

Resistência a compostos quaternário de amônio em patógenos humanos e animais nas últimas décadas: uma revisão sistemática

Lucas Valadão Braga¹, William Gustavo Lima², Magna Cristina de Paiva^{1*}

¹Laboratório de Diagnóstico Laboratorial e Microbiologia Clínica, Campus Centro Oeste Dona Lindu, Universidade Federal de São João del Rei, Rua Sebastião Gonçalves Coelho, N.º 400, Bairro Chanadour, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

²Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

*Autor correspondente correio eletrônico: magnacpaiva@ufsj.edu.br. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9375-7261>

Recebido: 8 de setembro de 2021

Revisado: 15 de fevereiro de 2022

Aceto: 21 de fevereiro de 2022

RESUMO

Introdução: compostos quaternários de amônio (QACs) estão disponíveis desde 1908 e são amplamente utilizados como sanitizantes em ambientes diversos. No entanto, a utilização de concentrações subinibitórias de QACs tem sido relacionada com desenvolvimento da resistência microbiana. **Material e métodos:** nesse estudo, a partir de um levantamento teórico em bases de dados da literatura biomédica seguindo as orientações da *Cochrane handbook*, foi realizada uma análise do panorama atual de resistência aos QACs em bactérias de interesse médico e veterinário. Após a seleção dentro dos 1996 artigos encontrados na busca literária, 7 estudos que avaliaram o perfil de susceptibilidade ao cloreto de benzalcônio em bactérias patogênicas foram incluídos. **Resultados:** a análise dos estudos revelou que dentre os potenciais patógenos humanos e animais, a resistência aos QACs é mais investigada em bactérias Gram-negativas tais como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. Nessas espécies, em alguns isolados foi detectada resistência concomitante aos QACs e antimicrobianos de relevância clínica. Um único estudo mostrou resistência em bactérias Gram-positivas, revelando que o *Enterococcus faecium* apresenta alto potencial de se tornar resistente aos QACs. Dentre os mecanismos de resistência aos QACs, destaca-se a presença do gene *qacE* o qual foi reportado em três dos estudos incluídos. **Conclusão:** apesar da relevância da resistência aos QACs entre bactérias patogênicas, poucos estudos têm sido conduzidos para monitorar

esse evento. Assim, a negligência na vigilância epidemiológica de resistência a esses sanitizantes certamente impactará sua eficácia em um futuro próximo.

Palavras chave: Compostos quaternário de amônio, sanitizante, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, QacE.

SUMMARY

Resistance to quaternary ammonium compounds in human and animal pathogens in recent decades: A systematic review

Introduction: Quaternary ammonium compounds (QACs) have been available since 1908 and are widely used as sanitizers in diverse environments. However, the use of subinhibitory concentrations of QACs has been related to the development of microbial resistance. **Material and methods:** In this study, based on a theoretical survey in biomedical literature databases following the guidelines of the *Cochrane handbook*, an analysis of the current situation of resistance to QACs in bacteria of medical and veterinary interest was carried out. After selection within the 1996 articles found in the literature search, 7 studies that evaluated the profile of susceptibility to benzalkonium chloride in pathogenic bacteria were included. **Results:** The analysis of the studies revealed that among potential human and animal pathogens, resistance to QACs is most investigated in Gram-negative bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. In these species, in some isolates, concomitant resistance to QACs and clinically relevant antimicrobials was detected. A single study showed resistance in Gram-positive bacteria, revealing that *Enterococcus faecium* has a high potential to become resistant to QACs. Among the mechanisms of resistance to QACs, the presence of the *qacE* gene stands out, which was reported in three of the included studies. **Conclusion:** Despite the relevance of resistance to QACs among pathogenic bacteria, few studies have been conducted to monitor this event. Thus, negligence in the epidemiological surveillance of resistance to these sanitizers will certainly impact their effectiveness in the near future.

Key-words: Quaternary ammonium compounds, sanitizer, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, QacE.

RESUMEN

Resistencia a compuestos de amonio cuaternario en patógenos humanos y animales en las últimas décadas: una revisión sistemática

Introducción: los compuestos de amonio cuaternario (QAC) están disponibles desde 1908 y se utilizan ampliamente como desinfectantes en diversos entornos. Sin embargo, el uso de concentraciones subinhibitorias de QAC se ha relacionado con el desarrollo de resistencia microbiana. **Material y métodos:** en este estudio, a partir de un relevamiento teórico en bases de datos de literatura biomédica siguiendo los lineamientos del *Manual Cochrane*, se realizó un análisis de la situación actual de la resistencia a los QAC en bacterias de interés médico y veterinario. Se encontraron 1996 artículos en la búsqueda bibliográfica y en esta revisión se incluyeron 7 estudios que evaluaron el perfil de susceptibilidad al cloruro de benzalconio en bacterias patógenas. **Resultados:** se observó que entre los posibles patógenos humanos y animales, la resistencia a los QAC se investiga más en bacterias Gram negativas como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. En estas especies, en algunos aislados, se detectó resistencia concomitante a los QAC y a los antimicrobianos clínicamente relevantes. Un solo estudio mostró resistencia en bacterias Gram-positivas, revelando que *Enterococcus faecium* tiene un alto potencial para volverse resistente a los QAC. Entre los mecanismos de resistencia a los QAC, se destaca la presencia del gen *qacE*, reportado aquí en tres estudios incluidos. **Conclusión:** a pesar de la relevancia de la resistencia a los QAC entre las bacterias patógenas, se han realizado pocos estudios para monitorear este evento. Por lo tanto, la negligencia en la vigilancia epidemiológica de la resistencia a estos desinfectantes ciertamente afectará su efectividad en el futuro.

