctônica, mas, também, na forma séssil, pois biofilmes formados podem ser deslocados através dos cuidados assistenciais se não houver a correta higienização das mãos e a devida troca de luvas entre sítios durante a assistência. Por exemplo, podemos levar biofilme de um cateter para uma ferida ou vice-versa, lembrando-nos da etapa do destacamento, na qual biofilmes maduros podem parcialmente se desprender e se deslocar para outros sítios através das mãos, se não houver cuidado ou houver falha na higienização das mãos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; WHO, 2009).

A presença física do curativo, mesmo que este não tenha nenhum agente antibiofilme, pode auxiliar na remoção de biofilmes maduros. Ocorre um preenchimento da ferida e a retirada diária deste curativo pode auxiliar, agindo como um pequeno desbridamento (AMMONS, 2010).

Outras medidas preventivas como o tratamento de água das instituições podem auxiliar de forma indireta, já que sistemas de água podem estar contaminados com biofilme e podem ser uma fonte de infecções para os pacientes por ingestão e/ou aspiração.

Muitas feridas são lavadas com água sem tratamento prévio, diretamente destes sistemas de água e podem ser contaminadas com outros biofilmes maduros.

O material de curativo também merece atenção, devendo ser lavado imediatamente após sua utilização, desde que a presença de matéria orgânica, por longos períodos até sua lavagem e esterilização, permite a formação de biofilme que dificilmente serão eliminados com desinfetantes ou por temperaturas elevadas, tornando - se uma fonte para disseminação de biofilmes (RHOADS; WOLCOTT; PERCIVAL, 2008)

Novos métodos de tratamento devem ser pesquisados e desenvolvidos e protocolos assistenciais devem ser elaborados nas instituições de saúde para prevenção e controle de feridas com biofilme, além da necessária atenção à relevância da educação permanente dos profissionais de saúde envolvidos no cuidado dos pacientes portadores destas lesões.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMMONS, M.C.B. Anti-Biofilm Strategies and the Need for Innovations in Wound Care. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, v. 5, p. 10-17, 2010.
- BRANDENBURG, K. S. et al. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation on wound dressings, v. *Wound Repair Regen.* v. 23(6), p. 842-854, 2015.
- CLINTON, A.; CARTER, T. Chronic wound biofilms: pathogenesis and potential therapies. *Lab. Med.* v. 46, p. 277-284, 2015.
- GABRILSKA, R. A.; RUMBAUGH, K. P. Biofilm models of polymicrobial infection. *Future Microbiol.* v.10, p.1997-2015, 2015.
- GALE, S. S. et al. (2014). DOMINATE wounds. *Wounds*, 26(1), pp. 1-12.
- HURLLOW, J. et al. Clinical biofilms: a challenging frontier in wound care. *Advances in wound care*, v.4, p. 295-301, 2014.
- GRICE, E. A.; SEGRE, J. A. *Adv Exp Med Biol.*, v. 946, p. 55-68. Interaction of microbiome and the innate immune response in chronic wounds, 2013.
- JONES, C. M.; ROTHEMEL, A. T.; MACKAY, D. R. Evidence-Based Medicine: Wound Management. *Plast. Reconstr. Surg.* v.140, p. 201e-216e, 2017.
- KALAN, L., et al. Redefining the chronic-wound microbiome: fungal communities are prevalent, dynamic, and associated with delayed healing. v. 7, p. 1-12, 2016
- KIRKETERP-MØLLER, K.; ZULKOWSKI, K.; JAMES, G. Chronic wound colonization, infection, and biofilms. *Biofilm Infections*. Springer

Science. Business Media. Capítulo 2. p.2-24. 2011

KYAW, et al. Need for Improved Definition of "Chronic Wounds" in Clinical Studies. *Acta Dermato- Venereologica*, Short Communication 2017.

LEBEAUX, D.; GHIGO, J. M.; BELOIN, C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, v. 78, p. 510-543, 2014.

