

**FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

MALCON SOARES GRACIANO

**RESISTÊNCIA BACTERIANA AO ANTISSEPTICO CLOREXIDINA UTILIZADO NA
PRÁTICA CLÍNICA BRASILEIRA**

**PATOS DE MINAS
2020**

MALCON SOARES GRACIANO

**RESISTÊNCIA BACTERIANA AO ANTISSEPTICO CLOREXIDINA UTILIZADO NA
PRÁTICA CLÍNICA BRASILEIRA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade Patos de Minas,
como requisito parcial para a conclusão
do Curso de Biomedicina.

Orientador: Prof. Esp. Guilherme Santos
Romão

Co-orientadora: Mariana Francisca de
Oliveira Martins

**PATOS DE MINAS
2020**



Faculdade Patos de Minas
Curso de Bacharelado em Biomedicina

**ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CURSO, APRESENTADO
POR**

**MALCON SOARES GRACIANO
COMO PARTE DOS REQUISITOS PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE BACHAREL
NO CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA.**

Aos dias do mês e ano abaixo datado, reuniu-se, no Auditório Central, a Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Patos de Minas, constituída pelos professores abaixo assinados, na prova de defesa de seu trabalho de curso intitulado:

**RESISTÊNCIA BACTERIANA AO ANTISSEPTICO CLOREXIDINA UTILIZADO
NA PRÁTICA CLÍNICA BRASILEIRA**

Concluída a exposição, os examinadores arguíram alternadamente o graduando(a) sobre diversos aspectos da pesquisa e do trabalho, como REQUISITO PARCIAL DE CONCLUSÃO DE CURSO. Após a arguição, a comissão reuniu-se para avaliar o desempenho do(a) graduando(a), tendo chegado ao resultado, o(a) graduando(a)

MALCON SOARES GRACIANO

foi considerado(a) Aprovado(a). Sendo verdade eu, Prof. Dr. Saulo Gonçalves Pereira, Docente Responsável pela Disciplina de TC do Curso de Graduação em Biomedicina, confirmo e lavro a presente ata, que assino juntamente com o Coordenador(a) do Curso e os demais Membros da Banca Examinadora. Patos de Minas - Defesa ocorrida em quarta-feira, 25 de novembro de 2020

Prof. Esp. Guilherme Santos Romão **Orientador**

Defesa do trabalho em modo remoto,
documento assinado pelo professor de TC
como registro legal da defesa.

Prof. Me. Milton César Junior Soares
Examinador 1

Defesa do trabalho em modo remoto,
documento assinado pelo professor de TC
como registro legal da defesa.

Prof. Dr. Taciano dos Reis Cardoso

Examinador 2



Defesa do trabalho em modo remoto,
documento assinado pelo professor de TC
como registro legal da defesa.

Prof. Dr. Taciano do Reis Cardoso

Coordenador do Curso de Graduação em Biomedicina



Prof. Dr. Saulo Gonçalves Pereira

Docente Responsável pela Disciplina de TC do Curso de Gra

Instituição Credenciada pela Portaria MEC N°. 1.554 de 06/05/2005, Recredenciada pela Portaria MEC N°. 889 de 27 de outubro de 2020 publicado em 28/10/2020, Seção 1, N° 207, Pág. 83.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus, que me permitiu concluir este trabalho.

Agradeço a minha mãe Maria das Graças, e meu pai José Bonifácio que foram meus maiores incentivadores em todos os anos que estive na faculdade.

As minhas irmãs, que mesmo de longe, me apoiaram sempre.

Ao meu grande amor: Mariana, que sempre colocou meu sonho a frente dela.

A minha sogra Elmira, meus familiares e amigos que me direcionaram palavras de carinho.

Aos meus colegas, pela força que cada um compartilhou com o outro nos momentos mais necessários.

Aos meus mestres, que sempre estiveram dispostos a ajudar e contribuir para um melhor aprendizado, ao meu Orientador Guilherme e ao professor Saulo que me permitiram através de suas correções e ensinamentos hoje eu estar concluindo este trabalho.

Aos meus avos que mesmo distantes, sei que estão do meu lado nesse momento tão especial.

Ao meu filho Teodoro, por ter sido minha força, e por não permitir que eu desistisse, e pela compreensão, mesmo tão pequeno, das ausências.

Por fim, grato a todos que de alguma maneira, direta ou indiretamente participaram da realização deste projeto e da minha vida acadêmica.

*“Imagine uma nova história para sua vida,
e acredite nela.”*

Paulo Coelho

RESISTÊNCIA BACTERIANA AO ANTISSEPTICO CLOREXIDINA UTILIZADO NA PRÁTICA CLÍNICA BRASILEIRA

BACTERIAL RESISTANCE TO THE ANTISEPTIC CHLOREXIDINE UDES IN CLINICAL PRACTICE BRAZILIAN

Malcon Soares Graciano ¹

Guilherme Santos Romão ²

RESUMO

Estabelecimentos voltados para saúde como hospitais, clínicas hospitalares e odontológicas e laboratórios utilizam uma quantidade de desinfetantes grande para diminuir ou eliminar microrganismos tanto da pele humana como de superfícies inanimadas principalmente instrumentais, aparelhos e bancadas. Além dos antibióticos, os antissépticos biocidas podem atuar como agentes resistentes aos microrganismos. O objetivo é uma investigação do conhecimento científico sobre a existência da associação na resistência de bactérias após o uso de antisséptico clorexidina (CLX). Especificamente, explorou e identificou a ocorrência das espécies adaptativas bacterianas provenientes da resistência ao composto CLX, além de detectar os tipos de concentrações inibitórias mínimas para o detergente antisséptico em questão. A metodologia foi realizada entre os meses de fevereiro a maio de 2020 através de uma procura eletrônica em bancos de dados. Após a escolha das pesquisas inclusas, as mesmas foram examinadas, e as informações a serem fichadas em cada uma das publicações foram: título do artigo, autores, ano da publicação, metodologia e resultados. Tal reagrupamento possibilitou o arranjo e organização das ideias em comum e incomum, além de categorizá-las para realização do fichamento descrito. Conclui-se que acompanhar a resistência microbiana à CLX é de suma importância para que profilaxias sejam realizadas, evitando o surgimento de danos à saúde pública. Sendo assim, este material de revisão sistemática se torna uma ótima ferramenta para o monitoramento nos centros de saúde. O uso errôneo e exacerbado de CLX pode causar resistência microrganismos de grande importância na saúde pública como Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Staphylococcus Aureus Resistente à Meticilina (MRSA), sendo indicado uma orientação em ambientes laboratoriais e hospitalares, e se necessário, buscando o uso de concentrações mais eficazes de biocidas.