Palabras clave: Compuestos de amonio cuaternario, desinfectante, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, QacE.

INTRODUÇÃO

A síntese dos compostos quaternários de amônio (QACs) iniciou em meados de 1890, com a primeira publicação contendo informações sobre atividade antimicrobiana dos QACs datando de 1916 [1]. Contudo somente na década de 1930 é que seu potencial de utilização como sanitizante foi validado [2]. QACs são antimicrobianos de amplo espectro, cuja ação é atribuída à ruptura da membrana celular dos microrganismos. O nitrogênio das moléculas dos QACs é carregado positivamente e atua sobre a mem-

brana citoplasmática de bactérias, fungos (filamentosos e leveduriformes) e vírus envelopados; as quais são carregadas negativamente [3]. Assim, a entrada dos QACs nas células microbianas ocorre por absorção e posteriormente ocorre a reação com as proteínas e os lipídeos presentes, resultando em desorganização da membrana, extravasamento do material intracelular, desnaturação das proteínas e lise da parede celular por enzimas autolíticas. Deve ser ressaltado que a ação destes compostos é mais notória em bactérias Gram-positivas, devido à maior presença de fosfolipídeos e peptidoglicanos na membrana citoplasmática, além de apresentarem parede celular mais espessa, que possibilita a entrada de compostos com alto peso molecular como QACs [4, 5].

Os compostos de amônio quaternário são agentes tensoativos catiônicos. Apresentam estrutura química geral com uma porção catiônica, em que o nitrogênio está ligado covalentemente a quatro grupos alquila ou arila, tornando-o com uma carga final positiva, além de uma porção da molécula aniônica, com carga negativa e formada por cloro ou bromo (figura 1) [6]. O grupo radical alquila posiciona-se entre as moléculas de carbono 8 e 18, e os QACs com maior efetividade são aqueles que possuem de 12 a 16 átomos de carbonos. Algumas variações da molécula, por exemplo, número de átomos de nitrogênio, ramificações da cadeia carbônica e presença de grupos aromáticos, podem potencializar a atividade antimicrobiana destes compostos [7].

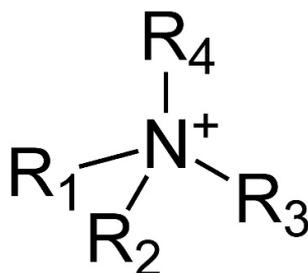


Figura 1. Estrutura geral dos compostos quaternários de amônio (QACs).

QACs são classificados como saneantes e são utilizados para limpeza e desinfecção de domicílios e/ou hospitais. Saneante pode ser definido como qualquer composto, preparação ou substância que tem como funções básicas higienização e desinfecção de vários ambientes tais como domiciliar, públicos e coletivos [8]. Dessa forma alguns QACs como cloreto de benzalcônio, cloreto de cetilpiridínio e brometo de cetiltrimetilamônio, alquilbenzildimetilamônio, dialquildimetilamônio e alquiltrimetilamônio são amplamente utilizados como surfactantes e biocidas em formulações de produtos de limpeza, de higiene pessoal, produtos médicos e formulações de pesticidas [9]. De acordo com Santa Bárbara e colaboradores (2012) [10], dentre os saneantes mais utilizados em ambientes hospitalares estão os QACs e o hipoclorito de sódio.

Assim como observado para a resistência bacteriana aos antimicrobianos, com a ampla utilização de QACs tem sido relatado o desenvolvimento da resistência microbiana a esses compostos. Além disso, resíduos de QACs, os quais exigem condições específicas para sua biodegradação no ambiente, podem ser encontrados em águas residuais de efluentes, cujo efeito cumulativo favorece a resistência bacteriana [11]. É conhecido que a exposição microbiana a quantidades subinibitórias ou contínuas a saneante pode promover a seleção de clones resistentes a estes compostos [12].

O mecanismo de resistência microbiana aos QACs inclui vários processos, tais como perda da osmorregulação da membrana, inibição de enzimas respiratórias, dissipação da força motriz de prótons e estresse oxidativo. Ocasionalmente diversos mecanismos desenvolvem-se concomitantemente durante a adaptação dos microrganismos aos QACs [13]. Um dos principais elementos genéticos de resistência aos QACs é o gene *qac*, o qual pode ser mediado por plasmídeos e codifica uma bomba de efluxo. O gene *qac* codifica proteínas de efluxo da família de resistência a múltiplas drogas (SMR) e são descritos os variantes C, F, G, H, J, Z e E. Em bactérias Gram-negativas, *qacE* e sua variante *qacEΔ1* são os mais frequentes, enquanto *qacA* e *qacB* que codificam proteínas da superfamília de facilitadores principais, são mais encontrados em bactérias Gram-positivas [14, 15]. Mecanismos de resistência mediada por efluxo para os QACs são particularmente preocupantes pois podem conferir co-resistência aos antimicrobianos de uso clínico uma vez que essas proteínas são conhecidamente promíscuas quanto aos seus substratos [13, 16].

