

Cátia Guadalupe Dias Martins

Sabonetes antibacterianos: eficácia e segurança

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Sara Margarida Santos Domingues e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Cátia Guadalupe Dias Martins, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009114, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação e expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 18 de julho de 2014.

(Cátia Guadalupe Dias Martins)

A Orientadora de Estágio:

Sara Domingues

(Professora Doutora Sara Domingues)

A Orientanda:

Cátia Guadalupe Dias Martins

(Cátia Guadalupe Dias Martins)

Agradecimentos:

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por tudo o que tem realizado a favor da formação dos seus alunos.

À Professora Doutora Sara Domingues, pela orientação e permanente disponibilidade.

À minha família, pelo incentivo e por acreditarem no meu sucesso.

Ao Bruno, pela paciência e apoio incondicional em todos os momentos.

Às minhas amigas, pela amizade e por toda a motivação.

ABREVIATURAS

ADN - Ácido desoxirribonucleico

ATP - Adenosina trifosfato

CDC - “Centers for Disease Control and Prevention”

CRE - *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenemos

ECHA - Agência Europeia das Substâncias Químicas

FDA - “Food and Drug Administration”

Microrganismos Gram-negativo produtores de ESBL - Microrganismos Gram-negativo produtores de β -lactamases de espectro alargado

MRAB - *Acinetobacter baumannii* multi-resistente

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

PBPs - Proteínas ligadoras de penicilina

OMS - Organização Mundial de Saúde

VRE - *Enterococci spp.* resistente à vancomicina

TSH - Hormona estimulante da tiróide

ÍNDICE

ABREVIATURAS	5
RESUMO	7
ABSTRACT	8
I. INTRODUÇÃO	9
II. FLORA BACTERIANA DA PELE DAS MÃOS.....	9
III. IMPORTÂNCIA DE LAVAR AS MÃOS	11
IV. SABONETES ANTIBACTERIANOS.....	13
4.1 - Legislação	14
4.1.1 - Produtos comercializados em Portugal	15
V. BIOCIDAS.....	16
5.1 - Mecanismo de ação das substâncias biocidas	16
5.1.1 - Interação com componentes celulares externos	16
5.1.2 - Interação ao nível da membrana citoplasmática da célula	17
5.1.3 - Interações com constituintes citoplasmáticos	18
5.2 - Exemplos de substâncias biocidas	19
5.2.1 - Triclosan	19
5.2.2 - Gluconato de cloro-hexidina	19
5.2.3 - Triclocarban.....	20
5.2.4 - Compostos iodóforos	21
5.2.5 - Cloreto de benzalcónio.....	22
5.2.6 - Álcoois	23
5.2.7 - Cloroxilenol.....	23
5.3 - Problemas associados ao uso de produtos biocidas	24
5.3.1 - Biocidas e resistência bacteriana.....	24
5.3.2 - Mecanismos de proteção adquiridos.....	25
VI. A REALIDADE DOS BIOCIDAS	26
6.1 - Utilização excessiva	26
6.2 - Poluição ambiental	26
6.3 - Pontos que precisam ser esclarecidos	27
VI. NOVAS EXIGÊNCIAS DA FDA.....	27
VII. CONCLUSÃO	28
BIBLIOGRAFIA	29

RESUMO

A pele das mãos é constituída por três tipos de flora microbiana: a flora residente, a flora transitória e a flora infecciosa. As bactérias da flora residente têm um grande impacto sobre as funções fisiológicas, conferindo proteção contra infecções. Ao contrário da flora residente, que raramente é patogénica, a flora transitória e a infecciosa têm um elevado potencial patogénico.

As infeções hospitalares e as intoxicações alimentares são problemas de saúde pública. A correta higienização das mãos é importante na redução da transmissão de bactérias patogénicas, principalmente em meio hospitalar e em locais de manipulação de alimentos.

Os sabonetes antibacterianos não são mais eficazes do que o sabão convencional e água na lavagem das mãos. Estes produtos contêm substâncias químicas com o objetivo de reduzir ou prevenir a contaminação bacteriana (biocidas). Alguns biocidas são tóxicos, não só para o utilizador final, mas também para o meio ambiente e a sua utilização está associada a problemas como o potencial desenvolvimento de resistência bacteriana.

No futuro, são necessários mais estudos para comprovar a segurança e eficácia da utilização de sabonetes antibacterianos.

Palavras-chave: flora bacteriana, sabonetes antibacterianos, biocidas.

ABSTRACT

The bacterial flora present in the human hands fall into three main classifications: resident, transient and infectious. The bacteria of the resident flora have a huge impact on physiological functions, providing protection against infections. Unlike the resident flora, which is rarely pathogenic, the infectious and transient flora have a higher pathogenic potential.

Hospital infections and food infections/intoxications are a serious public health problem. Proper hand hygiene is important in the reduction of the transmission of pathogenic bacteria, in hospitals and in food handling places.

Antibacterial soaps are not more effective than conventional soap and water handwashing. These products contain chemicals with the aim to reduce or prevent bacterial contamination (biocides). Some biocides are toxic not only to the end user, but also to the environment and its use is associated with some problems, like the potential development of bacterial resistance.

