

Curativos não medicamentosos em feridas infectadas ou com risco de infecção: como usá-los na prática

Sabine Eming, professora de dermatologia e diretora do Centro interdisciplinar de cicatrização de feridas, Hospital universitário de Colônia, Alemanha

Isabelle Fromantin, especialista em feridas e cicatrização, Instituto Curie, França

Astrid Probst, enfermeira avançada, Gerenciamento de feridas, Kreiskliniken Reutlingen GmbH, Reutlingen, Alemanha

Hans Smola, professor de dermatologia, Universidade de Colônia, Alemanha; diretor médico, PAUL HARTMANN AG, Alemanha

Hui-Mei Yang, enfermeira, Departamento de endocrinologia e metabolismo, Chang Gung Memorial Hospital Linkou Branch, Taoyuan, Taiwan, R.O.C

Jiun-Ting Yeh, cirurgião plástico, Divisão de trauma, Departamento de cirurgia plástica e reconstrutora, Chang Gung Memorial Hospital Linkou Branch, Taoyuan, Taiwan, R.O.C

Celulite, erisipelas, abscesso, infecções de sitio cirurgico (ISC) e feridas crônicas com sinais de infecção representam uma categoria de infecções de tecido mole. Como discutido anteriormente, idade, controle glicêmico insatisfatório em pessoas com diabetes e obesidade predis põem o indivíduo a infecções localizadas e disseminadas^[1-3].

ISCs, que são infecções agudas da ferida, podem surgir a qualquer momento após a cirurgia, com relato em 30 dias e 90 dias no caso de implante de material protético. Em 1992, os Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos definiram os critérios clínicos para diagnóstico de ISCs^[4,5]. Resultados positivos de cultura bacteriana são um critério; no entanto, os resultados negativos de cultura ainda não descartam um diagnóstico de SSI. Os sinais clínicos de infecção são importantes parâmetros diagnósticos^[5]. Eritema localizado, inchaço, calor, secreção purulenta, dor ou sensibilidade são sinais clínicos para ISCs incisionais superficiais. No caso de envolvimento de camadas mais profundas, deiscência da ferida e febre (>38°C) são sinais adicionais^[5].

No lado oposto do espectro da ferida, em feridas crônicas, os sinais clínicos de infecção se tornam menos confiáveis no diagnóstico de infecção. Isto é destacado em vários documentos de consenso que reúnem de modo especializado a evidência disponível e o conhecimento pericial clínico^[6-8]. Um estudo por Gardner et al (2001)^[8] ilustra as dificuldades com o diagnóstico de uma infecção em feridas crônicas. Os autores envolvidos investigaram 36 feridas crônicas, com infecção definida como 10⁵ UFC/por grama de tecido viável de feridas ou feridas que contêm *Streptococcus β-hemolítico* nas biópsias de tecido, e concluíram que, com uma especificidade de 100%, o aumento da dor e colapso da feridas eram bons indicadores^[8]. Contudo, isto ainda deixa uma zona cinza na qual outros indicadores de inflação crônica da ferida são sugestivos de infecção, porém não conclusivos.

INFLAMAÇÃO E O AMBIENTE DA FERIDA LOCAL

O papel de inflamação na presença de infecção bacteriana é discutido no primeiro artigo deste documento. Os mecanismos para resolução da inflamação são de interesse prático ao clínico, permitindo que a ferida progrida para a cicatrização. A partir de modelos de cicatrização de ferida em animais, foi proposto o conceito de diferente polarização de macrófagos^[9,10]. Macrófagos de fase inicial predominam durante a inflamação, respondendo a sinais derivados de patógenos (padrões moleculares associados a patógeno) ou sinais de tecido necrótico (padrões moleculares associados à lesão)^[10], e estes combatem patógenos e removem o tecido necrótico. A resolução de inflamação e progressão para formação de tecido de granulação dependem de macrófagos com polarização de fase tardia. Em humanos, os estágios de macrófagos parecem ser mais sutis e menos claramente classificados em macrófagos de fase inicial ou tardia. Contudo, nosso conhecimento atual corrobora o conceito de que fatores derivados de patógenos e tecido necrótico impedem o surgimento de células semelhantes a macrófagos de fase tardia e, assim, a cicatrização.

INFECÇÃO E INFLAMAÇÃO NÃO PRODUTIVA EM FERIDAS

Em todas as feridas, são observados níveis diferentes de inflamação a cada fase de cicatrização e, sem investigação microbiológica, isto pode dificultar a diferenciação de inflamação e infecção.