Considerando a importância clínica e epidemiológica da resistência aos QACs em bactérias, esse estudo objetivou avaliar através de uma revisão sistemática da literatura a distribuição da resistência a esses agentes em patógenos humanos e animais nas últimas décadas. Além disso, objetivamos avaliar como a resistência aos QACs pode também influenciar o perfil de resistência das bactérias a antimicrobianos de uso clínico. Os resultados descritos aqui poderão contribuir para o conhecimento e implementação de estratégias que visem reduzir a disseminação da resistência aos QACs, o que pode auxiliar na manutenção da sua eficácia como sanitizante químico.

MATERIAL E MÉTODOS

Estratégia de busca

Uma revisão sistemática foi conduzida de acordo com as orientações da *Cochrane Handbook* (*Cochrane Collaboration*, 2011) [17]. As etapas de busca, seleção, extração dos dados de interesse e análise dos resultados observados nos artigos incluídos seguiram as normas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

(PRISMA). Artigos que objetivaram investigar o contexto da resistência aos QACs entre patógenos humanos e animais nas últimas décadas, foram triados a partir de 5 bases de dados biomédicas: Pubmed/Medline, Scopus, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/Lilacs) e Biblioteca Científica Eletrônica Online (SciELO). Os descritores empregados foram definidos pelo *Medical Subject Heading* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo: “Ammonium Compounds, Quaternary”, “Quaternary Ammonium Compound”, “Ammonium Compound, Quaternary”, “Compound, Quaternary Ammonium”, “Resistance”, “Pathogens”, “Pathogen”.

Os descritores foram combinados empregando o bolearador AND e OR entre eles, sendo inseridos nas abas de busca de cada base segundo as suas características e limitações. Foram estabelecidos como limites artigos em português, espanhol, francês e inglês, sem nenhuma restrição quanto à data de publicação.

Critérios de elegibilidade:

O critério de seleção geral para os estudos obtidos após a busca nas bases de dados previamente definido foi determinado pela estratégia “PVOTS”, como se segue: “**População**”: bactérias Gram-positivas e Gram-negativas patogênicas para homens e/ou animais; “**Variável**”: resistência aos QACs; “*Outcome* (desfecho)”: resistência a antimicrobianos de uso clínico; “**Tempo**”: artigos publicados em qualquer ano; “*Study* (estudo)”: estudos observacionais analítico e de vigilância epidemiológica. Para a inclusão dos artigos, foram considerados todos que abordaram a recuperação de bactérias patogênicas apresentando resistência a QACs, seja por mecanismo intrínseco ou adquirido.

Critérios de exclusão

Artigos de revisão, notas, *e-mails*, editoriais, cartas, trabalhos apresentados em eventos científicos e artigos que não apresentavam material original foram excluídos. Além disso, outros artigos foram excluídos com base nos seguintes critérios: (i) isolados que não foram identificados no nível de espécie ou gênero; (ii) estudos que não informaram a origem das amostras das quais os isolados foram obtidos; (iii) trabalhos que não identificaram o país de origem dos isolados; (iv) estudos que não apresentaram o perfil de susceptibilidade microbiana a QACs. No caso de o estudo estar de acordo com os critérios de inclusão, mas o texto original não estiver disponível, o autor correspondente foi contatado por *e-mail* em até 3 vezes (com intervalo de 14 dias entre eles), sendo que o estudo foi excluído se não fosse enviado após o último contato.

Seleção dos estudos e extração de dados

Dois pesquisadores independentes (L.V.B. e M.C.P.) realizaram a busca e seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Primeiramente,

foi realizada uma leitura prévia do título, resumo e palavras chave para identificação e pré-seleção dos artigos de interesse. Posteriormente os artigos pré-selecionados foram submetidos a uma leitura completa, tendo em vista a confirmação da inclusão dos mesmos nesta revisão. Discrepâncias encontradas entre os dois pesquisadores foram resolvidas por discussão com um terceiro pesquisador (W.G.L.), chegando a um consenso quanto à inclusão e exclusão dos artigos.

Os artigos selecionados foram submetidos a uma leitura analítica integral para identificar e extrair as variáveis de interesse: referência (primeiro autor e ano de publicação), número de isolados, microrganismos isolados (espécie ou gênero), período de coleta, origem das amostras (humana ou animal), ensaio de suscetibilidade e critérios de interpretação utilizados.

Análise dos dados

Os dados foram resumidos em tabelas para organização das informações extraídas de cada artigo selecionado. Informações referentes à quantidade de microrganismos resistentes aos QACs, ocorrência do mesmo em cada país, além da porcentagem referente a microrganismos QAC-resistentes, foram calculadas de acordo com as informações disponíveis nos trabalhos incluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após as buscas nas bases de dados até a data de 17 de abril de 2021, um total de 1996 artigos foram encontrados e, após a seleção, 7 estudos foram incluídos nesta revisão. A figura 2 apresenta os detalhes dos artigos encontrados e selecionados considerando os critérios definidos no estudo. Apesar dos saneantes QACs serem amplamente utilizados em todo mundo a partir da década de 1930 [2], este estudo mostra que poucos países desenvolvem pesquisas sobre a evolução da resistência bacteriana a esses compostos.

