

Preparação do leito da ferida na prática

CJ Moffatt

As últimas duas décadas têm-se focado na melhoria das taxas de cicatrização dos pacientes com uma vasta quantidade de feridas crónicas. É agora realista esperar que, com cuidados baseados na evidência, muitas feridas irão cicatrizar tranquilamente dentro de um espaço de tempo razoável. No entanto, apesar de grandes progressos, ainda permanecem uma pequena, mas significativa proporção de feridas crónicas que falham em cicatrizar, mesmo com o mais elevado padrão de cuidados. O tratamento destas feridas iniciou-se, assim, sob exame minucioso e atenção voltou-se para factores que influenciam a sua cicatrização e a preparação do leito da ferida. A preparação do leito da ferida não é um conceito estático, mas um conceito dinâmico e rapidamente evolutivo. Falanga, numa revisão da evolução do conceito no seu primeiro artigo deste documento, descreve o desenvolvimento do TIME. Este modelo engloba quatro componentes que sustentam a preparação do leito da ferida (Gestão do Tecido, Controlo da Inflamação e Infecção, Gestão da Exsudado, Margens (epitélio) que não avançam). Falanga sugere que a estrutura TIME oferece aos clínicos uma abordagem abrangente onde a ciência básica pode ser aplicada para desenvolver estratégias que maximizem o potencial para cicatrização da ferida. Este documento de posição da EWMA procura promover a compreensão dos conceitos da preparação do leito da ferida examinando como os componentes do TIME são transpostos para o tratamento prático dos diferentes tipos de feridas, apresentando-se cada um com um tipo diferente de desafios clínicos.

O artigo de Edmonds, Foster e Vowden mostra que para a úlcera do pé diabético, o ênfase na estrutura TIME é na gestão do tecido, na forma de desbridamento radical e repetido da ferida, e o controlo da inflamação e infecção desempenham papéis complexos e significativos nestas feridas. Em contraste, o artigo de Moffatt, Morison e Pina mostra que para úlceras de perna de origem venosa, o ênfase é em restaurar e manter o equilíbrio húmido, enquanto que a gestão do tecido e o controlo da infecção são questões menos importantes. Estes artigos ilustram que a estrutura TIME não é linear: feridas diferentes requerem atenção para diferentes elementos. A estrutura também reconhece que uma intervenção pode ter impacto em mais de um elemento do TIME. O desbridamento, por exemplo, pode ser utilizado como uma intervenção para a gestão do tecido, mas pode também ter impacto no controlo da inflamação e infecção.

O modelo da preparação do leito da ferida está dependente de uma avaliação eficaz e minuciosa do paciente e da ferida. Utilizando esta abordagem, os clínicos podem desenvolver capacidades na identificação precoce³ de pacientes com feridas não cicatrizantes e estratégias que podem influenciar progresso, mais do que deixar pacientes por cicatrizar durante períodos prolongados sem qualquer intervenção. Este documento de posição reforça a importância de integrar o TIME no programa global de cuidados que visa todos os aspectos do tratamento do paciente. Por exemplo, as úlceras de perna de origem venosa, não irão cicatrizar sem compressão; nem as úlceras de pé diabético sem alívio de pressão ou controlo de glicemia.

Esta mudança na nossa mentalidade acerca das feridas deve promover um aumento no interesse no desenvolvimento de intervenções direccionadas, que podem ser utilizadas no modelo de preparação do leito da ferida. Este raio de acção desde intervenções básicas como elevar o membro que melhora o equilíbrio da humidade nas úlceras de perna de origem venosa, ou cobrir a ferida para reduzir o risco de infecção nas úlceras de pé diabético, para o uso de terapias avançadas mais complexas para estimular o avanço epitelial (bordos).

À medida que o nosso conhecimento aumenta, irá ser possível irá ser possível alocar correctamente tecnologias mais avançadas e mais caras a estes pacientes que irão beneficiar com o seu uso. De facto, o TIME fornece uma estrutura para uma introdução custo-efectiva para estes tratamentos. A preparação do leito da ferida oferece grande potencial para as vidas dos pacientes com feridas intratáveis e para fortalecer os profissionais de saúde a todos os níveis para tratar feridas complexas não cicatrizantes a todos os níveis. Em acréscimo, utilizando a estrutura TIME como parte de uma estratégia de tratamento de feridas holística, em curso, tem o potencial de reduzir a carga financeira colocada nos serviços de saúde pelo tratamento deste pequeno, mas caro grupo de pacientes.