A resposta inflamatória precisa ser reconhecida como um significativo fator contribuinte para a lesão tecidual na infecção. Isto se dá pela síntese de níveis excessivos de protease como metaloproteases de matriz, elastase, plasmina (que degradam o tecido de granulação recém-formado) e, mais importante, fatores de crescimento^[11-17], bem como oxigênio reativo e radicais de nitrogênio que podem prolongar adicionalmente a inflamação. Bactérias no leito da ferida podem acelerar a inflamação não produtiva.

Este tipo de resposta inflamatória é mais bem ilustrado em feridas com base em doença autoimune. Nestas feridas, a lesão tecidual é, em grande medida, o resultado de ativação exagerada de células imunes. Clinicamente, estas feridas compartilham muitas características de infecção local. Isto possui implicações importantes para o tratamento, uma vez que bactérias patogênicas não são a causa da ausência de cicatrização e, portanto, o tratamento precisa considerar imunossupressão como um meio de tratar a inflamação excessiva^[18,19].

Prescrição excessiva de antibióticos e antimicrobianos

No contexto de tratamento não especializado de feridas, é sugerido que a taxa de prescrição de antibióticos sistêmicos é alta^[20,21]. Quando o tratamento do paciente segue recomendações de especialistas ou quando os pacientes são transferidos para centros especializados de tratamento de feridas, é provável que o uso de antibióticos seja reduzido e reservado apenas àqueles pacientes que atendem a determinados critérios^[20].

Estes dados sugerem que clínicos, no contexto não especializado, porém possui um menor limiar no diagnóstico de infecção e, portanto, prescrevem antibióticos de modo desnecessário^[20,21]. Menos se sabe sobre o uso de curativos antimicrobianos para feridas, embora nos anos recentes curativos com prata tenham se tornado o assunto de debate. Sibbald et al investigaram um curativo com alta liberação de prata em uma variedade de feridas crônicas^[22,23] e observaram uma acentuada melhora na cicatrização de feridas, embora biópsias quantitativas de feridas não tenham demonstrado redução nos números de bactérias^[22]. Além disso, assim como outros curativos com liberação de antimicrobianos, a discussão ainda está aberta com relação a se há efeitos citotóxicos locais e se isto apresenta uma influência negativa na cicatrização^[24].

Globalmente, é interessante observar que, nos locais onde os curativos de prata são reembolsados apenas em escala limitada, os clínicos parecem atingir taxa de sucesso similares^[25]. Eles podem substituir os curativos de prata por outra preparação antisséptica tópica como PVP-iodo ou antibióticos sistêmicos, algumas vezes tópicos. Contudo, pode ser sugerido que os curativos antimicrobianos são utilizados excessivamente em pacientes nos quais há sinais inflamatórios na ferida e ao seu redor. A partir dos dados de prescrição, Hussey et al (2019) demonstraram um elevado aumento nas prescrições de curativos de prata desde 1997^[26]. Entretanto, quando foi publicada uma diretriz da Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), o número de prescrições foi subsequentemente reduzido^[27].

Uso de curativos não medicados para gerenciamento de inflamação grave, infecção e biofilme

Feridas com sinais implícitos ou francos de infecção são diagnosticadas como infectadas de acordo com a experiência do clínico e contexto. Ademais, é importante identificar se há biofilme na ferida (Caixa 1). Sistemas de pontuação^[1,4,7,8,28] se tornaram um guia prático e útil para que os clínicos cheguem a um diagnóstico preciso. Caso uma infecção tenha sido diagnosticada ou haja suspeita de biofilme, um protocolo eficaz de gerenciamento de infecção da ferida/biofilme deverá ser implementado para tratar a infecção, reduzir a carga microbiana e determinar se o tratamento com antibiótico sistêmica é necessário^[6,29,30].

Curativos não medicados para feridas (NMWDs) podem ser considerados em algumas circunstâncias, como uma alternativa aos curativos antimicrobianos, para lidar com níveis elevados de exsudatos e uma composição corrosiva de exsudato de ferida. Além disso, o debridamento autolítico (endógeno) poderá facilitar a retirada de tecido lesionado e corroborar os efeitos do debridamento cirúrgico. Por fim, um curativo ideal deverá fornecer alívio para a ferida dos níveis excessivos de proteases no exsudato da ferida, que poderão destruir os fatores de crescimento e componentes recém-formados de tecido de granulação. Esta abordagem confirmaria os princípios de programas de controle antimicrobiano e evitar o uso incorreto e excessivo de tratamento medicado. A Figura 1^[6,31] descreve os fatores a serem considerados ao utilizar NMWDs para gerenciamento de inflamação excessiva/infecção da ferida/biofilme.