Neste estudo foi observado que a partir de 2014, dentre os QACs pesquisados, destaca-se a pesquisa com compostos de cloreto de benzalcônio (5/7; 71,4%), seguidos de cetrimida (1/7; 14,3%) e benzetônio (1/7; 14,3%) (tabela 1). De fato, vários autores relatam que o cloreto de benzalcônio é o composto desinfetante e antisséptico mais amplamente utilizado em hospitais. Dessa forma, esse é o QAC para o qual ocorre maior exposição microbiana, o que pode favorecer o desenvolvimento da resistência bacteriana, que deve ser monitorado para preservação da utilização dos mesmos [14, 18-28].

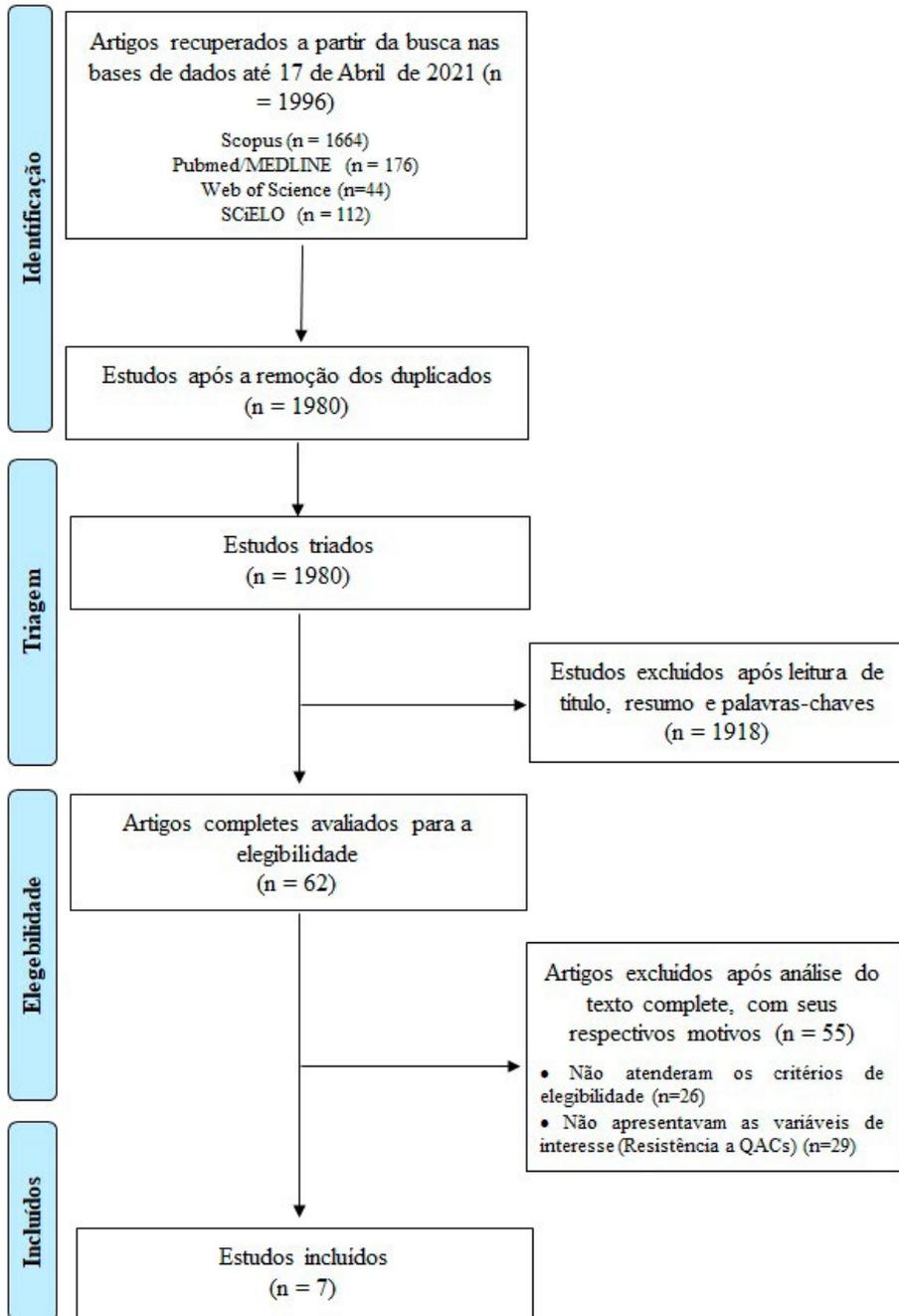


Figura 2. Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão sistemática segundo os critérios do PRISMA.

A maioria dos estudos (85%) incluíram isolados de bactérias Gram-negativas (*Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*), sendo a maioria destas espécies identificadas por métodos referenciados e indicados na literatura. Importante observar que, a associação de metodologia molecular e fenotípica foi utilizada para identificação microbiológica de *A. baumannii* [14], corroborando a complexidade de definição desta espécie que faz parte do complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* [24].

A. baumannii possui potencial para disseminação e nas últimas décadas ganhou destaque por ser agente de surtos em ambientes hospitalares e pela capacidade de adquirir e desenvolver rapidamente resistência a quase todas as classes de antimicrobianos. É predominante causa de infecções relacionadas à saúde (IRAS) e apresenta grande flexibilidade de sobrevivência ambiental por longos períodos em superfícies bióticas e abióticas [14, 15]. Deve ser ressaltado que nos artigos incluídos nesta revisão, isolados de *A. baumannii* resistentes aos QAC não foram encontrados, mesmo naqueles com fenótipos de multirresistência aos antimicrobianos [15]. De uma certa forma é um dado positivo, porém considerando que a resistência dos microrganismos aos QAC acontece por contato com concentrações subinibitórias por período de tempo relativamente alto, é imperativo o controle e gerenciamento efetivo do perfil de *A. baumannii* [11, 13-15, 25].