Palavras chave: Clorexidina; CLX; Resistência; Microrganismos.

¹ Graduando em Biomedicina pela Faculdade Patos de Minas (FPM) 2020. E-mail: Malcon.soares.graciano@gmail.com

² Docente do curso de Biomedicina pela FPM com graduação em Biomedicina pela Faculdade Patos de Minas (FPM), especialização em Citologia Clínica pela Faculdade Ciências Médicas - MG. E-mail: guilherme.romao@faculdadepatosdeminas.edu.br.

ABSTRACT

Healthcare facilities such as hospitals, hospital and dental clinics and laboratories use a large amount of disinfectants to reduce or eliminate microorganisms from both human skin and inanimate surfaces, mainly instruments, appliances and benches. In addition to antibiotics, biocidal antiseptics can act as agents resistant to microorganisms. The objective is an investigation of scientific knowledge about the existence of an association in the resistance of bacteria after the use of chlorhexidine antiseptic (CLX). Specifically, it explored and identified the occurrence of adaptive bacterial species arising from resistance to the CLX compound, in addition to detecting the types of minimum inhibitory concentrations for the antiseptic detergent in question. The methodology was carried out between the months of February and May 2020 through an electronic search in databases. After choosing the included surveys, they were examined, and the information to be recorded in each of the publications was: article title, authors, year of publication, methodology and results. Such regrouping made it possible to arrange and organize common and unusual ideas, in addition to categorizing them to carry out the described file. We conclude that monitoring microbial resistance CLX, is of paramount importance for prophylaxis to be carried out, preventing the appearance of damage to public health. Therefore, this systematic review material becomes a great tool for monitoring in health centers. The erroneous and exacerbated use of CLX can cause resistance to microorganisms of great importance in public health such as Health Care Related Infections (IRAS) and Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA), with guidance in laboratory and hospital environments, and if necessary seeking the use of more effective concentrations of biocides.

Keywords: Chlorhexidine; CLX; Resistance; Microorganisms.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
3	CLOREXIDINA, CONCENTRAÇÕES E RESISTÊNCIA.....	12
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO DA PESQUISA.....	16
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
6	REFERÊNCIAS.....	22

1 INTRODUÇÃO

As infecções referentes à saúde, conhecidas como IRAS (Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde), atualmente é uma das grandes geradoras de mortalidade e morbidade. A incidência está ligada não apenas a internação dos pacientes, mas principalmente a execução de procedimentos não invasivos e invasivos, uso inconsciente de antibióticos, além de resistência a antimicrobianos e a antissépticos. Geralmente, os microrganismos que se encontram presentes na microbiota não provocam malefícios à saúde, porém, com um manejo inadequado de procedimentos podem fazer com que a associação a este tipo de infecção seja mais propícia (HEGGENDORNN, GOMES, SILVA *et al.*; 2016).

Os antissépticos são empregados amplamente em laboratórios, clínicas, hospitais, e em ambientes voltados para saúde, tendo como funções esterilização de materiais hospitalares e laboratoriais, além de serem aplicados na realização de antisepsia das mãos dos profissionais de tais áreas e dos respectivos pacientes.

Os detergentes antissépticos se caracterizam por compostos que eliminam ou impedem o crescimento e a proliferação de microrganismos em fatores bióticos (KAWAMURA-SATO *et al.*; 2010). Dentre esses produtos, o Gluconato de clorexidina ou Clorexidina (CLX), é abundantemente utilizado na rotina de laboratórios, hospitais e clínicas. O problema discutido é se atualmente existe resistência em antissépticos como a CLX (MCDONNELL, RUSSELL, 1999).

Além de conter uma baixa toxicidade, a CLX contém uma ação que modifica a resistência da membrana de lipídeos das bactérias, sendo classificadas como biguanida catiônica, ela liga a carga negativa da superfície bacteriana, onde é absorvida pela membrana celular, causando perda da integridade e coagulação de proteínas, dispondo de um amplo espectro de ação bactericida, o qual destrói as bactérias (FERNA, VILA, MARTI, 2015).

Tendo a revisão sistemática analisado a eficácia do antisséptico CLX em torno da prática clínica não invasiva e invasiva, as hipóteses levantadas por esta pesquisa são que existem bactérias resistentes a este produto, além de que tais bactérias possam causar algum tipo de dano à saúde de profissionais e de pacientes.

A CLX é motivo de alguns estudos em todo Brasil, visto sua aplicabilidade para antisepsia laboratorial e hospitalar. São diversos trabalhos acerca dos

aspectos funcionais da fórmula, porém, considerando a resistência de algumas cepas bacterianas, existe a importância de se realizar tal revisão bibliográfica, atualizando informações para profissionais da saúde.

A delimitação da susceptibilidade a detergentes antissépticos como a CLX acarreta na estabilidade de cepas com alta capacidade patogênica no ambiente laboratorial e hospitalar, fazendo com que aumente o número de IRAS (SIDHU, HEIR, LEEGAARD *et al.*, 2002).