LI, J. et al. Antimicrobial activity and resistance: influencing factors. *Frontier in Pharmacology*. v.8, p. 1-11. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Anexo 01: Protocolo para a Prática de Higiene das Mãos em Serviços de Saúde. Ministério da Saúde/ Anvisa/ Fiocruz. 2013.

MENOITA, E. C.; TESTAS, J. C. Biofilmes: conhecer a entidade. In: MENOITA, E. C. (Org.). *Gestão de Feridas Complexas*. Lisboa: Lusodidacta, 2015. Cap. 16, p. 271-278.

MICHELENA, I. S. et al. Colonización crítica: la gran invisible. Puntos clave para identificar la infección subclínica en las heridas crónicas. GRUPO NACIONAL PARA EL ESTUDIO Y ASESORAMIENTO EN ÚLCERAS (GENEAUP). Primeira edição, p. 1-67. 2016.

MISIC, A. M.; GARDNER, S. E.; GRICE, E. A. The wound microbiome: modern approaches to examining the role of microorganisms in impaired chronic wound healing. *Adv. Wound Care*. v. 3, p. 502-510, 2014.

OMAR, A. et al. Microbial biofilms and chronic wounds. *Microorganisms*. v.5,9, p.1-15. 2017

PINTO, G. P. N. M. Biofilme e Feridas Crônicas. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa. P.6-84. 2016.

PEREIRA, S. G. et al. Microbiota of Chronic Diabetic Wounds: Ecology, Impact, and Potential for Innovative Treatment Strategies. 2017

RHOADS, D. D.; WOLCOTT, R. D.; PERCIVAL, S. L. Biofilms in wounds: management strategies. *J. Wound Care*. v. 17, p. 502-508, 2008.

SNYDER, R. J. et al, 2017. WoundBiofilm: Current perspectives and strategies on biofilm disruption and treatments. *Wounds*, v. 29, p.1-17, 2017.

WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health care. First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. World Health Organization. 2009.

WORLD UNION OF WOUND HEALING SOCIETIES (WUWHS). Principios de las mejores prácticas: La infección de las heridas en la práctica clínica. Consenso internacional. London: MEP Ltd, 2008-

disponible en: [www.mepltd.co.uk](http://www.mepltd.co.uk)

ZHAO, G. et al. Biofilms and Inflammation in Chronic Wounds. *Advances in wound care*, v. 2, p.389-399.

### AGENTES ANTIBIOFILME

Atualmente já existem substâncias, estratégias e recomendações de tratamento para eliminação de biofilme, mas infelizmente nenhuma é considerada totalmente eficaz.

O investimento em medidas terapêuticas preventivas deve ser estimulado e reforçado como principais, para evitar a formação do biofilme. Os conceitos de microbiologia referentes à colonização, contaminação e infecção devem ser utilizados na avaliação e acompanhamento de feridas crônicas, com objetivo principal de reduzir a quantidade de micro-organismos e de fatores de virulência.

Novas abordagens antibiofilme têm surgido como alternativas e podem ser usadas em conjunto com os antimicrobianos (PEDRO et al., 2012).

### ESTRATÉGIAS DE GESTÃO DE BIOFILMES

É fundamental nas estratégias de cuidado com o objetivo principal reduzir a carga microbiana, organizar a assistência fundamentada nos conceitos de microbiologia acima discutidos.

O desbridamento é uma das técnicas que pode auxiliar de forma positiva a remoção de biofilmes e pode auxiliar de forma combinada a ação de certos produtos. O desbridamento pode ter um impacto positivo na redução da "carga" bacteriana, remover tecido desvitalizado e reduzir o odor (DOWSETT; GALE et al., 2014; NEWTON, 2005; SANTOS et al., 2012a). (Quadro 1).

# 1ª RECOMENDAÇÃO BRASILEIRA PARA O GERENCIAMENTO DE BIOFILME EM FERIDAS CRÔNICAS E COMPLEXAS. 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

## QUADRO 1- Tipo de de desbridamento

### ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO EM BIOFILME DE FERIDAS CRÔNICAS- TIPOS DE DESBRIDAMENTO

**Cirúrgicas:** Remove a carga biológica do leito da ferida. Usado normalmente em feridas de maiores dimensões (JUSTINIANO, 2010).

