



Tolerância / Resistência aos Biocidas

Enfermeira Marcia Baraldi

Pós Graduada pela Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Enfermeira HAOC

<https://webbertraining.com/aulas-gravadas-em-biblioteca-virtual-c323.php>

16 de dezembro de 2022

Declaro ausência de conflito de interesse
referente a essa apresentação

Proposta

- Importância do uso dos biocidas na área da saúde;
- Consumo de biocidas;
- Os mecanismos de ação dos biocidas;
- Problemática da resistência microbiana;
- O uso dos biocidas e a resistência microbiana;
- Uso do Gluconato de Clorexidina e a seleção de microrganismos resistentes a Clorexidina;
- Medidas de prevenção a resistência aos biocidas;

Introdução

Introdução – importância do uso dos biocidas na área da saúde



World Health Organization

Health Topics ▾

Countries ▾

Newsroom ▾

Emergencies ▾

Data ▾

Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19

16 May 2020 | COVID-19: Infection prevention and control / WASH

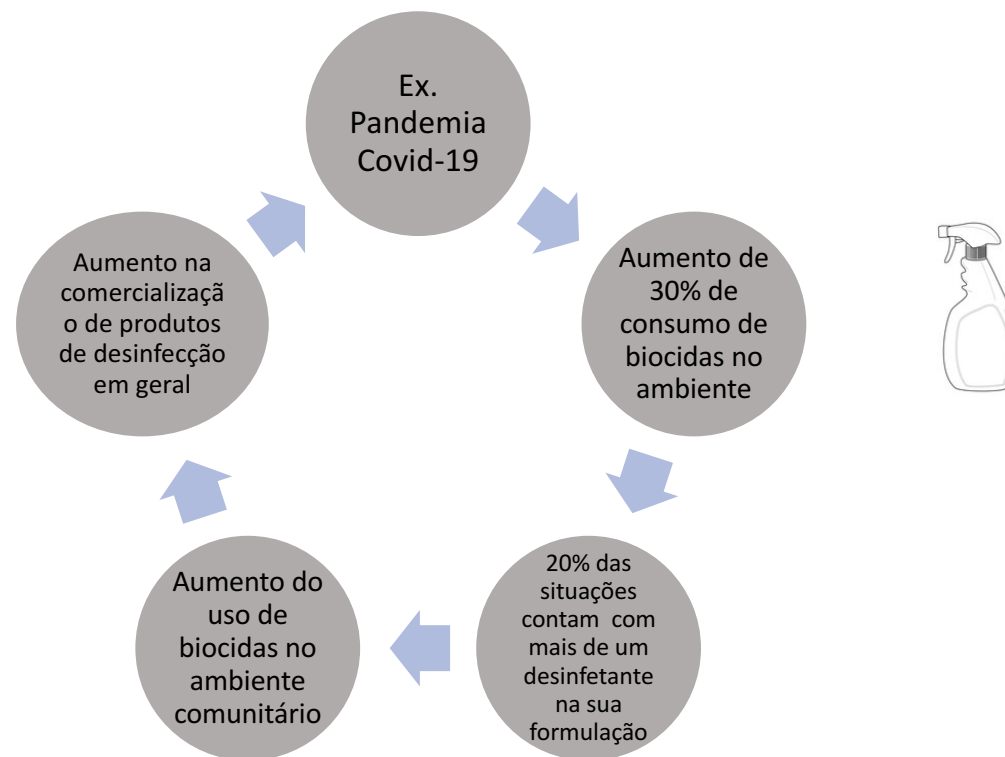
Cleaning & Disinfecting Environmental Surfaces



Centers for Disease Control and Prevention

CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

Importância do controle da carga microbiana no ambiente e consumo de biocidas



Slide baseado apresentação: Ligia Abraão /Congresso Brasileiro de Controle de infecção

Maillard JY. Resistance of Bacteria to Biocidas. Microbiol Spectr. 2018 Apr;6(2). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0006-2017. PMID: 29676244.