Justifica-se, dessa maneira, esta pesquisa bibliográfica, pois existe a importância de realizar o acompanhamento da susceptibilidade à CLX, tal como fatores associados à sua resistência, constituindo um grande problema em saúde pública.

Objetivou-se desenvolver uma investigação do conhecimento científico sobre a existência de uma possível associação na resistência de bactérias após o uso de antisséptico CLX.

Especificamente, busca-se explorar e relatar a ocorrência das espécies adaptativas bacterianas provenientes da resistência ao composto CLX, além de relatar os tipos de concentrações inibitórias mínimas para o detergente antisséptico em questão.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de um estudo ao qual relata uma revisão sistemática de literaturas desenvolvido no ano de 2020, referentes a publicações produzidas nos últimos dez anos sobre a possível diminuição da susceptibilidade ou resistência bacteriana ao detergente antisséptico CLX.

2.1 Estratégia de Busca

Realizou-se nos meses de fevereiro a maio de 2020, uma procura eletrônica nos bancos de dados SciElo (*Scientific Electronic Library Online - Brasil*), Plataforma Google Acadêmico Brasil, LILACS (*Literatura da América Latina e Caribe*), Sítio da Biblioteca Virtual da Faculdade Patos de Minas, e ScienceDirect. A pesquisa foi limitada a artigos originais de estudos empíricos e a revisões sistemáticas, publicados em inglês e português. Os temas utilizados para a procura foram:

“antiseptic”, “bactéria”, “clorexidina”, “chlorhexidine”, “CLX”, “resistência”, “microorganismos”, “prevenção” e “infecção”.

2.2 Seleção dos Estudos

A pergunta que norteou o presente estudo foi baseada no interrogatório: “Quais os conhecimentos científicos elaborados e executados, nos últimos dez anos que se referem a eficácia do antisséptico CLX sob a resistência bacteriana”?

Artigos de revistas e/ou jornais científicos e dissertações sobre o tema “Resistência Bacteriana sobre a Clorexidina”, foram inclusos na revisão, disponíveis nas bases de dados pesquisadas apresentando resultados e conclusões. Estes foram submetidos a triagem diante leitura dos títulos e resumos e, sequentemente, todo conteúdo textual.

A inclusão para este estudo foi:

- Pesquisas com microrganismos bacterianos;
- Aqueles que dissertaram o biocida;
- Os que analisaram a susceptibilidade à CLX.

Já os critérios para exclusão foram:

- Publicações que não tinham como objetivo investigar a eficácia da CLX;
- As que não houveram coerência com o título;
- Aquelas que não estavam disponíveis na íntegra.

2.3 Fichamento de Dados

Após a escolha das pesquisas inclusas, as mesmas foram examinadas, e as informações a serem fichadas em cada uma das publicações foram: título do artigo, autores, ano da publicação, metodologia e resultados. Tal reagrupamento possibilitou o arranjo e organização das ideias em comum e incomum, além de categorizá-las para realização do fichamento descrito.

3 CLOREXIDINA, CONCENTRAÇÕES E RESISTÊNCIA

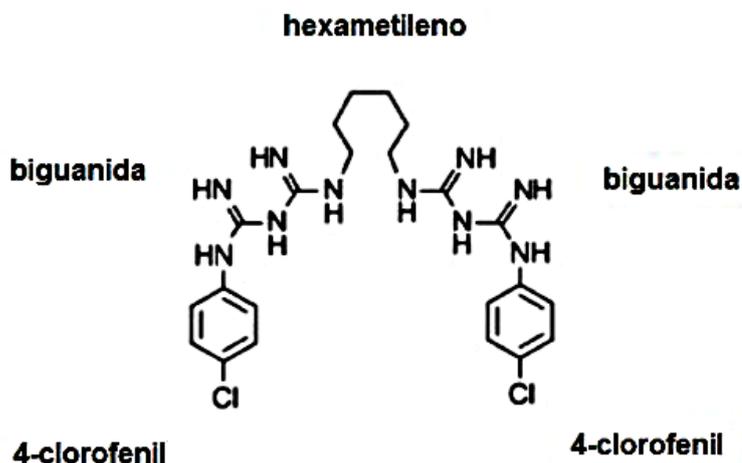
3.1 Clorexidina

A CLX é classificada como uma bisbiguanida catiônica, bactericida, possuindo baixa toxicidade, e espectro de ação amplo, o que acaba fazendo com que a absorção pelos agentes microbianos seja rápida, contudo, sua eficácia depende da concentração utilizada que varia de 0,12% a 4% além do nível de pH que varia de 5,5 a 7 Além da sua utilização na área hospitalar, recentemente foi estendido a diversos segmentos da saúde como na medicina veterinária, farmácia, odontologia e biomedicina

(KAMPF, KRAMER, 2004).

Atuando contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, anaeróbias facultativas e aeróbias, além de leveduras e determinados vírus envelopados, a CLX fornece o benefício de ser eficaz na atividade residual, já que sua ação pode se estender por até 12 horas após a aplicação, prevenindo o aumento e crescimento de microrganismos, tornando a pele e outros materiais, assépticos por um maior período de tempo (MILSTONE, PASSARETTI, PERL, 2008).

Figura 1: Fórmula do Gluconato de CLX: 1,6-di(4-clorofenildiguanida)hexano



Fonte: LIM, KAM, 2008, P. 502.

A diminuição da susceptibilidade acerca da CLX vem sendo abundantemente discutida e relatada, entretanto existe a controversa se essa resistência é acometida por alguma exposição repetida ao agente microbiano, sendo primordial a investigação atual no controle de IRAS (HEGGENDORNN, GOMES, SILVA et al., 2016).