In the future, further studies are needed to prove the safety and effectiveness of using antibacterial soaps.

Key-words: bacterial flora, antibacterial soaps, biocides.

I. INTRODUÇÃO

Os produtos antibacterianos foram desenvolvidos para prevenir a transmissão de microrganismos causadores de doenças, particularmente em hospitais.³⁰ Os sabonetes antibacterianos foram introduzidos no mercado há mais de cinquenta anos, sendo que o número de produtos disponíveis aumentou rapidamente nas últimas décadas.¹⁹ Nos anos 90 estes produtos começaram a ser utilizados exponencialmente por pessoas saudáveis, mesmo sem ser demonstrado qualquer benefício adicional.³⁰

Atualmente os *media* influenciam constantemente os consumidores à compra de produtos antibacterianos, ao mesmo tempo que se fala cada vez mais em bactérias multirresistentes. As bactérias são hoje associadas pela população como sinónimo de perigo, levando à procura de uma forma de as eliminar, com aquisição de produtos antibacterianos. O crescente uso destes produtos é motivo de preocupação, uma vez que permanece por esclarecer os seus mecanismos de ação antimicrobianos.³⁰

Nestas circunstâncias, em que é difícil para o consumidor avaliar informações complexas sobre estes produtos, é necessário ajuda especializada. A formação base do farmacêutico português dota-o de conhecimentos que lhe permitem uma intervenção responsável relativamente a anti-sépticos para mãos, garantindo a saúde e o bem-estar do consumidor. Numa sociedade cada vez mais informada e exigente no aconselhamento, torna-se crucial que o farmacêutico mantenha atualizados os seus conhecimentos, para que possa desempenhar conscientemente as suas obrigações profissionais.

Esta monografia tem como objetivo divulgar alguns aspetos atuais e relevantes sobre sabonetes antibacterianos para mãos, devido ao aumento do consumo destes produtos e o seu impacto na saúde pública.

II. FLORA BACTERIANA DA PELE DAS MÃOS

O período pré-natal acontece num ambiente estéril, mas após o nascimento a pele do recém-nascido é colonizada por microrganismos. Com o passar do tempo forma-se um ecossistema microbiano cada vez mais complexo. A composição da flora da pele é influenciada por vários fatores ambientais e fisiológicos, como a genética, a localização anatómica, a humidade local, a produção de sebo e suor, o estado hormonal, a idade, o *stress* e a dieta do indivíduo.^{2,3}

A estabilidade da pele e da flora microbiana (incluindo bactérias, vírus, fungos e protozoários) baseia-se num delicado equilíbrio entre as propriedades destes organismos e os mecanismos de defesa do hospedeiro humano. A perturbação deste equilíbrio pode predispor o hospedeiro a doenças cutâneas infecciosas e a condições inflamatórias.

A pele humana possui defesas naturais físicas e químicas. O estrato córneo da pele atua como barreira física conferindo rigidez mecânica. A temperatura baixa e ligeira acidez impedem ou abrandam o crescimento de alguns microrganismos. A maioria das áreas da pele são secas, apresentando um ambiente desfavorável para a propagação de bactérias. A descamação permanente de células epiteliais no estrato córneo leva a uma renovação permanente da superfície da pele e remoção simultânea dos microrganismos aderidos a estas camadas. A defesa da pele é também mediada por uma “barreira química”, que consiste em várias moléculas sintetizados por células epiteliais e expressas em diferentes partes da epiderme. Estas moléculas podem ser péptidos antimicrobianos expressos indutiva ou constitutivamente, proteases, citocinas e quimiocinas e podem inibir diretamente o crescimento microbiano ou servir como ativadores e mediadores das respostas imune inata e adaptativa. Juntos, estes recursos contribuem para manter uma pele humana saudável.^{1,2,3}

Investigações recentes sobre a co-evolução e integração funcional das bactérias comensais do corpo humano revelaram que estas bactérias têm um grande impacto sobre as funções fisiológicas. Foi demonstrado que estas bactérias conferem proteção contra infecções, por desencadarem reações padrão no sistema imunitário e ainda possuem capacidade de mediar a inflamação nalgumas doenças.³ Estas evidências indicam que estes microrganismos desempenham um papel ativo na defesa do hospedeiro, de tal forma que alguns investigadores defendem que a designação de bactérias comensais está desatualizada e que se deveria considerar esta interação uma relação de mutualismo.^{4,5}

A pele das mãos tem três tipos de flora bacteriana: a flora residente, a flora transitória e a flora infecciosa.² Os três tipos de flora podem ser fonte de contaminação.