Estudos de case com uso de NMWDs como uma alternativa aos curativos antimicrobianos

Exemplos de NMWDs para feridas infectadas ou em risco de infecção foram descritos anteriormente neste documento. Uma classe de NMWDs, curativos contendo poliacrilato superabsorvente, conhecidos como curativos contendo SAP, é composta por celulose e polímeros de poliacrilato superabsorvente seco em seu núcleo. Eles são fornecidos como curativos secos, podem absorver grandes quantidades de exsudato da ferida^[32], se ligam a bactérias^[33,34], inativam níveis excessivos de protease^[35] incluindo proteases de *Pseudomonas aeruginosa*^[36], extinguem espécies de oxigênio reativo^[37] e atuam sob compressão. São adequados para feridas com quantidades elevadas de produção de exsudato da ferida.

Caixa 1. Sinais e sintomas clínicos indicativos de possível biofilme*^[6]

- Ausência de resposta da ferida ao tratamento antibiótico adequado
- Recalcitrância do tratamento antimicrobiano adequado
- Recorrência da cicatrização tardia após interrupção do tratamento antibiótico
- Cicatrização tardia apesar de gerenciamento ideal da ferida e suporte à saúde
- Aumento de exsudato

**Observação: biofilme está presente na maior parte das feridas crônicas e deverá ser suspeito em todas as feridas que não cicatrizam.*

