

AVALIAÇÃO DO EFEITO SANITIZANTE QUÍMICO DE CLORETO DE BENZALCÔNIO NA REDUÇÃO DA CONTAMINAÇÃO MICROBIOLÓGICA DE AMBIENTES DE PRODUÇÃO E MANIPULAÇÃO FARMACÊUTICA

Mariana Coutinho da Cruz¹, Stéphano *Picanço* DamianResende¹, *Carlos Sérgio* de Paula Porto¹, Sergio Henrique de Mattos Machado¹, Cristiano Guilherme Alves de Oliveira¹, Juliano Gomes Barreto¹

1. Universidade Iguaçu – Campus Itaperuna, RJ, Brasil

Autor Correspondente:

Juliano Gomes Barreto

E-mail: julianobarreto@hotmail.com

RESUMO

O cloreto de benzalcônio é um sal de quaternário de amônia. O objetivo desta pesquisa é avaliar a eficácia do esterilizante na redução de contaminação microbiológica em superfícies em ambientes de produção farmacêutica, e avaliar sua respectiva capacidade quanto esterilizante químico, além de comparar dois métodos laboratoriais aplicados no controle microbiológico de superfícies em ambientes farmacêuticos, o método de Rodac e o Swab com solução de SRK. Dessa forma, a pesquisa pretende dimensionar o efeito sanitizante químico de Cloreto de Benzalcônio na redução de contaminação microbiológica em ambientes de produção e manipulação farmacêutica. Assim, justifica-se este estudo pelo fato do Cloreto de Benzalcônio ser utilizado, também, na forma de sanitizante. Este estudo é uma pesquisa quali-quantitativa, explicativa e quanto ao procedimento técnico, pesquisa experimental ao qual será realizada com base em análises microbiológicas nas amostras coletadas na superfície das bancadas do Laboratório de Química da Universidade Iguaçu, *Campus V* – Itaperuna/RJ. O processo de sanitização do ambiente foi efetuado antes e após a realização dos procedimentos de estudo do laboratório de farmacotécnica, com a aplicação do esterilizante Cloreto de benzalcônio numa concentração de 2%. Concluímos com os resultados alcançados com esta pesquisa, a demonstração de que o efeito sanitizante do Cloreto de Benzalcônio apresenta-se eficaz quando comparado a outros produtos químicos amplamente utilizados como agentes sanitizantes com poder de redução do número de bactérias residuais superior a 90% em superfícies de bancadas de trabalho.

Palavras-chave: Cloreto de benzalcônio, sanitizantes, farmacotécnica.

ABSTRACT

The benzalkonium chloride is a quaternary ammonium salt. The objective of this research is to evaluate the effectiveness of sterilization in reducing microbiological contamination in pharmaceutical production environments and to evaluate the maximum amount of chemical sterilization, in addition to comparing two laboratory methods of microbiological control of substances in medicinal environments, or Rodac methods and the Swab with SRK solution. Thus, a research intends to measure the chemical sanitizing effect of Benzalkonium Chloride in the reduction of microbiological contamination in pharmaceutical production and manipulation environments. Thus, justify this study by the fact that Benzalkonium Chloride is also used in the form of disinfectant. This study is a qualitative and quantitative research, explanatory and regarding the technical procedure, an experimental research that will be carried out based on microbiological analysis and samples collected on the surface of the benches of the Chemistry Laboratory of the Iguazu University, Campus V - Itaperuna / RJ. The process of cleaning the environment was performed before and after the execution of the pharmacotechnical laboratory study procedures, with an application of the benzalkonium chloride sterilizer in a concentration of 2%. Concluding with the results achieved with this research, a demonstration of the sanitizing effect of Benzalkonium Chloride proves to be effective when analyzing other chemical products normally used as sanitizing agents with the power to reduce the number of residual residues above 90% on the benches of the pharmacotechnics laboratory.

Keywords: Benzalkonium chloride, sanitizers, pharmacotechnical.

1. INTRODUÇÃO

A carga microbiana (quantidade microbiológica) dos ambientes de produção farmacêutica influencia diretamente na qualidade e na eficácia final das preparações farmacêuticas e demais produtos manipulados nestes ambientes, tanto em formulações magistrais quanto nas oficinais.

