

Contaminação de produtos farmacêuticos pelo complexo *Burkholderia cepacia* e seus possíveis impactos na saúde e na indústria: Uma revisão bibliográfica

Contamination of pharmaceutical products by the *Burkholderia cepacia* complex and its possible impacts on healthcare and industry: A bibliographic review

Contaminación de productos farmacéuticos por el complejo *Burkholderia cepacia* y sus posibles impactos en la salud y la industria: Una revisión de la literatura

Recebido: 02/02/2024 | Revisado: 18/02/2024 | Aceitado: 19/02/2024 | Publicado: 23/02/2024

Víctor Bitiano Bazani

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6458-1620>
Universidade Estadual de Campinas, Brasil
E-mail: v206475@dac.unicamp.br

Ana Carolina Furian da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7198-7568>
Universidade Estadual de Campinas, Brasil
E-mail: a210740@dac.unicamp.br

Kátia de Pádua Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7190-5681>
Universidade Estadual de Campinas, Brasil
E-mail: k156101@dac.unicamp.br

Karina Cogo Müller

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9048-8702>
Universidade Estadual de Campinas, Brasil
E-mail: karinacm@unicamp.br

Resumo

O complexo *Burkholderia cepacia* (BcC) é um grupo de bactérias do gênero *Burkholderia* conhecido por causar infecções oportunistas, sendo capaz de adquirir resistência a antibióticos e antissépticos. Apesar disso, é um grupo de bactérias que se apresenta disfarçado no ambiente farmacêutico e seu potencial risco como agente contaminante ainda é desconsiderado, já que os métodos farmacopeicos brasileiros que estabelecem os limites microbiológicos para produtos farmacêuticos não os incluem. Portanto, o objetivo deste artigo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre casos de contaminação de produtos farmacêuticos (de uso comum e hospitalar) pelo BcC ao redor do mundo e discutir os possíveis impactos sanitários e econômicos a partir dos dados obtidos através de busca nas bases de dados PubMed, BVS, Scielo e Scopus. Dessa forma, conclui-se que para a circulação desses medicamentos é necessário a atualização dos métodos farmacopeicos (principalmente para análises de água e produto acabado) incluindo o complexo BcC.

Palavras-chave: B. cepacia; Medicamentos; Cosméticos; Contaminação; Vigilância sanitária de produtos.

Abstract

The *Burkholderia cepacia complex* (BcC) is a group of bacteria of the genus *Burkholderia* known to cause opportunistic infections, being able to acquire resistance to antibiotics and antiseptics. Despite this, it is a group of bacteria that is disguised in the pharmaceutical environment and its potential risk as a contaminating agent is still disregarded, since the Brazilian pharmacopeial methods that establish the microbiological limits for pharmaceutical products do not include them. Therefore, the objective of this article was to carry out a bibliographic review on cases of contamination of pharmaceutical products (of common and hospital use) by the BcC around the world and discuss the possible health and economic impacts based on data obtained through searches in PubMed, VHL, Scielo and Scopus databases. Thus, it is suggested that for the circulation of these drugs it is necessary to update pharmacopeial methods (mainly for analysis of water and finished product) including the BcC complex.

Keywords: B. cepacia; Medicines; Cosmetics; Contamination; Health surveillance of products.

Resumen

El complejo *Burkholderia cepacia* (BcC) es un grupo de bacterias del género *Burkholderia* conocidas por provocar infecciones oportunistas, siendo capaces de adquirir resistencia a antibióticos y antisépticos. Pese a ello, se trata de un grupo de bacterias que aparece disfrazado en el ambiente farmacéutico y aún se ignora su potencial riesgo como agente contaminante, ya que los métodos de la farmacopea brasileña que establecen los límites microbiológicos para productos farmacéuticos no las incluyen. Por lo tanto, el objetivo de este artículo fue realizar una revisión bibliográfica sobre casos

de contaminação de produtos farmacêuticos (de uso comum e hospitalario) por BcC em todo o mundo e discutir os possíveis impactos sanitários e econômicos a partir de dados obtidos a través de buscas em bases de dados PubMed, VHS, Scielo y Scopus. Por lo tanto, se concluye que para la circulación de estos medicamentos es necesario actualizar los métodos farmacopeicos (principalmente para análisis de agua y productos terminados), incluido el complejo BcC. **Palabras clave:** B. cepacia; Medicamentos; Productos cosméticos; Contaminación; Vigilancia sanitaria de los productos.

1. Introdução

Em 2021, foram registrados, segundo a Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC), mais de 7.300 produtos novos ou inovadores, sendo o segundo maior país a lançar artigos desta categoria (ABIHPEC, 2022). Além disso, o Brasil esteve na sexta posição no ranking de consumo de medicamentos (Ribeiro, 2019) com rendimento trimestral crescente todos os anos (Mendes, 2019) tendo uma projeção de crescimento de faturamento em relação ao ano anterior de 11,8% até dezembro de 2022 e mais 9,8% em 2023 (SINDUSFARMA, 2022). Esse crescimento resultou em um mercado muito competitivo tentando conquistar mais consumidores, e para isso, as indústrias visam criar produtos cada vez mais inovadores prezando na qualidade e na segurança do consumidor. A garantia da qualidade de cosméticos e medicamentos se dá em muitos aspectos, dentre eles, ao controle de qualidade microbiológico. Produtos produzidos sem um controle de qualidade adequado estão sujeitos a contaminações por diversos tipos de microrganismos, colocando em risco a saúde da população consumidora, além de gerar prejuízo ao fabricante.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) assume o papel de agência reguladora no país, fiscalizando e estabelecendo o padrão de qualidade dos produtos cosméticos, no intuito de preservar a saúde da população. Contudo, alguns tipos de microrganismos podem acabar sendo negligenciados por falta de metodologias suficientemente baratas, acuradas ou que não requerem pessoal extensivamente qualificado.

O gênero *Burkholderia* é constituído por bactérias Gram-negativas encontradas no solo, água e plantas (Coenye et al., 2001). Podem colonizar transitoriamente o trato respiratório, sendo um patógeno oportunista (Abdallah et al., 2018). Por serem formadoras de biofilme, uma matriz de conteúdo extracelular bacteriano que polimeriza sobre agregados destes microrganismos aderidos à um substrato, formando uma espécie de camada protetora que pode resistir a sanitizantes, desinfetantes e moléculas antimicrobianas (Srinivasan et al., 2021), o BcC se torna um importante contaminante na indústria farmacêutica, podendo colonizar equipamentos, tubulações e matéria prima quando há umidade suficiente (Torbeck et al., 2011). Esse gênero não resiste muito tempo em superfícies secas, mas se proliferam na água, sendo potável ou deionizada (Torbeck et al., 2011).

Pseudomonas cepacia foi descrita pela primeira vez por W.H. Burkholder em 1950, como o fitopatógeno responsável por causar uma doença bacteriana caracterizada pela podridão mole da cebola (Burkholder, 1950). Através do princípio da hibridização DNA-DNA e o sequenciamento de genes de rRNA, a classificação e nomenclatura do gênero *Pseudomonas* foi revisada na década de 70 e em 1992, *Pseudomonas cepacia*, junto de seis outras espécies do gênero, foram transferidas para o novo gênero *Burkholderia*, para homenagear o estudo de W. H. Burkholder (Yabuuchi et al., 1992). *Burkholderia cepacia* foi designada como a espécie-tipo para este novo gênero (Yabuuchi et al., 1992), mas em 2001, Coenye et al. mostraram que os isolados originalmente classificados como esta única espécie, eram compostos de pelo menos cinco espécies geneticamente distintas designadas como genomovares. Em seguida, o coletivo dos genomovares foi então denominado complexo *B. cepacia* (BcC) (Coenye et al., 2001). Os genomovares são fenotipicamente indistintos com baixo nível de hibridização DNA-DNA (30-50%) e alto nível de homologia de 16S rDNA (98-100%) (Coenye & Vandamme 2003).

Em hospitais, o complexo *B. cepacia* foi identificado como patógeno de infecções nosocomiais (Abbott et al., 2015; Horsley et al., 2011; Wiener-Well et al., 2014; De Smet et al., 2013). Entre essas contaminações as principais fontes são de medicamentos intravenosos contaminados, dispositivos médicos e desinfetantes para a pele (Abdelfattah et al., 2018; Nannini et

al., 2015; Ángeles-Garay et al., 2012; Jacobson et al., 2006; Ko et al., 2015; Wiener-Well et al., 2014; De Smet et al., 2013, Leong, et al., 2018). O gênero *Burkholderia* tem sido reportado mundialmente como contaminante na água de uso farmacêutico e hospitalar, em medicamentos e cosméticos. Como exemplo, um surto de infecção por *B. cepacia* ocorreu devido ao sistema de purificação de água que estava contaminado em um hospital de cuidado sul-coreano (Lee, et al., 2013). Ainda, aqui no Brasil, em 2014, sete lotes de um enxaguante bucal foram recolhidos devido a contaminação por bactérias desse gênero em Minas Gerais (O tempo, 2014).

Também foi relatado resistência de *B. cepacia* frente a várias classes de antibióticos, como a polimixina, devido a um lipopolissacarídeo modificado, e as fluoroquinolonas devido à uma modificação na DNA girase (Rhodes & Schweizer, 2016), além de resistir e contaminar alguns antissépticos como octenidina (Becker et al., 2018) e clorexidina (Lee et al., 2013) e sanitizantes, como o cloreto de benzalcônio (Ahn et al., 2016). O tratamento com antibióticos β -lactâmicos de primeira geração se mostram igualmente ineficazes devido a uma β -lactamase classe A modificada. A alteração nas substituições dos resíduos de aminoácidos dessa enzima resulta na resistência intrínseca à ceftazidima e ao ácido clavulânico (Rhodes & Schweizer, 2016).

A ANVISA publicou as RDCs nº 658 de 2022, nº 48 de 2013 e nº 481 de 1999, que junto da Farmacopeia brasileira descrevem sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos e cosméticos, além de estabelecer um limite máximo no número de microrganismos ativos que cada insumo pode conter e de quais contaminantes o produto deve ser totalmente isento. Mesmo assim, o estudo de contaminação pelas espécies do BcC em cosméticos no Brasil é muito recente. A Farmacopeia brasileira não inclui os testes para identificação dessas espécies de BcC e as Resoluções da Diretoria Colegiada já mencionadas não trazem uma quantidade máxima para esse grupo (ANVISA, 2019).

Diferente do cenário brasileiro, em 2019 passou a constar na Farmacopeia Americana (USP – United State Pharmacopeia) testes para determinar ausência de espécies do complexo BcC, especialmente nas categorias de produtos para uso por inalação ou preparações aquosas de uso oral, mucosa oral, cutânea ou nasal (USP, 2019). Em outras normas é incluído testes de eficácia conservante frente a *Burkholderia cepacia*, como na Sociedade Americana de Testes e Materiais (ASTM - American Society for Testing and Materials) e o Conselho de Produtos de Cuidados Pessoais (CTFA - Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association), indicado para produtos cosméticos miscíveis em água (ASTM, 2019; CTFA, 2007).

Acredita-se que, muitas empresas farmacêuticas brasileiras ainda não estão atendendo os guias destes órgãos internacionais para a quantificação de bactérias do BcC. Sendo assim, para desenvolver produtos com qualidade e segurança, a pesquisa por contaminantes microbiológicos se torna de extrema importância. Dessa forma, o objetivo deste artigo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre casos de contaminação de produtos farmacêuticos (de uso comum e hospitalar) pelo BcC ao redor do mundo e discutir os possíveis impactos sanitários e econômicos a partir dos dados obtidos através de busca nas bases de dados PubMed, BVS, Scielo e Scopus.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, cuja finalidade deste tipo de revisão é descrever de maneira ampla um assunto em específico. De acordo com Botelho et al. (2011) trata-se da descrição do “estado da arte” de um assunto específico do ponto de vista teórico e contextual (Botelho et al., 2011).

Essa revisão foi realizada a partir de uma busca nas bases de dados PubMed, BVS, Scielo e Scopus e os descritores procurados foram “*Burkholderia cepacia* AND cosmetics”, “*Burkholderia cepacia* AND pharmaceutical”, “*Burkholderia cepacia* AND contamination”, “*Burkholderia complex* AND pharmaceutical”, “*Burkholderia complex* AND cosmetics”, “*Burkholderia complex* AND contamination”. Os artigos encontrados foram avaliados pelo título e em seguida pelo resumo, textos duplicados entre os bancos de dados não foram excluídos da contagem. Foram excluídos os artigos que não tinham como fonte de

contaminação origem fabril.

3. Resultados e Discussão

Os resultados encontrados foram submetidos a um filtro de tempo de cinco anos para mostrar o aumento do número de artigos publicados para cada termo nesse período (Tabela 1).

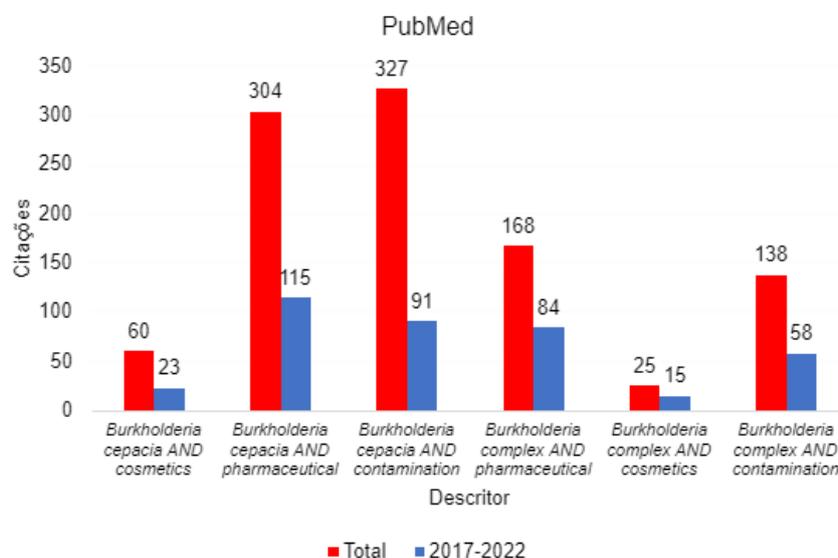
Tabela 1 - Busca por termos nas bases de dados e número de publicações encontradas por termo.

Descritor	Bases de Dados							
	PubMed		SciELO		Scopus		BVS	
	Total	2017-2022	Total	2017-2022	Total	2017-2022	Total	2017- 022
<i>Burkholderia cepacia</i> AND cosmetics	60	23	0	0	43	17	21	10
<i>Burkholderia cepacia</i> AND pharmaceutical	304	115	1	0	112	41	75	25
<i>Burkholderia cepacia</i> AND contamination	327	91	14	7	460	126	237	64
<i>Burkholderia complex</i> AND pharmaceutical	168	84	1	0	0	0	38	20
<i>Burkholderia complex</i> AND cosmetics	25	15	0	0	0	0	7	7
<i>Burkholderia complex</i> AND contamination	138	58	4	2	1	0	85	35

Fonte: Autores.

Considerando-se que o gênero *Burkholderia* foi identificado em 1992 (Yabuuchi et al., 1992) e o complexo *B. cepacia* foi descrito em 2001 (Coenye et al., 2001), pode-se observar um aumento no número de publicações a respeito da contaminação e correlação do BcC com produtos farmacêuticos ao longo do tempo. Os dados apresentados na tabela 1, mostram um total de 2.121 artigos em todas as bases de dados pesquisadas, com 740 destes sendo publicados nos últimos cinco anos, ou seja, 34,9% das publicações foram efetuadas a partir de 2017. A seguir, apresenta-se o Gráfico 1 com resultados de busca quantitativos, no PubMed, por descritor.

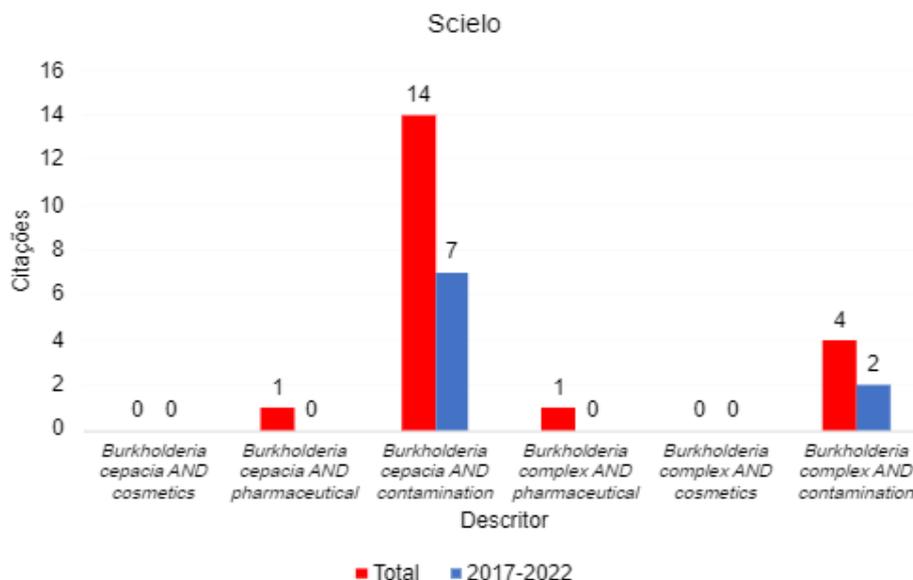
Gráfico 1 - Distribuição dos resultados de busca por descritor e quantidade de artigos publicados nos últimos cinco anos.



Fonte: PubMed.

Como pode ser observado no Gráfico 1, a maioria das publicações envolvem os descritores “*Burkholderia cepacia*” e “contamination”, principalmente considerando produtos farmacêuticos, já que o descritor “pharmaceutical” obteve mais resultados do que o descritor “cosmetics”. No Gráfico 2 são apresentados os resultados de busca na Scielo.

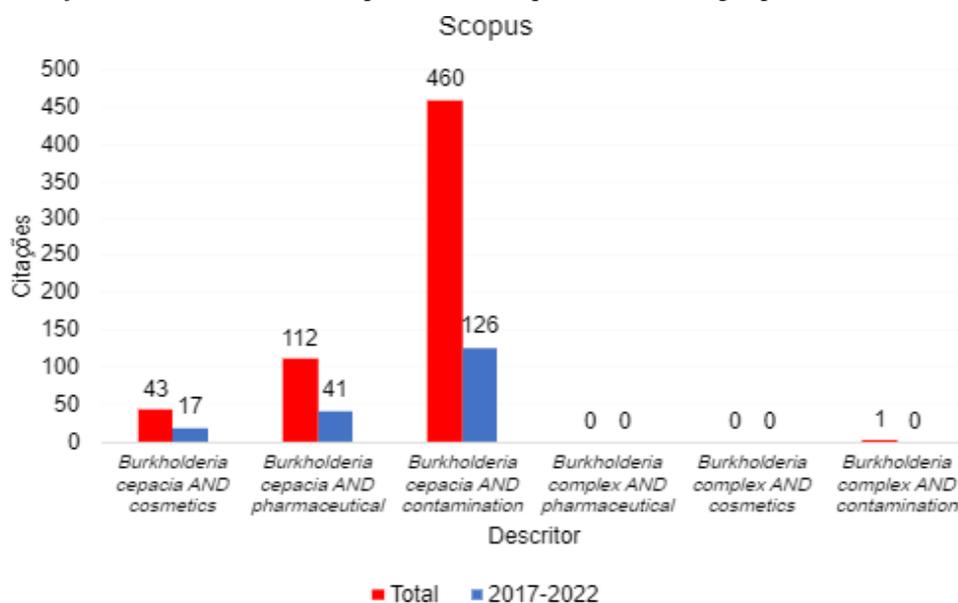
Gráfico 2 - Distribuição dos resultados de busca por descritor e quantidade de artigos publicados nos últimos cinco anos.



Fonte: Scielo.

No Gráfico 2 pode ser observado que a Scielo assim como a PubMed, também apresenta a maioria das suas publicações sobre o tema envolvendo os descritores “*Burkholderia cepacia*” e “contamination”, e com menos publicações depositadas em sua base de dados para esse tema quando comparada com as demais bases, e não houveram publicações relacionadas aos descritores “cosmetics”. No Gráfico 3 é observada a busca pelos descritores na base de dados Scopus.

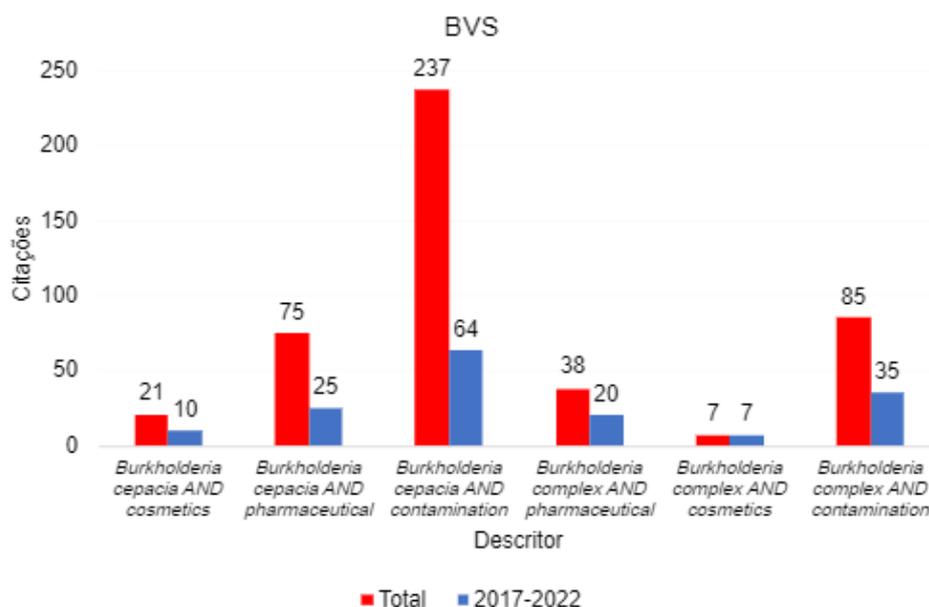
Gráfico 3 - Distribuição dos resultados de busca por descritor e quantidade de artigos publicados nos últimos cinco anos.



Fonte: Scopus.

No caso do Gráfico 3 os descritores “*Burkholderia cepacia*” e “contamination” foram os que contemplaram a maioria das publicações, apresentando também resultados de busca com o descritor “cosmetics” assim como a PubMed e BVS, essa última apresenta seus resultados de busca por descritor a seguir, no Gráfico 4.

Gráfico 4 - Distribuição dos resultados de busca por descritor e quantidade de artigos publicados nos últimos cinco anos.



Fonte: BVS.

No Gráfico 4, assim como apresentado nos gráficos anteriores, os descritores “*Burkholderia cepacia*” e “contamination” foram os que mais apresentaram resultados na busca por artigos envolvendo as contaminações pelo BcC, facilitando a pesquisa e a recuperação de artigos com esse tema. É notável o aumento no número de publicações entre o ano de 2017 e 2022. A PubMed foi a base de dados que mais apresentou resultados para a busca, seguida pela Scopus.

Para a seleção dos dados analisados, buscou-se apenas artigos em que houve associação da contaminação por BcC no produto farmacêutico, excluindo-se infecções ou contaminações não relacionadas ao produto em si, como infecções hospitalares causadas por equipamentos médicos não devidamente esterilizados. Os resultados encontrados a respeito da contaminação por BcC em produtos farmacêuticos foram selecionados e mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 - Relatos de casos sobre contaminação de produtos farmacêuticos por BcC.

Publicação	Autor	País do Incidente	Contaminação	Principais achados	Espécie encontrada	Desfecho da Contaminação
2012	Martin et al, 2012	Alemanha	Enxaguante bucal contendo hexidina	12 infecções em 3 UTI's foram registradas. 6 pacientes foram diagnosticados com pneumonia associada ao ventilador. A fonte de contaminação foi um enxaguante bucal sem álcool contendo hexidina.	Não informado	O lote foi recolhido pelo fornecedor. Os pacientes foram tratados, mas o sucesso da terapia não foi discutido. Após o recolhimento, não foram mais observadas contaminações deste tipo
2014	Lalitha et al, 2014	Índia	Colírio de anestésico local	Endoftalmite associada a um colírio anestésico foi relatada em pacientes no pós-operatório de cirurgia de catarata. O estudo conclui que a atenção a desinfecção dos equipamentos pode ajudar a conter os surtos	<i>B. cepacia</i>	O lote identificado foi descartado. Todos os pacientes sobreviveram, foram tratados com cefotaxima e piperacillina/tazobactam. 9 pacientes ficaram com visão subnormal (6/60), três tinham percepção de luz e um tinha a acuidade visual de 1/60.
2015	Dolan et al, 2011	Estados Unidos	Spray nasal contendo cloridrato de oximetazolina 0,05%	5 casos de infecção por BcC em um hospital terciário. A causa da contaminação do spray nasal não foi estabelecida, mas os sprays utilizados pelos pacientes continham bactérias do complexo <i>B. cepacia</i> geneticamente semelhantes ao spray nasal utilizado como controle.	<i>B. contaminans</i>	O produto foi recolhido pelo fabricante. Os pacientes foram tratados, mas o sucesso da terapia não foi discutido.
2015	Singhal et al, 2015	Índia	Frasco de cloridrato de granisetrona	13 pacientes em quimioterapia antitumoral foram infectados devido a um frasco de antiemético de uma nova marca introduzida no hospital.	<i>B. cepacia</i>	O produto foi recolhido pelo fornecedor. Todos os pacientes foram tratados e sobreviveram.
2017	Marquez et al, 2017	Estados Unidos	Docusato líquido	Em uma ala de UTI, 24 pacientes foram infectados com <i>B. cepacia</i> sendo que em 21 as amostras coletadas eram geneticamente indistinguíveis.	Não informado	O lote de docusato que foi concluído como fonte da contaminação foi recolhido pelo fornecedor. Todos os pacientes foram tratados e sobreviveram.
2018	Song et al, 2018	Coréia do Sul	Solução de Clorexidina 0,5%	Espécies do BcC foram encontradas em 24 culturas de 21 pacientes neonatos que foram submetidos a coleta de sangue. O antisséptico era utilizado em neonatos no local coleta.	<i>B. cepacia</i>	Não foram reportados mais casos após a retirada do antisséptico. Não foram divulgados dados sobre o tratamento dos pacientes.
2018	Wong et al, 2018	Estados Unidos	Solução de Clorexidina Glutamato 2%	Gatos submetidos a tratamento de abscesso desenvolveram celulite devido a infecção por <i>B. cenocepacia</i> após uso do antisséptico para a coleta de sangue.	<i>B. cenocepacia</i>	Os animais não tiveram nenhuma complicação grave. O risco de zoonose foi destacado.
2018	Glowicz et al, 2018	Estados Unidos	Docusato de sódio	108 casos de infecção por <i>B. cepacia</i> foram estudados em 12 estados diferentes. Espécies idênticas em Estados diferentes e não-limítrofes foram verificadas, comprovando a falha no processo de monitoramento ambiental de água para uso farmacêutico.	<i>B. cepacia</i>	Não foram divulgados dados sobre o tratamento dos pacientes.
2018	Becker et al, 2018	Alemanha	Enxaguante bucal contendo octanidina	Um estudo comprovou a ligação de 3 casos de infecção por <i>B. cepacia</i> com um enxaguante bucal. Os três pacientes passaram por cirurgia cardíaca e estavam em observação após a infecção.	<i>B. cepacia</i>	O produto foi recolhido pelo fornecedor. Dos três pacientes, dois faleceram 10 dias após a detecção.

Publicação	Autor	País do Incidente	Contaminação	Principais achados	Espécie encontrada	Desfecho da Contaminação
2019	Zou et al, 2020	China	Gel anestésico de uso único	Após dois pacientes apresentarem infecção por <i>B. cepacia</i> , um estudo foi realizado para encontrar a fonte da contaminação. No total, 9 pacientes apresentaram infecção por <i>B. cepacia</i> no trato urinário após o início do estudo com bacteremia em dois destes.	<i>B. cepacia</i>	O produto foi recolhido pelo fornecedor. Não foram divulgados dados sobre o tratamento dos pacientes.
2020	Wong et al, 2020	China	Solução aquosa de Clorexidina 0,05% v/v	Um hospital relatou 4 casos de infecção por <i>B. cepacia</i> no trato urinário de pacientes de um hospital terciário. Após o estudo, foi comprovado que a envasadora utilizada pelo fabricante estava contaminada.	<i>B. cepacia</i>	O produto foi recolhido pelo fornecedor. Os pacientes foram tratados e sobreviveram.
2021	De Volder et al, 2021	Argentina	Água para uso farmacêutico	135 culturas em diversos pontos de diferentes empresas farmacêuticas foram coletadas em um período de 25 anos, sendo 34% amostras de água. Foram encontradas contaminações por BcC apenas nas amostras de água.	<i>B. contaminans</i> ; <i>B. cepacia</i> ; <i>B. cenocepacia</i> ; <i>B. vietnamiensis</i> ; <i>B. arboris</i> <i>B. aenigmatica</i>	Não foram divulgados dados sobre o recolhimento dos produtos pelo fabricante.
2021	Du et al, 2021	China	Gel anestésico de uso único	71 casos de infecção por <i>B. cepacia</i> , foram ligadas a um mesmo lote de gel anestésico utilizado em cistoscopia.	<i>B. cepacia</i>	Foi ordenado o recolhimento do produto pelo fabricante, mas o hospital não foi notificado. Todos os pacientes sobreviveram.
2022	Seelman et al, 2022	Estados Unidos	Espuma de limpeza sem enxague	60 infecções foram identificadas em seis Estados no período de 2017-2018	<i>B. cenocepacia</i> <i>B. vietnamiensis</i>	O produto foi recolhido pelo fabricante após notificação do órgão regulatório.

Fonte: Autores.

Grande parte dos estudos reportam contaminação de BcC em pacientes hospitalizados, sendo a origem de contaminação provinda de produtos farmacêuticos contaminados (Lalitha et al., 2014; Ko et al., 2015; Martin et al., 2012; Singhal et al., 2015; Marquez et al., 2017; Song et al., 2018; Becker et al., 2018; Zou et al., 2020; Du et al., 2021; Seelman et al., 2022), os produtos que apareceram com maior frequência foram as soluções de clorexidina e docusato. Outros estudos reportaram diretamente a contaminação de produtos farmacêuticos no processo de fabricação (Glowicz et al., 2018; Wong et al., 2020; De Volder et al., 2020).

No geral, as contaminações encontradas foram majoritariamente em produtos farmacêuticos com alta concentração de água, como géis e soluções aquosas. A possível falha encontrada nesses estudos foi no monitoramento de qualidade da água dos reservatórios e tubulações das indústrias que não abrangeu a metodologia de identificação para BcC. Os artigos supracitados foram descritos após os hospitais reportarem infecções por espécies do gênero *Burkholderia* pela utilização de diversos produtos farmacêuticos e a maioria dos estudos discutidos teve como desfecho o recolhimento do produto, o que pode levar a perda de confiança no fabricante, danos financeiros e impactos na saúde do paciente.

B. cepacia é comumente associado a pneumonias em pacientes com fibrose cística, devido ao estado de imunocomprometimento que essa patologia causa, podendo levar ao óbito (Martinucci et al., 2016). Contudo, diversas infecções por bactérias do gênero *Burkholderia* já foram relatadas, como infecções urinárias e bacteremias (Kuzumoto et al., 2011), o que levou a um aumento no número de publicações sobre este tipo de contaminação microbiana. Como exemplo, um surto de endoftalmite aguda devido a produtos contaminados na via de fabricação no pós-operatório de 13 pacientes submetidos a cirurgia de catarata com inserção de lente intraocular, sendo associado a um lote de colírio utilizado para a anestesia infectado por BcC, foi reportado em junho de 2014. O estudo concluiu que a testagem de equipamentos assépticos deve ser realizada com rigor, a fim de evitar complicações e agravamento do quadro de saúde desses pacientes em tratamento (Lalitha et al., 2014).

Nos Estados Unidos, foram coletadas amostras de 108 pacientes em 12 estados diferentes (Glowicz et al., 2018). O resultado foi que todas as infecções foram associadas a dois genótipos de *B. cepacia*, sendo que infecções ocorridas no Texas e em Illinois foram causadas por cepas geneticamente indistinguíveis e isoladas de um mesmo fornecedor (Glowicz et al., 2018). Na Argentina, 135 culturas foram feitas em diversas empresas farmacêuticas, sendo 46 amostras de água para produção de medicamentos (De Volder et al., 2020). Apenas nessas amostras foram encontradas evidências de contaminação por *B. cepacia* e outras espécies do complexo, o que destaca a importância do controle e do monitoramento do sistema de água dentro da planta fabril (De Volder et al., 2020). Em adição, foi ordenado o *recall* após relatos de contaminação de uma espuma de limpeza sem enxágue utilizadas para a higienização de pacientes nas unidades hospitalares de seis estados diferentes nos Estados Unidos. Tiveram relatos de infecções dos tratores respiratório e urinário, em feridas, no sangue, líquido peritoneal e genitálias de 60 pacientes (Seelman et al., 2022).

As contaminações causadas por BcC podem ser de origem hospitalar ou podem ser advindas do próprio fabricante, como foi reportado em uma UTI cardiotorácica na Alemanha, em que um lote de enxaguante bucal à base de octanidina foi o responsável por um surto de bacteremias por *B. cepacia*. Neste caso, o fabricante foi notificado e o produto foi retirado, o que levou ao fim do surto (Becker et al., 2018). Já em uma investigação realizada por um hospital chinês, quatro casos de infecção por *B. cepacia* foram ligados à uma solução de clorexidina 0,05% v/v e foi descoberto que a envasadora do fornecedor estava contaminada com biofilme da bactéria (Wong et al., 2020).

Apesar da espécie *B. cepacia* ser conhecida há mais de 30 anos, a preocupação a respeito dos produtos contaminados com bactérias do BcC é relativamente recente (Tavares et al., 2020). Os casos de *recall* de produtos farmacêuticos levantados pelo FDA mostram que 34% dos recolhimentos de produtos não-estéreis entre os anos de 2004 e 2011 foi por contaminação por *B. cepacia* (Sutton & Jimenez, 2012). Esse estudo foi atualizado em 2019 e mostrou que durante o período entre 2012 e 2019 houve uma média de 30 recolhimentos por ano com 47,8% dos recolhimentos de matéria-prima não estéril (Jimenez, 2019).

A letalidade desse grupo, assim como a sua resistência a antibióticos e sanitizantes (Rhodes & Schweizer, 2016) pode levar a potenciais crises sanitárias afetando a saúde da população e a indústria farmacêutica como um todo. Devido aos *recalls* de produtos farmacêuticos contaminados com bactérias do BcC, o Food and Drug Administration (FDA) levantou um alerta para o risco à saúde associado à infecção por esses microrganismos. Nele, são destacadas a preocupação da contaminação de água para uso farmacêutico e a dificuldade de se identificar essas espécies, sendo relatado que mesmo um lote contaminado com *B. cepacia* pode apresentar um falso negativo a depender da amostra coletada. (FDA, 2021).

Apesar da Farmacopeia Americana já descrever a metodologia recomendada para a detecção de *B. cepacia* em amostras de medicamentos e cosméticos (USP, 2019), a ANVISA não tem uma regulamentação específica para esse complexo bacteriano, sendo considerada dentro dos testes de contagem de organismos mesófilos totais nos manuais de boas práticas de fabricação de medicamentos e cosméticos da agência (ANVISA, 2019). O limite bacteriano em um produto cosmético no Brasil está descrito na RDC 481/99 sendo 5×10^3 UFC/g ou mL e de 5×10^2 UFC/g ou mL para produtos de grau de risco 1 e 2, respectivamente, devendo ser livres de *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* e outros coliformes e clostrídeos sulfito redutores para fórmulas secas, como talcos e pós (ANVISA, 1999). Já os limites microbianos para insumos farmacêuticos não-estéreis, assim como os organismos patogênicos não permitidos, variam de acordo com a forma farmacêutica, o processo de extração, a origem e via de administração de cada produto. Apesar disso, as bactérias do BcC não são mencionadas como um organismo patogênico, o que pode se mostrar como preocupante visto os casos de inserção dessas cepas em ambiente hospitalar.

Ao comparar a Farmacopeia Brasileira com a Farmacopeia Europeia, vê-se que a ausência de metodologias de detecção e textos a respeito da regulação dos produtos frente ao complexo *B. cepacia* é igualmente ausente (EMA, 2013). Pode-se concluir que a pesquisa do complexo *B. cepacia* como um contaminante da indústria farmacêutica é uma tendência e uma necessidade no ramo de assuntos regulatórios, e que os surtos causados pela inserção dessas bactérias no ambiente hospitalar, devido a falhas no processo produtivos, podem ter relevantes impactos à saúde nos próximos anos.

4. Conclusão

O complexo *Burkholderia cepacia* é um importante contaminante de água de uso farmacêutico. Os *recalls* de produtos contaminados com espécies deste complexo podem levar a perda do cliente, do lote, do equipamento ou ainda levar a prejuízos na saúde do paciente ou da comunidade. Um controle de qualidade microbiológico buscando por essas espécies deve ser implementado nas indústrias farmacêuticas e cosméticas, bem como em hospitais, a fim de reduzir os casos de contaminação. A inclusão do controle de qualidade dessas espécies nos compêndios e legislação brasileiros seria importante para prevenir a contaminação por essas espécies bacterianas.

Como sugestão para trabalhos futuros, seria importante o desenvolvimento de metodologias baratas e acuradas de testes para identificação do BcC, capazes de serem realizadas nas indústrias farmacêuticas e cosméticas e também nos hospitais, assim como, incluídas futuramente nos compêndios e legislações brasileiros.

Referências

- Abbott I. J. & Anton Y. P. (2015). Stenotrophomonas, Achromobacter, and nonmelioid Burkholderia species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 36(01). Thieme Medical Publishers. 10.1055/s-0034-1396929
- Abdallah M., Abdallah H. A., & Memish, Z. A. (2018). Burkholderia cepacia complex outbreaks among non-cystic fibrosis patients in the intensive care units: a review of adult and pediatric literature. *Infez Med*, 26(4), 299-307.
- Abdelfattah R., Al-Jumaah S., Al-Qatani A., Al-Thawadi S., Barron I., & Al-Mofada S. (2018). Outbreak of Burkholderia cepacia bacteraemia in a tertiary care centre due to contaminated ultrasound probe gel. *Journal of Hospital Infection*, 98(3), 289-294.
- ABIHPEC. (2022). Panorama global de consumo de produtos de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos marcamos o primeiro dia da Semana ABIHPEC de Mercado 2022. Associação Brasileira das Indústrias de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC). <https://abihpec.org.br/comunicado/panorama-global-de-consumo-de-produtos-de-higiene-pessoal-perfumaria-e-cosmeticos-marcamos-o-primeiro-dia-da-semana-abihpec-de-mercado-2022/>

- Ahn Y., Kim J. M., Kweon O., Kim S. J., Jones R. C., Woodling K., da Costa G. G., LiPuma J. J., Hussong D., Marasa B. S., & Cerniglia C. E. (2016). Intrinsic resistance of Burkholderia cepacia complex to benzalkonium chloride. *MBio*, 7(6), e01716-16.
- Ángeles-Garay U., Zacate-Palacios Y., López-Herrera J. R., Hernández-Sánchez E. A., Silva-Sánchez J., de Jesús Ascencio-Montiel I. (2012). Infecciones urinarias nosocomiales Contaminación de gel con Burkholderia cepacia. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 50(6), 615-622.
- ANVISA. (2019). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 301, De 21 de agosto de 2019. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Portal ANVISA. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-301-de-21-de-agosto-de-2019-211914064>
- ANVISA. (2013). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 48, De 25 de outubro de 2013. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Portal ANVISA. https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0048_25_10_2013.html
- ANVISA. (1999). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 481, De 23 de setembro de 1999. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Portal ANVISA. https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/130/o/RDC_481_de_1999.pdf
- ANVISA. (2022). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 658, De 30 de março de 2022. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Portal ANVISA. http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6415119/RDC_658_2022_.pdf/aff5cdd7-4ad1-40e8-8751-87df566e6424.
- ASTM. (2019). Standard Test Method for Preservatives in Water-Containing Cosmetics. American Society for Testing and Materials (ASTM). E640-06.
- Becker S. L., Berger F. K., Feldner S. K., Karlova I., Haber M., Mellmann A., Hans-Joachim S., & Gärtner B. (2018). Outbreak of Burkholderia cepacia complex infections associated with contaminated octenidine mouthwash solution, Germany, August to September 2018. *Eurosurveillance*, 23(42), 1800540.
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. A., & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, 5(11), 121-136.
- Burkholder, W. H. (1950). Sour skin, a bacterial rot of onion bulbs. *Phytopathology*, v. 40, p. 115-17
- Coenye T. & Vandamme P. (2003). Diversity and significance of Burkholderia species occupying diverse ecological niches. *Environmental microbiology*, 5(9), 719-729.
- Coenye T., Vandamme P., Govan J. R., & LiPuma J. J. (2001). Taxonomy and identification of the Burkholderia cepacia complex. *Journal of clinical microbiology*, 39(10), 3427-3436.
- CTFA. (2007). Quality Assurance Guidelines. The Personal Care Products Council, Washington, DC. Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association (CTFA).
- De Smet B., Veng C., Kruly L., Kham C., Van Griensven J., Peeters C., Ieng S., Phe T., Vlieghe E., & Jacobs J. (2013). Outbreak of Burkholderia cepacia bloodstream infections traced to the use of Ringer lactate solution as multiple-dose vial for catheter flushing, Phnom Penh, Cambodia. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(9), 832-837.
- De Volder A. L., Teves S., Isasmendi A., Pinheiro J. L., Ibarra L., Breglia N., Herrera T., Vazquez M., Hernandez C., & Degrossi J. (2021). Distribution of Burkholderia cepacia complex species isolated from industrial processes and contaminated products in Argentina. *International Microbiology*, 24(2), 157-167.
- Dolan S., Dowell E., LiPuma J., Valdez S., Chan K., James J. (2011). An Outbreak of Burkholderia cepacia Complex Associated with Intrinsically Contaminated Nasal Spray. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 32(8), 804-810.
- Du M., Song L., Wang Y., Suo J., Bai Y., Xing Y., Xie L., Liu B., Li L., Luo Y., & Yunxi L. (2021). Investigation and control of an outbreak of urinary tract infections caused by Burkholderia cepacia-contaminated anesthetic gel. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 10(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00855-x>
- EMA. (2013). EMA publishes 2013 annual reports. European Medicines Agency (EMA).
- FDA. (2021). FDA advises drug manufacturers that Burkholderia cepacia complex poses a contamination risk in non-sterile, water-based drug products. U.S. Food and Drug Administration. FDA. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-drug-manufacturers-burkholderia-cepacia-complex-poses-contamination-risk-non-sterile>
- Glowicz J., Crist M., Gould C., Moulton-Meissner H., Noble-Wang J., de Man T. J., Perry K. A., Miller Z., Yang W. C., Langille S., Ross J., Garcia B., Kim J., Epton E., Black S., Pacilli M., LiPuma J. J., & Fagan R. (2018). A multistate investigation of health care-associated Burkholderia cepacia complex infections related to liquid docusate sodium contamination, January-October 2016. *American journal of infection control*, 46(6), 649-655. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.11.018>
- Horsley A., Perry C., Martin K., Webb K., Turton J., Kenna D., & Jones A. (2011). Burkholderia latens infection in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 10(4), 291-292. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.01.001>
- Jacobson M., Wray R., Kovach D., Henry D., Speert D., & Matlow A. (2006). Sustained endemicity of Burkholderia cepacia complex in a pediatric institution, associated with contaminated ultrasound gel. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 27(4), 362-366. <https://doi.org/10.1086/503343>
- Jimenez L. (2019). Analysis of FDA Enforcement Reports (2012-2019) to Determine the Microbial Diversity in Contaminated Non-Sterile and Sterile Drugs. *American Pharmaceutical Review*.
- Ko S., An H. S., Bang J. H., & Park S. W. (2015). An outbreak of Burkholderia cepacia complex pseudobacteremia associated with intrinsically contaminated commercial 0.5% chlorhexidine solution. *American Journal of Infection Control*, 43(3), 266-268. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.11.010>
- Kuzumoto K., Kubota N., Ishii K., Yumoto K., Ogiso Y., Nakamura T., Katsuyama T., Oana K., & Kawakami Y. (2011). Successful cessation of transmitting healthcare-associated infections due to Burkholderia cepacia complex in a neonatal intensive care unit in a Japanese children's hospital. *European Journal of Medical Research*, 16(12), 537-542. [10.1186/2047-783x-16-12-537](https://doi.org/10.1186/2047-783x-16-12-537)
- Lalitha P., Das M., Purva P. S., Karpagam R., Geetha M., Priya J. L., & Babu K. N. (2014). Postoperative endophthalmitis due to Burkholderia cepacia complex from contaminated anaesthetic eye drops. *British Journal of Ophthalmology*, 98(11), 1498-1502.

- Lee S., Han S. W., Kim G., Lee J. C., & Kwon K. T. (2013). An outbreak of Burkholderia cenocepacia associated with contaminated chlorhexidine solutions prepared in the hospital. *American Journal of Infection Control*, 41(9), e93-e96.
- Leong L. E., Lagana D., Carter G. P., Wang Q., Smith K., Stinear T. P., Shaw D., Sintchenko V., Wesselingh S. L., Bastian I., & Rogers G. B. (2018). Burkholderia lata infections from intrinsically contaminated chlorhexidine mouthwash, Australia, 2016. *Emerging infectious diseases*, 24(11), 2109. 10.3201/eid2411.171929
- Marquez L., Jones K. N., Whaley E. M., Koy T. H., Revell P. A., Taylor R. S., Bernhardt M. B., Wagner J. L., Dunn J. J., LiPuma J. J., & Campbell J. R. (2017). An outbreak of Burkholderia cepacia complex infections associated with contaminated liquid docusate. *infection control & hospital epidemiology*, 38(5), 567-573. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.11>
- Martin M., Winterfeld I., Kramme E., Ewert I., Sedemund-Adib B., & Mattner F. (2012). Outbreak of Burkholderia cepacia complex caused by contaminated alcohol-free mouthwash. *Der Anaesthetist*, 61(1), 25-29.
- Martinucci M., Roschetto E., Lula V. D., Votsi A., Catania M. R., & De Gregorio E. (2016). Accurate identification of members of the Burkholderia cepacia complex in cystic fibrosis sputum. *Letters in Applied Microbiology*, 62(3), 221-229. 10.1111/lam.12537
- Mendes J. (2019). Mercado de cosméticos cresce, apesar da crise. *Correio Brasiliense - Economia*. https://www.correiobrasiliense.com.br/app/noticia/economia/2019/06/06/intermas_economia.760579/mercado-de-cosmeticos-cresce-apesar-da-crise.shtml
- Nannini E. C., Ponessa A., Muratori R., Marchiaro P., Ballerini V., Flynn L., & Limansky A. S. (2015). Polyclonal outbreak of bacteremia caused by Burkholderia cepacia complex and the presumptive role of ultrasound gel. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 19, 543-545. 10.1016/j.bjid.2015.06.009
- O Tempo, Jornal. (2014). Fora das Prateleiras - Anvisa suspende uso de sete lotes de antisséptico bucal. Portal O Tempo, 2014. <https://www.otempo.com.br/brasil/anvisa-suspende-uso-de-sete-lotes-de-antisseptico-bucal-1.935778>
- Rhodes K. A. & Schweizer H. P. (2016). Antibiotic resistance in Burkholderia species. *Drug Resistance Updates*, 28, 82-90. 10.1016/j.drup.2016.07.003
- Ribeiro W. (2019). Brasil é o 6º Mercado Farmacêutico do Mundo. ICTQ - Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade, São Paulo, p. 1. <https://ictq.com.br/industria-farmacautica/1060-brasil-e-o-6-mercado-farmacautico-do-mundo>
- Seelman S. L., Bazaco M. C., Wellman A., Hardy C., Fatica M. K., Huang M. C. J., Brown A. M., Garner K., Yang W. C., Norris C., Moulton-Meissner H., Paoline J., Kinsey C. B., Kim J. J., Kim M., Terashita D., Mehr J., Crosby A. J., Viazis S., & Crist M. B. (2022). Burkholderia cepacia complex outbreak linked to a no-rinse cleansing foam product, United States—2017–2018. *Epidemiology & Infection*, 150, e154.
- SINDUSFARMA. (2022). Mercado farmacêutico deve crescer 12% este ano e 10% em 2023; empresas estão otimistas com emprego e crescimento da economia. Sindicato da Indústria Farmacêutica (SINDUSFARMA). <https://sindusfarma.org.br/noticias/indice/exibir/17943-mercado-farmacautico-deve-cresce-r-12-este-ano-e-10-em-2023-empresas-estao-otimistas-com-emprego-e-crescimento-da-economia>
- Singhal T., Shah S., & Naik R. (2015). Outbreak of Burkholderia cepacia complex bacteremia in a chemotherapy day care unit due to intrinsic contamination of an antiemetic drug. *Indian journal of medical microbiology*, 33(1), 117-119.
- Song J. E., Kwak Y. G., Um T. H., Cho C. R., Kim S., Park I. S., Hwang J. H., Kim N., & Oh G. B. (2018). Outbreak of Burkholderia cepacia pseudobacteraemia caused by intrinsically contaminated commercial 0.5% chlorhexidine solution in neonatal intensive care units. *Journal of Hospital Infection*, 98(3), 295-299. 10.1016/j.jhin.2017.09.012
- Srinivasan R., Santhakumari S., Poonguzhali P., Geetha M., Dyavaiah M., & Xiangmin L. (2021). Bacterial biofilm inhibition: A focused review on recent therapeutic strategies for combating the biofilm mediated infections. *Frontiers in Microbiology*, 12, 676458.
- Sutton S. & Jimenez L. (2012). A Review of Reported Recalls Involving Microbiological Control 2004-2011 with Emphasis on FDA Considerations of "Objectable Organisms". *American Pharmaceutical Review*, 15(1), 42.
- Tavares M., Kozak M., Balola A., Coutinho C. P., Godinho C. P., Hassan A. A., Cooper V. S., & Sá-Correia I. (2020). Adaptation and survival of Burkholderia cepacia and B. contaminans during long-term incubation in saline solutions containing benzalkonium chloride. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8,630. doi: 10.3389/fbioe.2020.00630
- Torbeck L., Raccasi D., Guilfoyle D. E., Friedman R. L., & Hussong D. (2011). Burkholderia cepacia: this decision is overdue. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 65(5), 535-543. doi:10.5731/pdajpst.2011.00793
- USP (2019). Microbiological Examination of Non-Sterile Products Tests for Burkholderia Cepacia Complex. United States Pharmacopeia. USP. In: PHARMACOPEIA, U. S. United States Pharmacopeia. Cap. 60.
- Wiener-Well Y., Segonds C., Mazuz B., Kopuit P., & Assous M. V. (2014). Successful outbreak investigation of Burkholderia cepacia complex bacteremia in intensive care patients. *American journal of infection control*, 42(5), 580-581. 10.1016/j.ajic.2013.12.015
- Wong J. K., Chambers L. C., Elsmo E. J., Jenkins T. L., Howerth E. W., Sánchez S., & Sakamoto K. (2018). Cellulitis caused by the Burkholderia cepacia complex associated with contaminated chlorhexidine 2% scrub in five domestic cats. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 30(5), 763-769. <https://doi.org/10.1177/1040638718782>
- Wong S. C., Wong S. C., Chen J. H., Poon R. W., Hung D. L., Chiu K. H., Simon Y. C. S., Wing S. L., Tak M. C., Desmond Y. H. Y., Vivien W. M. C., Kwok-Yung Y., & Cheng V. C. (2020). Polyclonal Burkholderia cepacia complex outbreak in peritoneal dialysis patients caused by contaminated aqueous chlorhexidine. *Emerging infectious diseases*, 26(9), 1987-1997.
- Yabuuchi E., Kosako Y., Oyaizu H., Yano I., Hotta H., Hashimoto Y., Ezaki T., & Arakawa M. (1992). Proposal of Burkholderia gen. nov. and transfer of seven species of the genus Pseudomonas homology group II to the new genus, with the type species Burkholderia cepacia (Palleroni and Holmes 1981) comb. nov. *Microbiology and immunology*, 36(12), 1251-1275.
- Zou Q., Li N., Liu J., Li X., Wang Z., Ai X., Tao F., Qu M., Cai M., & Hu Y. (2020). Investigation of an outbreak of Burkholderia cepacia infection caused by drug contamination in a tertiary hospital in China. *American Journal of Infection Control*, 48(2), 199-203. 10.1016/j.ajic.2019.06.011