**Cortantes:** Remove a fibrina ou tecido desvitalizado (incluindo a EPS do biofilme). É considerado o método mais rápido de remoção de qualquer tecido necrótico, diminui a carga microbiana e estimula a cicatrização de feridas (PEDRO et al., 2012; STEINBERG et al., 2011).

**Mecânicas:** A irrigação é raramente usada pois pode aumentar a dor do paciente e danificar o tecido de granulação recém-formado (DOWSETT et al., 2005). Outro exemplo é a técnica de ultrassons que para além de remover o tecido também desregula o QS de bactérias no biofilme e diminui a virulência (STEINBERG et al., 2011).

**Enzimáticas:** Aplicação de enzimas exógenas no leito da ferida onde se vão combinar com as enzimas endógenas para quebrar o tecido desvitalizado sem causar danos aos tecidos viáveis (DOWSETT et al., 2005). Os biofilmes são penetrados e desregulados (STEINBERG et al., 2011).

**Autolíticas:** Atua por hidratação do leito da ferida, por fibrinólise ou por ação enzimática sobre os lipossomas e outros produtos das populações autóctones bacterianas, permite eliminar os tecidos necrosados (JUSTINIANO, 2010). É um método altamente seletivo e é o mais utilizado no tratamento das feridas crônicas (DOWSETT et al., 2005).

**Biológicas (larvaterapia):** As larvas alimentam-se de tecidos mortos e bactericidas excretados que diminuem a carga microbiana da ferida sem comprometer o tecido de granulação saudável, e que assim inibem a formação de biofilmes (FONSECA, 2011; Justiniano, 2010; Pedro et al., 2012). Apesar de ser um método rápido e eficiente para a remoção de fibrina e outros detritos da ferida, nem todos os doentes aceitam este método (DOWSETT et al., 2005).

Adaptado: Pinto, 2016

Outra estratégia com objetivo de reduzir a carga microbiana é o uso de oxigenoterapia hiperbárica que promove o fornecimento de oxigênio em feridas que apresentam hipóxia tecidual e infecção

e, assim, contribui para o seu tratamento (GOMES; JESUS, 2012; LÖNDAHL et al., 2010).

É importante ressaltar que nenhum método de limpeza ou desbridamento consegue remover o biofilme definitivamente. Ocorre uma desestabilização e a ação de antimicrobianos se torna mais eficaz contra o processo de recuperação do biofilme, pois consegue eliminar células planctônicas que foram desagregadas mecanicamente (levando 24 horas para o restabelecimento), momento crítico para atuar com sucesso no tratamento destas feridas (intervenção e tratamento) (FONSECA, 2011; MANCL et al., 2013; PHILLIPS et al., 2010).

### AÇÕES DE PRODUTOS ANTIBIOFILME

A terapia combinada com curativos tópicos impregnados com antissépticos podem ser vantajosas e podem contribuir para uma resposta satisfatória na evolução das feridas, podendo contribuir também na prevenção de infecções como método profilático associado a antimicrobianos (sistêmicos e tópicos) e a outras medidas quando se tratar de feridas mais complexas (JUSTINIANO, 2010; LEAPER et al., 2012).

### ANTISSÉPTICOS TÓPICOS COM AÇÃO BACTERICIDA

**Prata:** agente antisséptico que exerce atividade antimicrobiana em diferentes sítios alvos bacterianos. A prata se liga à parede celular e a desestabiliza, danifica as membranas intracelulares e nucleares, desnatura as moléculas de DNA e RNA. Aumenta a permeabilidade da membrana contribuindo para ação de antimicrobianos, produção de espécies reativas ao oxigênio (ROS), podem se associar a compostos para atuar em células persistentes e eliminar o biofilme (LEBEAUX; GHIGO; BELOINA, 2014). Existem no mercado curativos impregnados com Prata que podem impedir infecção, ação de toxinas e biofilme, quando o equilíbrio bacteriano é restabelecido, seu uso pode ser suspenso, porque pode ser tóxica e atrapalhar a cicatrização (LEAPER et al., 2015; SANTOS et al., 2012a; STEINBERG et al., 2011;).