Por outro lado, do total de 343 isolados de *P. aeruginosa*, 217 apresentaram resistência ou susceptibilidade reduzida aos QACs, sobretudo ao cloreto de benzalcônio (aproximadamente 50%). A susceptibilidade e resistência aos QACs em *P. aeruginosa* acontece por mecanismos de efluxo, envolvendo transportadores de cinco superfamílias, o que possibilita a superexpressão simultânea de mais de um sistema de efluxo [26]. Corroborando esse dado, os quatro estudos incluídos nesta revisão que abordaram *P. aeruginosa* também descrevem a resistência aos QACs mediada por bomba de efluxo [18, 19, 26, 27].

Apenas um estudo investigou o perfil de susceptibilidade aos QACs entre Gram-positivos, mais especificamente *Enterococcus faecium*, dos quais 71,4% (35/49) foram resistentes ao cloreto de benzalcônio (tabela 1). Um dado importante relatado pelos autores [28] é que destes isolados, 33 eram classificados como *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE), um antimicrobiano de última linha para tratamento de infecções por Gram positivos multirresistentes [29]. Segundo Furtado e colaboradores (2005) [30] tem ocorrido um aumento gradual na resistência à vancomicina em isolados clínicos de *Enterococcus* spp. no Brasil. Esses autores mostraram que em um hospital universitário de São Paulo houve uma progressão da resistência à vancomicina entre *Enterococcus* spp. de 9,5% no ano 2000, para 14,7% e 15,8% nos anos de 2001 e 2002, respectivamente. A espécie *E. faecalis* é a causa da maioria das infecções enterocócicas no geral,

Tabela 1. Principais características dos artigos incluídos na revisão sistemática

Referência	Local e Origem	QAC	Espécie e total de isolados incluído	Dados dos isolados			Resistência aos QACs	
				Método de identificação	Método de avaliação da susceptibilidade	Total resistente (%)	Mecanismo	
Beier <i>et al.</i> , 2014 [26]	<ul style="list-style-type: none"> • EUA • Animal 	<ul style="list-style-type: none"> • Cloroeto de benzalcônio • Brometo de etilhexadecil-dimetilamônio • Brometo de hexadeciltrimetilamônio 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • 175 	Automação (Vitek-2)	Microdiluição em caldo	170 (97%)	-	
Babaei <i>et al.</i> , 2015 [15]	<ul style="list-style-type: none"> • Malásia • Humano 	<ul style="list-style-type: none"> • Benzalcônio • Benzetônio 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter baumannii</i> • 122 	Teste fenotípicos (AP 20NE)	Microdiluição em caldo	0 (0%)	<i>qacE</i>	
Vijaya <i>et al.</i> , 2016 [18]	<ul style="list-style-type: none"> • Arábia Saudita • Humano 	<ul style="list-style-type: none"> • Cloroeto de benzalcônio • Cerrimida 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • 11 	Automação (Vitek-2)	Microdiluição em caldo	2 (18,2%)	-	
Alocaibi <i>et al.</i> , 2017 [28]	<ul style="list-style-type: none"> • Dinamarca • Humano 	<ul style="list-style-type: none"> • Cloroeto de benzalcônio 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Enterococcus faecium</i> • 49 	Teste molecular (PCR)	Microdiluição em caldo	35 (71,4%)	-	
Abdullah and Al-Azzawi, 2018 [27]	<ul style="list-style-type: none"> • Iraque • Humano 	<ul style="list-style-type: none"> • Cerrimida 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • 69 	Métodos fenotípicos manuais	Microdiluição em caldo	35 (50,7%)	<i>qacE</i>	
Osman <i>et al.</i> , 2018 [19]	<ul style="list-style-type: none"> • Egito • Humano 	<ul style="list-style-type: none"> • Cloroeto de benzalcônio 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • 88 	Métodos fenotípicos manuais	Microdiluição em caldo	0 (0%)	-	
Ashimi <i>et al.</i> , 2019 [14]	<ul style="list-style-type: none"> • Malásia • Humano 	<ul style="list-style-type: none"> • Cloroeto de benzalcônio • Cloroeto de benzetônio 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter baumannii</i> • 100 	<ul style="list-style-type: none"> • Automação (Vitek-2) • Teste molecular (Sequenciamento <i>rpoB</i>) 	Microdiluição em caldo	0 (0%)	<i>qacE</i>	

enquanto *E. faecium* é mais frequente em infecções adquiridas em ambiente hospitalar, possivelmente associado com as condições mais graves dos pacientes [31]. Esse fato é alarmante e aponta para a necessidade de adoção de medidas de contenção e controle da disseminação desse patógeno entre ambientes de cuidados à saúde.

Deve ser ressaltado que a referência de concentração inibitória mínima (CIM) para classificação do perfil microbiano aos QACs não são encontrados em protocolos tais como *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) ou *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testin* (BRCAS). Assim, os autores dos artigos selecionados utilizaram achados da literatura, por isso faixas de CIM são tão distintas e aqui, a classificação de isolado resistente ou sensível aos QACs seguiu o critério de cada estudo incluído (tabela 1).

Dentre as referências utilizadas para tanto, pode ser citado Sidhu e colaboradores (2002) [32], que consideram resistentes bactérias Gram negativas para as quais a CIM dos QACs é $> 50 \mu\text{g/mL}$, o que foi utilizado por Beier e colaboradores (2014) [26] para classificar *P. aeruginosa* como resistente ao cloreto de benzalcônio (tabela 1). Babaei e colaboradores (2015) [15] relataram que como não há pontos de corte padrão disponíveis para antissépticos contra *A. baumannii*, foi realizado o teste de diluição com concentrações de QAC de 4% a 0,00006% e a suscetibilidade foi interpretada pela turbidez do inoculo comparado ao controle negativo, após incubação a 37 °C por 24 horas. Dessa forma verificaram que a CIM de QAC para esta espécie foi muito menor que a concentração utilizada em procedimentos de desinfecção em ambientes hospitalares. No entanto, 73% desses isolados abrigavam o gene *qacE*, alertando para a possibilidade de disseminação bem como de desenvolvimento e acúmulo de mecanismos de resistência que poderiam resultar em ineficácia dos QACs [19]. Por sua vez, A'Shimi e colaboradores (2019) [14] utilizaram uma concentração de QACs que variou de 0,024 $\mu\text{g/ml}$ a 50 $\mu\text{g/ml}$ com determinação da turbidez medida por leitura em comprimento de onda de 625nm para detecção das CIMs para *A. baumannii*. Com a ausência de padronização para pontos de corte para QACs em bactérias Gram negativas, esses autores realizaram um estudo comparativo com as metodologias referências Babaei e colaboradores (2015) [15] e Vijaya e colaboradores (2016) [18] e observaram concordância dos resultados obtidos, o que após outras pesquisas possibilitará uma padronização dos pontos de corte para QACs.

Resistência microbiana tem sido considerada um grande desafio à humanidade, devido ao seu potencial rápido de disseminação e da indisponibilidade de novos compostos antimicrobianos com ação contra patógenos multirresistentes. De particular preocupa-

ção tem sido a possibilidade de resistência cruzada desenvolvida aos QACs e antimicrobianos de escolha na terapêutica das infecções humanas e animais [19].

Nesta revisão, alguns estudos incluídos abordaram a pesquisa da possível correlação destas resistências. Osman e colaboradores (2018) [19] identificaram 20 isolados com CIM para cloreto de benzalcônio de 2,048 mg/L em isolados de *P. aeruginosa*, os quais foram considerados adaptados a esse composto. Além disso, de acordo com esses autores, o teste de susceptibilidade a antimicrobianos de relevância clínica nestes isolados utilizando o método de disco-difusão mostrou que todos eram resistentes a ceftazidima, cefepime, piperacilina, gentamicina, ampicacina e ciprofloxacina, o que pode estar relacionado com a resistência cruzada. Neste contexto, Vijaya e colaboradores (2016) [18] também relataram a resistência concomitante a cloreto de benzalcônio, ceftriaxona e aos antimicrobianos imipenem, meropenem, cefepima, ceftazidima e piperacilina/tazobactam em isolados de *P. aeruginosa*. Também Abdullah e Al-Azzawi (2018) [27] verificaram diferentes taxas de resistência aos antimicrobianos ceftazidima (81%), cefotaxima (78%), piperacilina (75%), ciprofloxacina, tobramicina (74%), gentamicina (72%), ampicacina, meropenem (70%), ofloxacina (66%) e imipenem (65%) em seus isolados de *P. aeruginosa*, para os quais alta resistência a ceftriaxona (50%) foram observados. Beier e colaboradores (2014) [26], por sua vez, mostraram uma alta predominância de resistência aos antimicrobianos em *P. aeruginosa* resistente ao cloreto de benzalcônio, com a maioria dos isolados (97,7%) resistentes a pelo menos 10 antimicrobianos. A prevalência da resistência antimicrobiana entre esses isolados foi de 93,8%; 93,5%; 50,3% e 39,8%, respectivamente, para β -lactâmicos, sulfonamidas, aminoglicosídeos e quinolonas.

De uma perspectiva *one health*, um conceito de saúde única utilizada a partir de 2008 pela Organização Mundial da Saúde, Organização Mundial da Saúde Animal e Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura, conhecer o perfil de susceptibilidade a compostos com ação antimicrobiana é de extrema importância [33]. Isso porque potenciais patógenos expostos aos QACs, por exemplo, em ambientes não clínicos tais como criação de animais e processamento de alimentos, podem alcançar seres humanos e causar infecções, o que poderá ser desafiador devido a possível correlação da resistência aos QACs e antimicrobianos de relevância clínica [34]. Dessa forma, os dados obtidos nesta revisão alertam para a necessidade de mais pesquisas para ampliar o conhecimento dos mecanismos de resistência bacteriana aos QACs bem como da resistência simultânea aos antimicrobianos disponíveis para uso clínico humano e animal, o que poderá contribuir para a preservação da utilização destes compostos.

CONCLUSÃO

Apesar de ser escasso o número de trabalhos sobre resistência bacteriana aos QACs em potenciais patógenos humanos e animais, este estudo indica que a resistência em Gram-negativos é maior, sobretudo em espécies como *P. aeruginosa*. Porém, *E. faecium* QAC-resistentes também foram encontrados o que mostra a possibilidade de desenvolvimento da resistência também em bactérias Gram positivas.

Microrganismos têm sido frequentemente expostos a amplas concentrações de sanitizantes em ambientes diversos, que exercem pressão seletiva e favorecem o desenvolvimento da resistência, possivelmente ao QAC e antimicrobianos de várias classes terapêuticas. No entanto, mais pesquisas devem ser conduzidas no sentido de estabelecer protocolos e padronizações na utilização de QACs, visando monitorar e preservar a eficácia destes compostos bem como de antimicrobianos de relevância clínica.

AGRADECIMENTOS

W.G.L. agradece a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (Capes) pela bolsa de doutorado. L.V. B. agradece a bolsa concedida ao Programa Institucional de Bolsa de Iniciação Científica (PIBIC/UFSJ) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq.

CONFORMIDADE COM OS PADRÕES ÉTICOS

Financiamento: nenhum.

Conflito de interesses: todos os autores relatam que não têm nenhum conflito de interesses.

Aprovação ética: não aplicável.

Contribuição dos autores: todos os autores contribuíram para o desenvolvimento, análise e redação deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. W.A. Jacobs, The bactericidal properties of the quaternary salts of hexamethylenetetramine, *J. Exp. Med.*, **23**, 563-568 (1916).

2. M. Tischer, G. Pradel, K. Ohlsen, U. Holzgrabe, Quaternary ammonium salts and their antimicrobial potential: targets or nonspecific interactions? *ChemMedChem*, **7**, 22-31 (2011).
3. K. Hegstad, S. Langsrud, B.T. Lunestad, A.A. Scheie, M. Sunde, S.P. Yazdankhah, Does the wide use of quaternary ammonium compounds enhance the selection and spread of antimicrobial resistance and thus threaten our health?, *Microb. Drug Resist.*, **16**, 91-104 (2010).
4. L. Bazina, A. Maravic, L. Krce, B. Soldo, R. Odzak, V.B. Popovic, I. Aviani, I. Primozic, M. Sprung, Discovery of novel quaternary ammonium compounds based on quinuclidine-3-ol as new potential antimicrobial candidates, *Eur. J. Med. Chem.*, **163**, 626-635 (2019).
5. N.V. Shtyrlin, S.V. Sapozhnikov, A.S. Galiullina, A.R. Kayumov, O.V. Bondar, E.P. Mirchink, E.B. Isakova, A.A. Firsov, K.V. Balakin, Y.G. Shtyrlin, Synthesis and antibacterial activity of quaternary ammonium 4-deoxy pyridoxine derivatives, *BioMed Res. Int.*, **2016**, 3864193 (2016).
6. E. Obłąk, A. Piecuch, J. Rewak-Soroczyńska, E. Paluch, Activity of gemini quaternary ammonium salts against microorganisms, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **103**, 625-632 (2018).
7. C.P. Gerba, Quaternary ammonium biocides: efficacy in application, *Appl. Environ. Microbiol.*, **81**, 464-469 (2015).
8. Agência Nacional de vigilância Sanitária (Anvisa), *Saneantes*, RDC 14, 2007. URL: http://bvsm.sau.gov.br/bvsm/sau/legis/anvisa/2007/rdc0014_28_02_2007.html, acessado em: março de 2021.
9. M.C. Jennings, K.P.C. Minbiole, W.M. Wuest, Quaternary ammonium compounds: an antimicrobial mainstay and platform for innovation to address bacterial resistance, *ACS Infect. Dis.*, **1**, 288-303 (2015).
10. M.C. Santa Bárbara, L.L. Miyamaru, H.M. Yano, A.A.B. Almodovar, R.F. Lima, M.T. Auricchio, A. Bugno, Qualidade de saneantes e antissépticos utilizados em hospitais da rede pública, *Rev. Inst. Adolfo Lutz. São Paulo*, **71**, 650-655 (2012).
11. S.G. Pati, W.A. Arnold, Comprehensive screening of quaternary ammonium surfactants and ionic liquids in wastewater effluents and lake sediments, *Environ. Sci. Process. Impacts*, **22**, 430-441 (2020).