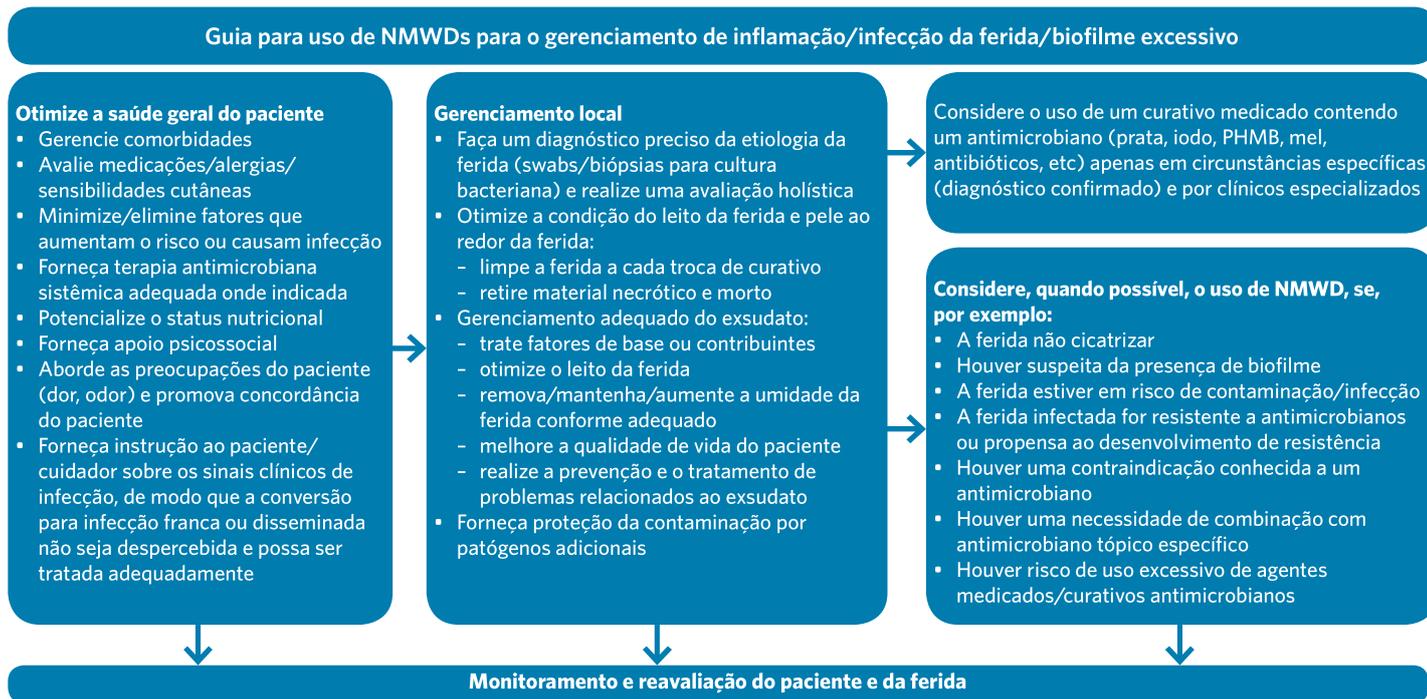


Figura 1: Fatores a serem considerados ao utilizar NMWD para gerenciamento de inflamação excessiva/infecção da ferida/biofilme^[6,31].

Conforme descrito no artigo anterior, curativos de ferida hidrorresponsivos (HRWDs) contêm polímeros superabsorventes de poliacrilato pré-ativados com solução de Ringer (família HydroClean®). O papel da solução de Ringer é fornecer um elo entre o curativo e o leito da ferida que permita a difusão e a troca entre os componentes solúveis. HRWDs possuem as propriedades funcionais dos polímeros superabsorventes de poliacrilato mencionadas acima e também podem ser usados sob compressão^[38].

Os casos 1-3 fornecem exemplos práticos nos quais NMWDs foram utilizados em diferentes cenários de tratamento. Nos casos selecionados, HRWDs com superabsorvente de poliacrilato pré-ativado com solução de Ringer (HydroClean®) foram utilizados para iniciar a cicatrização.

Estudo de caso 1. Cortesia de Astrid Probst



Figura 2. Avaliação inicial

Um homem de 54 anos de idade compareceu com uma fratura do lado direito no fêmur proximal e uma fratura por stress de fadiga do fêmur esquerdo. Ele apresentou um abscesso na parte inferior da perna esquerda em dezembro de 2018 e foi tratado em outro hospital.

Estratégia de gerenciamento

Na avaliação inicial (Figura 2), o paciente apresentou três feridas, medindo 4,5 cm (comprimento) x 1,5 cm (largura); 8,5 cm (comprimento) x 2,2 cm (largura) x 1cm (profundidade) e 3,5 cm (comprimento) x 1 cm (largura). A terapia larval foi iniciada com o objetivo de limpeza do leito da ferida, seguida por plasma atmosférico frio (CAP)^[39] e aplicação de um curativo de ferida hidrorresponsivo (HydroClean® mini) e uma almofada de curativo absorvente (Zetuvit®Plus Silicone) como um curativo secundário.

Comentário do progresso

Após o uso da terapia larval, a ferida estava muito mais limpa. A combinação desta terapia e do HRWD pareceu prevenir a infecção e restaurar o equilíbrio hídrico (Figura 3). Após 9 dias de tratamento, o leito da ferida estava muito mais limpo e pareceu estar no caminho para cicatrização; portanto, o paciente recebeu alta hospitalar e o tratamento continuou no ambiente domiciliar.



Figura 3. +4 dias de tratamento com Hydroclean® mini

Estudo de caso 2. Cortesia de Hui-Mei Yang e Jiun-Ting Yeh^[40]



Figura 4. Avaliação inicial

Um homem de 55 anos de idade com histórico de 10 anos de diabetes e episódios anteriores de neuropatia diabética e pé não saudável, compareceu com uma úlcera de pé diabético (Figura 4). Após o debridamento radical e enxerto cutâneo terem sido utilizados para tratamento da ulceração do pé diabético na lateral do pé por 4 anos anteriormente. A ulceração ocorreu após trauma por objetivo perfurocortante, que lacerou a sola de seu pé. A pequena lesão foi na margem do enxerto cutâneo e a outra lesão na área do calcanhar. Foi observado que as feridas apresentaram infecção repetida e com profundidade até o osso calcâneo.

Estratégia de gerenciamento

O paciente foi hospitalizado e a ferida foi tratada com debridamento radical e sequestrectomia no osso calcâneo. Ele recebeu antibióticos IV por 2 semanas após o debridamento. Isto causou uma ferida maior, tratada inicialmente com gaze umedecida com solução fisiológica; contudo, a ferida não apresentou sinais de progressão e 2 dias depois um HRWD foi selecionado (HydroClean®).