AGENTES ANTISSÉPTICOS					
Agentes	Bactérias	Esporos Bacterianos	Micobactérias	Fungos	Vírus
Álcool	+	-	+	+	+
Iodóforos	+	-	+	+	+
Clorexidina	+	-	+	+	+
Paraclorometaxilenol	+/-	-	+/-	+	+/-
Triclosan	+	-	+/-	+/-	+

Tabela 1: Propriedades germicidas de Agentes Antissépticos

Fonte: XV CONGRESSO BRASILEIRO DE CONTROLE DE INFECÇÃO E EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR. **Resistência de microrganismos a germicidas usados na prática clínica.** Belo Horizonte, 2016.

3.2 Concentrações inibitórias mínimas

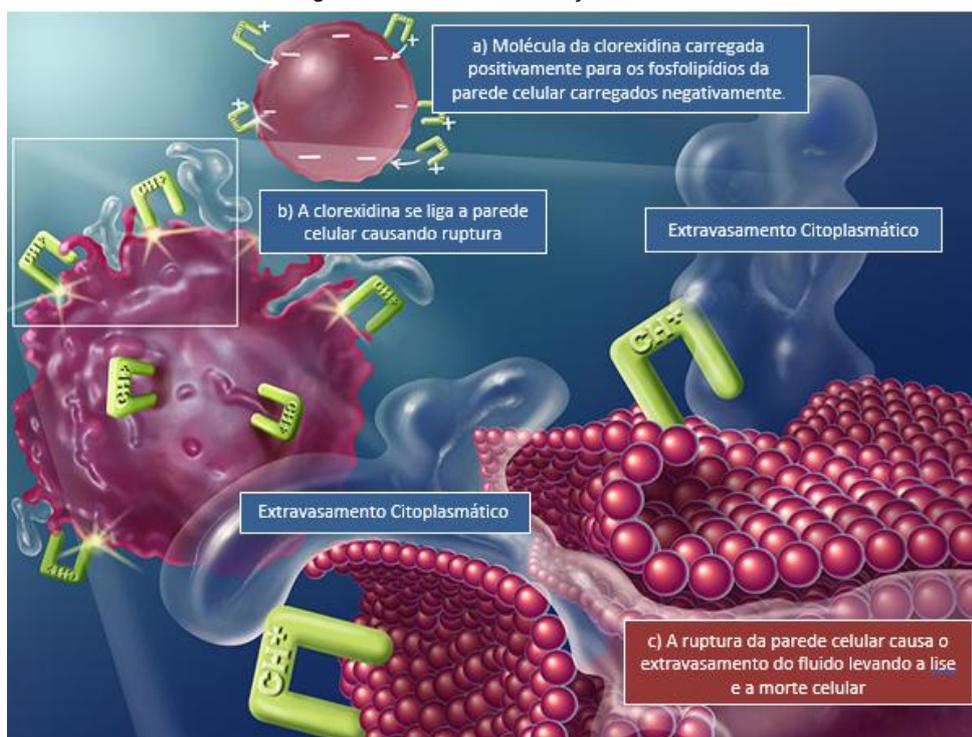
Em relação à CLX, existem várias concentrações utilizadas para diversas funções, no ambiente hospitalar por exemplo, é usada dentre as concentrações de 0,5% até 4%. Profissionais da saúde antes de procedimentos cirúrgicos combinado com álcool, utilizam a CLX como degermante a 4% para desinfecção pré-operatória da pele. Já para a assepsia de instrumentos e materiais cirúrgicos, laboratoriais, e lavagem de mãos rotineira (biomédicos, médicos, enfermeiros, técnicos em várias áreas, dentistas, entre outros), a concentração usada é de 0,5%. Para enxágue da área bucal em pacientes submetidos à ventilação mecânica para prevenir risco de pneumonia, além da preparação preventiva da pele de pacientes acometidos com

inserção de dispositivos médicos invasivos e não invasivos como coletas em acesso venoso central, a concentração sugerida é a 0,12% (LIM, KAM, 2008).

A ação da CLX quando aplicada em concentrações baixas, primeiramente, acomete danos nas camadas externas das células bacterianas, após, atravessa a parede da célula ou a membrana mais externa por uma espécie de difusão passiva, e sequentemente atinge então a membrana citoplasmática ou membrana interna. Já quando aplicada em concentrações altas, a CLX causa uma coagulação intracelular, danificando também proteínas e ácidos nucleicos, onde ocorre uma diminuição do extravasamento. Como resultado, a substância em questão pode apresentar dois tipos de respostas, o que irá depender da concentração usada, contudo, ambas resultarão na destruição do microrganismo (MCDONNELL, ROSSEL, 1999).

[11] Comentário: substância

Figura 2: Mecanismo de ação da CLX



Fonte: CHLORHEXIDINEFACTS, 2020, com adaptações.

3.3 Resistência aos antimicrobianos

Em relação a grande prevalência de resistência a antimicrobianos nas áreas da saúde em geral, a eliminação destes patógenos vem se tornando cada vez mais difícil, fazendo com que profissionais da saúde necessitem de vigilância e de uma atenção especial, o que requer medidas que possam reduzir as infecções e aumentar assistência à saúde (JOHN; HARVIN, 2007).

O enfrentamento contra a multirresistência microbiana teve seus primeiros casos notificados nos anos 70 e início de 1980, onde fômites advindos de dispositivos médicos invasivos infectaram pacientes de prótese valvar (ARCHER, 1978).

A CLX sendo um desinfetante e ótimo antisséptico é utilizado desde 1954 em ambientes hospitalares. No ano de 1983, a CLX foi apontada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como produto essencial pela eficácia, considerada então, uma substância de primeira escolha. A partir daí vem realizando sua essencial função na prevenção e controle de infecções relacionadas à saúde (KAMPF, 2016).