A flora residente situa-se na epiderme, onde se multiplica. Esta flora é constituída principalmente por *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* e espécies de *Corynebacterium*. As áreas das mãos que contêm mais bactérias são a área subungueal e a zona situada entre os dedos.¹⁷ Uma das características desta flora é que raramente é patogénica, a não ser quando introduzida traumáticamente nos tecidos, ultrapassando as barreiras naturais. Estes microrganismos não são facilmente removidos pela ação mecânica da lavagem das mãos, sendo necessário recorrer à ação química de um antisséptico. Esta flora desempenha funções importantes de prevenção da colonização da flora transitória.²

A flora transitória fica localizada na superfície da pele e é formada por microrganismos que são adquiridos pelo contacto com o ambiente (animado ou inanimado). Qualquer tipo de microrganismo pode ser encontrado transitoriamente nas mãos, apesar de ser mais comum encontrar bacilos Gram-negativo (por exemplo, *Escherichia coli* e

Pseudomonas spp.) e cocos Gram-positivo (por exemplo, *Staphylococcus* spp.), alguns dos agentes bacterianos mais frequentemente causadores de infecção hospitalar. Estes microrganismos, que fazem parte da flora transitória, têm um curto tempo de sobrevivência, um elevado potencial patogénico e são facilmente transmitidos por contacto. A lavagem das mãos com sabão simples remove-os com facilidade.²

A flora infecciosa é constituída por microrganismos encontrados nas lesões cutâneas, tais como abcessos ou certas doenças da pele (eczema infetado, por exemplo); a bactéria *Staphylococcus aureus* é bastante comum.¹⁷

III. IMPORTÂNCIA DE LAVAR AS MÃOS

Como referido anteriormente, as mãos transportam microrganismos que podem ser patogénicos. Ao lavar as mãos apropriadamente, poderão ser impedidos três dos principais modos de transmissão de doenças: fecal-oral, contacto indireto com secreções respiratórias e contacto direto com fluídos corporais. Lavar as mãos é uma atitude individual, simples e pouco dispendiosa, mas fundamental para diminuir o risco de transmissão de uma infecção de uma pessoa para outra.⁵

As infeções associadas aos cuidados de saúde afetam centenas de milhões de doentes em todo o mundo a cada ano, e as infeções por organismos multirresistentes são uma das principais causas.⁵

As infeções por bactérias multirresistentes estão a aumentar. A prevenção da disseminação e controlo destas infeções em ambiente hospitalar é fundamental e urgente. O número de antibióticos disponíveis para o tratamento destas infeções é extremamente limitado e o desenvolvimento de novos antibióticos não é iminente num futuro previsível.^{5,15}

As bactérias multirresistentes mais comuns a nível hospitalar são:

- *S. aureus* resistente à metilina - MRSA
- *Enterococci spp.* resistente à vancomicina - VRE
- Microrganismos Gram-negativo produtores de β -lactamases de espectro alargado - Microrganismos Gram-negativo produtores de ESBL
- *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenemos - CRE
- *Acinetobacter baumannii* multirresistente - MRAB⁵

O aparecimento de resistência nestes microrganismos deve-se a uma utilização inapropriada de antibióticos, principalmente os de largo espectro. A disseminação destas bactérias em ambiente hospitalar é comum, ocorrendo principalmente através das mãos contaminadas de profissionais e auxiliares de saúde, objetos, equipamentos e ambiente contaminados, com aparecimento frequente de surtos e infeções graves, especialmente em

doentes criticamente enfermos. Portanto, a implementação de precauções padrão para os cuidados com todos os doentes é essencial, de forma a evitar a propagação de microorganismos, principalmente dos resistentes. De acordo com as recomendações da OMS (Organização Mundial de Saúde), a correta higiene das mãos é considerada a medida mais importante dentro das precauções padrão.⁵

Um estudo efetuado entre os anos de 2000 e 2013, onde participaram centros de saúde e hospitais de vários países, avaliou a higiene das mãos como a principal intervenção na prevenção de infeções. Verificou-se uma melhoria significativa nos cuidados de higiene com as mãos e/ou no aumento do consumo de antissépticos alcoólicos, que se refletiu numa diminuição substancial das taxas de colonização e das infeções por bactérias multirresistentes, principalmente de MRSA.⁵

Em meio hospitalar, lavar as mãos pode salvar vidas. As infeções associadas aos cuidados de saúde implicam, muitas vezes, um período de internamento prolongado, incapacidade a longo prazo, aumento da resistência dos microorganismos a antibióticos, uma carga financeira adicional, excesso de mortes, elevados custos para os sistemas de saúde e stress emocional para os doentes e familiares. A higiene das mãos é, portanto, uma medida bastante importante para evitar a transmissão de microorganismos nocivos e prevenir infeções associadas aos cuidados de saúde. Qualquer profissional de saúde ou pessoa envolvida no atendimento do doente, direta ou indiretamente, deve fazer uma correta e adequada higiene das mãos.⁵

Vários estudos realizados em ambientes de atendimento de doentes em ambulatório demonstram que as mãos dos profissionais de saúde estão contaminadas por microorganismos potencialmente patogénicos. A partir de amostras microbiológicas isoladas de mãos de médicos pediatras e dermatologistas, foram detetadas estirpes de *Staphylococcus* spp. (85,4% e 84,6% dos casos, respetivamente), incluindo *S. aureus* (56,4% e 69,2% dos casos, respetivamente) e MRSA (9,1% e 7,7% de casos, respetivamente). As mãos dos oftalmologistas revelaram pelo menos um microorganismo pertencente à flora residente e um microorganismo transitório em 97,2% e 22,2% dos casos, respetivamente. O cumprimento da higiene das mãos, em particular entre os médicos de medicina geral e familiar, pediatras, dermatologistas e nefrologistas, é bastante inferior a 50%.⁶