Figura 5. Dia 41

Um HRWD foi selecionado para gerenciamento de uma ferida muito profunda e altamente exsudativa em um paciente em risco elevado de infecção. Foi considerado que este curativo absorveria, sequestraria e imobilizaria bactérias deletérias e proteases, promovendo rápida formação de tecido de granulação. Após 12 dias de tratamento, a ferida começou a se reduzir em tamanho, e foi utilizado um HRWD menor (HydroClean® mini).

Comentário do progresso

Após 26 dias, a ferida foi reduzida de 4 cm (comprimento) x 2,3 cm (largura) x 3 cm (profundidade) para 1,8 cm (comprimento) x 0,5 cm (largura) x 0,2 cm (profundidade) sem nenhuma complicação, e o paciente recebeu alta hospitalar. A ferida apresentou boa produção de novo tecido de granulação, que continuou a melhorar durante o tratamento (Figura 5). O tratamento continuou em casa com um HRWD (HydroTac®) conforme a ferida continuou a progredir para cicatrização.

Estudo de caso 3. Cortesia de Isabelle Fromantin



Figura 6. Avaliação inicial

Uma paciente de 49 anos de idade compareceu com inchaço mamário, após uma mastectomia para câncer de mama. A mama estava tensa e dolorida, com necrose do mamilo evidente e uma temperatura de 38,3°C registrada, sem calafrios. Também foi observada inflamação leve próxima ao mamilo (Figura 6).

Estratégia de gerenciamento

Na avaliação inicial, o cirurgião drenou 160 ml de linfa marrom e consultou a Unidade de Tratamento de Ferida sobre a medida adicional. Foi prescrita amoxicilina por 8 dias.

Uma vez que houve suspeita de infecção, foi realizado debridamento rápido agudo da necrose úmida no mamilo. Contudo, o protocolo local padrão indicou a secagem da necrose e espera de 8-10 dias para distinguir o tecido saudável do tecido necrótico. A promoção de tecido de granulação nesta área pode ser desafiadora, por haver muito tecido adiposo, com baixa vascularização. Isto foi ainda mais difícil com a presença de resíduo necrótico úmido.



Figura 7. Dia 7

Houve três objetivos principais durante o tratamento: to continuar o debridamento autolítico após debridamento mecânico, reduzir o número de micro-organismos na área da ferida e promover tecido de granulação saudável. Um HRWD (HydroClean® advance) foi selecionado e coberto com um curativo com revestimento de poliuretano; pasta de óxido de zinco também foi aplicada à pele ao redor da ferida para proteção. Foram realizadas trocas diárias do curativo.

Comentário do progresso

Após alguns dias, o leito da ferida estava limpo (Figura 7) e foi tomada a decisão de continuar com o tratamento atual, até que tivesse sido atingida epitelização. Um curativo não aderente foi então utilizado conforme a ferida continuou a progredir para cicatrização.

CONCLUSÃO

Caso uma ferida possua inflamação não produtiva excessiva, esteja infectada ou haja suspeita de biofilme, NMWDs poderão ser consideradas como uma alternativa a curativos antimicrobianos e, se necessário, com outros agentes antimicrobianos, para auxiliar no gerenciamento geral da infecção e contribuir para redução do nível de carga biológica bacteriana.

