

Artigo

Produtos Desinfetantes para o Enfrentamento da Pandemia de COVID-19**Montoro, L. A.; Freitas, R. P.; Silva, H.; Sinisterra, R. D.; dos Santos, E. N.****Rev. Virtual Quim.*, 2020, 12 (5), 1114-1128. Data de publicação na Web: 23 de Julho de 2020<http://rvq.sbg.org.br>**Disinfectant Products to Face the Pandemic COVID-19**

Abstract: The transmission of COVID-19 through contaminated surfaces is a significant route of disease transmission, although it is not the main one. This work deals with some disinfectant products approved by the Brazilian National Agency of Sanitary Vigilance (ANVISA) to face the pandemic COVID-19. The first part presents practical recommendations for persons willing to delve into the subject, and presents details about products such as alcohol, bleach, hydrogen peroxide and certain general-purpose disinfectants. The second part, dedicated to people with more technical training, provides the scientific basis for the recommendations provided in the first part and details the action of quaternary ammonium salts (QUATs) in the elimination of microorganisms. The third part provides an overview of actions worldwide for the disinfection of public environments and in more detail on public transportation.


Keywords: Sanitizers; coronavirus; surfaces; quaternary ammonium salts.

Resumo

A transmissão da COVID-19 através de superfícies contaminadas é uma via significativa de transmissão da doença, embora não seja a principal. Este trabalho trata de alguns produtos desinfetantes aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o enfrentamento da pandemia COVID-19. A primeira parte traz recomendações práticas para o leigo disposto a se aprofundar sobre o assunto, sendo apresentado um detalhamento sobre produtos como o álcool, a água sanitária, a água oxigenada e certos desinfetantes de uso geral. A segunda parte, dedicada a pessoas com formação mais técnica, traz o embasamento científico para as recomendações fornecidas na primeira parte e um detalhamento da ação dos sais de amônio quaternário (QUATs) na eliminação de micro-organismos. A terceira parte traça um panorama de ações em nível mundial para a desinfecção de ambientes públicos e, mais detalhadamente, sobre o transporte público.

Palavras-chave: Saneantes; coronavírus; superfícies; sais de amônio quaternário.

* Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Exatas Departamento de Química, Av. Antônio Carlos 6627, CEP 31270-901, Belo Horizonte–MG, Brasil.

 nicolau@ufmg.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20200089](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200089)

Produtos Desinfetantes para o Enfrentamento da Pandemia de COVID-19

Luciano A. Montoro, Rossimiriam P. de Freitas, Heveline Silva, Rubén D. Sinisterra, Eduardo N. dos Santos*

Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Exatas Departamento de Química, Av. Antônio Carlos 6627, CEP 31270-901, Belo Horizonte–MG, Brasil

*nicolau@ufmg.br

Recebido em 18 de Junho de 2020. Aceito para publicação em 6 de Julho de 2020.

1. Aspectos Práticos sobre a Utilização de Desinfetantes no Enfrentamento da Pandemia COVID-19

- 1.1. Álcool
- 1.2. Água sanitária e desinfetantes contendo cloro ativo
- 1.3. Água oxigenada e desinfetantes com peróxido de hidrogênio
- 1.4. Desinfetantes com sais de amônio quaternário (QUATs)

2. Aspectos Técnicos sobre a Utilização de Sais de Amônio Quaternário (QUATs) em Desinfecção

- 2.1. Sais de amônio quaternário: definição e classificações
- 2.2. Mecanismos de ação dos QUATs na inativação de Coronavírus
- 2.3. Eficácia dos sais de amônio quaternário na inativação do SARS-CoV-2
- 2.4. Toxicidade dos QUATs

3. Métodos de desinfecção de transportes públicos no enfrentamento à pandemia COVID-19

4. Conclusões e Perspectivas

1. Aspectos Práticos sobre a Utilização de Desinfetantes no Enfrentamento da Pandemia COVID-19

A COVID-19 é a doença provocada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, que tem alta capacidade de infecção e de transmissão pessoa-pessoa. A doença frequentemente resulta na necessidade de internações hospitalares e pode levar a óbito. A transmissão da COVID-19 pelo toque com as mãos em objetos e superfícies contaminadas, seguido do toque na boca, nariz e olhos é uma via de transmissão da doença, embora não seja a

principal. Esta via é particularmente significativa em áreas de uso comum, onde objetos como corrimãos, maçanetas, interruptores e torneiras são tocados por muitas pessoas e essas superfícies devem ser frequentemente limpas e desinfetadas.

Ao falar, tossir ou espirrar, uma pessoa contaminada, mesmo que assintomática ou pré-sintomática, emite gotículas que podem transmitir o vírus (Figura 1). Se essas gotículas são aspiradas ou entram em contato com os olhos, nariz e boca de uma pessoa saudável, ela pode se contaminar. Esta é a via principal de transmissão. As gotículas podem também se depositar em superfícies e objetos no entorno da pessoa contaminada. Ao tocar essas superfícies e

levar a mão ao nariz, olhos ou boca, uma pessoa saudável pode se contaminar.¹ O coronavírus SARS-CoV-2 pode manter-se presente em superfícies inanimadas por horas e até mesmo dias. Segundo artigos científicos recentes, este tempo pode chegar a três dias em aço inox e em plásticos, embora com significativo decréscimo de concentração do vírus ao longo do tempo.^{2,3} A melhor forma de prevenção ainda é lavar adequadamente as mãos, usar máscaras apropriadas e da maneira correta e, principalmente, manter o distanciamento social.

A limpeza e desinfecção de objetos tocados por muitas pessoas em áreas de uso comum como corrimãos, botões de elevador, alças e guias de apoio em transportes públicos são ações importantes para conter a doença. A **limpeza** é caracterizada por processos que removem sujeira (exemplos: poeira, óleo) e não implica em desinfecção. A **desinfecção** é caracterizada por processos que eliminam micro-organismos patogênicos. A limpeza prévia aumenta a eficiência da desinfecção e há processos em que as duas ações são realizadas simultaneamente. No contexto do enfrentamento da pandemia COVID-19, a utilização de objetos secos como vassouras e espanadores não é recomendada para a limpeza prévia. É preferível limpar com panos,

esponjas ou esfregões umedecidos com produtos de limpeza. Nos **processos físicos de desinfecção** a destruição dos micro-organismos ocorre sem o uso de agentes químicos, como por exemplo, pelo aquecimento, pasteurização, tratamento com radiação ultravioleta. Este tipo de tratamento requer equipamentos e condições especiais para sua aplicação. Nos **processos químicos de desinfecção** a destruição dos micro-organismos envolve agentes químicos e é o foco deste artigo.

Vários agentes químicos são eficientes no combate a micro-organismos patogênicos, mas esta eficiência depende do tipo de micro-organismo, como apresentado resumidamente na Figura 2.⁴

Como pode ser visto na Figura 2, o SARS-CoV-2 encontra-se na classe de vírus envelopados, a classe de micro-organismos mais susceptível à desinfecção química. Embora não mostrado na Figura 2, mesmo sabões e detergentes comuns podem desativá-lo. Neste sentido, a maioria dos desinfetantes são **eficientes** no combate ao coronavírus, mas o propósito deste artigo é destacar quais deles seriam os mais **eficazes** e **seguros** em determinados contextos, entendendo como eficácia uma ação rápida e efetiva na desativação do SARS-CoV-2. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na nota técnica

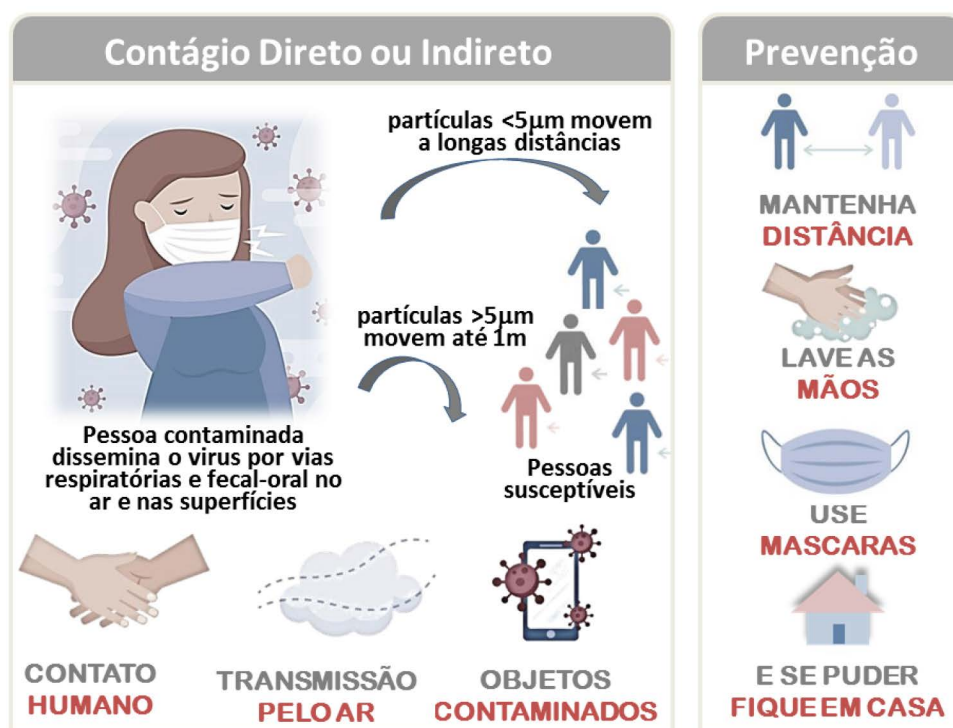


Figura 1. Mecanismos de transmissão da COVID-19 e modos de prevenção

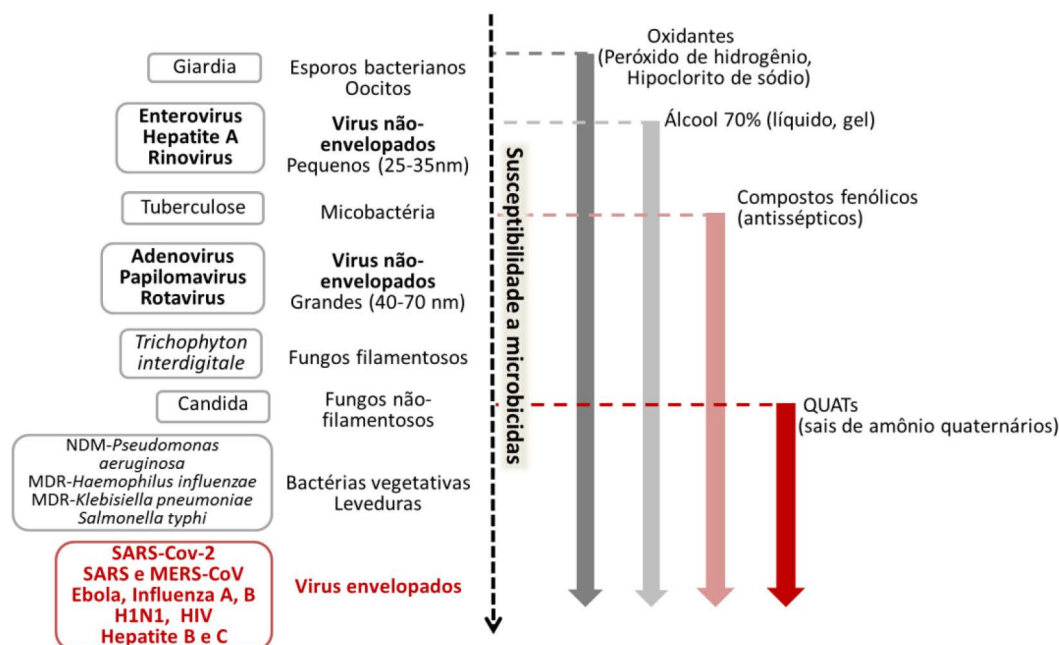


Figura 2. Susceptibilidade dos micro-organismos patogênicos a agentes químicos desinfetantes(adaptado)⁴

Nº 47/2020, lista uma série de **ingredientes ativos** aprovados para a desinfecção de superfícies no enfrentamento da COVID-19.⁵ O ingrediente ativo é o componente com ação efetiva contra o micro-organismo em um produto comercial. Um produto pode ter mais de um ingrediente ativo, além de outros componentes com diferentes funções, por exemplo, para dar cor ou cheiro agradável ao produto, mas que não tem ação contra os micro-organismos. Embora os nomes genéricos de produtos comerciais sejam mencionados neste artigo, por razões éticas não serão mencionadas marcas de produtos comerciais e a discussão será focada no ingrediente ativo. A partir da referida nota técnica da ANVISA, os autores selecionaram alguns dos ingredientes ativos considerados mais seguros e eficazes no contexto do enfrentamento da COVID-19 e seus produtos comerciais correspondentes: álcool, água sanitária, água oxigenada e desinfetantes contendo sais amônio de quaternário. A seleção foi baseada em informações científicas atuais, como detalhado na segunda parte deste trabalho, mas não deixou de ser arbitrária. Há outros ingredientes ativos considerados seguros que não serão detalhados neste artigo. Há ainda que se destacar que a eficácia de um princípio ativo depende fortemente de *sua concentração na forma em que é aplicado*. Este é um fator complicador para o leigo, visto que em vários produtos comerciais são recomendadas

diluições em água. A utilização de concentrações mais elevadas que a necessária, além de acarretar desperdícios, pode levar a efeitos indesejáveis. O tempo de aplicação é outro fator importante para a eficácia. De forma genérica, recomenda-se que o produto de desinfecção seja aplicado e deixado secar naturalmente. Só então os resíduos do produto podem ser removidos, se necessário.

Um erro relativamente comum, e com um perigo potencial elevado, é a mistura de produtos sem conhecimento técnico. O leigo, no intuito de aumentar a eficácia da desinfecção, faz mistura de diferentes desinfetantes. Certas combinações feitas sem critério podem levar à desativação das propriedades germicidas dos dois produtos ou, ainda pior, gerar produtos tóxicos. Não misture os produtos sem ter o conhecimento técnico para isto.

1.1. Álcool

Ingredientes ativos e sinônimos: álcool etílico (etanol), álcool isopropílico (isopropanol)

Exemplos de uso: desinfecção de objetos de plástico, metal ou vidro, maçanetas, corrimãos, torneiras, chaves, celulares, interruptores, telefones, controles remotos, entre outros.

CONCENTRAÇÃO: Para ser eficaz, a concentração do álcool deve ser igual ou superior a 70%. Na pandemia, o produto pode

ser encontrado no varejo na concentração recomendada de 70% (70° INPM ou 78° GL) e deve ser usado sem adicionar água. O álcool de limpeza 46% (46° INPM ou 54° GL) não é considerado eficaz na inativação do vírus. Produtos contendo o álcool isopropílico (isopropanol) em concentrações iguais ou superiores a 70% também são eficazes e são até mais adequados para a desinfecção de equipamentos eletrônicos.

Atenção: o álcool 70% é inflamável. Não use perto de fogo. O uso de borrifadores aumenta o risco de incêndio e não é recomendado para este produto. Não borrife ou esguiche em celulares, teclados, controles remotos, interruptores e outros objetos com bateria ou ligados na eletricidade. Aplique um pouco do produto em um pano e passe o pano nos objetos.

1.2. Água sanitária e desinfetantes contendo cloro ativo

Exemplos de uso: desinfecção de superfícies laváveis como azulejos, pisos, pias e louças sanitárias.