Devido ao aumento da esperança média de vida, às novas dinâmicas sociais e ao desenvolvimento dos cuidados de reabilitação, existe um número crescente de pessoas, nomeadamente idosos, que são assistidos em ambulatório. Os dados indicam que a prevalência de infeções associadas aos cuidados de saúde nestas situações é devido a agentes

patogênicos como *Enterobacteriaceae* multirresistentes, *Clostridium* e MRSA. A nível mundial pode dizer-se que a cultura de prevenção e controlo da infeção, incluindo a higiene das mãos, não está bem estabelecida como uma das mais altas prioridades em ambientes de consultas de ambulatório. No entanto, o CDC (“Centers for Disease Control and Prevention”) reconheceu a higiene das mãos como crítica para reduzir o risco de disseminação de infeção nestas situações.⁶

O risco de infeção em ambiente de consultas de ambulatório normalmente é considerado baixo, mas os dados atuais são escassos e desatualizados. A verdade é que as mãos dos profissionais de saúde desempenham um papel proeminente na transmissão de bactérias, e mais estudos são necessários para averiguar esta situação.⁶

A OMS tem estabelecido programas direcionados para hospitais e centros de saúde, onde promove a prática de higiene das mãos, divulgando os exemplos de sucesso, que demonstram a eficiência na redução de infeções associadas aos cuidados de saúde. Com esta iniciativa, a OMS pretende contribuir para uma maior consciência e compreensão da importância da higiene das mãos.

As infeções/intoxicações alimentares constituem uma das principais preocupações ao nível da Saúde Pública, principalmente nos grupos mais vulneráveis como crianças e idosos. A quantidade de doenças que são transmitidas por alimentos é preocupante, principalmente em estabelecimentos de restauração coletiva (restaurantes, refeitórios, cantinas).^{7,8} As doenças mais comuns transmitidas por alimentos são causadas por microrganismos, especialmente bactérias e/ou toxinas (substâncias tóxicas produzidas pelas bactérias). Os sintomas associados a estas intoxicações alimentares duram em regra algumas horas ou dias, apesar de alguns casos apresentarem efeitos que podem ir até semanas, meses ou anos e podem mesmo levar à morte. Uma boa higiene pessoal, com higienização adequada das mãos, pode minimizar a transferência de agentes patogênicos a partir dos manipuladores de alimentos para os consumidores.^{7,8}

IV. SABONETES ANTIBACTERIANOS

Os sabonetes comuns não contêm substâncias antimicrobianas. O efeito de limpeza é atribuído às propriedades detergentes dos ácidos gordos esterificados e do hidróxido de sódio ou de potássio. A lavagem das mãos com sabonete normal e água pode remover a sujidade visível, mas muitos estudos têm demonstrado que a quantidade de bactérias permanece substancial. Os sabonetes antibacterianos (por vezes chamados sabonetes antimicrobianos ou antissépticos) contêm algumas substâncias químicas com o objetivo de reduzir ou prevenir a contaminação bacteriana.¹⁷

Os sabonetes antibacterianos têm na sua composição substâncias biocidas como gluconato de cloro-hexidina, triclosan, triclocarban, álcoois (etanol, isopropanol, ou n-propanol) e cloreto de benzalcónio. O termo biocida é um termo geral que descreve um agente químico, geralmente de largo espectro, que inativa os microrganismos. Os biocidas têm diferentes ações antimicrobianas. Existem biocidas que inibem o crescimento de microrganismos (por exemplo, bacteriostáticos e fungistáticos) e biocidas que matam o organismo alvo (por exemplo, virucidas e bactericidas).¹⁷

Segundo a FDA (“Food and Drug Administration”), os sabonetes antibacterianos são comercializados em formulações que incluem sabonetes líquidos, espumas, géis e sabonetes em barra.¹⁹

4.1 - Legislação

Os produtos biocidas estão regulados quer por legislação nacional quer por legislação europeia. O Regulamento da União Europeia 528/2012 (22 de maio de 2012) diz respeito à disponibilização no mercado e à utilização de produtos biocidas.^{12,14}

A aprovação das substâncias químicas e dos produtos biocidas é da responsabilidade da ECHA (Agência Europeia das Substâncias Químicas).¹³ Em Portugal, os produtos que se destinam especificamente à desinfeção das mãos, para a eliminação de microrganismos incluindo bactérias, fungos e vírus, estão fora do âmbito legal dos produtos cosméticos, enquadrando-se no domínio da legislação aplicável aos produtos biocidas, da competência da Direcção-Geral de Saúde.²⁵