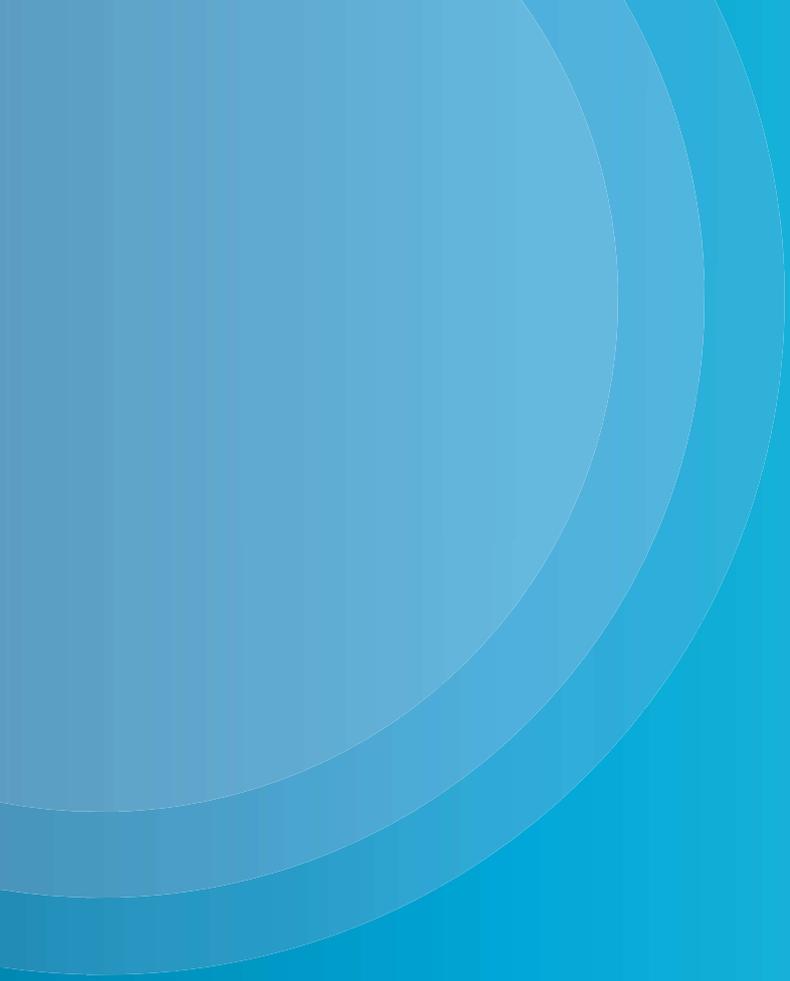
Inflamação é um marcador de feridas infectadas ou em risco de infecção. Assim, a inflamação desequilibrada ou não produtiva exige que o clínico diagnostique precisamente a doença de base, inicie o tratamento sistêmico correto, considere debridamento cirúrgico para remover tecido não viável e, se necessário, imunossupressão para doença autoimune. Curativos nestas condições precisam ser capazes de absorver níveis elevados de exsudato e minimizar a inflamação local, para promover tecido de granulação. Uma importante vantagem do uso de um NMWD é que estes curativos não medicados evitam a citotoxicidade de substâncias antimicrobianas, promovendo segurança na prática diária.

REFERÊNCIAS

- O'Hara LM, Thom KA, Preas MA. Update to the Centers for Disease Control and Prevention and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection (2017): A summary, review, and strategies for implementation. *Am J Infect Control* 2018; 46(6): 602-9.
- Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: A Review. *JAMA* 2016; 316(3): 325-37.
- Raff AB, Weng QY, Cohen JM et al. A predictive model for diagnosis of lower extremity cellulitis: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(4): 618-625.
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control* 1992; 20(5): 271-4.
- Consensus paper on the surveillance of surgical wound infections. The Society for Hospital Epidemiology of America; The Association for Practitioners in Infection Control; The Centers for Disease Control; The Surgical Infection Society. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13(10): 599-605.
- International Wound Infection Institute (IWII). *Wound infection in clinical practice*. Wounds International, 2016. Available from: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/iwii-wound-infection-clinical-practice> (accessed on 18 December 2019).
- World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). *Principles of best practice: Wound infection in clinical practice*. An international consensus. Wounds International, 2008. Available from: www.mepltd.co.uk (accessed on 19 December 2019).
- Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. *Wound Repair Regen* 2001; 9(3): 178-86.
- Ferrante CJ, Leibovich SJ. Regulation of Macrophage Polarization and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2012; 1(1):10-6.
- Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci* 2008 13: 453-61.
- Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6): 442-52.
- Rao CN, Ladin DA, Liu YY et al. Alpha 1-antitrypsin is degraded and non-functional in chronic wounds but intact and functional in acute wounds: the inhibitor protects fibronectin from degradation by chronic wound fluid enzymes. *J Invest Dermatol* 1995; 105(4): 572-8.
- Tarnuzzer RW, Schultz GS. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments. *Wound Repair Regen* 1996; 4(3): 321-25.
- Trengove NJ, Langton SR, Stacey MC. Biochemical analysis of wound fluid from nonhealing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen* 1996; 4(2): 234-9.
- Buchstein N, Hoffmann D, Smola H et al. Alternative proteolytic processing of hepatocyte growth factor during wound repair. *Am J Pathol* 2009; 174(6): 2116-28.
- Hoffmann DC, Willenborg S, Koch M et al. Proteolytic processing regulates placental growth factor activities. *J Biol Chem* 2013; 288(25): 17976-89.
- Lauer G, Sollberg S, Cole M et al. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol* 2000; 115(1): 12-8.
- Shanmugam VK, Angra D, Rahimi H, McNish S. Vasculitic and autoimmune wounds. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017; 5(2): 280-92.
- Chia HY, Tang MBY. Chronic leg ulcers in adult patients with rheumatological diseases - a 7-year retrospective review. *Int Wound J* 2014; 11(6): 601-4.
- Abbas M, Uckay I, Lipsky BA. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(6): 821-32.
- Oien RF, Forssell HW. Ulcer healing time and antibiotic treatment before and after the introduction of the Registry of Ulcer Treatment: an improvement project in a national quality registry in Sweden. *BMJ Open* 2013; 3(8): e003091.
- Sibbald RG, Browne AC, Coutts P, Queen D. Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care. *Ostomy Wound Manage* 2001; 47(10): 38-43.
- Sibbald RG, Contreras-Ruiz J, Coutts P et al. Bacteriology, inflammation, and healing: a study of nanocrystalline silver dressings in chronic venous leg ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2007; 20(10): 549-58.
- Innes ME, Umraw N, Fish JS, Gomez M, Cartotto RC. The use of silver coated dressings on donor site wounds: a prospective, controlled matched pair study. *Burns* 2001; 27(6): 621-7.
- Haute Autorité de santé. *Evaluation des pansements primaires et secondaires -revision des descriptions génériques de la liste des produits et prestations remboursables*, 2007. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_evaluation_pansements_.pdf (accessed on 19 December 2019).
- Hussey L, Stocks SJ, Wilson P et al. Use of antimicrobial dressings in England and the association with published clinical guidance: interrupted time series analysis. *BMJ Open* 2019; 9(9): e028727.