3.4 Principais agentes resistentes à clorexidina

O fato do crescimento significativo da observação de isolados de *Staphylococcus* com reduzida susceptibilidade à CLX, é disposto pela presença dos genes *qacA* e *qacB*, estes codificam bombas de efluxo, as quais, expulsam múltiplas drogas e formam um canal de transporte fora da bactéria, se ligando a cátions lipofílicos, como compostos quaternários de amônia, assim como a CLX (WASSENAAR, USSERY, NIELSEN *et al.*; 2015). Contudo, genes *qacA/B* se encontram localizados em elementos genéticos móveis, e a sua presença em plasmídeos com genes a resistência a antibióticos apontam resistência cruzada a biocidas em *Staphylococcus* (HIJAZI, MUKHOPADHYA, ABBOTT *et al.*, 2016).

Certos fatores favorecem a colonização destas bactérias em dispositivos médicos e laboratoriais, um deles é a alta capacidade de aderir e formar uma espécie de biofilme, sendo o *Staphylococcus epidermidis* a espécie mais comumente isolada em laboratórios, esta coloniza axilas, cabeça e narinas. Tal biofilme é formado por uma agregação organizada de bactérias que vivem em comunidade e são revestidas por uma substância extracelular. A regulação é feita por genes próprios fornecendo proteção as colônias em relação a antibióticos,

detergentes, e até o sistema imunológico (BECKER, HEILMANN, PETERS *et al.*, 2014).

Além do mais, o biofilme é capaz de proporcionar um ambiente ideal para troca de material genético entre as células (OTTO, 2008). A estabilidade de microrganismos em superfícies inorgânicas e fácil alcance de genes de resistência, fazem com que materiais e superfícies se tornem reservatórios, o que pode ocasionar a transmissão de tais genes a outras bactérias até mais patogênicas, como é o caso do *Staphylococcus aureus* (ALLORI, JURE, ROMEO *et al.*, 2006).

Staphylococcus coagulase-negativa se diz respeito ao gênero *Staphylococcus*, estes se tornam diferenciados por suas características laboratoriais e manifestações clínicas (TRABULSI, ALTERTHUM, GOMPERTZ, 2000). Os estafilococos são separados em dois conjuntos, baseado na aptidão de coagular o plasma, onde a enzima coagulase é a responsável por este cargo. São classificados como estafilococos coagulase-positiva (ECP), tendo como agente principal o *Staphylococcus aureus* sendo um patógeno oportunista que pode causar infecções simples como celulite até infecções graves como pneumonia, miocardite, meningite, dentre outras patologias, e os estafilococos coagulase-negativa (ECN), os quais são constituídos por 38 espécies confirmadas, além de novas espécies que vem sendo estudadas, HEIL(BECKER MANN, PETERS *et al.*, 2014).

Outra bactéria importante ao grupo de resistência a CLX é a *Pseudomonas aeruginosa*, sendo um bacilo Gram-negativo não-fermentador onde esporadicamente causa algum tipo de infecção em indivíduos saudáveis. Entretanto, é um importante patógeno, já que é responsável por causar infecções em pacientes imunocomprometidos ou doentes, apresentando diferentes mecanismos de resistência, tornando um problema de importância na saúde pública (WASSENAAR, USSERY, NIELSEN *et al.*, 2015).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA PESQUISA

Sabendo que o antisséptico CLX é considerado um biocida de padrão modelo, tal substância é utilizada tanto quanto antisséptico, como desinfetante de áreas laboratoriais e hospitalares. A CLX é uma base fundamental para profilaxia de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), extensamente usado na desinfecção de aparelhos e equipamentos da área da saúde e na higienização de

superfícies bióticas agindo como substância bacteriostática ou bactericida o que depende da concentração utilizada, variando geralmente de 0,2% a 2%, tornando-se capaz de agir em bactérias Gram positivas e Gram negativas.

A realização de procedimentos e métodos de coletas invasivos em laboratórios e hospitais, assim como a diminuição da imunidade de pacientes são apontados como fatores pelo aumento dos incidentes de infecções concomitantes a assistência à saúde, porém, dois fatores vêm ganhando importância no assunto, os quais são a multirresistência a antibióticos e antissépticos.

Na tabela a seguir, estão descritas a partir da revisão sistemática as associações das bactérias que obtiveram resistência após o uso do antisséptico CLX, seguindo da demonstração disposta no gráfico 1 e 2.

[12] Comentário: esta tabela não estaria melhor no item 3, em vez de resultados e aqui apenas fazer um comentário sobre ela?

Tabela 2: Associação das bactérias que obtiveram resistência após serem expostas a CLX

AUTOR, ANO, PAÍS	ESPÉCIES BACTERIANAS	METODOLOGIAS	RESULTADOS
Mombeshora; <i>et al.</i> , 2017, Zimbabwe	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>	CIM: microdiluição em caldo	Redução do CIM da CLX de 6.3 µg para 3.2 µg/ml.
Marolf <i>et al.</i> , 2017, Eua	<i>S. aureus</i>	CIM: microdiluição em caldo, PCR	Elevação do CIM de CLX (2 µg/mL)
Gomaa <i>et al.</i> , 2017, Eua	<i>Acinetobacter baumannii</i>	CIM: microdiluição em caldo, PCR	Ausência do gene cepA
Gadea <i>et al.</i> , 2017, Espanha	<i>Chrysoebacterium sp.</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. casseliflavus</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Staphylococcus sp.</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Salmonella sp.</i>	CIM: microdiluição em caldo, PCR	Tolerância aumentada à CLX em 92% dos isolados após a exposição gradual a CLX.
Prag <i>et al.</i> , 2014, Suécia	<i>S. epidermidis</i>	CIM: diluição em meio sólido, PCR	Elevado CIM da CLX em 13 isolados, e 8 com susceptibilidade reduzida.
Mcnail <i>et al.</i> , 2016, Eua	<i>S. aureus</i>	CIM e CBM de CLX: macrodiluição	Presença de um ou ambos os genes em 44.9% (111/147) dos isolados.

