

ARTIGO ORIGINAL

Efeito in vitro do gluconato de chlorhexidine e polyvinylpyrrolidone iodine em *Staphylococcus aureus*: assegurando o processo do preparo de pele

In vitro effect of chlorhexidine gluconate and polyvinylpyrrolidone iodine on Staphylococcus aureus: ensuring the skin preparation process

Efecto in vitro del gluconato de clorhexidina y el polivinilpirrolidona yodada sobre Staphylococcus aureus: asegurando el proceso de preparación de la piel

Bruna Toillier,¹ Gabriela Baierle,¹ Lia Gonçalves Possuelo,^{1,2} Jane Dagmar Pollo Renner,^{1,2} Luciana de Souza Nunes,³ Marcelo Carneiro,^{1,2,4}

¹Centro de Pesquisa e Treinamento em Biotecnologia (TECNOUNISC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

²Professor do Departamento de Biologia e Farmácia e do Programa de Pós Graduação em Promoção da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

³Professor da Universidade Federal do Pampa, RS, Brasil.

⁴Chefe da Comissão de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, Hospital Santa Cruz, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Recebido em: 15/09/2019

Aceito em: 02/10/2019

Disponível online: 10/11/2019

Autor correspondente:

Marcelo Carneiro

Rua Gaspar Silveira Martins, 2210

Centro, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

marceloc@unisc.br

RESUMO

Os antissépticos são uma estratégia para a prevenção de infecções cirúrgicas e relacionadas a dispositivos invasivos. A segurança deste processo contra bactérias resistentes a antimicrobianos e antissépticos é essencial para os *bundles* de prevenção. Este estudo *in vitro* analisou a ação do *chlorhexidine gluconate* (0.5% e 2%) e do *polyvinylpyrrolidone iodine* em cepas sensíveis e resistentes de *Staphylococcus aureus*. Os melhores resultados foram com *chlorhexidine gluconate* 2%.

Palavras Chave: Gluconato de chlorhexidine; polyvinylpyrrolidone iodine; antisséptico; bactéria; *Staphylococcus aureus*.

bacteria is essential for prevention bundles. This *in vitro* study analyzed the effect of *chlorhexidine gluconate* (0.5% and 2%) and *polyvinylpyrrolidone iodine* on sensitive and resistant strains of *Staphylococcus aureus* and showed better results with the use of 2% *chlorhexidine gluconate*.

Descriptors: Chlorhexidine gluconate; polyvinylpyrrolidone iodine; antiseptic; bacteria; *Staphylococcus aureus*.

RESUMEN

Los antisépticos son una estrategia para prevenir infecciones quirúrgicas e invasivas relacionadas con dispositivos. La seguridad de este proceso contra las bacterias antimicrobianas y resistentes a los antisépticos es esencial para los paquetes de prevención. Este estudio *in vitro* analizó la acción del gluconato de clorhexidina (0.5% y 2%) y el polivinilpirrolidona yodada en cepas sensibles y resistentes de *Staphylococcus aureus* y demostró mejores resultados con el uso de gluconato

SUMMARY

Antiseptics constitute a strategy for the prevention of surgical and invasive device-related infections. The safety of this process against antimicrobial- and antiseptic-resistant

de clorhexidina al 2%.

Palabras Clave: Gluconato de chlorhexidine; polyvinylpyrrolidone iodine; antiséptico; bacterias; Staphylococcus aureus.

INTRODUÇÃO

Staphylococcus aureus faz parte da microbiota cutânea e é um patógeno preocupante na prática clínica e cirúrgica, especialmente, por apresentar resistência a antimicrobianos. *S. aureus* resistentes à metilicina foram responsáveis por 58% das infecções relacionadas a serviços de saúde (IRAS) no Brasil em 2016.¹ Tais infecções acarretam grande impacto financeiro e morbimortalidade quando associada a implantes cirúrgicos, bacteremias, em infecções na pele e tecidos moles e em unidades de queimados.^{2,3} Todos os esforços para diminuir a carga bacteriana é de extrema importância para a prevenção de IRAS, no entanto, a garantia da eficiência de todo o processo de prevenção é baseado na testagem de sensibilidade aos agentes antissépticos utilizados para o preparo da pele e para descolonização profilática. Relatos prévios referem que de 86-92% da microbiota da pele pode diminuir com o uso de gluconato de chlorhexidine (CHG).⁴