**Iodo:** indicado para feridas crônicas com exsudato, pois controla o *bioburden*, penetra em biofilmes, atua contra a produção do material polimérico, pode ser usado na supressão do biofilme e não causa dano no hospedeiro por apresentar baixa toxicidade. Desnatura as proteínas, inativa as enzimas, os fosfolípidos e estruturas da membrana que impedem as ligações de hidrogênio com os aminoácidos. Contudo, nas feridas exsudativas fica mais

rapidamente inativo o que pode levar à reconstituição do biofilme (BIGLIARDI, et al, 2017).

**Polihexametileno biguanida ou polihexanida (PHMB):** é um polímero sintético semelhante aos peptídeos antibacterianos (AMPs) sintético (antisséptico do mesmo grupo da clorexidina). Reduz formação de biofilme pois penetra na célula e inativa a síntese de ácidos nucléicos. Considera-se que a PHMB atue quebrando a camada lipopolissacarídea (LPS) da parede celular das bactérias (através da interação eletrostática com a bactéria), causando ruptura da membrana celular, provocando o extravasamento do citoplasma, com perda de componentes fundamentais para a replicação celular, e consequentemente a morte do micro-organismo – ação bactericida. Não induz resistência e não possui toxicidade (LEAPER et al., 2012; SANTOS et al., 2012a).

Atualmente existe uma associação com a betaína, um surfactante que interfere no biofilme (interfere na produção de homoserina lactona (fator de virulência) e no QS) (SANTOS et al., 2012a; SANTOS et al., 2012b).

**Mel:** atua em várias fases do desenvolvimento do biofilme, inibindo a mitose celular. Aumenta a osmolaridade e o teor elevado de glicose, estimula a ação dos macrófagos, diminuindo o aporte de água às bactérias, determina consequente desidratação (LEAPER et al., 2012; PEDRO et al., 2012; STEINBERG et al., 2011). Tem como vantagem agir em qualquer espécie bacteriana e não induzir resistência, reduz a inflamação por proteger os tecidos íntegros dos efeitos antioxidantes (ROS) e diminui o odor. O mel interage com os biofilmes. Uma concentração de mel superior a 10% (w/v) previne a formação de biofilmes e uma porcentagem superior a 40% (w/v) permite a sua destruição (de biofilmes estabelecidos ao longo de um período de 24 horas) (SANTOS et al., 2012a)

#### OUTROS PRODUTOS ANTIBIOFILME ATUAM NA ADESÃO EVITANDO A FORMAÇÃO DE BIOFILME

**Lactoferrina:** é um componente da imunidade inata encontrada em fluidos corporais e atua como um quelante do ferro. A lactoferrina bloqueia a capacidade da bactéria aderir à superfície por diminuir a disponibilidade do Ferro, impede a formação de biofilmes, por comprometer a adesão irreversível e a formação de microcolônias (AMMONS,2010; LEBEAUX; GHIGO; BELOINA, 2014).

**Xilitol:** interfere com a formação do biofilme, dado que compromete o desenvolvimento da matriz e prejudica o espessamento da parede celular nas bactérias Gram positivas. Também foi demonstrado que o xilitol, em combinação com a lactoferrina e prata iônica ou com o iodo, tem propriedades importantes de anti-biofilme (AMMONS, 2010; RHOADS, 2008;).

**Gálio:** perturba os processos que dependem de ferro (Fe) (não conseguem distinguir Ga<sup>3+</sup> de Fe<sup>3+</sup>). Desta forma as bactérias não utilizam o Fe disponível (PEDRO et al., 2012). O Gálio tem propriedades similares ao Fe, logo, pode inibir processos dependentes de Fe que são essenciais para o crescimento bacteriano, interferindo com o desenvolvimento de biofilmes (RHOADS et al, 2008; SYNDER et al, 2017).