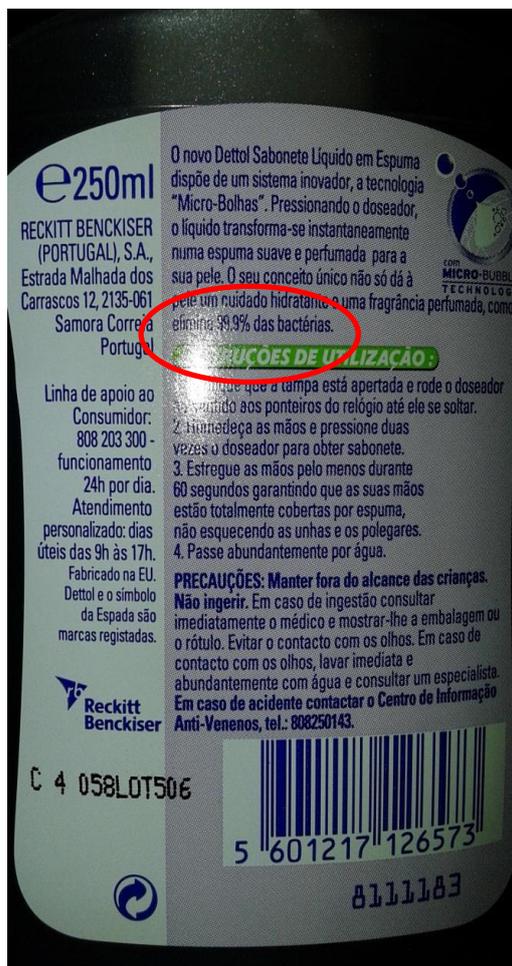
De acordo com o *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks* (Comité Europeu responsável por emitir pareceres sobre os riscos sanitários e ambientais emergentes ou recém-identificados e sobre outras questões que requeiram uma avaliação abrangente de riscos para a segurança do consumidor e saúde pública), o termo biocida é definido como uma molécula química ativa, presente num produto biocida, com o objetivo de controlar ou impedir o crescimento de organismos prejudiciais. De acordo com o Regulamento da União Europeia 528/2012, um produto biocida é definido como qualquer substância, ou mistura de substâncias, consistindo em, contendo, ou originando uma ou mais substâncias ativas, com o objetivo de destruir, deter, neutralizar, prevenir a ação de, ou controlar o efeito de qualquer organismo prejudicial, através de quaisquer outros meios que não sejam simples ações físicas ou mecânicas.^{16,26}

De acordo com esta legislação os sabonetes antibacterianos incluem-se no Grupo I: Desinfetantes, no Tipo de produto I, relativo aos produtos de higiene humana. Os produtos

deste grupo são produtos biocidas utilizados na higiene humana, aplicados sobre ou em contacto com a pele humana, ou couro cabeludo, com o propósito de desinfeção.¹³

4.1.1 - Produtos comercializados em Portugal

A legislação atualmente em vigor exige que os produtos biocidas exibam no seu rótulo, alguma informação considerada importante para o consumidor.



A. Sabonete líquido antibacteriano Dettol – O rótulo não apresenta a composição do produto



B. Sabonete líquido antibacteriano Palmolive



C. Gel de higiene íntima infantil Savalli com triclosan

Figura 1 - Exemplos de produtos antibacterianos comercializados em Portugal

Alguns dos sabonetes antibacterianos comercializados em Portugal (Figura 1) apresentam rótulos que não cumprem as recomendações. A legislação refere que o rótulo deve conter, de forma “clara e indelével” a identidade de cada substância ativa e sua concentração em unidades métricas, o que não se observa em todos os produtos.¹² Além

disso, a legislação refere também que se deve ter atenção a grupos vulneráveis como grávidas e crianças.¹² Nos produtos encontrados, nenhum faz menção a esta recomendação. Por exemplo, o triclosan está classificado pela ECHA como uma substância química que suscita preocupação; no entanto esta substância continua a ser incluída em sabonetes antibacterianos para crianças.¹

V. BIOCIDAS

5.1 - Mecanismo de ação das substâncias biocidas

Ao contrário dos antibióticos, que afetam um processo fisiológico específico, a maioria dos biocidas em geral têm mais do que um local de ação. No entanto, em concentrações baixas ou sub-inibitórias, a ação de um biocida pode ser reduzida para um único local de destino. Quando esta situação acontece, há maior probabilidade de adaptação das células do local de ação e conseqüentemente maior probabilidade de desenvolvimento de resistência. O mecanismo de ação de biocidas ainda não é totalmente conhecido, especialmente quando são usados em concentrações baixas ou sub-inibitórias.³⁴

Tendo em conta o seu alvo de atuação, os biocidas podem ser classificados em três grupos, que interagem com:

- i) Componentes celulares externos;
- ii) Membrana citoplasmática;
- iii) Constituintes citoplasmáticos.