Introdução



- Biocidas trata-se de substâncias destinadas a destruir, impedir, tornar inofensivo ou exercer efeito controle sobre um organismo prejudicial

(Chen, et al., 2021)



- Biocida é um termo geral para descrever um produto químico, geralmente de amplo espectro, que inativa microrganismos.

(CABRERA, Cristina Eugenia et al, 2007)

Introdução

- Os biocidas são usados há séculos, mesmo antes da descoberta dos microrganismos (Ortega et al., 2013)
- Substância capaz de eliminar organismos vivos. De origem sintética ou natural usado para controlar organismos prejudiciais.
 - ✓ Produtos para consumo como água e indústrias alimentícia;
 - ✓ Produtos veterinários;
 - ✓ Produtos da indústria farmacêutica e;
 - ✓ Produtos de saúde ex.: desinfetantes, antissépticos



Mecanismos de ação



- **Antibióticos** tem sítio de ação específico e são empregados em concentrações próximas à inibitória mínima (CIM);



- **Biocidas** apresentam espectro de ação mais amplo, vários alvos na célula microbiana para sua ação germicida e são empregados em concentrações bem maiores do que a CMI.

Fatores que influenciam a ação do biocida

- pH,
- temperatura,
- tempo de exposição,
- natureza da superfície contaminada,
- presença de matéria orgânica,
- estabilidade química do biocida e;
- natureza dos microrganismos que devem ser inativados;
- concentração.

Murtough SM; 2001

Resistência microbiana aos biocidas

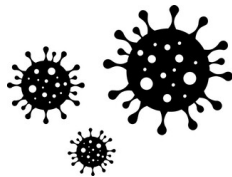
Conceito de resistência bacteriana aos biocidas

- Resistência;
- Tolerância;
- Suscetibilidade reduzida
- Suscetibilidade diminuída
- Insuscetibilidade;
- Suscetibilidade reduzida adquirida.

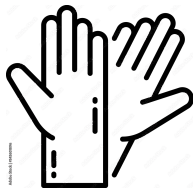
Falta de consenso dentro da comunidade científica

Paul et al. 2019

Tipos de resistência bacteriana aos biocidas



Intrínseca: ocorre naturalmente , é uma característica de espécies bacterianas. Ex. parede celular que não permite a entrada ou coloca para fora o biocida;



Adquirida: ocorre através de mutações espontâneas que surgem naturalmente durante o crescimento bacteriano e/ou aquisição de DNA exógeno . Exemplos: aquisição de plasmídeos, genes que codificam alterações de proteínas.

Mecanismo de resistência bacteriana aos biocidas - intrínseca

Figura 19. Vários microrganismos em ordem decrescente de resistência à atividade germicida de desinfetantes químicos

MICROORGANISMOS	EXEMPLOS	NÍVEL DE DESINFECÇÃO
PRÍONS	Agentes da doença Creutzfeld-Jakob	PROCESSAMENTO DE PRÍONS
ESPOROS BACTERIANOS	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Clostridium sporogenes</i> , <i>Clostridium difficile</i> , etc.	ESTERILIZAÇÃO
COCOS	<i>Cryptosporidium</i>	
MICOBACTÉRIAS	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	DESINFECÇÃO DE ALTO NÍVEL
VÍRUS NÃO LIPÍDICOS OU PEQUENOS	Poliovírus, vírus coxsackie, rinovírus, etc.	DESINFECÇÃO INTERMEDIÁRIA
FUNGOS	<i>Trichophyton</i> spp, <i>Cryptococcus</i> spp, <i>Candida</i> spp, etc.	
BACTÉRIAS VEGETATIVAS	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Enterococcus</i> , etc.	DESINFECÇÃO DE BAIXO NÍVEL
VÍRUS LIPÍDICOS OU DE TAMANHO MÉDIO	Herpes simplex, citomegalovírus, vírus sincicial respiratório, hepatite B, HIV	

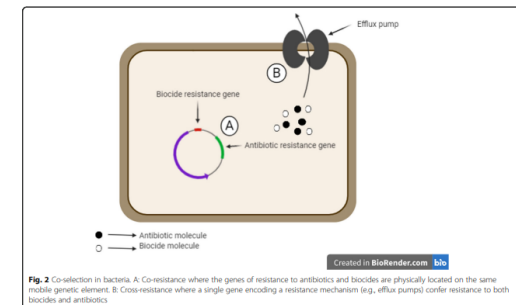
Reproduzido de Damani N. *Manual of Infection Prevention and Control*. Oxford: Oxford University Press, 2012.