Mcneil <i>et al.</i> , 2016, Eua	<i>A. baumannii</i>	CIM e CBM de CLX: microdiluição em caldo, PCR	Valores variáveis do CIM da CLX, aumento na expressão gênica de adeB, abeS e amvA e diminuição na expressão do gene ompA.
Kim <i>et al.</i> , 2015, Eua	<i>MRSAi</i>	CIM e CBM de CLX: microdiluição em caldo, PCR	Susceptibilidade reduzida à CLX, em 83%.
Mendoza <i>et al.</i> , 2014, México	<i>BCCj</i>	CIM e CBM: microdiluição em caldo.	BCC em água pode permanecer viável com baixa susceptibilidade aos antissépticos, como a CLX, por 14 dias.
Mcneil <i>et al.</i> , 2014, Eua	<i>A. baumannii</i>	CIM: diluição meio sólido	De outubro a dezembro os valores de CIM diminuíram de 128 mg/L para 8 mg/mL e de 256 mg/L para 16 mg/mL para valores de CIM90.
Muñoz- Gallego <i>et al.</i> , 2016, Espanha	<i>S. aureus</i>	CIM e CBM: macrodiluição em caldo, PCR	Presença do gene smr em 14% das amostras.
Lepointeur <i>et al.</i> , 2013, França	<i>MRSA</i>	CIM e CBM: macrodiluição em caldo, PCR	Os valores CIM50 e CIM90 foram de 1 e 2 mg/L, respectivamente.
Tuon <i>et al.</i> , 2017, Brasil	<i>SCN</i>	CIM: microdiluição de caldo, PCR	Diminuição da susceptibilidade á CLX em 12% dos isolados.
Hughes; Ferguson, 2017, Austrália	<i>MRSA</i> , <i>Stenotrophomona</i> e <i>Klebsiella sp.</i>	CIM e CBM: microdiluição em caldo.	CIM e CBM para CLX <0,039 mg/mL.
Vale, 2017, Brasil	<i>Staphylococcus sp.</i>	CIM e CBM: microdiluição de caldo.	Elevados valores do CIM em 10% para a CLX.

Fonte: Dados da pesquisa (2020)

a) CIM – Concentração Inibitória Mínima; b) CLX- Clorexidina; c) PCR- Reação em Cadeia da Polimerase; d) IRAS - Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde; e) CBM – Concentração Bactericida Mínima; f) CIM90 - Concentração Inibitória Mínima letal para 90% dos isolados; g) MRSA - Staphylococcus aureus Resistente à Meticilina; h) BCC - Complexo Burkholderia Cepacia; i) CIM50 - Concentração Inibitória Mínima letal para 50% dos isolados; j) SCN – Staphylococcus Coagulase-Negativos.

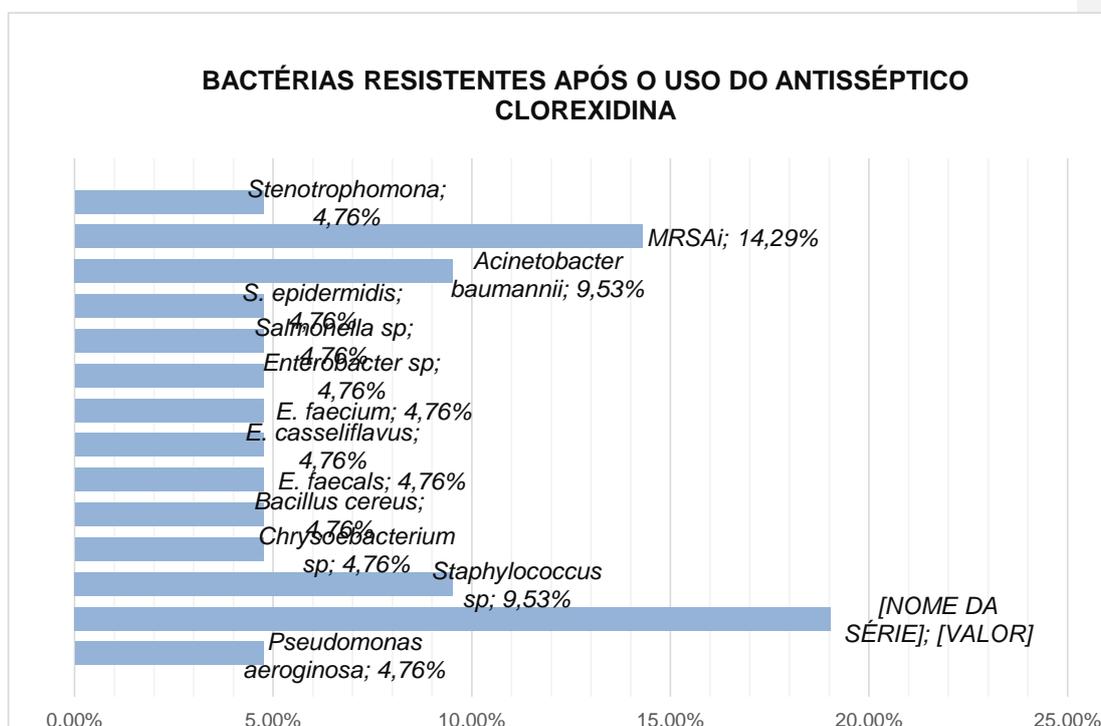
[13] Comentário: Faltou fonte da tabela

Técnicas e procedimentos hospitalares e laboratoriais já necessitam de uma profilaxia em torno da multirresistência de antibióticos, e atualmente a resistência de antissépticos, pois são apontados como responsáveis pelo aumento das IRAS. A CLX tem a capacidade de agir em bactérias Gram positivas e Gram negativas, sendo assim, seu uso incorreto tem levado a seleção de cepas menos susceptíveis, havendo o aumento de resistência a biocidas.

Para determinar a CIM capaz de impedir o crescimento de microrganismos, os autores utilizaram nos estudos técnicas de microdiluição em caldo e em meio sólido, além de mensurar o CBM (que elimina totalmente o crescimento de microrganismos).