No entanto, é possível que um biocida atue em um ou mais níveis de interação com as células bacterianas para produzir a sua actividade antimicrobiana.³⁴

5.1.1 - Interação com componentes celulares externos

Vários biocidas podem interagir com componentes celulares exteriores, embora a viabilidade celular possa não ser afetada.³⁴

Um exemplo dos efeitos visíveis da interação de um biocida com a célula bacteriana é a alteração da hidrofobicidade celular. A penetração de um biocida ou antibiótico é muitas vezes determinada pelo seu carácter físico (carga, hidrofobicidade ou anfipaticidade); um balanço hidrofílico-lipofílico óptimo pode permitir uma melhor penetração através da membrana externa.³⁸ No caso de bactérias Gram-negativo, a primeira reação de qualquer agente antibacteriano envolve a interação com a membrana externa. A existência de moléculas hidrofílicas de lipopolissacarídeos nesta membrana, impede a passagem de agentes hidrofóbicos para o interior da célula bacteriana. Desta forma, as bactérias Gram-negativo

são geralmente menos sensíveis aos biocidas do que as bactérias Gram-positivo, que não possuem membrana externa.³⁴

Os biocidas como cloro-hexidina e cloreto de benzalcónio têm capacidade para alterar a hidrofobicidade celular das bactérias. Estirpes de *E. coli* tratadas com diferentes concentrações destes compostos, passaram a apresentar uma membrana exterior marcadamente hidrofóbica.³⁰

5.1.2 - Interação ao nível da membrana citoplasmática da célula

A membrana citoplasmática é essencialmente composta por uma bicamada de fosfolípidos com proteínas incorporadas. É semipermeável e regula a transferência de solutos e metabolitos para dentro e para fora do citoplasma da célula. A esta membrana também estão associadas várias enzimas importantes que estão envolvidas em diversas funções metabólicas da célula.³⁴

A membrana citoplasmática é muitas vezes considerada como o principal local de ação dos biocidas. Os danos ao nível da membrana podem assumir várias formas: (i) rutura física da membrana; (ii) capacidade de dissipação da força motriz de protões; (iii) e inibição da atividade de enzimas associadas à membrana.³⁴

(i) Rompimento da membrana citoplasmática

O rompimento da membrana citoplasmática é frequentemente exemplificado pela saída de componentes intracelulares: potássio, seguido por fosfatos inorgânicos, ácidos aminados, ácidos nucleicos e proteínas. O vazamento deve ser considerado como uma medida de rompimento da barreira de permeabilidade celular e que se pode refletir num efeito bacteriostático, em vez de morte celular. No entanto, a rutura da membrana celular leva à dissipação do gradiente electroquímico membranar, levando a uma depleção de energia e consequentemente morte celular.³⁴

Os biocidas capazes de provocar a disrupção da membrana podem atuar por diferentes mecanismos, mas todos acabam por interferir na estabilidade da bicamada fosfolipídica. A cloro-hexidina, o etanol e compostos de amónio quaternário atuam a este nível.³

(ii) Capacidade de dissipação da força motriz de protões

O estado energético da membrana bacteriana é expresso como a força motriz de protões, composto por um potencial eléctrico e um gradiente de protões. A força motriz de

protões é gerada por reações de oxidação-redução que ocorrem durante o transporte de elétrons. Esta força motriz permite que em toda a membrana citoplasmática sejam conduzidos processos vitais como o transporte ativo de solutos, fosforilação oxidativa e síntese de adenosina trifosfato (ATP).³⁹

Alguns biocidas, como por exemplo hexaclorofeno, conseguem dissipar a força motriz de protões por possuírem capacidade de transporte de electrões, desacoplando a síntese de ATP. Outros biocidas como o fenoxietanol, conseguem colapsar a força motriz devido à capacidade de transporte de protões dentro da célula.³⁹

(iii) Interações com outros sistemas enzimáticos

Como foi referido, muitas das proteínas incorporadas na membrana citoplasmática são enzimas, sendo que o biocida pode interagir ao nível destas estruturas.³⁴

O triclosan, a cloro-hexidina e o etanol interagem com sistemas enzimáticos.³⁴ Este assunto será desenvolvido posteriormente.

5.1.3 - Interações com constituintes citoplasmáticos

O citoplasma bacteriano é composto por ácidos nucleicos, ribossomas e várias enzimas com diferentes funções. Pensa-se que estes componentes celulares não são os locais de ação primários dos biocidas. No entanto, alguns biocidas podem interagir com estes constituintes celulares vitais causando danos celulares reversíveis ou irreversíveis. Sabe-se também que existem biocidas com capacidade para alterar a estrutura físico-química do citoplasma.³⁴

As substâncias alquilantes, tais como o óxido de etileno e formaldeído, são compostos altamente reativos capazes de se combinar com proteínas (através de ligações cruzadas) e com purinas de ácidos nucleicos devido à sua capacidade de interação com os grupos amino, sulfidrílo e hidroxilo.³⁴

Os agentes oxidantes, tais como o peróxido de hidrogénio, são biocidas oxidativos capazes de captar elétrons de grupos químicos suscetíveis (por exemplo: oxigénio e nucleósidos). Estes compostos geralmente têm baixo peso molecular, o que lhes permite atravessar a membrana bacteriana, sendo responsáveis por reações de peroxidação e rutura das camadas da membrana citoplasmática, interrupção da síntese de proteínas, dissipação da força motriz de protões e, em última instância pela morte celular.³⁴

Alguns compostos catiónicos como a cloro-hexidina e cloreto de benzalcónio demonstraram ser capazes de provocar a coagulação citoplasmática.³⁴

5.2 - Exemplos de substâncias biocidas

5.2.1 - Triclosan

O triclosan é um componente comum nos sabonetes antibacterianos. Além de propriedades antibacterianas possui ainda atividade antiviral e antifúngica. Em baixas concentrações é bacteriostático e em elevadas concentrações é bactericida. O triclosan é usado em sabonetes antibacterianos, numa concentração de 0,1% - 0,45% (peso por volume), com maior eficácia observada em concentrações mais elevadas. É mais eficaz contra organismos Gram-positivo, incluindo MRSA, mas é particularmente ineficaz contra *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*).

A sua ação antimicrobiana está relacionada com a capacidade de bloquear a síntese de ácidos gordos por inibição do enoil-acil, um transportador da proteína enoil-redutase, envolvida na via de biossíntese de lípidos.¹⁰ Alguns estudos indicam que o triclosan tem capacidade de inibir a enoil-redutase de bactérias como *E. coli* e *Mycobacterium tuberculosis*. Esta proteína é também o principal alvo da isoniazida, um importante fármaco utilizado para o tratamento da tuberculose.¹¹ Este facto tem implicações importantes para o surgimento de bactérias resistentes, uma vez que o triclosan é usado em muitos produtos. Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 75% dos sabonetes líquidos antibacterianos têm esta substância na sua composição.¹⁹

Com base em alguns estudos pode concluir-se que o triclosan:

- É absorvido e metabolizado através da pele humana;
- Tem efeitos negativos na função do músculo cardíaco e esquelético de murganhos e peixes;
- Tem efeitos na função da tiróide, no nível de estrogénios e testosterona em várias espécies animais, incluindo mamíferos;
- Tem capacidade para alterar a suscetibilidade a antibióticos, por alterar a atividade da bomba de efluxo e alterações na membrana citoplasmática;
- Tem capacidade para persistir no ambiente.^{11,24}

5.2.2 - Gluconato de cloro-hexidina

A eficácia da cloro-hexidina depende da concentração a que se encontra, tipicamente 0,1% - 4%. A cloro-hexidina a 4% presente em sabonetes, proporciona atividade bactericida razoável contra a maioria dos organismos Gram-positivo e Gram-negativo, embora seja pouco eficaz contra MRSA e ineficaz contra espécies de *Enterococci*, incluindo VRE.

A cloro-hexidina é um composto catiónico que interage com cargas negativas existentes na parede celular bacteriana e na membrana externa. Em bactérias Gram-negativo, este composto danifica a parede celular e a membrana externa, promovendo a sua própria absorção de modo a alcançar o seu local de ação.³⁴ Alguns estudos apontam a cloro-hexidina (em altas concentrações) como um potencial inibidor específico da adenosina trifosfatase presente na membrana citoplasmática.³⁴ A cloro-hexidina demonstrou também ser capaz de provocar a coagulação citoplasmática.³⁴

Em alguns estudos verificou-se que:

- Os esferoplastos induzidos por penicilinas são rapidamente lisados por agentes ativos de membrana, tal como acontece com a cloro-hexidina.³⁴

- Algumas estirpes de MRSA são resistentes à cloro-hexidina. Nestas estirpes de MRSA, a parede da célula parece ser mais espessa, com alteração de *cross-linking*, o que poderá conferir resistência à cloro-hexidina e a antibióticos.¹⁷ Os antibióticos β -lactâmicos ligam-se a proteínas que participam na síntese da parede celular, chamadas PBPs (proteínas ligadoras de penicilina), impedindo o estabelecimento de pontes interpeptídicas (*cross-linking*) entre cadeias peptídicas vizinhas do peptidoglicano recentemente formado. Desta forma estes fármacos inibem a biossíntese do peptidoglicano na sua fase terminal, resultando em lise bacteriana.⁴⁰

- Algumas estirpes de MRSA têm demonstrado reduzida suscetibilidade à cloro-hexidina relacionada com a presença de genes como o *qacA-D* e o *nra*. Estes genes estão envolvidos em mecanismos de resistência como o efluxo de compostos de amónio quaternário, sendo passíveis de ser transportados por plasmídeos. A presença de genes *qac* é comum nas estirpes de MRSA e estafilococos coagulase-negativo. Estes genes foram também encontrados numa estirpe de *S. aureus* resistente à vancomicina. Foi também reportada uma ligação genética entre estes genes e os genes de resistência a antibióticos β -lactâmicos, *blaZ*; aminoglicosídeos, *aacA-aphD*; trimetropim, *dfrA* e fleomicina, *ble*; nos mesmos plasmídeos.^{42,43} Estas observações tornam compreensível toda a preocupação existente com a transferência destes genes e co-seleção de genes.⁴¹

5.2.3 - Triclocarban

O triclocarban pertence ao grupo das anilidas. É usado principalmente em sabonetes antimicrobianos e desodorizantes. É particularmente ativo contra bactérias Gram-positivo, mas significativamente menos ativo contra bactérias Gram-negativo e fungos. O mecanismo

de ação baseia-se na destruição do caráter semi-permeável da membrana citoplasmática, conduzindo à morte celular.¹⁸

Alguns estudos sugerem que o triclocarban é absorvido após uma única exposição tópica e que permanece na pele após aplicação, podendo conduzir a absorção adicional e consequentemente maior exposição sistémica. Há evidências de que o triclocarban pode provocar alterações a nível da tiróide, do sistema reprodutivo e no crescimento e desenvolvimento de animais recém-nascidos e jovens.²⁴