27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Management of chronic venous leg ulcers – A national clinical guideline*, 2010. Available from: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign120.pdf> (accessed on 19 December 2019).
28. Lipsky BA. Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26(3-4): 267-76.
29. Schultz G, Bjarnsholt T, James GA et al. Consensus guidelines for identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds. *Wound Rep Reg* 2017; 25(5): 744-57.
30. Atkin L, Bucko Z, Conde Montero E et al. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care* 2019; 28(3 Suppl 3): S1-S49.
31. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) Consensus Document. *Wound exudate: effective assessment and management*. Wounds International, London, 2019. Available from: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/wuwhs-consensus-document-wound-exudate-effective-assessment-and-management> (accessed on 19 December 2019).
32. Liu M, Guo T Preparation and swelling properties of crosslinked sodium polyacrylate. *J Appl Polym Sci* 2001; 82(6): 1515-20.
33. Rippon MG, Rogers AA, Sellars L et al. Effectiveness of a non-medicated wound dressing on attached and biofilm encased bacteria: laboratory and clinical evidence. *J Wound Care* 2018; 27(3): 146-55.
34. Bruggisser R. Bacterial and fungal absorption properties of a hydrogel dressing with a superabsorbent polymer core. *J Wound Care* 2005; 14(9): 438-42.
35. Eming S, Smola H, Hartmann B et al. The inhibition of matrix metalloproteinase activity in chronic wounds by a polyacrylate superabsorber. *Biomaterials* 2008; 29(19): 2932-40.
36. Smola H. *Bacterial proteases and their inhibition – the missing link in normalizing the hostile environment in chronic wounds*. Presented at the Wounds UK Congress, 2015, Harrogate; <https://www.epostersonline.com/wnds2015/node/500>.
37. Wiegand C, Abel M, Ruth P, Hipler UC. A polyacrylate-superabsorber inhibits the formation of ROS/RNS *in vitro*. *Wound Repair Regen* 2009; 17(4): A84.
38. Humbert P, Faivre B, Véran Y et al. Protease-modulating polyacrylate-based hydrogel stimulates wound bed preparation in venous leg ulcers – a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(12): 1742-50.
39. Gan L, Zhang S, Poorun D et al. Medizinische Anwendungen von nicht-thermischen Atmosphärendruckplasma in der *Dermatologie*. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16(1): 7-14.
40. Yeh J-T, Yang H-M, Lee V K-W et al. A new approach to the debridement and treatment of chronic wounds in Hong Kong and Taiwan. *Wounds Asia* 2019; 2(3): 45-51.





WORLD UNION OF WOUND HEALING SOCIETIES

DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO