

Título: Contaminação de produtos farmacêuticos pelo complexo *Burkholderia cepacia* e seus possíveis impactos na saúde e na indústria.

Instituição sede: Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNICAMP

Autor: Víctor Bitiano Bazani

Coautoria: Ana Carolina Furian da Silva; Kátia de Pádua Silva

Orientadora: Prof. Dra. Karina Cogo Müller

RESUMO

Os produtos cosméticos para serem comercializados de forma segura, sem danos à saúde do consumidor, devem atender diversas condições físico-químicas e microbiológicas a fim de se enquadrar nos padrões exigidos em legislação. O complexo *Burkholderia cepacia* (BcC) é um grupo de bactérias do gênero *Burkholderia* que é conhecido por causar infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos, em especial, os pacientes com fibrose cística. Além da dificuldade de identificação das espécies desse complexo, esses microrganismos podem apresentar resistência à algumas classes de antibióticos, como quinolonas e agentes β -lactâmicos, bem como à antissépticos, como gluconato de clorexidina e cloreto de benzalcônio. Sendo assim, a contaminação dessas espécies em produtos farmacêuticos pode levar a infecções de origem hospitalar ou mesmo na comunidade, com riscos ao paciente. Apesar disso, é um grupo ainda pouco pesquisado e o debate sobre seu potencial como contaminante para a indústria farmacêutica é ainda muito recente no Brasil. Assim, os compêndios brasileiros que estabelecem os parâmetros microbiológicos máximos para os produtos cosméticos ainda não especificam testes para a determinação desse grupo de bactérias. Deste modo, acredita-se que não haja de forma rotineira a pesquisa por esse patógeno nos produtos cosméticos produzidos no Brasil. Portanto, esse projeto teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre casos de contaminação de produtos farmacêuticos pelo BcC ao redor do mundo e destacar quais são os possíveis impactos sanitários e econômicos.

Palavras-chave: *B. cepacia*; indústria; medicamentos; cosméticos; contaminação.

1. INTRODUÇÃO

A garantia da qualidade de cosméticos e medicamentos se dá em muitos aspectos, dentre eles, o 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. Em 2019, o Brasil estava na quarta posição no ranking de maiores consumidores de cosméticos do mundo (BABADOBULOS, 2018) e a sexta posição no consumo de medicamentos (RIBEIRO, 2019) com rendimento trimestral crescente todos os anos. (MENDES, 2019) Esse crescimento resultou em um mercado muito competitivo tentando conquistar mais consumidores, e para isso, as indústrias visam criar produtos cada vez mais inovadores e com qualidade superior.

O gênero *Burkholderia* é constituído por bactérias Gram-negativas encontradas no solo, água, plantas (COENYE, 2001). Podem colonizar transitoriamente o trato respiratório, sendo um patógeno oportunista (ABDALLAH, *et al.*, 2018). Por serem formadoras de biofilme, o BcC se torna um importante contaminante na indústria farmacêutica, podendo aderir facilmente aos equipamentos, tubulações e estar presente na matéria prima quando há umidade suficiente (TORBECK *et al.*, 2011). Esse gênero não resiste muito tempo em superfícies secas, mas se prolifera na água, sendo potável ou deionizada (TORBECK, *et al.*, 2011).

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* têm sido reportados mundialmente como contaminante na água de uso farmacêutico e hospitalar, em medicamentos e cosméticos. Como exemplo, em um hospital de cuidado secundário sul-coreano, onde ocorreu um surto de infecção por *B. cepacia* devido ao sistema de purificação de água que estava contaminado (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 à um lipopolissacarídeo modificado, e as fluoroquinolonas devido à uma modificação na DNA girase (RHODES e SCHWEIZER, 2016), além de resistir e contaminar alguns antissépticos como octenidina (BECKER SÖREN, *et al.*, 2018) e clorexidina (LEE, *et al.*, 2013) e sanitizantes, como o cloreto de benzalcônio (AHN, *et al.*, 2017). 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 a cefatizidima e ao ácido clavulânico (RHODES e SCHWEIZER, 2016).