Preparação do leito da ferida: ciência aplicada à prática

V Falanga

INTRODUÇÃO

Avanços recentes na ciência molecular contribuíram para aumentar o nosso conhecimento sobre a cicatrização das feridas e criaram novas oportunidades técnicas no tratamento de feridas.

Terapias avançadas como o uso de factores de crescimento ⁽¹⁾, a capacidade de fazer culturas de células *in vitro* ⁽²⁾ e o desenvolvimento de tecidos obtidos por bioengenharia ⁽³⁾, alargaram estas oportunidades. A preparação do leito da ferida oferece aos profissionais de saúde uma abordagem abrangente para remover as barreiras à cicatrização e estimular o processo de cicatrização com o objectivo de maximizar os benefícios destes avanços. Este documento descreve como são aplicados à prática os componentes da preparação do leito da ferida.

COMPONENTES DA PREPARAÇÃO DO LEITO DA FERIDA

A preparação do leito da ferida oferece oportunidades para o tratamento de feridas crónicas ⁽⁴⁾. Isto abrange desde aspectos básicos como o tratamento da infecção, tecido necrosado ou exsudado até os mais complexos como, por exemplo, alterações fenotípicas das células da ferida. Trata-se da situação em que as células na ou em redor da ferida se tornam senescentes (envelhecem) não respondendo a certos tratamentos, requerendo uma re-estruturação da ferida crónica através de tratamentos como agentes biológicos (p. ex. terapia celular) para reconstituir a estrutura dérmica. Os quatro componentes da preparação do leito da ferida endereçam as diferentes anormalidades fisiopatológicas subjacentes às feridas crónicas. Estes componentes formam um enquadramento que oferece ao profissional de saúde uma abordagem abrangente no tratamento das feridas crónicas que é distinta daquela usada em feridas agudas. Baseado no trabalho do “Internacional Wound Bed Preparation Advisory Board” ⁽⁵⁾, foi criado um acrónimo usando os nomes das componentes na língua Inglesa; este enquadramento foi denominado TIME ⁽⁶⁾. No sentido de maximizar o seu valor nas diferentes disciplinas e línguas, o International Wound Bed Preparation Advisory Board da EWMA desenvolveu posteriormente os termos (tabela 1).

O TIME pretende otimizar o leito da ferida reduzindo o edema e exsudado, reduzindo a sobrecarga bacteriana e, mais importante, corrigindo as anormalidades que contribuem para o atraso da cicatrização. Isto deve facilitar o processo endógeno normal de cicatrização, desde que os factores intrínsecos e extrínsecos subjacentes que afectam a dificuldade de cicatrização da ferida tenham também sido corrigidos. O TIME não é linear; durante o processo de cicatrização diferentes elementos do esquema vão requerer atenção. A figura 1 mostra o TIME aplicado à prática usando o exemplo de uma ferida crónica, aberta, de cicatrização lenta. Adicionalmente, os clínicos e os profissionais de saúde podem usar o TIME para avaliar o papel das intervenções terapêuticas. Uma só intervenção pode ter impacto em mais do que um dos elementos do esquema, por exemplo, o desbridamento não só remove o tecido necrosado como também reduz a carga bacteriana.

Translated and reproduced in full from: EWMA Position Document: *Wound bed preparation in practice*. London: MEP Ltd, 2004 with permission of MEP Ltd and the European Wound Management Association (EWMA). Available from: www.ewma.org
Traduzido por Ana Luísa Pedro