Gráfico 1: Perfil da resistência das espécies bacterianas em contato com a CLX.

[14] Comentário: Faltou fonte



Fonte: Dados da pesquisa (2020)

Nota-se que o gênero *Staphylococcus* teve maior resistência em relação ao biocida CLX, com 19,05% (4/17) a cepa *Staphylococcus aureus* foi a que mais obteve resistência ao antisséptico, seguido de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) com 14,29% (3/17), e após, *Staphylococcus sp.* com 9,53% (2/17) obtiveram algum tipo de resistência. Uma provável causa é a função das proteínas (bombas de efluxo) que atuam e são responsáveis pela eliminação de drogas e substâncias para fora da bactéria, auxiliando na multiplicação e impedindo a morte bacteriana. A QacA e QacB são as proteínas mais associadas ao gênero citado (ALAM, KOBAYASHI, UEHARA *et al.*, 2003; FURI, CIUSA, KNIGHT *et al.*, 2013).

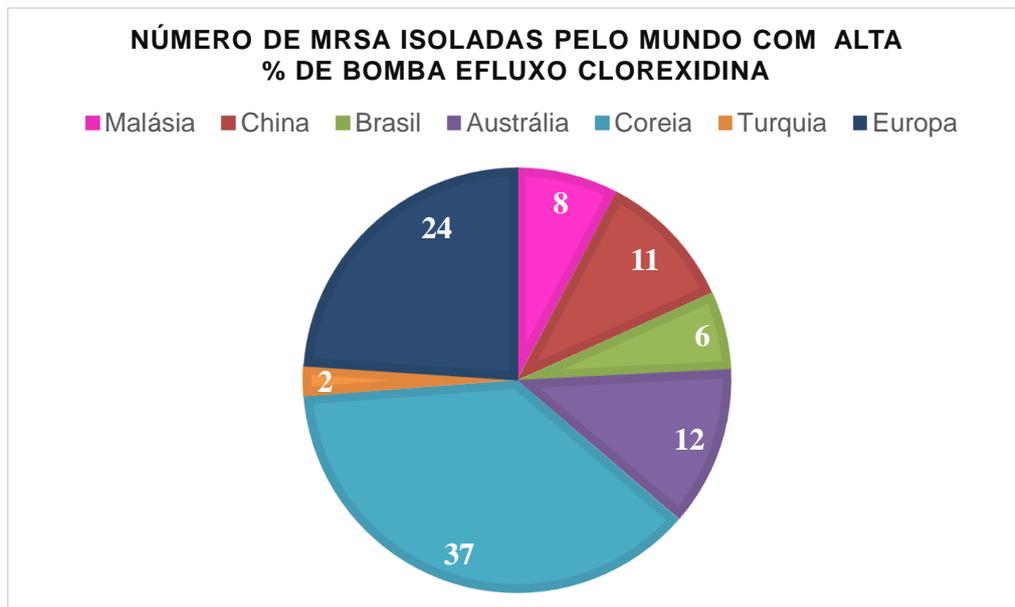
O gênero *Acinetobacter baumannii* com 9,53% (2/17), está citada dentre os principais microrganismos responsáveis por causar IRAS, fazendo com que a redução da susceptibilidade a antissépticos cause permanência de cepas com alta força patogênica na área de saúde pública, causando maiores riscos de generalização entre pacientes e profissionais de saúde, aumentando ainda mais o número de IRAS (CARVALHO, MOURA, NUNES *et al.*, 2011).

No percentual de 4,76 % (1/17), os autores encontraram resistência nas cepas *Stenotrophomona*, *S. epidermidis*, *Salmonella sp.*, *Enterobacter sp.*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. faecalis*, *Bacillus cereus*, *Chrysoebacterium sp.*, e *Pseudomonas aeruginosa*. O aumento da tolerância à CLX pode ser proveniente do uso exacerbado e errôneo da substância. As infecções causadas pelos microrganismos citados acima tem potencial de ser adquiridas por indivíduos e materiais circulantes de laboratórios e hospitais, como profissionais de saúde e pacientes, podendo haver uma infecção cruzada ou endógena (causada pela microbiota do próprio paciente), além de objetos e substâncias contaminadas no caso da infecção ambiental (WHO, 2002).

A infecção por MRSA é considerada epidêmica, ocorrendo em maior número em ambientes hospitalares em vários países. Tais infecções são de difícil tratamento, aumentando o número de morbidade e mortalidade dos indivíduos infectados. Para que ocorra um bom controle da disseminação é necessária a conscientização da equipe de saúde, onde atitudes simples como lavagem de mãos se torna uma das principais medidas no controle da transmissão.

Gráfico 2: Número de MRSA isoladas com alta % de bomba de efluxo pelo mundo

[15] Comentário: Faltou fonte dos dados



Fonte: KAMPF, G. 2016, P. 213-227

O gráfico acima relata um estudo dentre países e continentes distintos. Observa-se que dentre os locais estudados, todos obtiveram resistência com porcentagem alta de bomba de efluxo após o uso do biocida CLX. O país com maior número de MRSA foi a Coreia, com 37 cepas isoladas, seguida da Europa com 24 cepas isoladas, logo após a Austrália com 12 cepas, a China com 11 cepas, a Malásia com 8 cepas, sequentemente o Brasil com 6 cepas e a Turquia com 2 cepas. Em um estudo desenvolvido na Malásia por exemplo, não foi notificada resistência à CLX em amostras de MRSA (SHAMSUDIN, ALRESHIDI, HAMAT *et al.*; 2012), diferente de (Wang *et al.*; 2008) que notaram uma porcentagem de 34% de 240 amostras de MRSA com um CIM elevado para CLX, sendo sempre fundamental um acompanhamento da eficácia da ação dos antissépticos para que as medidas de controle funcionem.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi demonstrado no presente trabalho a resistência microbiana à CLX. O microrganismo que apresentou maior resistência ao antisséptico foi o

Staphylococcus aureus (19,05%), seguido do *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (14,29%), *Staphylococcus spp.* e *Acinetobacter baumannii* ambas com (9,53%).