A ANVISA publicou as RDCs nº 301 de 2019, nº 48 de 2013 e nº 481 de 1999, que junto da Farmacopeia brasileira dizem 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 aborda os testes para identificação desse patógeno e as Resoluções da Diretoria Colegiada já mencionadas não dizem especificamente sobre uma quantidade máxima para esse grupo. Contudo, a Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) publicou um novo capítulo (USP 60) em 2019 que descreve testes para determinar a presença de BcC. Acredita-se que, muitas empresas farmacêuticas ainda não estão atendendo a recomendação da USP 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 presente estudo pretende fazer uma revisão bibliográfica a respeito da contaminação microbiológica de produtos cosméticos e farmacêuticos por *B. cepacia*, discutindo os impactos econômicos e para a saúde da população.

1.2. O COMPLEXO *B. CEPACIA*

Pseudomonas cepacia foi descrita pela primeira vez por WH. 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 WH. Burkholder (YABUUCHI, *et al.*, 1992). *Burkholderia cepacia* foi designada como a espécie-tipo para este novo gênero (YABUUCHI, *et al.*, 1992), mas alguns anos depois Vandamme *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) (VANDAMME, *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 *et al.*, 2003; WOODS *et al.*, 2006).

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scielo e Scopus. 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 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. Depois, o número de publicações de cada resultado foi tabelado como mostrado a seguir.

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

Descritor	Bases de Dados							
	PubMed		Scielo		Scopus		Web of Science	
	Total	2016-2021	Total	2016-2021	Total	2016-2021	Total	2016-2021
<i>Burkholderia cepacia</i> AND cosmetics	50	13	0	0	424	222	269	140
<i>Burkholderia cepacia</i> AND pharmaceutical	272	97	1	1	3855	1846	1402	570
<i>Burkholderia cepacia</i> AND contamination	300	72	11	7	3250	1108	2305	784
<i>Burkholderia complex</i> AND pharmaceutical	143	70	1	0	4024	2305	1728	844
<i>Burkholderia complex</i> AND cosmetics	18	8	0	0	353	212	314	182
<i>Burkholderia complex</i> AND contamination	121	49	4	4	2478	1140	3342	1491

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados encontrados a respeito da contaminação por BcC em produtos farmacêuticos foram selecionados. A tabela 2 mostra resumidamente alguns destes relatos de caso:

Tabela 2. Relatos de caso sobre contaminação de produtos farmacêuticos por BcC

AUTOR	DATA / LOCAL DO INCIDENTE	FONTE DA CONTAMINAÇÃO	PRINCIPAIS IMPACTOS
Dolan, S. A., Dowell, E., LiPuma, J. <i>et al.</i>	ago/11 Estados Unidos	Spray nasal contendo cloridrato de oximetazolina 0,05%	5 casos de infecção por BcC em UTI pediátrica. A fonte da contaminação do spray nasal não foi estabelecida.
Kuzumoto, K., Kubota, N., Ishii, K., Yumoto, K., Ogiso, Y., Nakamura, T.	dez/11 Japão	Não estabelecido	6 casos de infecção em neonatos, sendo presentes nas amostras de sangue, muco e urina. A fonte da infecção não foi estabelecida.
Martin M, Winterfeld I, Kramme E, Ewert I, Sedemund-Adib B, Mattner F.	jan/12 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 e foi devido a falhas no processo de fabricação. O lote foi recolhido ao fornecedor.
Singhal, T., Shah, S., Naik, R.	mar/15 Índia	Frasco de cloridrato de granisetrona	13 pacientes em quimioterapia antitumoral foram contaminados devido a um frasco de antiemético de uma nova marca introduzida no hospital. O produto foi recolhido pelo fornecedor.
Marquez, L., Jones, K. N., Whaley, E. <i>et al.</i>	mai/17 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. O lote de docusato que foi