Ingredientes ativos: hipoclorito de sódio, hipoclorito de cálcio

CONCENTRAÇÃO: Para ser eficaz, depois da adição de água, a concentração de hipoclorito ou “cloro ativo” deve ser igual ou superior a 0,1%. Concentrações muito superiores a esta são desnecessárias e podem levar a efeitos indesejados. Normalmente, a diluição recomendada no rótulo garante que esta concentração seja atingida. Uma **receita prática** para o preparo é verificar se o produto comercial tem o hipoclorito ou o cloro ativo na concentração de 2,0 a 2,5% (típico). Em caso afirmativo, meça o equivalente a uma xícara de café do produto e adicione (50 mL) em um litro de água. Use em seguida e lave bem os utensílios.

Atenção: os produtos contendo este ingrediente ativo, principalmente antes da diluição, são agressivos aos olhos, mucosas e pele. Além disso, pode manchar objetos e tecidos. Siga cuidadosamente as instruções do rótulo. A utilização em borrifadores sem os devidos equipamentos de proteção NÃO é recomendada.

1.3. Água oxigenada e desinfetantes com peróxido de hidrogênio

Exemplos de uso: desinfecção de superfícies laváveis como azulejos, pisos, pias e louças

sanitárias. Na concentração apropriada, pode ser usada para outras finalidades como desinfetar tecidos. Recomenda-se fazer o teste em uma pequena parte do objeto para verificar se o produto o danifica.

CONCENTRAÇÃO: Para ser eficaz, a concentração de peróxido de hidrogênio deve ser igual ou superior a 0,5%. Concentrações muito superiores a esta são desnecessárias e podem levar a efeitos indesejados. A água oxigenada de farmácia pode ser usada, mas não é vendida com este propósito e tem um custo relativamente elevado. Há também produtos comerciais, principalmente destinados ao uso hospitalar, que contém este ingrediente ativo. Uma **receita prática** é utilizar a água oxigenada de farmácia a 10 volumes (3%) e na forma líquida. Pegue uma medida de água oxigenada e acrescente cinco medidas de água. Use em seguida. É ESSENCIAL que o frasco seja rotulado IMEDIATAMENTE, pois o líquido não tem cheiro e se parece muito com a água potável.

Atenção: Apesar do nome, este produto não deve ser NUNCA ingerido. É contraindicado para objetos de cobre, latão, zinco e alumínio.

1.4. Desinfetantes com sais de amônio quaternário (QUATs)

Exemplos de uso: sais de amônio quaternário são muito versáteis. Há certas formulações que só podem ser usadas em vasos sanitários. Outras são tão suaves que podem ser aplicadas em móveis de madeira e pisos onde ficam animais domésticos. Há mais de mil desinfetantes comerciais contendo quaternários de amônio aprovados pela ANVISA. Deve-se procurar o nome do ingrediente ativo no rótulo e seguir as instruções de uso.

Ingredientes ativos: vários sais de amônio quaternário são considerados eficazes e seguros. Para a orientação do leitor, nos limitaremos ao mais comum, o cloreto de benzalcônio (cloreto de alquil dimetil benzilamônio).

CONCENTRAÇÃO: Para ser eficaz, a concentração do cloreto de benzalcônio (cloreto de alquil dimetil benzilamônio) deve ser igual ou superior a 0,05%. Concentrações muito superiores a esta são desnecessárias e podem levar a efeitos indesejados. Entretanto, para este composto, concentrações de até 0,2% são consideradas seguras. Grande parte deste tipo de desinfetante requer a adição de água (diluição) e as instruções do rótulo devem

ser seguidas. Na diluição recomendada no rótulo, o produto pode ser eficiente na eliminação do vírus causador da COVID-19. Entretanto, para ter garantia de que o produto será eficaz, deve-se seguir o procedimento:

1. Verifique no rótulo se o desinfetante tem o cloreto de benzalcônio (cloreto de alquil dimetil benzilamônio) como ingrediente ativo;
2. Verifique se a concentração deste ingrediente ativo no produto é maior ou igual a 0,05% ;
3. Se a recomendação é diluir em água antes de usar, faça o seguinte cálculo:

$$\text{Valor} = \frac{[\text{Volume do produto adicionado}] \times [\text{concentração em \% do princípio ativo}]}{[\text{volume do produto adicionado} + \text{volume de água adicionado}]}$$

O “Valor” deve ser igual ou superior a 0,05%

Exemplo de cálculo: Em um rótulo de produto comercial está indicado que o ingrediente ativo é cloreto de alquil dimetil benzilamônio na concentração de 1,4%. No rótulo é recomendada a adição de 50 mililitros (mL) do produto em um litro de água. O cloreto de alquil dimetil benzilamônio é um dos sinônimos do cloreto de benzalcônio e a concentração é superior a 0,05%. Entretanto, para a utilização, é recomendada a adição de 50 mL do produto em um litro de água. Para o cálculo, o volume do produto e o volume de água devem ter as mesmas unidades, assim, 1 litro é o mesmo que 1000 mL. O cálculo fica:

$$\text{Valor} = \frac{[50 \text{ mL}] \times [1,4\%]}{[50 \text{ mL} + 1000 \text{ mL}]} = 0,066\%$$

Sendo o valor superior a 0,05%, o produto tem eficácia garantida contra o vírus da COVID-19 na diluição recomendada.

Atenção: Os sais de amônio quaternário têm a eficácia reduzida na presença de sabões e detergentes comuns. Portanto, é inadequado misturar desinfetantes com este ingrediente ativo e detergentes comuns. Se for feita uma limpeza prévia utilizando sabões e detergentes, remova-os bem antes de aplicar o desinfetante.

2. Aspectos Técnicos sobre a Utilização de Sais de Amônio Quaternário (QUATs) em Desinfecção

2.1. Sais de amônio quaternário: definição e classificações

Sais de amônio quaternários (QUATs), também conhecidos na literatura como QACs (acrônimo em inglês para *quaternary ammonium compounds*) são detergentes catiônicos e estão entre os desinfetantes/antissépticos mais comuns utilizados nos dias de hoje. São encontrados em produtos usados diariamente pela população como pastas de dente, xampus, cosméticos, medicamentos de uso tópico etc., bem como em produtos de limpeza domiciliar e para desinfecção hospitalar. Quimicamente, possuem a estrutura geral mostrada na Figura 3, com o nitrogênio carregado positivamente e ligado a quatro grupos substituintes, em uma grande variedade estrutural. O ânion negativamente carregado normalmente é o íon cloreto ou brometo, formando um sal com o nitrogênio positivamente carregado:

QUATs podem também ser classificados de acordo com a natureza do grupo R ligado ao nitrogênio. As variações estruturais nesses grupos podem afetar fortemente a atividade antimicrobiana desses compostos em termos de dose efetiva e espectro de ação contra diferentes micro-organismos. Por exemplo, sais contendo cadeias carbônicas de comprimento C_{12} a C_{16} usualmente mostram maior atividade microbicida. Muitos produtos germicidas contêm uma mistura de sais de amônio quaternário, visando aumento geral de eficiência ou visando um grupo específico de microrganismos. A variedade de estruturas químicas sintetizadas levou à evolução dos sais de amônio quaternários, que são classificados agora em diversas gerações (Tabela 1). Isto permitiu o aumento de eficiência, a redução de custos e a diminuição da toxicidade ao longo do último século.⁶

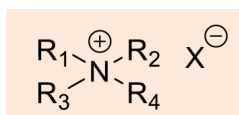


Figura 3. Estrutura geral de um sal de amônio quaternário usual

Tabela 1. Evolução estrutural dos sais de amônio quaternário

Geração	Tipo de composto
Primeira	Cloreto de benzalcônio (CBZ), também conhecido como n-alquil-dimetil-benzilamônio, com cadeias alquílicas variando de C ₁₂ a C ₁₈
Segunda	Presença de anéis aromáticos com hidrogênio, cloro, grupos metílicos e etílicos, por exemplo cloretos de n-alquil-dimetil-etilbenzilamônio ou de n-alquil-dimetil-3,4-diclorobenzilamônio. Muitos desses não são mais comercializados
Terceira	(1955, "Dual QUATs") mistura de dois tipos de QUATs de gerações anteriores, por exemplo, mistura com cloreto de n-alquil-dimetil-benzilamônio (menor toxicidade)
Quarta	"Twin chain". Sais de dialquil-metilamônio com duas cadeias carbônicas lineares longas e sem a presença de grupos benzílicos. Exemplo: cloreto de didecildimetilamônio (CDDA)
Quinta	Combinação sinérgica de dois tipos de QUATs, incluindo um de quarta geração ("twin chain")
Sexta	QUATs poliméricos
Sétima	Bis-QUATs com QUATs poliméricos

As estruturas de alguns sais citados na Tabela 1 e frequentemente encontrados em desinfetantes mais comuns, por exemplo, são mostradas na Figura 4.