É de suma importância novos estudos sobre a susceptibilidade microbiana ao antisséptico CLX para que profilaxias sejam melhor realizadas, evitando assim, possíveis danos à saúde dos pacientes e por conseguinte, diminuir os gastos referentes à saúde pública.

REFERÊNCIAS

ALAM, M. M.; KOBAYASHI, N.; UEHARA, N. *et al.* Analysis on Distribution and Genomic Diversity of High-Level Antiseptic Resistance Genes *qacA* and *qacB* in Human Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus*. **Microbial Drug Resistance**, v. 9, n. 2, p. 109-121, 2003.

ALLORI, M. C. G.; JURE, M. A.; ROMERO, C. *et al.* Antimicrobial Resistance and Production of Biofilms in Clinical Isolates of Coagulase-Negative *Staphylococcus* Strains. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 29, n. 8, p. 1592-1596, 2006.

ARCHER, G. L. Antimicrobial susceptibility and selection of resistance among *Staphylococcus epidermidis* isolates recovered from patients with infections of indwelling foreign devices. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 14, p. 353-359, 1998.

BECKER, K.; HEILMANN, C.; PETRS, G. Coagulase-negative *Staphylococcus*. **Clin Microbiol Ver**, v. 27, n. 4, p. 870-926, 2014.

CARVALHO, M. M.; MOURA, M. E. B.; NUNES, M. R. C. *et al.* Infecções hospitalares nas Unidades de Terapia Intensiva em um hospital público. **Revista Interdisciplinar UNINOVAFAPI**, v. 4, n. 4, p. 42-48, 2011.

FERNA F, VILA J, MARTI L. Reduced susceptibility to biocides in *Acinetobacter baumannii* : association with resistance to antimicrobials , epidemiological behaviour , biological cost and effect on the expression of genes encoding porins and efflux. **Pumps**, v.3, n. 4, p. 12- 33, 2015.

FURI, L.; CIUSA, M. L.; KNGHT, D. *et al.* Evaluation of reduced susceptibility to quaternary ammonium compounds and bisbiguanides in clinical isolates and laboratory-generated mutants of *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 8, p. 3488-3497, 2013.

[16] Comentário: Fazer a correção aqui nas referencias de justificar todas como exemplo do 1º, pois está apenas justificado na esquerda e não na direita.

HEGGENDORNN, L. H.; GOMES, S. W.; SILVA, N. A. *et al.* Epidemiological profile and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from nosocomial infections. **Revista saúde e meio ambiente**, v. 2, n. 1, p. 26-47, 2016.

HIJAZI, K.; MUKHOPADHYA, I.; ABBOTT, F. *et al.* Susceptibility to chlorhexidine amongst multidrug-resistant clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* from bloodstream infections. **International journal of antimicrobial agents**, v. 48, p. 86-90, 2016.

JOHN, J. F.; HARVIN, A. M. History and Evolution of antibiotic resistance in coagulase-negative *staphylococcus*: Susceptibility profiles of new anti-staphylococcal agents. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 3, n. 6, p. 1143-1152, 2007.

KAMPF, G.; KRAMER, A. Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. **Clin. Microbiol. Ver.**, v. 17, n. 4, p. 863-893, 2004.

KAMPF, G. Acquired resistance to chlorhexidine—is it time to establish an 'antiseptic stewardship' initiative?. **Journal of Hospital Infection**, v. 94, n. 3, p. 213-227, 2016.

KAWAMURA-SATO, K. *et al.* Correlation between reduced susceptibility to disinfectants and multidrug resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* species. **Antimicrob Chemother**, v. 3, p. 1975-1983, 2010.

LIM, K. S.; KAM, P. C. A. Chlorhexidine – pharmacology and clinical applications. **Anaesth Intensive Care**, v. 36, p. 502-512, 2008.

MILSTONE, A. M.; PASSARETTI, C. L.; PERL, T. M. Chlorhexidine: expanding the armamentarium for infection control and prevention. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, p. 274-281, 2008.

MCDONNELL, G.; RUSSELL, A. D. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, n. 1, p. 147-179, 1999.

OTTO, M. *Staphylococcus* biofilms. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 322, p. 207-228, 2008.

SHAMSUDIN, M. N.; ALRESHIDI, M. A.; HAMAT, R. A. *et al.* High prevalence of *qacA/B* carriage among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Malaysia. **Journal of Hospital Infection**, v. 81, p. 206-208, 2012.

SIDHU, M. S.; HEIR, E.; LEEGAARD, T. *et al.* Frequency of Disinfectant Resistance Genes and Genetic Linkage with β -Lactamase Transposon Tn552 among Clinical *staphylococcus*. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 46, n. 9, p. 2797-2803, 2002.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F.; GOMPERTZ, O. F. *et al.* **Microbiologia**. 3. Ed. São Paulo: Editora Atheneu, p. 149, 2000.

WANG, J. T.; SHENG, W. H.; WANG, J. L. *et al.* Longitudinal analysis of chlorhexidine susceptibilities of nosocomial methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a teaching hospital in Taiwan. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 62, p. 514-517, 2008.

WASSENAAR, T. M.; USSERY, D.; NIELSEN, L. N. *et al.* Review and phylogenetic analysis of qac genes that reduce suscepti to quaternary ammonium compounds in *Staphylococcus* species. **European Journal Microbiology and Immunology**, v. 5, n. 1, p. 44-61, 2015.

WHO – World Health Organization - Prevention of hospital-acquired infections: **A practical guide**. 2 ed.; 2002. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO-CDS-CSR-EPH-2002-12/en/>. Acesso em setembro de 2020.