			concluído como fonte da contaminação foi recolhido pelo fornecedor
J.E. Song, Y.G. Kwak, T.H. Um, <i>et al.</i>	jun/17 Coréia do Sul	Solução de Clorexidina 0,5%	Espécies do BcC foram encontradas em 24 culturas de 21 pacientes que foram submetidos a coleta de sangue. O surto foi contido quando a solução antisséptica foi retirada.
Wong JK, Chambers LC, Elsmo EJ, Jenkins TL, Howerth EW, Sánchez S, Sakamoto K.	jun/18 Estados Unidos	Solução de Clorexidina Glutamato 2%	Gatos submetidos a tratamento de abscesso desenvolveram celulite devido a infecção por <i>B. cepacia</i> . Os animais não tiveram nenhuma complicação grave, mas o risco de zoonose foi destacado.
Glowicz, J., Crist, M., Gould, C. <i>et al.</i>	jun/18 Estados Unidos	Água para uso farmacêutico	108 casos de infecção por <i>B. cepacia</i> foram estudados em 12 estados diferentes. O estudo verificou espécies indistinguíveis em estados diferentes e não-limítrofes, comprovando a falha no processo fabril de medicamentos.
Rastogi, N., Khurana S. <i>et al.</i>	out/18 Índia	Cateter venoso e tanque de água (possivelmente)	48 casos de bacteremia por espécies do BcC foram relatados. A fonte da infecção não foi clara, já que foram encontradas espécies geneticamente distintas em um tanque de água e um cateter venoso.
Becker Sören L., Berger Fabian K., Feldner Susanne K. <i>et al.</i>	out/18 Alemanha	Enxaguante bucal contendo octanidina	Um estudo comprovou a ligação de 3 casos de infecção por <i>B. cepacia</i> com um enxaguante bucal. O produto foi recolhido pelo fornecedor.
Lalitha, P., Das, M., Purva, P. S. <i>et al.</i>	jun/19 Estados Unidos	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
Zou, Q., Li, N., Liu, J. <i>et al.</i>	jul/19 China	Gel anestésico de uso único	Não foi mostrada a quantidade de pacientes afetados pelo surto de BcC. A infecção foi, contudo, ligada a um mesmo lote de gel anestésico.
De Volder, A.L., Teves, S., Isasmendi, A. <i>et al.</i>	out/20 Argentina	Água para uso farmacêutico	135 culturas em diversos pontos de diferentes empresas farmacêuticas foram coletadas, sendo 34% amostras de água e somente nessas culturas foram encontradas espécies do BcC.
Du, M., Song, L., Wang, Y. <i>et al.</i>	jan/21 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.

Grande parte dos estudos reportam contaminação de BcC em pacientes hospitalizado, por produtos farmacêuticos contaminados (DOLAN, *et al.*, 2015; MARTIN, *et al.*, 2011; SINGHAL, *et al.*, 2015; MARQUEZ, *et al.*, 2017; SONG, *et al.*, 2017; BECKER SÖREN, *et al.*, 2018; LALITHA, *et al.*, 2019; ZOU, *et al.*, 2020; DU, *et al.*, 2021) enquanto os outros reportam diretamente a contaminação de produtos farmacêuticos no processo de fabricação (GLOWICZ, *et al.*, 2018; VOLDER, *et al.*, 2020). Ainda, algumas contaminações não tiveram origem determinada (DOLAN, *et al.*, 2015; KUZUMOTO, *et al.*, 2011; RASTOGI, *et al.*, 2018).

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, ROSCETTO, *et al.*, 2016). Contudo, diversas infecções por bactérias do gênero *Burkholderia* já foram reportadas, 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 2019. 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.*, 2019).

Nos Estados Unidos, foram coletadas amostras de 108 pacientes coletadas em 12 estados diferentes (GLOWICZ, *et al.*, 2018). O resultado foi que todas as infecções coletadas foram associadas a dois genótipos de uma mesma bactéria do BcC, sendo que infecções ocorridas no Texas e em Illinois foram causadas por cepas geneticamente indistinguíveis, sendo todas as infecções causadas por medicamentos 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 (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 (VOLDER, *et al.*, 2020).

Uma revisão publicada em maio de 2021 destaca que as infecções hospitalares ocorrem também pela falta de treinamento no manuseio e limpeza de equipamentos com reservatórios de água e nos próprios reservatórios dos hospitais (YIEK, *et al.*, 2021). O autor conta que a equipe da unidade de tratamento tem dificuldade de acessar o reservatório por meio da desmontagem do equipamento e que as diretrizes de limpeza do equipamento são, por vezes, difíceis de serem seguidas, concluindo que o uso desses equipamentos deve ser evitado (YIEK, *et al.*, 2021), ou seja, as contaminações causadas por BcC podem ser de origem hospitalar ou podem ser advindas do próprio fabricante, como 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 SÖREN, *et al.*, 2018).