**EDTA:** o ácido etilenodiamino tetra-acético é um composto orgânico usado como agente quelante, diminuindo a disponibilidade do Fe. Apresenta um efeito bactericida e impede a fixação das bactérias (RHOADS et al., 2008). Promove dispersão das células do biofilme, lise celular e ainda pode auxiliar a ação de antimicrobianos quando associados (LEBEAUX; GHIGO; BELOINA, 2014). Inibição da biossíntese do c-di-GMP. A inibição de biossíntese de c-di-GMP por diguanilato ciclase é também promissora, por manter a bactéria no estado de vida planctônica (LEBEAUX; GHIGO; BELOINA, 2014).

#### AGENTES ANTIBIOFILMES EM BIOFILME FORMADOS E MADUROS

**Inibidores do Quorum Sensing (QS):** interferem na formação do biofilme. Ao impedirem a ação do QS, proporcionam métodos alternativos para o tratamento de infecções por biofilmes e se usados como adjuvante na administração de antimicrobianos podem aumentar a suscetibilidade das bactérias. Há pouca probabilidade de se desenvolver resistência (LEBEAUX; GHIGO; BELOINA, 2014).

**Bacteriófagos:** são vírus que infectam bactérias, utilizam a bactéria para se reproduzirem. Conseguem assim eliminar o biofilme produzido pelas bactérias causadoras de infecções (SYNDER et al, 2014; LEBEAUX; GHIGO; BELOINA, 2014).

**Tratamento ultrassônico:** aumenta a permeabilidade celular das células bacterianas e pode melhorar a penetração dos agentes antimicrobianos dentro do biofilme, devido à fragmentação física das barreiras do biofilme (BIRKERHAWER et al, 2015).

# 1ª RECOMENDAÇÃO BRASILEIRA PARA O GERENCIAMENTO DE BIOFILME EM FERIDAS CRÔNICAS E COMPLEXAS. 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

**Enzimas que degradam matriz:** DNase I,  $\alpha$ -amilase e dispersina B. A DNase I altera a forma do biofilme, permitindo a penetração dos antibióticos. A  $\alpha$ -amilase não só inibe a formação do biofilme como é eficaz na degradação de biofilmes maduros. A dispersina B degrada o exopolissacarídeo (EPS). O uso concomitante de enzimas com antibióticos que degradam a matriz do biofilme é altamente eficaz para a remoção de biofilmes, levando a dispersão dos micro-organismos (PEDRO et al., 2012) (LEBEAUX; GHIGO; BELOINA, 2014).

**Cloreto de Dialquil Carbamoil (DACC):** este composto realiza captura de bactérias, fungos e biofilme por meio de um princípio físico simples de interação hidrofóbica. Ocorre atração micro-organismos de maneira irreversível para a trama do DACC, a cada remoção do curativo, os micro-organismos são removidos de forma segura, permitindo a retirada mecânica dos biofilmes sem a necessidade da quebra da camada extracelular polimérica (COOPER; JENKINS, 2016).

## TERAPIAS ALTERNATIVAS COM AÇÃO ANTIBIOFILME

**Óleos essenciais** – Têm sido utilizados como proposta terapêutica, existe um interesse nas propriedades antimicrobianas destes compostos, principalmente em células planctônicas e na formação de biofilme. Estes compostos foram capazes de destruir biofilmes preformados em bactérias Gram negativas e Gram positivas (GARCÍA-SALINAS et al, 2018).

**Campo magnético** – Tipos de campos magnéticos são usados por causar distúrbios nas estruturas microbianas e ocorrem danos permanentes a membranas celulares, baseados de procedimentos laboratoriais eletroporação em bactérias. Com o intuito de melhorar a ação de antissépticos e antimicrobianos, campos eletromagnéticos rotatórios podem ser utilizados para destruir biofilmes e impedir a sua formação (JUNKA et al, 2018).

**Aminoácidos (triptofano)** – Inibe formação de biofilme, permite dispersão das células de dentro do biofilme maduro e permite a ação de agentes antimicrobianos, pois aumenta o número de cé-

## Quadro 2 – Agentes Anti-biofilme

AGENTES	MECANISMO DE AÇÃO NO BIOFILME
LACTOFERRINA	Impede a fixação irreversível e possui afinidade com o Ferro.
ÁCIDO ETILENODIAMINO-TETRACÉTICO (EDTA)	Limita a fixação e possui afinidade com o Ferro.
XILITOL	Impede a formação da matriz extracelular; Impede o espessamento das paredes das células em bactérias gram-positivo.
GÁLIO	Interfere o metabolismo do ferro.
DISPERSINA B	Atua ao nível da matriz extracelular.
SURFACTANTES PHMB	Baixa tensão superficial induzida pelo surfactante ajuda na remoção de detritos e bactérias.
CLORETO DE DIALQUIL CARBAMOIL (DACC)	Reduz o ( <i>bioburden</i> ) da ferida, ação bacteriostática. Remove biofilmes maduros.
MEL	Bactericida de largo espectro, contra 80 espécies de microrganismos
PRATA	Atua no metabolismo e em vários sítios alvos bacterianos, possui ação bactericida.
IODO	Ampla espectro antimicrobiano e penetra no biofilme.

lulas planctônicas. Portanto, o uso de aminoácidos como o triptofano pode ser útil quando o aminoácido é integrado a curativos para inibir a formação de biofilmes (BIRKERHAWER et al, 2015).

**Nanopartículas** – Surgem como novas alternativas para o tratamento de feridas crônicas com biofilme. Na última década, nanopartículas com atividade intrínseca antimicrobiana têm sido desenvolvidas para tratar infecções de feridas com biofilme. Esta estratégia aumenta a permeabilidade destas partículas na matriz do biofilme, pode ter um potencial terapêutico e controlar estas infecções (KIM, 2016).

#### PRODUTOS ANTIBIOFILME COM AÇÕES DESCONHECIDAS

**Cranberry** – O Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) é um fruto que tem sido utilizado como método alternativo natural de profilaxia, pois inibe a adesão bacteriana ao epitélio do trato urinário, dificultando proliferação e reprodução. Portanto ainda não foi utilizado em feridas, embora tenha ação antibiofilme. Estudos também mostram a ação do cranberry em modelos de biofilme de *Pseudomonas aeruginosa* em infecções do trato urinário, parecendo agir também no sistema *quorum-sensing* (HARJAI; GUPTA; SEGHAL, 2014)

**N- acetil cisteína** – Em Método alternativo ao uso de antimicrobianos, este composto também impede adesão bacteriana ao endotélio do trato urinário. Entretanto, não foram relatados estudos em feridas (PALLESCHI et al, 2017).

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMMONS, M.C.B. Anti-Biofilm Strategies and the Need for Innovations in Wound Care. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, v. 5, p. 10-17, 2010.

BIGLIARDI, P. L. et al. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *International Journal of Surgery*. V. 44, p. 260-268. 2017.

BRANDENBURG, K. S. et al. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation on wound dressings, v. *Wound Repair Regen*. v. 23(6), p. 842-854, 2015.

COOPER; R., JENKINS; L. Binding of two bacterial biofilms to dialkyl carbamoyl chloride (DACC)-coated dressings in vitro. *J Wound Care*. v.2, p.78-82. 2016

DOWSETT, C., NEWTON, H. Wound bed preparation: TIME in practice. *Wounds UK*, v.1, p. 58. 2005.

FONSECA, A. P. Biofilms in wounds: An unsolved problem? *EWMA Journal*, v.1, p. 10-23.2011

GARCÍA-SALINAS, S. et al. Evaluation of the antimicrobial activity and cytotoxicity of different components of natural origin present in essential oils. *Molecules*, v. 23, p.1-18. 2018.

GOMES, C., JESUS, C. Benefits of the Application of Hyperbaric Oxygen Therapy in Wound Healing of Lower Extremity. *Journal of Aging and Innovation*, v.1, p. 40-47. 2012

HARJAI, K., GUPTA, R. K., SEGHAL, H. Attenuation of quorum sensing controlled virulence of *Pseudomonas aeruginosa* by cranberry. *Indian J Med Res*. v.139, p. 446-453. 2014

JUNKA, A. F., et al. Application of rotating magnetic fields increase the activity of antimicrobials against wound biofilm pathogens. *Scientific Reports*.v.8, p.1-12.2018.