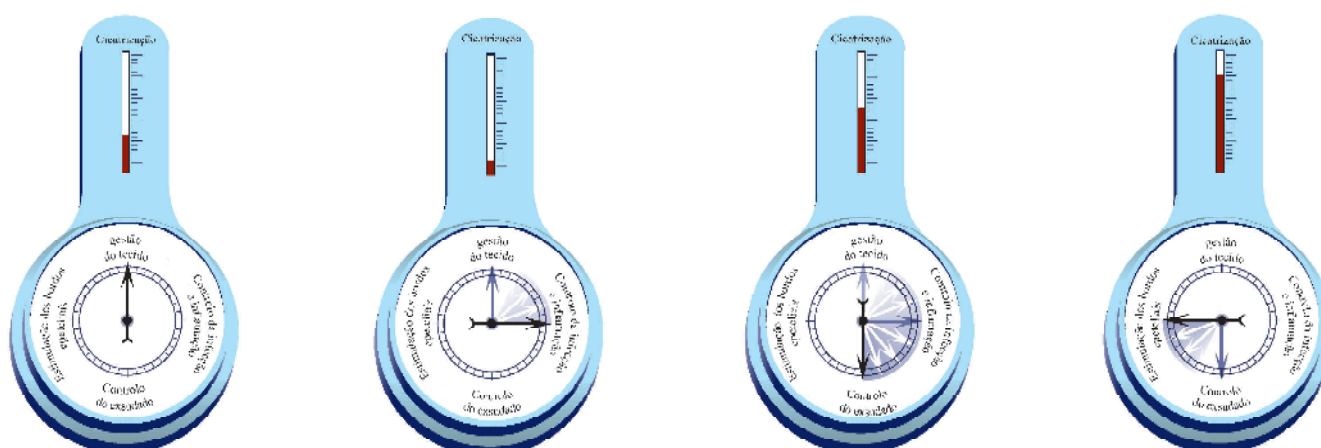
Tabela 1	Evolução do esquema TIME
Acrónimo TIME	Termos propostos pelo EWMA Advisory Board
T = Tecido, não viável ou deficiente	Gestão do tecido não viável
I = Infecção ou inflamação	Controlo da inflamação e infecção
M = Exsudado em desequilíbrio	Controlo do exsudado
E = bordos da ferida, não avançam ou parados	Estimulação do epitélio (das margens)

Preparação do leito da ferida na prática

GESTÃO DO TECIDO NÃO VIÁVEL

A presença de tecido necrosado ou não viável é comum em feridas crónicas que não cicatrizam, e a sua remoção tem muitos efeitos benéficos. Elimina o tecido não vascularizado, bactérias e células que impedem o processo de cicatrização (carga celular), criando um ambiente que estimula a formação de tecido saudável. À luz de estudos recentes acerca do envelhecimento das células da ferida e a sua falta de resposta a certos sinais ⁽⁵⁾, é particularmente importante o facto do desbridamento remover a carga celular e proporcionar o estabelecimento de um ambiente estimulante. Ao contrário das feridas agudas, que habitualmente só requerem desbridamento uma vez, quando necessitam, as feridas crónicas podem necessitar de desbridamentos repetidos.

Figura 1 | TIME



1a) Representa uma ferida aberta, crónica, de cicatrização lenta, coberta com tecido necrótico que requer desbridamento

1b) A ferida tem colonização crítica ou infectada, com cicatrização lenta. Agentes antimicrobianos e desbridamento são necessários

1c) Como resultado da infecção e/ou inflamação a ferida produz mais exsudado e a atenção deve ser colocada agora no controlo da humidade

1d) À medida que a infecção/colonização é resolvido e o controlo do exsudado é atingido, a atenção deve voltar-se para o avanço do epitélio das margens

CONTROLO DA INFLAMAÇÃO E INFECÇÃO

As feridas crónicas estão frequentemente colonizadas com bactérias e fungos. Isto deve-se em parte ao facto destas feridas se manterem abertas por longos períodos de tempo mas está também relacionado com outros factores como a fraca perfusão sanguínea, hipóxia e as patologias subjacentes ⁽⁷⁾. Não há dúvida que a infecção que resulta num atraso de cicatrização deve ser tratada de forma agressiva e imediata. A evidência mostra que uma carga bacteriana de 10^6 ou mais organismos por grama de tecido impede significativamente a cicatrização ⁽⁸⁾, embora a razão para o facto não esteja esclarecida. Recentemente houve um crescente interesse na possível presença de biofilmes em feridas crónicas e o seu papel no atraso da cicatrização ou recorrência. Os biofilmes são colónias de bactérias rodeadas por uma capa protectora de polissacáridos; estas colónias tornam-se mais facilmente resistentes à acção dos antimicrobianos ⁽⁹⁾. No entanto é necessária mais investigação para determinar o papel dos biofilmes no atraso da cicatrização das feridas crónicas.