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). A letalidade desse grupo, assim como a sua resistência a antibióticos e sanitizantes (RHODES e 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 60, 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 se 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 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

Bcc é um importante contaminante de água de uso farmacêutico, produtos farmacêuticos e cosméticos, podendo levar a infecções na comunidade bem como em pacientes hospitalizados. 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 de controle de qualidade dessas espécies nos compêndios e legislação brasileiros seria importante para prevenir a contaminação por essas espécies bacterianas.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, I.J., PELEG, A.Y. Stenotrophomonas, Achromobacter, and nonmelioid Burkholderia species: Antimicrobial resistance and therapeutic strategies. **Semin Respir Crit Care Med**, 2015.
- ABDALLAH, M.; ABDALLAH, H. A.; MEMISH, Z. A. Burkholderia cepacia complex outbreaks among non-cystic fibrosis patients in the intensive care units: A review of adult and pediatric literature. Burkholderia cepacia complex outbreaks among non-cystic fibrosis patients in the intensive care units: A rev. **Le Infezioni in Medicina**, Riyadh, v. 26, n. 4, p. 299-307, 2018. ISSN 4.
- ABDEFATTAH, R., AL-JUMAAH, S., AL-QAHTANI, A., AL-THAWADI, S., BARRON, I., AL-MOFADA, S. Outbreak of Burkholderia cepacia bacteraemia in a tertiary care centre due to contaminated ultrasound probe gel. **Journal of Hospital Infection**, 98(3), 289–294, 2018
- ÁNGELES-GARAY U, ZACATE-PALACIOS Y, LÓPEZ-HERRERA JR, HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ EA, SILVA-SÁNCHEZ J, ASCENCIO-MONTIEL IDE J. Infecciones urinarias nosocomiales. Contaminación de gel con Burkholderia cepacia [Hospital outbreak of urinary tract infections by lubricant gel contaminated with Burkholderia cepacia]. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc**, 2012.
- ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 301, DE 21 DE AGOSTO DE 2019. **Portal ANVISA**, 2019. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-301-de-21-de-agosto-de-2019-211914064>>. Acesso em: 10 junho 2021.
- ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 481, DE 23 DE SETEMBRO DE 1999. **Portal ANVISA**, 1999. Disponível em: <https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/130/o/RDC_481_de_1999.pdf>. Acesso em: 13 julho 2021.
- BABADOBULOS, T. Brasil perde posição no consumo de cosmético, mas setor avança. **Veja**, 2018. Disponível em: <<https://veja.abril.com.br/economia/brasil-perde-posicao-no-consumo-de-cosmetico-mas-setor-avanca/>>. Acesso em: 15 abr. 2020.
- BECKER SÖREN, L. et al. Outbreak of Burkholderia cepacia complex infections associated with contaminated octenidine mouthwash solution, Germany, August to September 2018. **Europe's journal on infectious disease surveillance, epidemiology, prevention and control**, Berlin, v. 23, n. 42, Outubro 2018.
- BECKER SÖREN, L. et al. Outbreak of Burkholderia cepacia complex infections associated with contaminated octenidine mouthwash solution, Germany, August to September 2018. **Europe's journal on infectious disease surveillance, epidemiology, prevention and control**, Berlin, v. 23, n. 42, Outubro 2018.
- BURKHOLDER, W. H. Sour skin, a bacterial rot of onion bulbs. **Phytopathology**, 1950.
- COENYE, T. et al. Taxonomy and Identification of the Burkholderia cepacia Complex. **Journal of Clinical Microbiology**, n. 1, outubro 2001. Disponível em: <<https://jcm.asm.org/content/39/10/3427#sec-2>>. Acesso em: 17 Abril 2020.
- COENYE, T., VANDAMME, P. **Environ. Microbiol.**, 5, 719-729, 2003.
- COENYE, T.; PEETERS, E.; NELIS, H. J. Evaluation of the efficacy of disinfection procedures against Burkholderia cenocepacia biofilms. **Journal of Hospital Infection**, Gante, Belgica, n. 1, p. 361-368, agosto 2008.
- DE SMET B, VENG C, KRUY L, KHAM C, VAN GRIENSVEN J, PEETERS C, IENG, S., PHE, T., VLIEGHE, E., VANDAMME, P., JACOBS, J. Outbreak of Burkholderia cepacia bloodstream infections traced to the use of Ringer lactate solution as multiple-dose vial for catheter flushing, Phnom Penh, Cambodia. **Clin Microbiol Infect**, 19(9): p. 832-7, 2013.
- DOLAN, S. A. et al. An outbreak of Burkholderia cepacia complex associated with intrinsically contaminated nasal spray. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, Denver, v. 32, n. 8, p. 804-810, Janeiro 2015.
- DU, M. et al. Investigation and control of an outbreak of urinary tract infections caused by Burkholderia cepacia-contaminated anesthetic gel. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, Pequim, v. 1, n. 10, janeiro 2021.