O polyvinylpyrrolidone iodine (PI) tem rápida atividade bactericida quando o ânion Iodo é liberado, no entanto, é inativado na presença de matéria orgânica o que não acontece com o CHG que também possui atividade antimicrobiana residual. Ambos antissépticos melhoram suas atividades nas formulações alcoólicas, agilizando o rápido início de ação após sua secagem na pele.⁵ Estudo que comparou os produtos utilizados em antisepsia, analisando a redução das taxas de infecção, demonstrou resultados superiores da CHG alcóolica (RR 0.70; IC95% 0.52–0.92) com resultados positivos relacionados ao início de ação rápido, dano bacteriano, perfil de segurança favorável devido a atividade residual, amplo espectro microbiano e baixa interação com fluidos corporais.⁶ As baixas concentrações são bacteriostáticas e, em concentrações mais elevadas, possui atividade bactericida prolongada, induzindo citólise.⁷

Este estudo avaliou a capacidade inibitória mínima (MIC), capacidade bactericida mínima (MBC) para CHG 0.5 e 2% e do PI para *S. aureus* sensível e resistente a alguns antibióticos.

MÉTODOS

Realizou-se os testes de MIC, MBC para *S. aureus*. As cepas utilizadas no estudo foram denominados como a seguir: (A) *S. aureus* ATCC 43300 *mecA* positivo e *SCCmec* tipo II positivo; (B) *S. aureus* ATCC BAA-1708, *mecA* positivo, *SCCmec* tipo II positivo, *mupA* positivo, controle de resistência de alto nível à mupirocina; (C) *S. aureus* subsp. *aureus* ATCC 700698 *mecA* positivo, *SCCmec* tipo II positivo e suscetibilidade heterogênea à vancomicina e (D) *S. aureus* ATCC 29213, *mecA* negativo, cepa produtora de β -lactamase fraca, oxacilina

sensível, controle de qualidade para determinação de MIC.^{8,9} O preparo dos antimicrobianos e antissépticos, CHG (0.5% e 2%) e PI (10%) (Rioquímica*), foram de acordo com o documento M7A6. Os inóculos de *S. aureus* Cepa A, B, C e D, MIC e MBC foram realizados conforme descrito pelo M100.⁸

RESULTADOS

Os resultados de MIC e MBC das cepas de *S. aureus* estão descritos na tabela 1. A média de MIC para PI foi de 3584 μ g/mL, para CHG 0.5% foi 0.7 μ g/mL e para CHG 2%, foi 0.03 μ g/mL. Para CHG 2% não se observou alteração nos resultados da MIC independente do perfil fenotípico de resistência das cepas, sendo mais efetivo do que CHG 0.5%. A MBC obteve melhor resultado nas cepas B e C com CHG 2%. Os resultados de MIC e MBC para PI não apresentaram resultados satisfatórios quando comparado com CHG, independente da concentração, para as cepas A, B e C.

DISCUSSÃO

Em relação ao tipo de antisséptico analisado, observou-se que o CHG, independente da concentração, apresentou resultados de MIC e MBC superiores. O CHG 0.5 e 2% não diferiram na capacidade bactericida para *S. aureus* sensível à oxacilina (*mecA* negativo). Em relação as cepas com algum tipo de resistência a CHG 2% alcançou superioridade com maior segurança em inibir o crescimento, demonstrando que o aumento da concentração oferece uma atividade bactericida maior. É importante salientar que cepas de *S. aureus* resistentes à mupirocina e heteroresistentes à vancomicina também tiveram crescimento inibidos e com maior segurança na presença de soluções com CHG 2%.

Esta evidência é importante, pois o uso de antissépticos para o preparo da pele pré e pós procedimentos invasivos (inserção e manutenção de cateteres e incisão cirúrgica), banhos, higienização das mãos e descolonização são de relevante necessidade para a prática de prevenção das IRAS, principalmente, em pacientes colonizados/infectados por *S. aureus* resistentes à oxacilina.

A redução de sensibilidade ou tolerância à CHG, tipicamente definida com MIC CHG ≥ 4 μ g/mL, é relacionada a presença do gene *qacA/B*.¹⁰ Neste estudo nenhuma amostra apresentou fenótipo compatível com esta resistência.

Por outro lado, salientamos a preocupação com o abuso e uso não criterioso de CHG. Tais atitudes podem impor uma pressão seletiva e acelerar a emergência da resistência ou tolerância. Portanto, a vigilância é mandatória para que tais estratégias de prevenção continuem tendo sucesso e a história catastrófica da resistência aos antimicrobianos não se repita com os antissépticos.

Tabela 1. Resultados de MIC e MBC (μ g/mL) para as cepas de *S. aureus*.