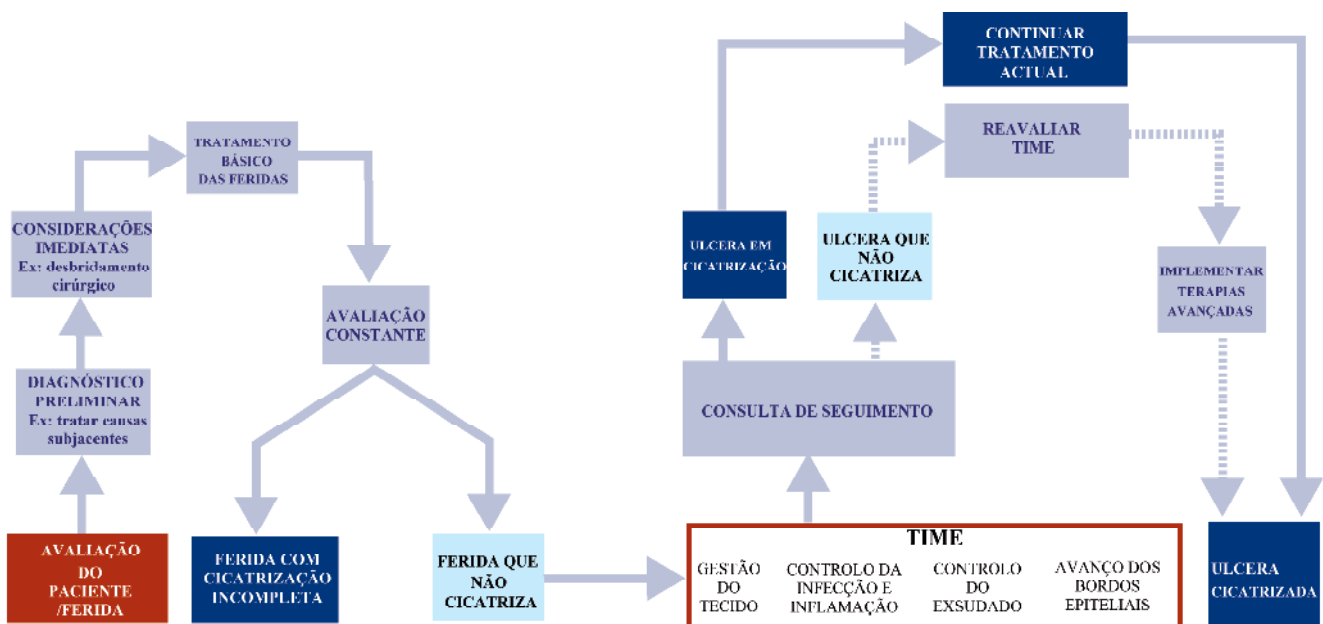
Preparação do leito da ferida: ciência aplicada à prática

CONTROLO DO EXSUDADO

A evidência dos estudos experimentais que indicam que manter as feridas húmidas acelera a re-epitelização foi um dos maiores avanços dos últimos 50 anos ^(10, 11) e levou ao desenvolvimento de uma vasta gama de pensos absorventes de exsudado que promovem o “ambiente húmido de cicatrização” ⁽¹²⁾. A maior parte da evidência da cicatrização em meio húmido foi desenvolvida em experiências em feridas agudas, mas os seus resultados foram rapidamente extrapolados para as feridas crónicas. Contrariamente ao que era convencional, manter a ferida húmida não aumenta a taxa de infeção ^(13, 14).

Não é claro se a acção destes pensos absorventes resulta sobretudo por manterem o exsudado em contacto com a ferida. Uma das razões para esta dúvida é que este exsudado parece ter propriedades diferentes em feridas agudas e crónicas. Por exemplo, o fluido colhido de feridas agudas estimula a proliferação *in vitro* de fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais ^(15, 16). Pelo contrário, o fluido de feridas crónicas bloqueia a proliferação celular e angiogénese ⁽¹⁷⁾ e contém quantidades excessivas de metaloproteínases da matriz (MMPs) ^(18, 19) capazes de destruir proteínas essenciais da matriz extracelular, incluindo fibronectina e vitronectina ⁽¹⁹⁾. Não há dúvida de que algumas MMPs desempenham um papel chave na cicatrização das feridas - por exemplo, a colagenase intersticial (MMP-1) é importante para a migração dos queratinócitos ⁽²⁰⁾. Contudo, tem sido sugerido que a actividade excessiva (ou mal distribuída) de outras enzimas (MMP-2, MMP-9) atrasam a cicatrização ⁽²¹⁾.