DU, M. et al. Investigation and control of an outbreak of urinary tract infections caused by Burkholderia cepacia-contaminated anesthetic gel. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, Pequim, v. 1, n. 10, janeiro 2021.

GLOWICZ, J. et al. "A multistate investigation of health care-associated Burkholderia. **American journal of infection control**, Janeiro 2018.

GLOWICZ, J. et al. "A multistate investigation of health care-associated Burkholderia. **American journal of infection control**, Janeiro 2018.

HORSLEY, A., PERRY, C., MARTIN, K., WEBB, K., TURTON, J., KENNA, D., JONES, A. Burkholderia latens infection in cystic fibrosis. **J Cyst Fibros**, 2011.

JACOBSON, M., WRAY, R., KOVACH, D., HENRY, D., SPEERT, D., MATLOW, A. Sustained Endemicity of Burkholderia cepacia Complex in a Pediatric Institution, Associated with Contaminated Ultrasound Gel. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, 27(04), 362–366, 2006.

KO, S., AN, H. S., BANG, J. S., PARK, S. W. An outbreak of Burkholderia cepacia complex pseudo bacteremia associated with intrinsically contaminated commercial 0.5% chlorhexidine solution. **Am. J. Infect. Control**, 43 (3), 266 –268, 2015.

KUZUMOTO, K. et al. Successful cessation of transmitting healthcare-associated infections due to Burkholderia cepacia complex in a neonatal intensive care unit in a. **European Journal of Medical Research**, Tokyo, v. 1, n. 16, p. 537, Dezembro 2011.

LALITHA, P. et al. Postoperative endophthalmitis due to Burkholderia cepacia complex from contaminated anaesthetic eye drops. **The British Journal of Ophthalmology**, Madurai, v. 1, n. 98, p. 1498-1502, Junho 2019.

LEE, S. et al. An outbreak of Burkholderia cenocepacia associated with contaminated chlorhexidine solutions prepared in the hospital. **American Journal of Infection Control**, Daegu, v. 41, n. 9, p. 93-96, Setembro 2013.

LEONG, L. E. X. et al. Burkholderia lata Infections from Intrinsically Contaminated Chlorhexidine Mouthwash, Australia, 2016. **Emerging infectious diseases**, Australia, v. 24, p. 2109, 2018. ISSN 11.

LUNDOV, M. D.; ZACHARIAE, C. Recalls of microbiologically contaminated cosmetics in EU from 2005 to May 2008. **International journal of cosmetic science**, Gentofte, Dinamarca, v. 30, p. 471-474, novembro 2008. ISSN 6.

MARQUEZ, L. et al. An Outbreak of Burkholderia cepacia Complex Infections Associated with Contaminated Liquid Docusate. **Infection control & hospital epidemiology**, Houston, v. 38, n. 5, p. 567-573, Maio 2017.

MARTIN, M. et al. Outbreak of Burkholderia cepacia complex caused by contaminated alcohol-free mouthwash. **Der Anaesthetist**, v. 61, n. 1, p. 25–29, Setembro 2011.

MENDES, J. Mercado de cosméticos cresce, apesar da crise. **Correio Brasiliense - Economia**, 2019. Disponível em: <https://www.correiobrasiliense.com.br/app/noticia/economia/2019/06/06/intermas_economia,760579/mercado-de-cosmeticos-cresce-apesar-da-crise.shtml>. Acesso em: 15 abr. 2020.