Tendo como principais contaminantes os fungos e as bactérias, Tonin (2007) afirma que os fungos quando presentes em grande quantidade em formulações podem ocasionar o desenvolvimento de danos quando estas forem aplicadas na pele lesada e, ainda provocar a perda da estabilidade da formulação. As bactérias por apresentarem diferentes morfologias geram diferentes enfermidades e desvios de padrões farmacológicos.

Parker e Hodges (2005), afirmam que a maior fonte de contaminação microbiana é proveniente da equipe que manipula as fórmulas farmacêuticas. A movimentação e as conversas entre tecnos dentro do laboratório, inclusive a tosse e espirros, são alguns pontos de maior fragilidade no controle da contaminação farmacêutica. Portanto, o controle de ambiente de trabalho é fundamental para a qualidade dos medicamentos manipulados.

A higienização das farmácias magistrais é essencial para a segurança e eficácia dos produtos produzidos, assim como para a confiabilidade do laboratório. Os sanitizantes usados na limpeza e

asepsia não devem contaminar, com substâncias tóxicas, químicas, voláteis e corrosivas as instalações e os equipamentos de preparação (BRASIL,2007), tornando assim, a escolha do produto indispensável.

O **cloreto de benzalcônio** é um sal de quaternário de amônia, tensoativo catiônico com propriedades antiestáticas, com aderência a superfícies e com qualidades umectantes. Ele é muito utilizado na produção de desinfetantes, pois possui propriedades antissépticas. A sua matéria-prima é um tensoativo catiônico, que possui excelentes propriedades com detergentes e germicidas com muitas aplicações na indústria cosmética. Por exemplo, o cloreto de benzalcônio é utilizado em fórmulas de sprays nasais e cosméticos com ação antisséptica, e, também pode ser aplicado, diretamente ou como componente de alguma formulação, na desinfecção de superfícies e no tratamento de águas em piscinas (CHEMAX, 2018).

Carvalho (2017), aponta o cloreto de benzalcônio como um dos grandes desinfetantes de grande uso industrial no Brasil, e comprovaram, através de estudos clínicos sua eficácia na inativação de cepas padrão de *Escherichia coli* em diferentes concentrações.

O **cloreto de benzalcônio** além de ser usado em desinfetantes pode ser aplicado na constituição de desodorantes e sabonetes líquidos. A dosagem deste produto deve ser adequada às necessidades de cada finalidade de uso, pois cada produto possuem um percentual limita, ou seja, a alíquota do produto nos desinfetantes é diferente nos sabonetes e nos desodorantes. Os valores usuais do **cloreto de benzalcônio desinfetante** são de 0,50 até 10,00% (CHEMAX, 2018).

Na avaliação da eficácia na desinfecção de superfícies com o uso de diferentes substâncias estudada por Ferreira (2016), ele observou que o Ácido peracético 0,2% e o Hipoclorito de sódio 2,5% apresentaram uma eficácia semelhante nas superfícies analisadas. Já o Álcool 70%, apresentou menor eficácia, quando comparado com os dois produtos anteriores, na higienização das mesmas superfícies avaliadas.

Dessa forma, esta pesquisa tem o seguinte questionamento: qual o efeito sanitizante químico de Cloreto de Benzalcônio na redução de contaminação microbiológica em ambientes de produção e manipulação farmacêutica? Assim, justifica-se este estudo pelo fato do Cloreto de Benzalcônio ser utilizado, também, na forma de sanitizante.

O Cloreto de Benzalcônio é uma classe de compostos orgânicos chamados sal de amônio quaternário. É um tensoativo catiônico com propriedades antiestáticas, aderência a superfícies, umectantes, é muito usado na produção de desinfetantes já que tem propriedades antissépticas, germicidas, apresenta excelentes propriedades com detergentes catiônicos e conservantes encontrados em produtos de higiene pessoal e preparações farmacêuticas, como soluções oftálmicas, sprays nasais e agentes de limpeza (ISAAC; SCHEINMAN, 2017).