Microrganismos que em ordem decrescente de resistência intrínseca demandam diferentes atividades dos germicidas



Relação do mau uso dos biocidas e a resistência aos antibióticos

- Mutações de genes de microrganismos;
- Mecanismos de bomba de efluxo (proteínas multirresistentes que bombeiam agentes biocidas para fora do microrganismo-conferem resistência a biocidas e resistência a antibióticos);
- Alteração da membrana;
- Capacidade de desenvolvimento de biofilme;
- Resistência ao ATB, induzida pela exposição de agentes aos biocidas,
- Seleção de cepas tolerantes devido ao uso indiscriminado dos germicidas



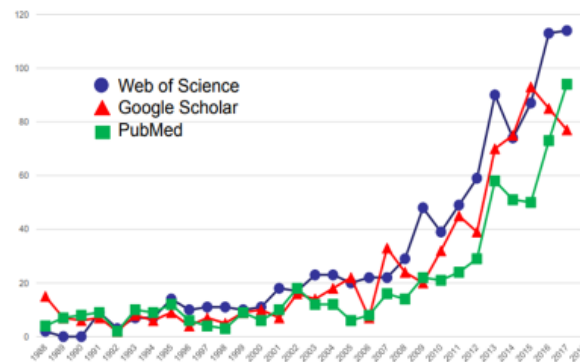
Elekhawy et al, 2020;
Chen et al, 2021)

Revisão sistemática – Gluconato de Clorexidina

GCX - RESISTÊNCIA

BACKGROUND: CHX RESISTANCE

Peer-reviewed articles / reviews since 1998
Title and abstract: chlorhexidine + resistance



Revisão sistemática

➤ [Am J Infect Control](#). 2019 Jun;47(6):704-714. doi: 10.1016/j.ajic.2018.11.013. Epub 2019 Jan 11.

Risks and benefits of using chlorhexidine gluconate in handwashing: A systematic literature review

[Marcia Maria Baraldi](#) ¹, [Juliana Rizzo Gnatta](#) ², [Maria Clara Padoveze](#) ³

Affiliations + expand

PMID: 30642673 DOI: [10.1016/j.ajic.2018.11.013](#)

Perguntas a responder:

Pergunta 1: Qual o papel do GCX na redução da transmissão das infecções?

Pergunta 2: O GCX induz a seleção de microrganismos resistentes a clorexidina?

Pergunta 3: Como é aceitação dermatológica ao GCX?

De 10 estudos, 07 chamam a atenção para a possível resistência de microrganismos ao biocida GHG

Baraldi MM, Gnatta JR, Padoveze MC. Risks and benefits of using chlorhexidine gluconate in handwashing: A systematic literature review. *Am J Infect Control*. 2019 Jun;47(6):704-714. doi: 10.1016/j.ajic.2018.11.013. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30642673.