JUSTINIANO, A. Feridas crônicas – Fisiopatologia e Tratamento. *Cadernos de Saúde – número especial infecção associada à prática de cuidados de saúde*, v. 3, p. 69-75. 2010.

KIM, M. Nanoparticle-based therapies for wound biofilm infection: opportunities and challenges. *iee trans nanobioscience*. v. 15, p. 294-304. 2016.

LEBEAUX, D.; GHIGO, J.; BELOINA, C. A. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. v. 78, p. 510-543, 2014.

LÖNDAHL, M. et al. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*, v.33, p. 998-1003. 2010.

MANCL, K. A., KIRSNER, R. S., AJDIC, D. Wound biofilms: lessons learned from oral biofilms. *Wound Repair and Regeneration*, v. 21, p. 352-362.2013

PALLESCHI, G. et al., 2017. Prospective study to compare antibiotics versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and *Moringa citrifolia* fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation. *Arch Ital Urol Androl*. V. 31, p.45-50. 2017.

PEDRO, I., SARAIVA, S. Intervenções de enfermagem na gestão de biofilmes em feridas complexas. *Journal of Aging and Innovation*, v.1, p. 77-88. 2012.

PINTO, G. P. N. M. Biofilme e Feridas Crônicas. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa. P.6-84. 2016.

PHILLIPS, P. L., WOLCOTT, R. D., FLETCHER, J., et al. Biofilms made easy. *Wounds International*, v.1, p. 1-6. 2010.

# 1ª RECOMENDAÇÃO BRASILEIRA PARA O GERENCIAMENTO DE BIOFILME EM FERIDAS CRÔNICAS E COMPLEXAS. 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

RHOADS, D. D.; WOLCOTT, R. D.; PERCIVAL, S. L. Biofilms in wounds: management strategies. *J. Wound Care*. v. 17, p. 502-508, 2008.

SANTOS, V. et al. Identification and treatment of infection on complex wounds. *Journal of Aging and Innovation*, v.1, p. 48-64, 2012a.

SANTOS, V. et al. Chronic Wounds Cleansing: Evidence Based Approach. *Journal of Aging and Innovation*, v.1, p. 53-61, 2012b.

STEINBERG, J., SIDDIQUI, F. The chronic wound and the role of biofilm. *Podiatry Management*, v.30, p. 181-190. 2011

## CONCLUSÃO

O biofilme mostra-se como fator de grande relevância clínica para o tratamento de feridas crônicas e complexas. A presença do Biofilme em feridas reflete uma série desdobramentos indesejáveis relacionados à dificuldade no manejo das lesões, tais como aumento dos níveis de infecção, resistência às substâncias antimicrobianas, dentre outros. Cabe ressaltar que as consequências clínicas oriundas da presença do Biofilme provoca o aumento do custo do tratamento dos pacientes. A utilização de procedimentos e substâncias adequadas para o gerenciamento dos Biofilmes podem proporcionar a redução da carga microbiana e contribuir para a melhoria do estado do paciente. Apesar da microscopia especializada, não estar disponível e acessível nas unidades assistenciais, ela é reconhecida método mais confiável para confirmar a presença de biofilme microbiano.

Embora já existam evidências científicas relacionadas à formação e consequências do Biofilme, o desenvolvimento de mais pesquisas laboratoriais e clínicas relacionadas ao assunto contribuirá para a construção de conceitos e condutas relacionados às melhores práticas para o gerenciamento do Biofilme em feridas.

*A Sociedade Brasileira de Enfermagem em Feridas e Estética,  
oportunamente, gostaria de agradecer a B.Braun Brasil pelo apoio e  
parceria no desenvolvimento de pesquisas e formulações de materiais  
técnicos-científicos necessários para a construção de melhores práticas  
profissionais para o manejo das pessoas que necessitam.*