O Cloreto de Benzalcônio é uma classe de compostos orgânicos chamados sal de amônio quaternário. É um tensoativo catiônico com propriedades antiestáticas, aderência a superfícies, umectantes, é muito usado na produção de desinfetantes já que tem propriedades antissépticas, germicidas apresentam excelentes propriedades com detergentes catiônicos e conservantes encontrados em produtos de higiene pessoal e preparações farmacêuticas, como soluções oftálmicas, sprays nasais e agentes de limpeza (ISAAC; SCHEINMAN, 2017).

Estruturalmente são substâncias biodegradáveis, anfífilas, cuja molécula possui uma porção polar, hidrofílica, e uma porção apolar, hidrofóbica que são facilmente solúveis em água, álcool e acetona, praticamente insolúvel no éter e levemente no benzeno. Sua utilização como biocida é muito comum em ambientes hospitalares, na desinfecção de superfícies, pele e mucosas (SÜTTERLIN; ALEXY; KÜMMERER, 2008; BEIER, R. 2015).

Assim como catiônico, o cloreto de benzalcônio mostrar-se incompatível com os agentes aniônicos, como os sabões. Relativamente atóxicos os compostos quaternários de amônia, quando são aplicados sobre a pele, mesmo que a toxicidade aguda e crônica quando são administrados por via oral em animais, seja baixo o seu uso parenteral podendo causar ações sistêmicas graves. Precisa-se evitar seu emprego em lavagens de cavidades orgânicas. Atuam mais sobre bactérias gram positivos e menos sobre gram negativos.

Cada composto de amônio quaternário possui características antimicrobianas próprias que dependem da distribuição e do tamanho das cadeias dos radicais. O mecanismo de ação sobre as células microbianas ainda não é completamente conhecido, entretanto, a sua ação biocida é atribuída à desnaturação das proteínas essenciais das células e ao rompimento da membrana celular (SOUZA, MARTINS, 2015).

O cloreto de benzalcônio é um antisséptico de amônio quaternário com propriedades e usos característicos de surfactantes catiônicos em geral. Esses surfactantes decompõem-se em solução aquosa em um cátion complexo e relativamente amplo, que é responsável pela atividade de superfície, e um ânion inativo menor.

Em adição às propriedades detergentes e emulsificantes, os compostos de amônio quaternário têm atividade bactericida contra bactérias Gram-positivas e, em uma concentração mais elevada, contra algumas bactérias Gram-negativas. Algumas subespécies de *pseudomonas* são particularmente resistentes assim como as cepas de *MycobacteriumTuberculosis*. São ineficazes contra esporos bacterianos, tem atividade antifúngica variável, e são efetivos contra alguns vírus.

Os compostos de amônio quaternário são mais efetivos em solução neutra ou levemente alcalina, e sua atividade bactericida é consideravelmente reduzida em meio ácido; sua atividade é realçada por álcoois. Como outros compostos de amônio quaternário, notadamente o cloreto de

benzalcônio tem sido utilizado para limpeza de pele, feridas e queimaduras (JOHNSON & JOHNSON, 2015).

O cloreto de benzalcônio é fracamente absorvido pela pele. Alguns relatórios sobre a absorção percutânea em recém-nascidos e crianças incluem um estudo no qual o cloreto de benzalcônio foi detectado em baixas concentrações no sangue venoso de 5 de 24 crianças, após a lavagem das mesmas com uma preparação contendo cloreto de benzalcônio a 4%; não foram observados efeitos adversos. Baixas concentrações têm sido detectadas no sangue venoso de recém-nascidos após o uso tópico de um pó contendo cloreto de benzalcônio a 1% (JOHNSON & JOHNSON, 2015).

O objetivo desta pesquisa é avaliar a eficácia do esterilizante Cloreto de Benzalcônio na redução de contaminação microbiológica em superfícies em ambientes de produção farmacêutica, avaliar o seu efeito de esterilizante químico, além de comparar dois métodos laboratoriais aplicados no controle microbiológico de superfícies em ambientes farmacêuticos, o Rodac e o Swab com solução de SRK.