Figura 2 | Esquema que demonstra a preparação do leito da ferida aplicado à prática



Preparação do leito da ferida na prática

O fluido excessivo da ferida não tem que conter MMPs anormais ou inapropriadamente activadas para ser prejudicial. Os componentes normais do plasma, se presentes continuamente, podem levar ao que tem sido formulado como hipótese de “aprisionamento dos factores de crescimento”. Esta teoria desenvolveu-se no contexto das úlceras venosas mas pode ser aplicada a vários tipos de feridas crónicas. A hipótese sugerida é de que certas macromoléculas e até factores de crescimento estão sujeitos ao “aprisionamento” nos tecidos, o que pode resultar numa falta de disponibilidade ou má distribuição de mediadores críticos incluindo as citoquinas ⁽²²⁾. O aprisionamento dos factores de crescimento e citoquinas assim como o material da matriz, embora limitado, têm o potencial de causar uma cascata de anormalidades patogénicas e os pensos podem desempenhar um papel importante na modelação destes factores.

ESTIMULAÇÃO DOS BORDOS EPITELIAIS

A cicatrização eficaz requer o restabelecimento de um epitélio intacto e das funções da pele. No entanto o processo de epitelização pode ser atrasado quer indirectamente, como quando os defeitos na matriz da ferida ou a isquémia inibem a migração dos queratinócitos, ou directamente, devido a defeitos de regulação, mobilidade celular afectada ou adesão dentro dos queratinócitos.

PONTOS CHAVE:

- 1- A preparação do leito da ferida não é um conceito estático mas sim um conceito dinâmico e de rápida evolução
- 2- Existem quatro componentes para a preparação do leito da ferida direccionados para as diferentes anomalias fisiopatológicas subjacentes às feridas crónicas.
- 3- O esquema TIME pode ser usado para aplicar a pre-paração do leito da ferida à prática.

Epitelização comprometida a nível celular

O processo de cicatrização envolve fases bem definidas. No entanto, parece que as feridas crónicas não têm espaços temporais definidos para cicatrizar e falham a progressão sequencial através das fases.

Por exemplo, foi determinado que as úlceras diabéticas ficam “presas” na fase proliferativa. De facto, há evidência de atraso no metabolismo de certas proteínas da matriz incluindo a fibronectina, que afecta a acumulação e a remodelação de tecido das úlceras de pé diabético ⁽²³⁾.

Há evidência crescente de que as células residentes das feridas crónicas sofreram alterações fenotípicas que diminuem a sua capacidade de proliferação e mobilidade ⁽²⁴⁾. Desconhece-se em que medida este efeito se deve à senescência mas a resposta dos fibroblastos da úlcera diabética aos factores de crescimento parece ser deficiente, necessitando duma sequência de factores de crescimento ⁽²⁴⁾. Observações similares foram feitas noutras feridas crónicas. Por exemplo, os fibroblastos de úlceras venosas e de pressão mostram uma capacidade diminuída para proliferar o que está relacionado com uma incapacidade de cicatrização ⁽²⁵⁻²⁷⁾ e uma reduzida resposta aos factores de crescimento derivados das plaquetas (PDGF) ⁽²⁸⁾. Não se sabe se esta anormalidade fenotípica das células da ferida é observada apenas *in vitro* ou se desempenha um papel no atraso da cicatrização.

Alteração do fluxo sanguíneo e hipóxia

Há um conjunto substancial de dados indicativos de que níveis baixos de tensão de oxigénio medidos na superfície da pele estão relacionados com a incapacidade de cicatrizar ⁽²⁹⁾. É de salientar que isquémia não é o mesmo que hipóxia. É interessante que baixos níveis de tensão de oxigénio podem estimular a proliferação dos fibroblastos e crescimento clonal e podem mesmo melhorar a transcrição e síntese de alguns factores de crescimento ^(30, 31). É possível que uma baixa tensão de oxigénio

Preparação do leito da ferida: ciência aplicada à prática

sirva como um potente estímulo inicial após a lesão enquanto uma hipóxia prolongada, como a observada em feridas crônicas, pode levar a um número de anormalidades incluindo cicatrizes e fibrose⁽³²⁾, assim como a um atraso na migração das margens e uma recuperação pobre da função do epitélio.

CONCLUSÃO

O TIME oferece um modelo que reconhece a relação das anomalias patogênicas que enfraquecem a cicatrização com a aplicação das terapias e procedimentos existentes. A preparação do leito da ferida não deve ser vista de uma forma isolada em relação à avaliação holística da ferida que engloba as necessidades psicossociais do paciente assim como as patologias associadas e subjacentes (fig.2). Usada desta forma, se todos os elementos do esquema forem abordados com sucesso, muitas feridas devem evoluir para a cicatrização.