12. R. Bragg, A. Jansen, M. Coetzee, W.D. Westhuizen, C. Boucher, Bacterial resistance to quaternary ammonium compounds (QAC) disinfectants, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **808**, 1-13 (2014).
13. U. Tezel, S.G. Pavlostathis, Quaternary ammonium disinfectants: microbial adaptation, degradation and ecology, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **33**, 296-304 (2015).
14. M.H.N. A'shimi, A.G. Alattraqchi, F.M. Rani, N.I. A Rahman, S. Ismail, F.H. Abdullah, N. Othman, D.W. Cleary, S.C. Clarke, C.C. Yeo, Biocide susceptibilities and biofilm-forming capacities of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Malaysia, *J. Infect. Dev. Ctries.*, **13**, 626-633 (2019).
15. M. Babaei, A. Sulong, R. Hamat, S. Nordin, V. Neela, Extremely high prevalence of antiseptic resistant Quaternary Ammonium Compound E gene among clinical isolates of multiple drug resistant *Acinetobacter baumannii* in Malaysia, *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, **14**, 11 (2015).
16. S. Grkovic, M.H. Brown, R.A. Skurray, Regulation of bacterial drug export systems, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **66**, 671-701 (2002).
17. J.P.T. Higgins, S. Green (editores), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011], The Cochrane Collaboration, 2011.
18. K.R. Vijaya, M.S. Al-Aboody, M.K. Alfonaisan, T. Sandle, *In vitro* susceptibility of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates to common biocides, *J. Int. Pesqui. Ciênc. Farm.*, **7**, 110-116 (2016).
19. M.E. Osman, H.H. El-Hendawy, S.M. Abd El-All, A.M. Hassan, D.E. Mahmoud, Correlation between resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to benzalkonium chloride and expression of efflux pump genes, *J. Appl. Pharm. Sci.*, **8**, 44-52 (2018).
20. W.J. Liu, L. Fu, M. Huang, J.P. Zhang, Y. Wu, Y.S. Zhou, J. Zeng, G.X. Wang, Frequency of antiseptic resistance genes and reduced susceptibility to biocides in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, *J. Med. Microbiol.*, **66**, 13-17 (2017).
21. N. Shah, D.C. Naseby, Efficacy of benzalkonium chloride against bioluminescent *P. aeruginosa* ATCC9027 constructs, *Biosens. Bioelectron.*, **97**, 8-15 (2017).

22. J. Wang, J. Xue, X. Dong, Q. Yu, S.N. Baker, M. Wang, H. Huang, Antimicrobial properties of benzalkonium chloride derived polymerizable deep eutectic solvent, *Int. J. Pharm.*, **575**, 119005 (2020).
23. Z.H. Helal, M.I. Khan, QacE and QacE Δ 1 genes and their correlation to antibiotics and biocides resistance *Pseudomonas aeruginosa*, *Am. J. Biomed. Sci.*, **7**, 52-62 (2015).
24. P. Scott, G. Deye, A. Srinivasan, C. Murray, K. Moran, E. Hulten, J. Fishbain, D. Craft, S. Riddell, L. Lindler, An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex infection in the US Military Health Care System associated with military operations in Iraq, *Clin. Infect. Dis.*, **44**, 1577-1584 (2007).
25. N. Wieland, J. Boss, S. Lettmann, B. Fritz, K. Schwaiger, J. Bauer, C.S. Hölzel, Susceptibility to disinfectants in antimicrobial-resistant and -susceptible isolates of *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from poultry-ESBL/AmpC-phenotype of *E. coli* is not associated with resistance to a quaternary ammonium, *J. Appl. Microbiol.*, **122**, 1508-1517 (2017).
26. R.C. Beier, S.L. Foley, M.K. Davidson, D.G. White, P.F. Mcdermott, S. Bodeis-Jones, S. Zhao, K. Andrews, T.L. Crippen, C.L. Sheffield, Characterization of antibiotic and disinfectant susceptibility profiles among *Pseudomonas aeruginosa* veterinary isolates recovered during 1994-2003, *J. Appl. Microbiol.*, **118**, 326-342 (2014).
27. R. Abdullah, S. Al-Azzawi, Study of the resistance of *P. aeruginosa* isolated from wounds and burns for some disinfectants and antiseptic from some Baghdad hospitals, *J. Pharm. Sci. Res.*, **10**, 1481-1484 (2018).
28. S.M.I. Alotaibi, A. Ayibieke, A.F. Pedersen, L. Jakobsen, M. Pinholt, H. Gumpert, A.M. Hammerum, H. Westh, H. Ingmer, Susceptibility of vancomycin-resistant and-sensitive *Enterococcus faecium* obtained from Danish hospitals to benzalkonium chloride, chlorhexidine and hydrogen peroxide biocides, *J. Clin. Microbiol.*, **66**, 1744-1751 (2017).
29. D.O. Guimarães, L.S. Momesso, M.T. Pupo, Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes, *Quím. Nova*, **33**, 667-679 (2010).

30. G.H.C. Furtado, S.T. Martins, A.P. Coutinho, G.M.M. Soares, S.B. Wey, E.A.S. Medeiros, Incidência de *Enterococcus* resistente à vancomicina em hospital universitário no Brasil, *Rev. Saúde Públ.*, **39**, 41-46 (2005).
31. H.S. Gold, Vancomycin-Resistant Enterococci: mechanisms and clinical observations, *Clin. Infect. Dis.*, **33**, 210-219 (2001).
32. M.S. Sidhu, H. Sørum, A. Holck, Resistance to quaternary ammonium compounds in food-related bacteria, *Microb. Drug Resist.*, **8**, 393-399 (2002).
33. B.R. Evans, F.A. Leighton, A history of one health, *Rev. Off. Int. Epizoot.*, **33**, 413-420 (2014).
34. D. Murphy, A. Ricci, Z. Auce, J.G. Beechinor, H. Bergendahl, R. Breathnach, J. Bureł, J.P.D. Silva, J. Hederová, EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (Ronafa), *EFSA J.*, **15**, e04666 (2017).

COMO CITAR ESTE ARTIGO

L. Valadão-Braga, W.G. Lima, M.C. de Paiva, Resistência a compostos quaternário de amônio em patógenos humanos e animais nas últimas décadas: uma revisão sistemática, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **51**(3), 1183-1199 (2022). <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n3.98188>