Vale ressaltar que os resultados foram obtidos e tabulados no programa Excel[®] no sentido estabelecer os percentuais gerados na comparação dos métodos laboratoriais, como Placas Rodac e SWAB com solução SRK (*swabs rinse kits*) em ágar PCA (*Plate Count Agar*), sendo utilizados a fim de estabelecer padrões de qualidade para avaliação de sanitizantes conforme técnicas padronizadas pela fabricante dos métodos comerciais de análises, a Indústria Laborclin[®].

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é uma pesquisa qualiquantitativa, explicativa e quanto ao procedimento técnico, pesquisa experimental ao qual será realizada com base em análises microbiológicas nas amostras coletadas na superfície das bancadas do Laboratório de Farmacotécnica da Universidade Iguaçu, *Campus V* – Itaperuna/RJ.

As amostras em análise foram colhidas antes e após o processo de sanitização do ambiente. Este processo foi realizado entre os procedimentos de estudos do Laboratório com aplicação do produto Cloreto Benzalcônio na concentração de 2%.

As amostras foram processadas em duplicatas e extraído resultados com o valor médio de UFC (unidade formadora de colônia) /m² encontrados segundo as análises realizadas para comparação entre antes e após o processo de sanitização, e comparação da eficácia sanitizante dos produtos cloreto benzalcônio 2%, hipoclorito de sódio 2,5% e álcool 70%. Posteriormente comparando também os resultados obtidos entre os 2 (dois) métodos comerciais utilizados na pesquisa, Placas Rodac e swab com solução SRK (*swabs rinse kits*) em ágar PCA (*Plate Count Agar*), utilizados afim de estabelecer padrões de qualidade para avaliação de sanitizantes conforme

técnicas padronizadas pela fabricante dos métodos comerciais de análises, a Industria Laborclin®. Os resultados foram tabulados no programa Excel® buscando estabelecer os percentuais de redução na carga microbiana avaliada.

2.1 Método laboratorial de swab com solução SRK

O método swab foi desenvolvido por Manheimer e Ybanez em 1917 e é considerado o padrão “A” pela *American Public Health Association*. O swab pode ser feito com a parte absorvente de fibra de poliéster, alginato de cálcio ou Rayon estéreis com hastes de plástico com cerca de 12 cm de comprimento. Podem ser utilizados moldes estéreis que delimitam uma área a ser amostrada ou, no caso de pequenas áreas, como válvulas, torneiras e talheres, o resultado pode ser expresso com base na peça inteira (JAY, 2005; MASSAGUER, 2005; ANDRADE, 2008 *apud* IWAMURA, 2014).

De acordo com os autores acima citados, o método swab é mais adequado para superfícies flexíveis e irregulares. É um dos métodos mais rápidos, simples e baratos para avaliar a contaminação de superfícies de contato com alimentos.

O swab é umedecido num tubo com diluente estéril apropriado e esfregado em direções reversas dentro da área delimitada pelo molde na superfície a ser amostrada. Coloca-se o swab novamente no tubo com diluente, o qual é estocado e levado refrigerado até o laboratório onde será agitado e plaqueado em meios específicos, dependendo do organismo de interesse, estes deverão ser incubados em temperaturas apropriadas. Um diluente deve ser incorporado com agente neutralizador caso a superfície a ser amostrada tenha sido previamente higienizada com produtos desinfetantes. Os organismos no diluente são então quantificados por métodos apropriados. No geral, a quantidade de micro-organismos não pode exceder mais do que poucas colônias em superfícies adequadamente lavadas e higienizadas. Em alguns casos, o tipo de micro-organismo encontrado é mais significativo do que a contagem de micro-organismos (LABORCLIN®).

2.2 Método laboratorial Rodac

É o método mais utilizado como indicador geral de populações bacterianas. Criada por Guderson e Guderson em 1945 e aperfeiçoada em 1964 por Hall e Hartnett, o método de replicação de organismos diretamente em ágar após contato *Replicate Organism Direct Agar Contact* (RODAC) utiliza placas de Petri com meio de cultura apropriado que ultrapassa a borda da placa, formando uma superfície levemente convexa. Quando pressionado contra a superfície, o ágar entra em contato direto com a superfície a ser amostrada.

Nesse caso, as placas são então fechadas e incubadas em temperatura e tempo específicos para o micro-organismo de interesse, sendo, em seguida, contadas as Unidades Formadoras de Colônias. Um tempo de contato de 5 segundos sob pressão com a superfície é o suficiente para uma boa remoção dos micro-organismos. Deve ser utilizado apenas em superfícies planas, lisas e previamente higienizadas, porém pode ser utilizado em superfícies úmidas (JAY, 2005; MASSAGUER, 2005; ANDRADE, 2008 *apud* IWAMURA, 2014).

Ademais, não diferencia tipos de bactéria, sendo utilizada para enumeração de microrganismos onde deseja obter informações gerais de superfícies a ser avaliadas. Para a remoção dos microrganismos, um contato de 5 segundos, sob pressão, do meio com a superfície a ser avaliada é suficiente para uma boa remoção das células das superfícies. Após a incubação das placas, as unidades formadoras de colônia são contadas, a fim de avaliar as condições microbiológicas da superfície amostrada (ANDRADE, 2008).

3. RESULTADOS

Os resultados dos testes realizados com a técnica de swab com solução SRK em ágar PCA permitiram verificar um percentual de redução nas bactérias residuais de 92% com o Cloreto de Benzalcônio, 98% com o hipoclorito de sódio e 85% com o Alcool 70% conforme observamos na tabela 1 a seguir.

	Cloreto de Benzalconio 2%	Hipoclorito de sódio 2,5%	Alcool 70%
Antes	1,2x10 ⁵	4x10 ⁵	2,7x10 ⁵
Após	1x10 ⁴	1x10 ⁴	4x10 ⁴
%Redução	92%	98%	85%

Tabela 1 – Bactérias residuais (m²) – Método de Swab com SRK

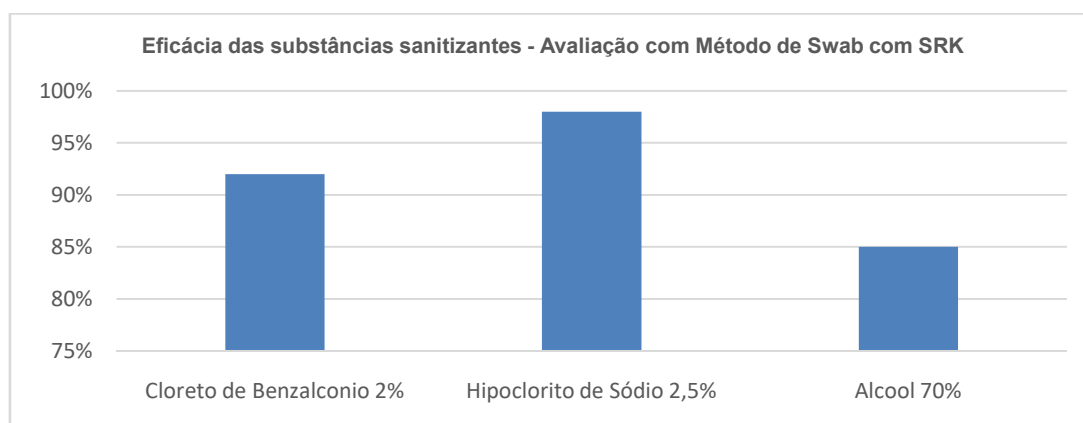


Gráfico 1 - Eficácia das substâncias sanitizantes (Avaliação com método Swab com SRK).

Os testes realizados com a técnica de Rodac demonstraram resultados com percentual de redução nas bactérias residuais de 99% com o Cloreto de Benzalcônio, 100% com o hipoclorito de sódio e 77% com o Alcool 70% conforme observamos tanto na tabela 2 quanto no gráfico 2 a seguir.

	Cloreto de Benzalconio 2%	Hipoclorito de sódio 2,5%	Alcool 70%
Antes	3,4x10e4	1,8x10e4	2,1x10e4
Após	4x10e2	0	4,8x10e3
%Redução	99%	100%	77%

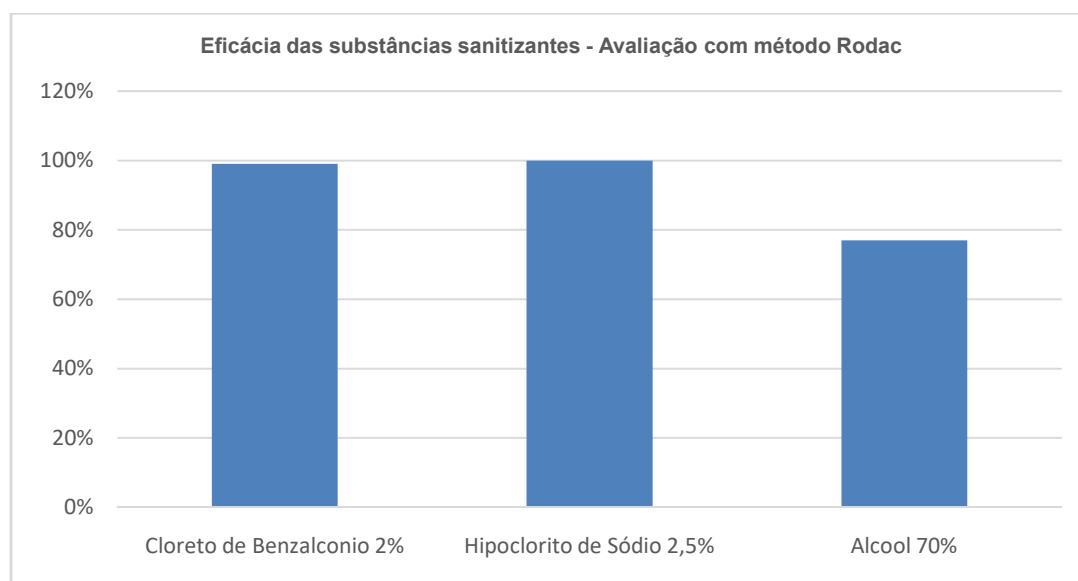
Tabela 2 – Bactérias residuais (m²) – Método Rodac

Gráfico 2 - Eficácia das substâncias sanitizantes (Avaliação com método Rodac).

4.DISSCUSSÃO

Comparando os resultados desta pesquisa com a análise da eficácia de substâncias testadas por Ferreira (2016) onde, o hipoclorito de sódio 2,5% e o ácido peracético 0,2% reduziram a quantidade de superfícies contaminadas por bactérias, de 93,8% para 6,3%, enquanto o álcool 70% se mostrou menos eficaz na desinfecção, pois houve uma redução de 87,5% para 56,3% no número

de superfícies contaminadas, após o seu uso. Observamos que os resultados obtidos com o Cloreto de benzalcônio são significativamente eficazes para justificar sua aplicação como sanitizante.

Miyagi (2000) relatou que as concentrações inibitórias mínimas (CIM) do cloreto de benzalcônio para as bactérias isoladas dos desinfetantes estavam bem abaixo das concentrações do princípio ativo presente nos mesmos, indicando perda de tolerância ao biocida após cultivo em meios de cultura sem o princípio ativo. Muñoz (2019) calculou a CIM distribuídas nas 100 cepas e mostrou que são capazes de inibir 50% e 90% das 100 cepas testadas para os três compostos de amônio quaternário, e um deles utilizou o Cloreto de Benzalcônio.

Avaliando as 2 técnicas empregadas, observou-se uma boa reprodutibilidade destas produzindo resultados com discreta variação, mantendo os mesmos padrões de resultados para cada produto avaliado.

5. CONCLUSÃO

Os resultados alcançados com esta pesquisa nos permitem concluir que o efeito sanitizante do Cloreto de benzalcônio apresenta-se eficaz quando comparado a outros produtos químicos amplamente utilizados como agentes sanitizantes com poder de redução do número de bactérias residuais superior a 90% em superfícies de bancadas de trabalho.

Avaliando as 2 técnicas empregadas, observou-se uma boa reprodutibilidade destas produzindo resultados com discreta variação, mantendo os mesmos padrões de resultados para cada produto avaliado, logo ambas as metodologias pode ser empregadas com segurança como padrão metodológico em testes de controle de qualidade microbiológico.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, N. J. **Higiene na indústria de alimentos: avaliação e controle da adesão e formação de biofilmes bacterianos.** São Paulo: Varela, 2008. Disponível em: <https://www2.cead.ufv.br/sistemas/pvanet/files/conteudo/695/livronelio.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2019.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 17**, de 16 de Abril de 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 67** de 8 de outubro de 2007.

CARVALHO, Daiane et al. Atividade dos desinfetantes cloreto de benzalcônio e iodóforo sobre cepas de *Escherichia coli* patogênica aviária isoladas em frangos de corte. **Revista Brasileira de**

Saúde e Produção Animal, Salvador, v. 18, n. 1, p.10-15, mar. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1519-99402017000100002>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-99402017000100010&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 13 maio 2019.

CHEMAX. **Indústria e comércio**: Cosmético, domissanitário, industrial e lubrificante. Itapevi, 2018. Disponível em: <<http://www.chemax.com.br/cloreto-benzalconio>> acesso em: 30 out. 2018.

FERREIRA, Rilton Emanuel Cavalcante et al . Eficácia de três substâncias desinfetantes na prática da radiologia odontológica. **Rev. Bras. Odontol.**, Rio de Janeiro , v. 73, n. 1, mar. 2016. Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72722016000100004&lng=pt&nrm=iso>. acesso em 28 abr. 2017.

ISAAC, J.; SCHEINMAN P. L. Benzalkonium chloride: an irritant and sensitizer. **Dermatitis**. n28, v 6, p.346-52, 2017.

IWAMURA, L. C.T. **Avaliação da qualidade das práticas de higiene em restaurantes de uma universidade pública**. 2014. 111 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Segurança Alimentar e Nutricional, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2014. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/36394/R%20-%20D%20-%20LOUISE%20CRISTIANE%20TURCATEL%20IWAMURA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em 28 out. 2019.

JOHNSON & JOHNSON INDUSTRIAL LTDA. - **Bula do Profissional de Saúde**. BAND-AID SPRAY ANTI-SÉPTICO. Atualizada em: 03/06/2015. Disponível em: <https://www.bulas.med.br/p/detalhamento-das-bulas/7414/band+aid+spray+anti+septico.htm>. Acesso em: 24 de nov. 2019.

LABORCLIN. **Swab c/ meio SRK**. Disponível em: https://www.interlabdist.com.br/produtos/mostra_produto/1568,swab-cmeio-srk-c25. Acesso: 19 nov. 2019.

LABORCLIN. **Plate count rodac ágar**. Disponível em: https://www.laborclin.com.br/wp-content/uploads/2019/06/PLATE_COUNT_RODAC_AGAR_540172.pdf. Acesso: 19 nov. 2019.

MIYAGI, Fumie; TIMENETSKY, Jorge; ALTERTHUM, Flávio. Avaliação da contaminação bacteriana em desinfetantes de uso domiciliar. **Rev. Saúde Pública**, p.444-448, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v34n5/3212.pdf>. Acesso em 18 jun. 2019

MUÑOZ, Maria Elena Espinoza. **Resistência aos compostos de amônio quaternário (QACs) de uso domestico e hospitalar em patógenos prioritários multirresistentes**. 2019. 86 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em : http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/07/1007570/maria_ele_a_espinoza_munoz_me_corrigida.pdf. Acesso: 24 nov. 2019.

PARKER, M.; HODGES, N. Contaminação microbiológica e conservação de produtos farmacêuticos. In: AULTON, M. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: **Artmed**, p. 659-668, 2005.

SOUZA, A. M. **Avaliação de teor do princípio ativo cloreto benzalcônio em desinfetantes**. 2015. 34 f. Tese (Doutorado) - Curso de Licenciatura em Química, Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, 2015. Acesso em: 15 set. 2019

SÜTTERLIN, H; ALEX, R.; KÜMEMERER, K. The toxicity of quaternary ammonium compound benzalkonium chloride alone and in mixtures with other anionic compounds to bacteria in test systems with *Vibrio fischeri* and *Pseudomonas putida*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, 71, p. 498 -505, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18272223>. Acesso em 22 set. 2019.

TONIN, F. Z.; BARELLI, C.; KNORST, M. T. Avaliação microbiológica de produtos cosméticos manipulados em farmácias do Planalto Médio, RS. **Revista Pharmacia Brasileira**, vol. 19, p. 117-119, 2007.