São necessárias abordagens terapêuticas mais arrojadas e um dos desafios para os profissionais de saúde é reconhecer quando é que estão indicadas as intervenções terapêuticas para acelerar a cicatrização.

Foram feitos progressos consideráveis e inúmeras abordagens terapêuticas estão agora disponíveis. Espera-se que os contínuos avanços, combinados com o tratamento efetivo da ferida irão acelerar a cicatrização de feridas crônicas a um nível que não é atualmente possível.

Referências Bibliográficas

1. Harding HG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and future: healing chronic wounds. *BMJ* 2002;324(7330): 160-163.
2. Navsaria HA, Myers SR, Leigh IM, McKay IA. Culturing skin *in vitro* for wound therapy. *Trends Biotechnol* 1995; 13(3): 91-100.
3. Boyce ST. Design principles for composition and performance of culture skin substitutes. *Burns* 2001;27(5):523-533.
4. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000;8:347-352.
5. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al: Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003;11(2): suppl S1-28.
6. Flanagan M. *The philosophy of wound bed preparation in clinical practice*. Smith and Nephew Medical, 2003.
7. Hunt TK, Hopf HW. Wound healing and wound infection: what surgeons and anesthesiologists can do. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3):587-606.
8. Robson MC. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3): 637-650.
9. Zegans ME, Becker HI, Budzik J, O'toole G. The role of bacterial biofilms in ocular infection. *DNA Cell Biol* 2002;21(5-6):415-420.
10. Winter G. Formation of scab and the rate of epithelialisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962; 193:293-294.
11. Hinman CAMH. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature* 1963; 200: 377-378.
12. Ovington LG. Wound care products: how to choose. *Adv Skin Wound Care* 2001;14(5):259-264.
13. Hutchinson JJ. Infection under occlusion. *Ostomy Wound Manage* 1994;40(3): 28-30,32-33.
14. Hutchinson JJ, Lawrence JC. Wound infection under occlusive dressings. *J Hosp Infect* 1991;17(2): 83-84.
15. Katz MH, Alvarez AF, Kirsner RS, et al. Human wound fluid from acute wounds stimulates fibroblast and endothelial cell growth. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25(6Pt 1): 1054-1058.
15. Schaffer MR, Tantry U, Ahrendt GM, et al. Stimulation of fibroblast proliferation and matrix contraction by wound fluid. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29(1): 231-239.
17. Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993;1: 181-186.
18. Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol* 1993; 101(1): 64-68.
19. 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): 442-452.

Preparação do leito da ferida na prática

20. PilcherBK, Dumin JA, Sudbeck BD, et al. The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix. *J Cell Biol* 1997; 137(6):1445-1457.
21. Yager DR, Zhang LY, Liang HX, et al. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol* 1996; 107(5): 743-748.
22. Falanga V, Eaglstein WH. The "trap" hypothesis of venous ulceration. *Lancet* 1993; 341(8851): 1006-1008.
23. Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, et al. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol* 1998; 111(5): 850-857.
24. Loots MA, Lamme EN, Mekkes JR, et al. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. *Arch Dermatol Res* 1999;291(2-3): 93-99.
25. Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, Hansson A. Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibroblasts treated with glucose is associated with increased formation of l-lactate. *Wound Repair Regen* 1998; 6(2): 135-141.
26. Stanley A, Osler T. Senescence and the healing rates of venous ulcers. *J Vasc Surg* 2001; 33 (6) 1206-1211.
27. Kim B-C, Kim HT, Park SH, et al. Fibroblasts from chronic wounds show altered TGF- β Type II receptor expression. *J Cell Physiol* 2003; 195: 331-336.
28. Agren MS, Steenfors HH, Dabelsteen S, et al. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous leg ulcers is ulcer-age dependent. *J Invest Dermatol* 1999; 112(4): 463-469.
29. Fife CE, Buyukcakil C, Otto GH, et al. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: retrospective analysis of 1144 patients. *Wound Repair Regen* 2002; 10(4): 198-207.
30. Kourembanas S, Hannan RL, Faller DV. Oxygen tension regulates the expression of the platelet-derived growth factor-B chain gene in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1990; 86(29): 670-674.
31. Falanga V, Qian SW, Danielpour D, et al. Hypoxia upregulates the synthesis of TGF- β 1 by human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1991; 97(4): 634-637.
32. Falanga V, Zhou L, Yufit T. Low oxygen tension stimulates collagen synthesis and COL1A1 transcription through the action of TGF- β 1. *J Cell Physiol* 2002; 191(1): 42-50.