Cepas	PEN			OXA			CLI			VAN			PI		CHG 0.5%		CHG 2%	
	MIC	MBC	CLSI	MIC	MBC	CLSI	MIC	MBC	CLSI	MIC	MBC	CLSI	MIC	MBC	MIC	PI	MIC	PI
A	8	8	R	8	16	R	>16	R	R	0.5	0.5	S	4096	4096	0.12	0.12	<0.03	0.12
B	32	32	R	8	>100	R	>16	R	R	0.5	0.5	S	4096	4096	0.5	1	<0.03	0.06
C	16	64	R	>16	*	R	>16	R	R	1	2	S	4096	4096	2	2	<0.03	0.03
D	0.06	0.06	S	0.12	0.25	S	0.06	0.25	S	0.5	0.5	S	2048	2048	<0.03	0.03	<0.03	0.03

Legenda: MIC – Concentração Inibitória Mínima; MBC – Concentração Bactericida Mínima; DP – desvio padrão; PEN – Penicilina G Sódica; OXA – Oxacilina G sódica; CLI – Cloridrato de Clindamicina; VAN – Cloridrato de Vancomicina; PI – Polyvinylpyrrolidone Iodine; CHG 0.5% - Gluconato de Chlorhexidine 0.5%; CHG 2% - Gluconato de Chlorhexidine 2%; * não foi semeado em ágar por apresentar inibição em todas as concentrações; S – sensível; R – resistente; * – não realizado o MBC por não apresentar MIC. Cepa A - *S. aureus* ATCC 43300; Cepa B - *S. aureus* ATCC BAA 1708; Cepa C - *S. aureus* subsp. *aureus* ATCC 700698;

CONCLUSÃO

Este estudo confirmou a superioridade *in vitro* da CHG. É importante salientar que cepas de *S. aureus* resistentes à mupirocina e heteroresistentes à vancomicina também tiveram crescimento inibidos e com maior segurança com soluções de CHG 2%. Os resultados sugerem que o uso de CHG 2% oferece benefícios para uma prática que garanta segurança do paciente com uma assistência baseada em fatos comprovados.

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao Parque Científico e Tecnológico da UNISC.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores receberam financiamento da Rioquímica Brasil para realizar o estudo.

REFERÊNCIAS

1. Rauber JM, Carneiro M, Arnhold GH, Zanotto MB, Wappler PR, Baggiotto B, et al. Multidrug-resistant *Staphylococcus spp* and its impact on patient outcome. *Am J Infect Control* 2016;44:261-263. doi: 10.1016/j.ajic.2016.07.015
2. Oliveira WF, Silva PMS, Silva RCS, Silva GMM, Machado G, Coelho LCBB, et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* infections on implants. *J Hosp Infect* 2018;98:111-117. doi: 10.1016/j.jhin.2017.11.008
3. Chen K, Lin S, Li P, Song Q, Luo D, Liu T, et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from patients with burns in a regional burn center, Southeastern China. *BMC Infect Dis* 2018;18:51. doi: 10.1186/s12879-018-2955-6
4. Schreiber PW, Sax H, Wolfensberger A, Clack L, Kuster SP; Swissnos. The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005-2016: Systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:1277-1295. doi: 10.1186/s12879-018-2955-610.1017/ice.2018.183
5. Quirós R; Carneiro M, Luquerna XC, Díaz MAC, Lopez P, Hawkins CMV. Recommendations for the preoperative skin preparation to prevent infections in the surgical site. *J Infect Control* 2017;6:73-90. <http://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/202/pdf>
6. Privitera GP, Costa AL, Brusaferrero S, Chirletti P, Crosasso P, Massimetti G, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine versus iodine for the prevention of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control* 2017;45:180-189. doi: 10.1016/j.ajic.2016.09.017
7. Liu Q, Zhao H, Han L, Shu W, Wu Q, Ni Y. Frequency of biocide-resistant genes and susceptibility to chlorhexidine in high-level mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MuH MRSA). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:278-83. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.03.023
8. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI standard M100. CLSI standard M07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. https://clsi.org/media/1469/m100s27_sample.pdf
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). 2012. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 2.0, 2018. <http://www.eucast.org>
10. Vale BCM, Nogueira AG, Cidral TA, Lopes MCS, de Melo MCN. Decreased susceptibility to chlorhexidine and distribution of *qacA/B* genes among coagulase-negative *Staphylococcus* clinical samples. *BMC Infect Dis* 2019;19:199. doi: 10.1186/s12879-019-3823-8