Além dos QUATs contendo um nitrogênio central conectado a quatro grupos alquílicos ou arílicos, nitrogênios carregados positivamente em compostos guanídicos (derivados da guanidina, Figura 5) tem sido bastante empregados no mercado de antissépticos.⁷ Nesta classe, o produto mais representativo é a clorexidina, uma biguanida clorada que pode ser comercializada na forma de cloridrato ou digluconato e que também no pH fisiológico existe como um bis-cátion (Figura 5).

Um outro derivado desta classe, chamado polímero de hexametileno-biguanida (PHMB)

ou biguanida polimérica (Figura 6), também é muito usado como antisséptico em medicina, em desinfetantes para uso em indústrias de alimentos, na desinfecção hospitalar, em enxaguantes bucais, etc.⁸ Devido a cargas residuais positivas em sua superfície, esse polímero também é considerado por alguns autores como pertencente à classe dos sais de amônio quaternários.

2.2. Mecanismos de ação dos QUATs na inativação de Coronavírus

A contaminação pelo SARS-CoV-2 através do contato com superfícies contaminadas não é considerada a via principal de contágio.

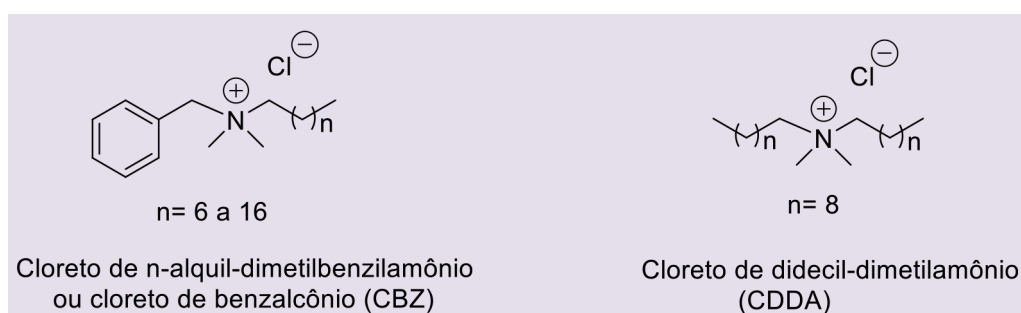


Figura 4. Estruturas químicas de sais de amônio quaternário muito empregados em desinfetantes

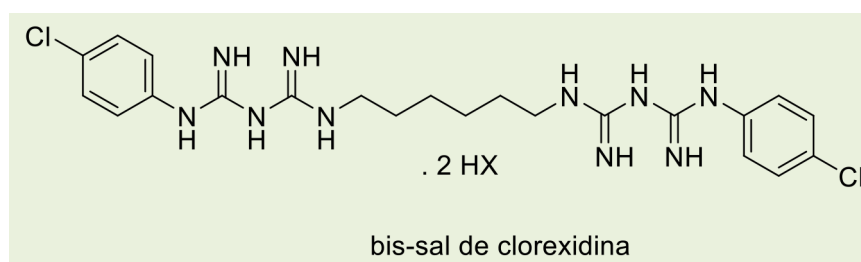


Figura 5. Estrutura da clorexidina e sua relação com a guanidina

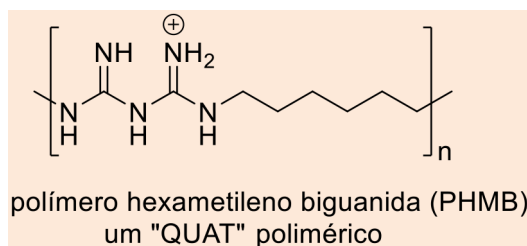


Figura 6. Estrutura do antisséptico polímero de hexametileno-biguanida (PHMB)

Entretanto estudos indicam que o vírus pode permanecer em diferentes superfícies por horas ou mesmo por dias,^{2,3} embora com notável redução de carga viral. De qualquer forma, a limpeza e desinfecção de superfícies é uma prática claramente indicada para prevenir a transmissão do SARS-CoV-2. Muitos produtos são recomendados para realização de assepsia, como mostrado na extensa "Lista N: Desinfetantes para uso contra o SARS-COV-2", preparada pela *United States Environmental Protection Agency* (EPA) e na NT 47/2020 da ANVISA.^{9,5} Todavia, por se tratar de um vírus recentemente encontrado, muitos dos produtos indicados para sua inativação não foram testados especificamente nesta variedade viral. Felizmente, vírus envelopados, ou seja, que possuem uma estrutura lipoprotéica ao redor do RNA genômico (ver Figura 7) como o SARS-CoV-2 e outros coronavírus, são extremamente suscetíveis aos ingredientes ativos de produtos desinfetantes e detergentes.^{4,10} A recomendação dos diferentes agentes microbicidas é geralmente realizada baseando-se no conhecimento da sua ação em diferentes formas virais, incluindo diferentes coronavírus humanos e o SARS-CoV-1.

Entre os vários produtos indicados, as

substâncias ativas envolvidas nas formulações são bastante variadas, mas destacam-se os sais de amônio quaternários (QUATs). Em 2 de Junho de 2020 a Lista N da EPA continha 427 produtos cadastrados com potencial atividade contra SARS-CoV-2. Destes, 215 (50%) possuem sais de amônio quaternário como ingredientes ativos, 68 (16%) possuem peróxido de hidrogênio, 64 (15%) apresentam hipoclorito de sódio e 41 (10%) possuem um álcool (etanol ou isopropanol) em sua formulação. Fica evidente nessa avaliação que os sais de amônio quaternário merecem uma atenção particular, uma vez que são amplamente empregados nas formulações recomendadas. O papel dos sais de amônio quaternário como agentes desinfetantes contra o SARS-CoV-2 foi recentemente analisado em um artigo de revisão.¹¹

Além de atuarem em membranas citoplasmáticas de bactérias e membranas plasmáticas de fungos, a atividade hidrofóbica dos QUATs também os torna eficazes contra vírus que contêm lipídeos na estrutura da membrana, como o SARS-CoV-2 (Figura 8). Eles também interagem com alvos intracelulares e podem se ligar a ácidos nucleicos. São também eficazes contra vírus e esporos não lipídicos,

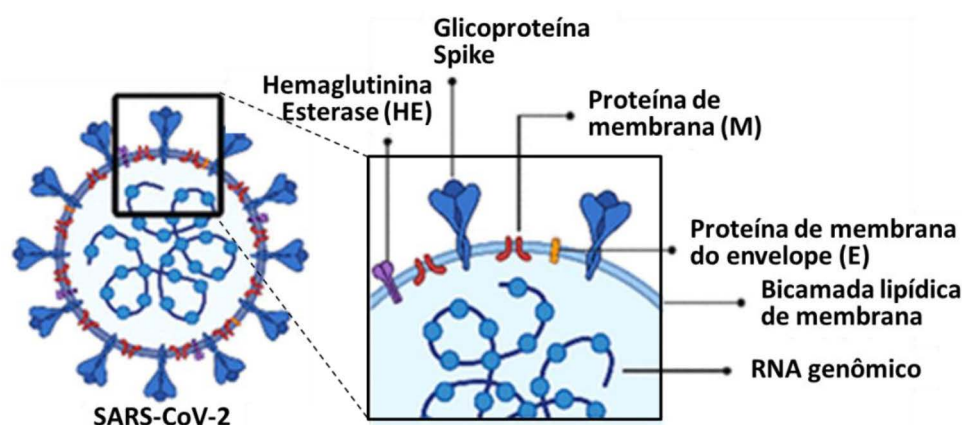


Figura 7. Ilustração representativa da estrutura viral do SARS-CoV-2. (Extraído e adaptado)¹¹

dependendo da formulação do produto. Em baixas concentrações (0,5 a 5 mg/litro), são algistáticos, bacteriostáticos, tuberculostáticos, esporostáticos e fungistáticos. Em concentrações de 10 a 50 mg/litro, são microbicidas para esses mesmos grupos, dependendo do organismo e formulação específicos. Quanto ao mecanismo de ação dos QUATs na inativação de microorganismos, uma série de eventos são propostos, tais como a adsorção do QUAT e penetração na parede celular; a reação com a membrana citoplasmática (lipídio ou proteína) seguida de desorganização da membrana; vazamento de material intracelular de baixo peso; degradação de proteínas e ácidos nucleicos e lise de parede celular causada por enzimas autolíticas.