Características dos estudos – Pergunta 2

Estudo	Desenho /NE	Cenário	Método	Amostra / tempo	GCX / cepa	Técnica para definir resistência	Resultado	Conclusão do autor
E01	Estudo randomizado/ 1.c	Unidade e ambulatorial	Grupo* padrão Grupo padrão melhorado e Grupo banho com GCX	10.030 soldados / 2 anos*	GCX 4% / MRSA*	PCR – genes de resistência e CIM *	1,6% dos 615 isolados foram resistentes ao GCX, incluindo três do grupo resistente ao GCX. * GCX e sete do não GCX (p>0,99). *	Não encontrado relação entre o uso prolongado do GCX e prevalência de MRSA.
E02	Estudo transversal analítico / 3.d	CC	Esfregação das mãos e amostras de sangue*	18 enfermeiros e profissionais	GCX (Ethanol, 0,5% GCX) / <i>S. epidermidis</i> *	PCR – genes de resistência e CIM*	55% das amostras tinham os genes <i>qacA/B</i> . Nenhum dos 33 <i>epidermidis</i> havia usado GCX para HM. *	A exposição ao GCX não mostrou S. <i>epidermidis</i> selecionar GCX resistentes. *
E03	Descritivo / 4.d	Quarto e banheiros	Amostras coletadas de dispensadores*	28 amostras	GCX 2%*	CIM *	Gram - isolados se multiplicaram na presença de clorexidina 1%. * seleção de MR ao GCX *	A recuperação dos organismos gera preocupação com a seleção de MR ao GCX *

Características dos estudos – Pergunta 2

Estudo	Desenho /NE	Cenário	Método	Amostra / tempo	GCX / cepa	Técnica para definir resistência	Resultado	Conclusão do autor
E01	Estudo randomizado/ 1.c	Unidade e ambulatorial	Grupo* padrão Grupo padrão melhorado e Grupo banho com GCX	10.030 soldados / 2 anos*	GCX 4% / MRSA*	PCR – genes de resistência e CIM *	1,6% dos 615 isolados foram resistentes ao GCX, incluindo três do grupo resistente ao GCX. * GCX e sete do não GCX (p>0,99). *	Não encontrado relação entre o uso prolongado do GCX e prevalência de MRSA do grupo resistente ao GCX. *
E02	Estudo transversal analítico / 3.d	CC	Esfregação das mãos e amostras de sangue*	18 enfermeiros e profissionais	GCX (Ethanol, 0,5% GCX) / <i>S. epidermidis</i> *	PCR – genes de resistência e CIM*	55% das amostras tinham os genes <i>qacA/B</i> . Nenhum dos 33 <i>epidermidis</i> havia usado GCX para HM. *	A exposição ao GCX não mostrou S. <i>epidermidis</i> selecionar GCX resistentes. *
E03	Descritivo / 4.d	Quarto e banheiros	Amostras coletadas de dispensadores*	28 amostras	GCX 2%*	CIM *	Gram - isolados se multiplicaram na presença de clorexidina 1%. * seleção de MR ao GCX *	A recuperação dos organismos gera preocupação com a seleção de MR ao GCX *

Características dos estudos – Pergunta 2

Estudo	Desenho do Estudo/ Evidência	Cenário	Método	Amostra/ tempo	Produto GCX / cepa	Técnica para definir resistência	Resultado	Conclusão do autor
E04	Estudo transversal descritivo / 4.c	UI e ambulatorios	Amostras aleatórias *	206 isolados	GCX 4% / MRSA entre outros*	PCR – genes de resistência e CIM *	35% dos MRSA isolados eram resistentes a CHG. Entre eles, 93,1% carregavam qacA/B. *	Vigilância de MRSA com altos CIMs para GCX se faz necessária.
E05	Estudo descritivo e retrospectivo 4.d	UI	Amostras de frascos com coloração alterada *	41 amostras	GCX a 2% / <i>Klebsiella pneumoniae</i> *	Método de difusão de disco; CIM *	16 amostras tiveram culturas positivas para <i>K. pneumoniae</i> . *	Duas hipóteses: a cepa poderia ter resistência ao GCX 2% ou a concentração do produto não era de 2%. *
E06	Estudo longitudinal descritivo. 4.c	Hospital Taiwan com 2500 leitos	Amostras de sangue de pacientes *	560 isolados de MRSA obtidos em 1990, 1995, 2000 e 2005.	GCX 4% / <i>S. aureus</i> *	PCR – gene qacA/B de resistência e CIM *	55,4% dos isolados com CIMs altos para GCX eram portadores do gene qacA/B. *	A presença dos genes pode contribuir para a disseminação de clones de MRSA resistentes a GCX. *
E07	Descritivo. 4.c	Hospital Escola de Shanghai – China	Amostras de pacientes *	608 amostras	GCX / <i>S. aureus</i> *	PCR - gene qacA/B	Os genes qacA/B foram encontrados em 11,8% dos isolados clínicos de <i>S. aureus</i> . *	Sugere-se que o uso excessivo de GCX levou a cepas de MRSA resistentes ao GCX. *