NANNINI, E. C., PONESSA, A., MURATORI, R., MARCHIARO, P., BALLERINI, V., FLYNN, L., LIMANSKY, A. S. Polyclonal outbreak of bacteremia caused by Burkholderia cepacia complex and the presumptive role of ultrasound gel. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 2015.

O TEMPO. FORA DAS PRATELEIRAS - Anvisa suspense uso de sete lotes de antisséptico bucal. **Portal O Tempo**, 2014. Disponível em: <<https://www.otempo.com.br/brasil/anvisa-suspense-uso-de-sete-lotes-de-antisseptico-bucal-1.935778>>. Acesso em: 23 abr. 2020.

RASTOGI, N. et al. Epidemiological investigation and successful management of a Burkholderia cepacia outbreak in a neurotrauma intensive care unit. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 79, n. 1, p. 4-11, Outubro 2018.

RHODES, K. A.; SCHWEIZER, H. P. Antibiotic Resistance in Burkholderia Species. **Drug Resist Updat**, Gainesville, FL, v. 1, p. 82-90, setembro 2016.

RIBEIRO, W. BRASIL É O 6º MERCADO FARMACÊUTICO DO MUNDO. **ICTQ - Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade**, São Paulo, p. 1, dezembro 2019. Disponível em: <<https://ictq.com.br/industria-farmaceutica/1060-brasil-e-o-6-mercado-farmaceutico-do-mundo>>. Acesso em: 30 julho 2021.

SINGHAL, T.; SHAH, S.; NAIK, R. 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**, Mumbai, v. 33, n. 1, p. 117-119, Março 2015.

SONG, J. E. et al. Outbreak of Burkholderia cepacia pseudobacteraemia caused by intrinsically contaminated commercial 0.5% chlorhexidine solution in neonatal intensive care units. **Journal of Hospital Infection**, v. 98, n. 3, p. 295-299, Setembro 2017.

TERI, A. et al. Molecular typing of Burkholderia cepacia complex isolated from patients attending an Italian Cystic Fibrosis Center. **New Microbiologica**, Milan, v. 41, n. 2, p. 141-144, Janeiro 2018.

TORBECK, L.; RACCASI, D.; GUILFOYLE, D. E. Burkholderia cepacia: This Decision Is Overdue. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, 2011. 535-543.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). FDA advises drug manufacturers that Burkholderia cepacia complex poses a contamination risk in non-sterile, water-based drug products. **FDA - Food and Drug Administration**, 7 Julho 2021. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-drug-manufacturers-burkholderia-cepacia-complex-poses-contamination-risk-non-sterile>>. Acesso em: 15 Agosto 2021.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, CHAPTER 60 (USP 60). USP Chapter 60 - Microbiological Examination of Non-Sterile Products Tests for Burkholderia Cepacia Complex. In: PHARMACOPEIA, U. S. **United States Pharmacopeia**. 1. ed. [S.l.]: [s.n.], 2019. Cap. 60.

VOLDER, A. L. D. et al. Distribution of Burkholderia cepacia complex species isolated from industrial processes and contaminated products in Argentina. **International Microbiology**, Buenos Aires, v. 24, n. 1, p. 157-167, Outubro 2020.

VOLDER, A. L. D. et al. Distribution of Burkholderia cepacia complex species isolated from industrial processes and contaminated products in Argentina. **International Microbiology**, Buenos Aires, v. 24, n. 1, p. 157-167, Outubro 2020.

WIENER-WELL, Y., SEGONDS, C., MAZUZ, B., KOPUIT P, ASSOUS MV. Successful outbreak investigation of Burkholderia cepacia complex bacteremia in intensive care patients. **Am J Infect Control**. 42(5): p. 580-1, 2014.

WOODS, D. E., SOKOL, P. A. In: The Prokaryotes. Proteobacteria: Alpha and Beta Subclasses. 3rd ed. (M. Dworkin, S. Falkow, E. Rosenberg, K. H Schleifer and E. Stackebrandt, Eds.). Springer. New York, Vol. 5, pp. 443- 450, 2006

YABUUCHI, E. et al. 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**, Dezembro 1992.

ZOU, Q. et al. Investigation of an outbreak of Burkholderia cepacia infection caused by drug contamination in a tertiary hospital in China. **American journal of infection control**, v. 48, n. 2, p. 199-203, Fevereiro 2020.