2.3. Eficácia dos sais de amônio quaternário na inativação do SARS-CoV-2

A eficácia virucida de uma série de substâncias ativas utilizadas em produtos desinfetantes recomendados contra o SARS-CoV-2 tem sido baseada em dados obtidos em outros tipos de coronavírus, ou baseada em dados conduzidos com métodos não padronizados para estudo da inativação viral.^{3,4,12} Uma compilação de informações é apresentada na Tabela 2, onde resultados de diferentes autores demonstram a ação microbicida de várias substâncias, em diferentes concentrações e tempos de exposição, contra formas virais envelopadas.

Para a obtenção dos resultados da Tabela 2, diferentes formas virais foram empregadas como vírus de síndromes respiratórias (MERS e SARS), coronavírus humano e canino, o vírus da hepatite murina (MHV), um potencial substituto experimental ao SARS-CoV-2, entre outros. Os resultados da eficácia virucida são apresentados na forma da redução da carga viral em escala \log_{10}

(título de neutralização do vírus). Considera-se que a substância seja eficaz na inativação do vírus quando a redução na carga viral for $>3,0 \log_{10}$, o que equivale a uma redução efetiva da carga viral superior a 99,9%. Estes resultados foram obtidos com metodologias diferentes e maiores detalhes devem ser consultados diretamente nas referências citadas. Vários ensaios foram realizados na presença de soro fetal bovino, de maneira a simular a presença de matéria orgânica no ambiente.

O que esses resultados sugerem é que o álcool etílico (etanol) possui rápida ação (30 segundos) na inativação dos vírus, quando utilizado em concentração igual ou superior a 70%. O hipoclorito de sódio é também eficiente em concentração igual ou superior a 0,1% e o peróxido de hidrogênio em concentração igual ou superior a 0,5%.

Em relação aos QUATs, na Tabela 2 são apresentados alguns resultados referentes aos compostos cloreto de benzalcônio (CBZ), e sua mistura com outras substâncias, cloreto de didecil dimetil amônio (CDDA), gluconato de clorexidina (GC) e biguanida polimérica (PHMB). Em relação ao CBZ havia certa controvérsia sobre sua eficácia, mas o questionamento estava baseado em um único estudo. Os resultados aqui compilados indicam robustamente que uma concentração de pelo menos 0,05% é eficaz na inativação dos vírus estudados. Os resultados coletados para esta compilação indicam ainda que o gluconato de clorexidina, como composto único na formulação, não é eficaz na inativação dos vírus nas condições testadas. Todavia, em concentrações superiores ou combinado com aditivos, pode se tornar efetivo.

Mais recentemente, diante dos esforços no combate à pandemia do SARS-CoV-2, foram relatados estudos sobre a eficácia virucida de diversas substâncias especificamente contra o

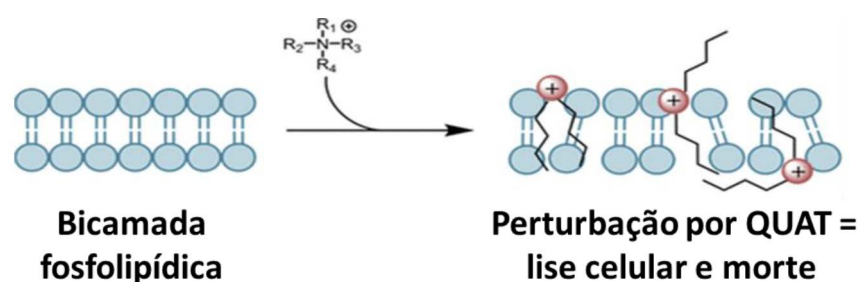


Figura 8. Modo de ação dos QUATs contra as membranas fosfolipídicas de bactérias e vírus. As esferas vermelhas representam átomos de nitrogênio positivamente carregados. (Extraído e adaptado)¹¹

Tabela 2. Resultados coletados na literatura científica sobre a ação de diferentes substâncias para inativação de formas virais envelopadas, principalmente de coronavírus e substitutos experimentais ao SARS-CoV-2

Composto	CONC. (% m/m)	Tipo de Ensaio	Vírus	Exposição	Redução Carga Viral Quantificada (log ₁₀)	Redução Carga Viral Efetiva (>99,9%)*	Referência
Etanol	95	QCT	SARS-CoV	30 seg	≥ 5,5	Sim	13
Etanol	85	QCT	SARS-CoV	30 seg	≥ 5,5	Sim	13
Etanol	80	QCT	SARS-CoV	30 seg	≥ 4,3	Sim	13
Etanol	80	QCT	MERS-CoV	30 seg	≥ 4,0	Sim	14
Etanol	78	QCT	SARS-CoV	30 seg	≥ 5,0	Sim	15
Etanol	70	QCT	MHV-2	10 min	≥ 3,9	Sim	16
NaClO	0,5	suspensão	HCoV 229E	1 min	> 3,0	Sim	17
NaClO	0,21	QCT	MHV-2	30 seg	≥ 4,4	Sim	18
NaClO	0,1	suspensão	HCoV 229E	1 min	> 3,0	Sim	17
NaClO	0,01	QCT	MHV-2	10 min	2,3 – 2,8	Não	16
NaClO	0,001	QCT	MHV-2	10 min	0,3 – 0,6	Não	16
H ₂ O ₂	0,5	QCT	HCoV 229E	1 min	> 4,0	Sim	19
PCMX	0,12	QCT	MHV-2	30 seg	≥ 4,4	Sim	18
CBZ	0,05	QCT	MHV-2	10 min	≥ 3,7	Sim	16
CBZ	0,04	QCT	HCoV	1 min	3,0	Não	17
CBZ	0,01	suspensão	TGEV	5 min	≥ 3,0	Sim	20
CBZ	0,00175	suspensão	CCoV	3 dias	3,0	Não	21
CBZ (+HCl)	0,04 (pH 1.0)	QCT	HCoV	1 min	> 3,0	Sim	17
CBZ em EtOH	0,1 ; 79	suspensão	MHV	30 seg	≥ 3,0	Sim	18
CBZ em EtOH	0,04 ; 70	QCT	HCoV	1 min	> 3,0	Sim	17
CBZ + CDDA + GA	0,015 ; 0,015 ; 0,025	suspensão	SARS-CoV	30 min	≥ 3,75	Sim	13
CDDA	0,0025	suspensão	CCoV	3 dias	> 4,0	Sim	21
GC	0,008	QCT	HCoV 229E	5 min	≥ 3,0	Sim	20
GC	0,02	QCT	MHV-2	10 min	0,7 – 0,8	Não	16
GC	0,02	QCT	CCoV	10 min	0,3	Não	16
GC, EtOH	0,008 ; 70	QCT	HCoV 229E	5 min	≥ 3,0	Sim	20
GC / CBZ	0,066	QCT	HCoV 229E	10 min	4,0	Sim	20
PHMB	0,32 (%m/v)	suspensão	HIV-1	10 min	> 3,0	Sim	22

* Uma redução da carga viral efetiva de >99,9% corresponde a uma redução da carga viral quantificada >3,0 log₁₀.

Compostos: NaClO – Hipoclorito de sódio, H₂O₂ – Peróxido de hidrogênio, PCMX – para-cloro-meta-xilenol, CBZ – Cloreto de benzalcônio, CDDA – Cloreto de didecil dimetil amônio, GA – Glutaraldeído, GC – Gluconato de clorexidina, PHMB – Polihexametileno Biguanida (biguanida polimérica) QCT: *Quantitative Carrier Test* (realizado em discos de aço inox como carreador da carga viral).

Vírus: SARS-CoV: *Severe acute respiratory syndrome – related coronavirus*; MERS-CoV: *Middle East respiratory syndrome – related coronavirus*; HCoV: *Human coronavirus*, CCoV: *Canine coronavirus*; MHV: *Murine hepatitis virus*; TGEV: *Transmissible gastroenteritis virus*; HIV – *human immunodeficiency virus*.

SARS-CoV-2;^{23,24} sendo estes estudos conduzidos de acordo com normas internacionais de padronização ASTM e EN.²⁵⁻²⁷ Os resultados reportados são compilados na Tabela 3.

Estes importantes resultados indicam que todos os microbicidas listados foram efetivos para inativação do SARS-CoV-2, demonstrando uma

redução da carga viral infecciosa de log₁₀ ≥ 3,0 – ≥ 4,7, em um tempo de contato de 1 a 5 minutos, de acordo com as normas internacionais utilizadas. Um dado interessante é que o gel higienizador de mãos contendo etanol em uma concentração de 49% mostrou-se eficiente na inativação do SARS-CoV-2 após o tempo de contato de 1 minuto. Este

Tabela 3. Resultados de estudos da ação virucida de desinfetantes contra o SARS-CoV-2 (extraído e adaptado)²³

Produto	Concentração do Ingrediente Ativo no Teste (após diluição do produto comercial)	Temperatura (°C)	Tempo de Contato (min)	Redução log ₁₀ no Título Viral de SARS-CoV-2
Testes realizados em suspensão de SARS-CoV-2 com 5% de carga orgânica (SFB)				
Líquido antisséptico	0,094% m/v PCMX	21	5	≥4,7
Gel higienizador de mãos	49% m/m etanol	21	1	≥4,2
Líquido higienizador de mãos	0,025% m/m ácido salicílico	37	1	≥3,1
Sabonete em barra	0,018% m/m PCMX	38	1	≥3,0
Limpador de Superfície	0,077% m/m QUAT ^a	21	5	≥4,1
Testes realizados em superfície de vidro com 5% de carga orgânica (SFB)				
Toalhas desinfetantes	0,19% m/m QUAT ^b	21	2	≥3,5; ≥3,5; ≥3,5
Spray desinfetante	50% m/m etanol + 0,083% m/m QUAT ^c	21	2	≥4,6; ≥4,7; ≥4,5

Abreviações: SFB – Soro Fetal Bovino, PCMX – para-cloro-meta-xilenol; QUAT – sal de amônio quaternário. ^a cloreto de n-alquil-dimetil-benzil amônio (C12- C16) (cloreto de benzalcônio). ^b cloreto de n-alquil-dimetil-benzil amônio (50% C14, 40% C12, 10% C16). ^c sacarinato de n-alquil-dimetil-benzil amônio (50% C14, 40% C12, 10% C16)

resultado sugere uma eficácia ainda maior para a concentração recomendada de etanol a 70%.

Com esses resultados, a ação do CBZ contra SARS-CoV-2 é robustamente comprovada. O CBZ 0,077% tem eficiência contra o coronavírus SARS-CoV-2, mesmo em suspensão com 5% de matéria orgânica. A combinação de CBZ e CDDA é usada em formulações conhecidas como **sais de amônio quaternários de quinta geração** e tem sido amplamente empregada em ambientes públicos de vários locais no enfrentamento à pandemia COVID-19. Embora esta combinação tenha um espectro germicida maior, não foram localizados estudos específicos que comprovem a eficiência superior da combinação CBZ/CDDA em relação ao CBZ (QUAT de primeira geração), que já é eficiente contra o SARS-CoV-2. Estudos relatam que QUATs têm ação microbicida de duração prolongada (efeito residual) contra diversos tipos de bactérias e pode-se inferir que isto seria válido também para micro-organismos mais sensíveis como os vírus envelopados. Entretanto não foram localizados estudos específicos que comprovem a ação prolongada desses compostos contra o coronavírus SARS-CoV-2. A combinação álcool 50% e CBZ 0,083% é cerca de 10 vezes mais eficiente que uma solução aquosa de CBZ a 0,19% em uma superfície contendo 5% de matéria orgânica contra o coronavírus SARS-CoV-2.

Vale comentar que o peróxido de hidrogênio é compatível com os QUATs para o uso em formulações, o que associa o amplo espectro

de ação do peróxido de hidrogênio com a ação germicida prolongada dos QUATs. A combinação de CBZ, CDDA e peróxido de hidrogênio tem sido empregada em formulações de desinfetantes para uso hospitalar.

Outros testes estão sendo conduzidos pelo *Department of Homeland Security Science and Technology – USA* no *National Biodefense Analysis and Countermeasures Center (NBACC)*, de acordo com normas ASTM.²⁴ Até o momento foram avaliados o álcool isopropílico 70% (tempo de contato 30 segundos) e o hipoclorito de sódio 0,26% (tempo de contato 5 minutos), ambos com resultados efetivos na inativação do SARS-CoV-2 originados de saliva e em superfície dura e não porosa. Esses e outros resultados devem ser divulgados brevemente.

2.4. Toxicidade dos QUATs

Os QUATs são substâncias que tem sido intensamente empregados em diferentes produtos comerciais, desde produtos de limpeza e desinfetantes, até cosméticos e medicamentos. Deste modo, muito esforço tem sido dedicado ao estudo da toxicidade destas substâncias ao homem e animais, bem como ao ambiente e seus micro-organismos. Alguns artigos de revisão, tem abordado esta questão intensamente.^{6,28,29} De modo geral, muitos estudos e agências governamentais concordam que os QUATs, principalmente o cloreto de benzalcônio, não são substâncias

inofensivas, mesmo quando usados em pequenas concentrações.³⁰⁻³⁴ Todavia, a sua toxicidade é relevante apenas em longo prazo e quando utilizado muito frequentemente em produtos de maior contato, como por exemplo, em medicamentos para tratamento de pacientes com glaucoma, que são cronicamente expostos aos QUATs.^{32,35-37} Alguns estudos ainda revelam a possibilidade de resistência bacteriana ao uso constante de QUATs.^{7,28}

3. Métodos de desinfecção de transportes públicos no enfrentamento à pandemia COVID-19

Como resultado da pandemia de COVID-19, têm sido implementados novos procedimentos e rotinas operacionais para limpeza e desinfecção de sistemas de transporte público com o objetivo de mitigar o risco de contaminação nestes ambientes.³⁸⁻⁴¹ Diversos órgãos e agências governamentais tem adotado procedimentos e recomendações que consistem usualmente em uma redução na frota em operação, redução no número de passageiros nos veículos e a obrigatoriedade do uso de métodos de proteção individual, como máscaras de proteção facial e higienizadores de mãos (usualmente álcool em gel 70%). Os riscos associados ao uso de transporte público envolvem essencialmente a transmissão direta do COVID-19 através do contato com gotículas ou aerossol respiratório vindo de passageiros contaminados, ou a transmissão indireta através de superfícies contaminadas. Deve-se destacar que há ainda o risco constante de infecção dos trabalhadores envolvidos na operação do transporte público como motoristas e cobradores. Em relação aos sistemas de ar condicionado dos veículos recomenda-se que sejam desligados, mantendo janelas abertas ou exaustores em operação. Quando o sistema de ar condicionado não pode ser desligado, é aconselhável a limpeza diária dos filtros com solução de hipoclorito de sódio.^{42,43}

Em relação à transmissão indireta, por meio de superfícies contaminadas, é essencial estabelecer procedimentos para limpeza e desinfecção de ambientes frequentados por muitas pessoas. Publicações recentes têm analisado a sobrevivência do SARS-CoV-2 (COVID-19), além de outros coronavírus humano, em diferentes superfícies e em aerossóis dispersos

no ar. Estudos demonstraram que o SARS-CoV-2 pode permanecer por até 3 horas no ar após aerolisação⁶. O SARS-CoV-2 é ainda mais estável em superfícies, podendo permanecer por até 24 horas em papel e de 2 a 3 dias em plástico e aço inox.² Outros estudos conduzidos com outras formas de coronavírus humano (incluindo o SARS-CoV-1) indicam ainda uma persistência do vírus por um período de 2 – 8 horas em alumínio e de 4 – 5 dias em vidro.³ Todavia, estes resultados correspondem a estudos realizados em ambiente controlado em laboratórios e devem ser analisados com cautela quanto à situação em ambientes reais.

Diferentes abordagens têm sido empregadas para o processo de limpeza e desinfecção no transporte público ao redor do mundo. Os procedimentos envolvem em sua maioria a higienização com soluções desinfetantes, mas algumas propostas baseadas no uso de radiação ultravioleta estão sendo testadas em algumas cidades como Nova York, Xangai e Cracóvia.⁴⁴⁻⁴⁶ Entre as soluções desinfetantes, muitos produtos têm sido recomendados por órgãos governamentais e empresas do setor. Uma listagem mundialmente referenciada, é a “Lista N: Desinfetantes para uso contra o SARS-COV-2”, preparada pela *United States Environmental Protection Agency* (EPA).⁹ As substâncias ativas nestes produtos são em sua grande maioria álcool (etanol ou isopropanol), hipoclorito de sódio, peróxido de hidrogênio, ácido peracético (ou peroxiacético), compostos fenólicos (p.ex. para-cloro-meta-xilenol, PCMX), e principalmente os sais de amônio quaternários. Estes últimos são usados intensamente, tanto em soluções aquosas, quanto em soluções alcoólicas, com o etanol ou isopropanol.

As abordagens para desinfecção com estas substâncias envolvem o uso de soluções preparadas de acordo com as instruções dos fabricantes, e uma aplicação que tem sido realizada manualmente através de lenços ou toalhas e um frasco spray, ou através de procedimentos de nebulização/pulverização da substância em todo o interior e exterior dos veículos. A periodicidade das higienizações é extremamente variada e é definida localmente em função das especificidades operacionais. Recomenda-se, todavia, a desinfecção frequente de áreas e locais que apresentam muito contato, manipulação ou sedimentação de aerossóis, como por exemplo os assentos, barras e alças de apoio

e vidros. Entre os produtos citados, a solução de hipoclorito de sódio ou álcool (etanol) 70% tem sido preferencialmente utilizada para aplicação manual.

A desinfecção com equipamentos de nebulização/pulverização é realizada diariamente ou em períodos de até 72 horas onde as soluções de sais de amônio quaternários são amplamente utilizadas.

Estes quaternários são tipicamente os chamados de 5ª geração, que consistem na mistura adequada do cloreto de alquil (C_{12} , C_{14}) dimetil benzil amônio (cloreto de benzalcônio) e o cloreto de didecil dimetil amônio. Por exemplo, em algumas formulações o polihexametileno-biguanida (PHMB), ou biguanida polimérica, é adicionado a esses quaternários. Ao PHMB é atribuído um maior poder desinfetante e uma ação residual que pode se estender por algumas horas. Até onde pudemos averiguar, não há estudos científicos que demonstrem a real eficiência do PHMB contra o SARS-CoV-2.

4. Conclusões e Perspectivas

Ao lado dos produtos eficientes e baratos como o álcool, a água sanitária e a água oxigenada, estão os desinfetantes contendo sais de amônio quaternário (QUATs). Há evidências robustas de que os produtos contendo cloreto de benzalcônio, quando usados em concentrações iguais ou superiores a 0,05% são eficazes contra o vírus causador da COVID-19.

Como os QUATs têm ação prolongada de proteção contra certas bactérias, pode-se inferir que o tenham também contra o SARS-CoV-2, embora, até onde sabemos, não existam estudos específicos. Os autores acreditam que estudos para demonstrar esta ação prolongada de proteção devem ser conduzidos especificamente com o SARS-CoV-2.

Referências Bibliográficas

¹ World Health Organization, Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. 29 March 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>>. Acesso em: 26 junho 2020.

² van Doremalen, N.; Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine* **2020**, *382*, 1564. [CrossRef]

³ Kampf, G.; Todt, D.; Pfaender, S.; Steinmann, E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection* **2020**, *104*, 246. [CrossRef]

⁴ Ijaz, M. K.; Sattar, S. A.; Rubino, J. R.; Nims, R. W.; Gerba, C. P. Combating SARS-CoV-2: leveraging microbicidal experiences with other emerging/re-emerging viruses. *OSF Preprints* **2020**. [CrossRef]

⁵ Nota Técnica Nº 47/2020/SEI/COSAN/GHCOS/DIRE3/ANVISA. Recomendações sobre produtos saneantes que possam substituir o álcool 70% e desinfecção de objetos e superfícies, durante a pandemia de COVID-19. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Nota+T%C3%A9cnica+47.pdf/242a3365-2dbb-4b58-bfa8-64b4c9e5d863>>. Acesso em: 26 junho 2020.

⁶ Gerba, C. P. Quaternary Ammonium Biocides: Efficacy in Application. *Applied and Environmental Microbiology* **2015**, *81*, 464. [CrossRef] [PubMed]

⁷ Jennings, M. C.; Minbiole, K. P. C.; Wuest, W. M. Quaternary Ammonium Compounds: An Antimicrobial Mainstay and Platform for Innovation to Address Bacterial Resistance. *ACS Infectious Disease* **2015**, *1*, 288. [CrossRef]

⁸ Chindera, K.; Mahato, M.; Sharma, A. K.; Horsley, H.; Kloc-Muniak, K.; Kamaruzzaman, N. F.; Kumar, S.; McFarlane, A.; Stach, J.; Bentin, T.; Good, L. The antimicrobial polymer PHMB enters cells and selectively condenses bacterial chromosomes. *Scientific Reports* **2016**, *6*, 1. [CrossRef] [PubMed]

⁹ List N: Disinfectants for Use Against SARS-CoV-2 (COVID-19). Disponível em: <<https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-disinfectants-use-against-sars-cov-2>>. Acesso em: 26 junho 2020.