Características dos estudos – Pergunta 2

Estudo	Desenho /NE	Cenário	Método	Amostra/ tempo	GCX / cepa	Técnica para definir resistência	Resultado	Conclusão do autor
E08	Experimental / 1.d	Hospital no Japão	Amostras de escarro, urina e ferida foram expostas a 7 biocidas*	42 isolados	Solução de GCX 20% /S. aureus (MRSA) *	CBM*	CBM em 5min = 64µg/ mL *	O valor indica a possibilidade do MRSA ter sobrevivido à concentração adequada de GCX. *
E09	Estudo quase experimental. 1.d	Unidade de transplante	Banho de GCX *	1393 pacientes transplantados	GCX a 2% / VRE, K. pneumoniae, Acinetobacter e P. aeruginosa	CIM com meio de bomba de Efluxo. *	As CIMs de GCX aumentaram nas amostras de VRE e Klebsiella com queda da CIM após associação de inibidor de bomba de efluxo. *	Os mecanismos moleculares de resistência a GCX estão ligados a presença da bomba de efluxo. *
E12	Estudo transversal, 4.d	Hospital de cuidados agudos	Microrganismos de diferentes sítios. *	214 amostras	GCX 0,5% e 4% /MRSA e 5 outros*	Consumo em litros pela quantidade de leiteos*.	Observado correlação inversa entre a quantidade utilizada e a sensibilidade dos microrganismos ao GCX. *	Fatores de confusão: onde se usa mais, se tem maior a criticidade dos pacientes, maior o uso de ATB, entre outros. *

Medidas de prevenção a resistência aos biocidas

- Escolher produtos considerando componente ativo e espectro antimicrobiano adequado para a finalidade;
- Remover o excesso de matéria orgânica antes da desinfecção;
- Implantar e respeite a rotina de limpeza/desinfecção periódica
- Seguir a recomendação de diluição do produto;
- Respeitar o tempo de ação do produto específico;
- Escolher produtos pouco voláteis;

Medidas de prevenção a resistência aos biocidas



Available online at www.sciencedirect.com

Journal of Hospital Infection

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jhin



Challenging biocide tolerance with antiseptic stewardship

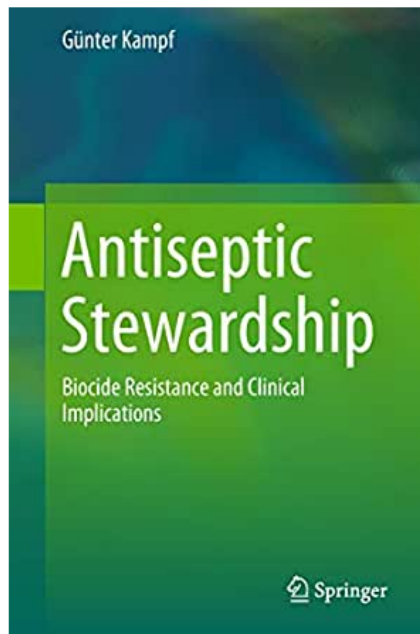
G. Kampf*

University Medicine Greifswald, Institute for Hygiene and Environmental Medicine, Greifswald, Germany

Article history:
Received 9 July 2018
Accepted 10 July 2018
Available online xxx

- Produtos químicos podem levar a adaptação de microrganismos;
- Podem promover a resistência a antibióticos;
- O benefícios do uso podem ser anulados;
- Considere o equilíbrio dos riscos e benefícios;
- A artigo chama a atenção para a importância do controle – Stewardship para controle dos biocidas

Conclusão



- Obrigada!!

marciajahu@live.com