¹⁰ Ijaz, M. K.; Rubino, J. R. Should test methods for disinfectants use vertebrate virus dried on carriers to advance virucidal claims? *Infection Control & Hospital Epidemiology* **2008**, *29*, 192. [CrossRef]

¹¹ Schrank, C. L.; Minbiole, K. P. C.; Wuest, W. M. Are Quaternary Ammonium Compounds, the Workhorse Disinfectants, Effective against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2? *ACS Infectious Diseases* **2020**, *6*, 1553. [CrossRef]

¹² Chin, A. W. H.; Chu, J. T. S.; Perera, M. R. A.; Hui, K. P. Y.; Yen, H. L.; Chan, M. C. W.; Peiris, M.; Poon, L. L. M. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe*, **2020**, *1*, e10. [CrossRef]

- ¹³ Rabenau, H. F.; Kampf, G.; Cinatl, J.; Doerr, H.W. Efficacy of various disinfectants against SARS coronavirus. *Journal of Hospital Infection* **2005**, *61*, 107. [CrossRef]
- ¹⁴ Siddharta, A.; Virucidal Activity of World Health Organization Recommended Formulations Against Enveloped Viruses, Including Zika, Ebola, and Emerging Coronaviruses. *The Journal of Infectious Diseases* **2017**, *215*, 902. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵ Rabenau, H. F.; Cinatl, J.; Morgenstern, B.; Bauer, G.; Preiser, W.; Doerr, H. W. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Medical Microbiology and Immunology* **2005**, *194*, 1. [Crossref] [PubMed]
- ¹⁶ Saknimit, M.; Inatsuki, I.; Sugiyama, Y.; Yagami, K. Virucidal efficacy of physico-chemical treatments against coronaviruses and parvoviruses of laboratory animals. *Jikken Dobutsu. Experimental Animals* **1988**, *37*, 341. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁷ Sattar, S. A.; Springthorpe, V. S.; Karim, Y.; Loro, P. Chemical disinfection of non-porous inanimate surfaces experimentally contaminated with four human pathogenic viruses. *Epidemiology & Infection* **1989**, *102*, 493. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁸ Dellanno, C.; Vega, Q.; Boesenberg, D. The antiviral action of common household disinfectants and antiseptics against murine hepatitis virus, a potential surrogate for SARS coronavirus. *American Journal of Infection Control* **2009**, *37*, 649. [CrossRef]
- ¹⁹ Omidbakhsh, N.; Sattar, S. A. Broad-spectrum microbicidal activity, toxicologic assessment, and materials compatibility of a new generation of accelerated hydrogen peroxide-based environmental surface disinfectant. *American Journal of Infection Control* **2006**, *34*, 251. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁰ Schmidt, A.; Wolff, M. H.; Weber, O.; *Coronaviruses with Special Emphasis on First Insights Concerning SARS*, Birkhauser Basel: New York, 2005.
- ²¹ Pratelli, A. Action of Disinfectants on Canine Coronavirus Replication In Vitro. *Zoonoses Public Health* **2007**, *54*, 383. [CrossRef] [PubMed]
- ²² Krebs, F. C.; Miller, S. R.; Ferguson, M. L.; Labib, M.; Rando, R. F.; Wigdahl, B. Polybiguanides, particularly polyethylene hexamethylene biguanide, have activity against immunodeficiency virus type 1. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2005**, *50*, 438. [CrossRef]
- ²³ Ijaz, M. K.; Whitehead, K.; Srinivasan, V.; McKinney, J.; Rubino, J. R.; Ripley, M.; Jones, C.; Nims, R. W.; Charlesworth, B. Microbicidal Actives with Virucidal Efficacy against SARS-CoV-2. *American Journal of Infection Control* **2020**, no prelo. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁴ Department of Homeland Security Science and Technology – USA, Directorate Emerging Results: Evaluation of Disinfectant Efficacy Against SARS-CoV-2. Disponível em: <<https://www.dhs.gov/publication/st-evaluation-disinfectant-efficacy-against-sars-cov-2>>. Acesso em: 26 junho 2020.
- ²⁵ ASTM International, ASTM E1052-20, Standard practice to assess the activity of microbicides against viruses in suspension, 2020. [CrossRef]
- ²⁶ ASTM International, ASTM E1053-20, Standard practice to assess virucidal activity of chemicals intended for disinfection of inanimate, nonporous environmental surfaces, 2020. [CrossRef]
- ²⁷ British Standards Institute. BS EN 14476:2013+A2:2019. Chemical disinfectants and antiseptics. Quantitative suspension test for the evaluation of virucidal activity in the medical area. Test method and requirements (Phase 2/Step 1), 2019.
- ²⁸ Jiao, Y.; Niu, L.; Ma, S.; Li, J.; Tay, F. R.; Chen, J. Quaternary ammonium-based biomedical materials: State-of-the-art, toxicological aspects and antimicrobial resistance. *Progress in Polymer Science* **2017**, *71*, 53. [CrossRef]
- ²⁹ Piovesan Pereira, B. M.; Tagkopoulos, I. Benzalkonium chlorides: Uses, regulatory status, and microbial resistance. *Applied and Environmental Microbiology* **2019**, *85*, e00377. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁰ United States Environmental Protection Agency EPA. 2006. Reregistration Eligibility Decision for Alkyl Dimethyl Benzyl Ammonium Chloride (ADBAC). Disponível em: <<https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPURL.cgi?Dockkey=P1005J4P.TXT>> Acesso em: 26 junho 2020.
- ³¹ Ferk, F.; Misík, M.; Hoelzl, C.; Uhl, M.; Fuerhacker, M.; Grillitsch, B.; Parzefall, W.; Nersesyan, A.; Micieta, K.; Grummt, T.; Ehrlich, V.; Knasmüller, S. Benzalkonium chloride (BAC) and dimethyldioctadecyl-ammonium bromide (DDAB), two common quaternary ammonium compounds, cause genotoxic effects in mammalian and plant cells at environmentally relevant concentrations. *Mutagenesis* **2007**, *22*, 363. [CrossRef] [PubMed]
- ³² De Saint Jean, M.; Brignole, F.; Bringuier, A. F.; Bauchet, A.; Feldmann, F.; Baudouin, C. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Investigative Ophthalmology & Vision Science* **1999**, *40*, 619. [PubMed]
- ³³ Basketter, D. A.; Marriott, M.; Gilmour, N. J.; White, I. R. Strong irritants masquerading as skin allergens: the case of benzalkonium chloride. *Contact Dermatitis* **2004**, *50*, 213. [CrossRef] [PubMed]

- ³⁴ European Commission. 2017. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE -2017- 11668). Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human>> Acesso em: 26 junho 2020.
- ³⁵ Whitson, J. T.; Cavanagh, H. D.; Lakshman, N.; Petroll, W. M. Assessment of corneal epithelial integrity after acute exposure to ocular hypotensive agents preserved with and without benzalkonium chloride. *Advances in Therapy* **2006**, *23*, 663. [CrossRef]
- ³⁶ Baudouin, C.; de Lunardo, C. Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *British Journal of Ophthalmology* **1998**, *82*, 39. [CrossRef]
- ³⁷ Aguayo Bonniard, A.; Yeung, J. Y.; Chan, C. C.; Birt, C. M. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* **2016**, *12*, 1279. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁸ Technical Report, European Centre for Disease Prevention and Control, Considerations for infection prevention and control measures on public transport in the context of COVID-19. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-prevention-and-control-measures-public-transport>> Acesso em: 26 junho 2020.
- ³⁹ Public Transport Authorities and COVID-19, Response from the Front Line. International Association of Public Transport, Australia / New Zealand. Disponível em: <<https://www.lek.com/sites/default/files/insights/pdf-attachments/Public-Transport-Authorities-COVID-19.pdf>> Acesso em: 26 junho 2020.
- ⁴⁰ Corona Virus Disease 2019, Cleaning and Disinfection for Non-emergency Transport Vehicles, CDC – Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health & Human Services. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/organizations/disinfecting-transport-vehicles.html>> Acesso em: 26 junho 2020.
- ⁴¹ Interim Guidance for Cleaning and Disinfection of Public Transportation Settings for COVID-19, Department of Health – New York State / USA. Disponível em: <https://coronavirus.health.ny.gov/system/files/documents/2020/03/cleaning_guidance_public_transportation.pdf> Acesso em: 26 junho 2020.
- ⁴² Coronavirus recommendations: how to use the bus A/C correctly. Disponível em: <<https://www.sustainable-bus.com/news/coronavirus-recommendations-how-to-use-the-bus-a-c-correctly/>> Acesso em: 26 junho 2020.
- ⁴³ Covid-19 and air conditioning systems on buses. Disponível em: <<https://www.sustainable-bus.com/parts/covid-19-and-air-conditioning-systems-bus-konvekta/>> Acesso em: 26 junho 2020.
- ⁴⁴ Brito, C., New York City will test ultraviolet light to kill coronavirus on subways and buses. Disponível em: <<https://www.cbsnews.com/news/new-york-city-subway-ultraviolet-light-coronavirus-mta/>> Acesso em: 26 junho 2020.