Nos EUA é o antimicrobiano mais usado em sabonetes sólidos.¹⁹

5.2.4 - Compostos iodóforos

Os compostos iodóforos são complexos formados entre o iodo, o componente antimicrobiano ativo, e uma molécula transportadora. Existem complexos de iodo com surfatantes e compostos não surfatantes. Alguns exemplos destes compostos são: o complexo iodo-poloxamero e a iodopovidona, utilizados em concentrações de 5 a 10%.²⁴

Os últimos estudos da FDA indicaram que as associações de iodo com moléculas de povidona de médio e elevado peso molecular não apresentam riscos de segurança, quando se limitam às utilizações tópicas descritas na monografia. No entanto, faltam dados sobre a absorção de moléculas de povidona de baixo peso molecular e transportadores como o poloxamero.²⁴ Em Portugal são comercializados alguns produtos constituídos por moléculas de povidona de baixo peso molecular, tal como Betadine (iodopovidona).

Vários estudos demonstraram que:

- O iodo consegue permear a pele;
- O iodo pode ser um promotor de tumores para outras substâncias cancerígenas na tiróide;
- O excesso de iodo diminui a contagem de espermatozóides do epidídimo, podendo reduzir a fertilidade;
- Os efeitos de iodo na tiróide incluem hipotiroidismo, hipertiroidismo e inflamação da tiróide, o que pode afetar negativamente a reprodução, o crescimento, e os sistemas em desenvolvimento em humanos;
- O hipotiroidismo induzido por iodo tem sido relatado em lactentes cujas mães usaram anti-sépticos tópicos ou vaginais durante a gravidez ou após o parto;
- O hipotiroidismo em crianças tem sido associado à exposição tópica de iodo;
- Valores elevados de hormona estimulante da tiróide (TSH) foram detetados em recém-nascidos após repetidas aplicações tópicas de iodopovidona.²⁴

5.2.5 - Cloreto de benzalcónio

O cloreto de benzalcónio é um biocida catiónico que pertence ao grupo dos compostos de amónio quaternário. Em baixas concentrações, este composto atua ao nível da permeabilidade da membrana, provocando a saída do material citoplasmático. Em concentrações elevadas, provoca a coagulação geral do citoplasma bacteriano, através dos grupos carboxílicos. De uma forma geral, os compostos de amónio quaternário são principalmente ativos contra bactérias Gram-positivo, mas também contra bactérias Gram-negativo, alguns vírus, fungos e protozoários.²⁰ Estes compostos caracterizam-se por atuarem a nível da membrana citoplasmática, nomeadamente ao nível da bicamada lipídica, levando à sua ruptura e libertação do conteúdo celular. Isto acontece devido às interações iónicas entre os átomos de azoto (carga positiva) e fosfolípidos (carga negativa) presentes na membrana celular. Estas interações diminuem a fluidez da membrana, o que leva à perda de osmoregularidade e da função fisiológica, conduzindo à lise celular.^{27,28,29,30,31}

Num estudo sobre toxicidade dérmica em que murganhos foram tratados com uma única aplicação tópica a 0,8, 3, 13 ou 50% de solução aquosa de cloreto de benzalcónio e monitorizados durante 1 mês, verificou-se a morte em 9 de 48 e 20 de 48 murganhos em cada grupo tratados com a solução a 13 ou 50%, respetivamente (concentrações acima das concentrações normais de utilização de 0,1 a 5%). Os murganhos sobreviventes desenvolveram lesões cutâneas no local de aplicação. Os grupos de baixa dose (0,8 ou 3%) mostraram ligeira diminuição do peso corporal e da taxa de crescimento relativamente ao grupo controlo, sugerindo um ligeiro efeito negativo da exposição dérmica a baixas concentrações.²⁴

Algumas estirpes de MRSA têm demonstrado reduzida suscetibilidade ao cloreto de benzalcónio. Esta redução de suscetibilidade pode ser conferida por genes como o *qacA-D* e o *norA*, como descrito anteriormente para o biocida cloro-hexidina.⁴¹

Através de alguns estudos conclui-se que:

- Na presença de níveis sub-inibitórios de cloreto de benzalcónio, bactérias Gram-negativo (*E. coli*, *Salmonella* e *Pseudomonas*) exibiram reduzida suscetibilidade *in vitro* a antibióticos como cloranfenicol;

- Isolados clínicos de *P. aeruginosa* demonstraram suscetibilidade reduzida ao cloreto de benzalcónio. Algumas estirpes que apresentavam resistência à gentamicina também tendiam a ter suscetibilidade reduzida a cloreto de benzalcónio;

- Existe uma correlação positiva entre o cloreto de benzalcónio e os antibióticos ciprofloxacina, eritromicina, oxacilina, clindamicina, amoxicilina/ácido clavulânico e cefazolina

de sódio em isolados clínicos de MRSA, ou seja estirpes que apresentaram reduzida suscetibilidade a cloreto de benzalcônio tendiam a ser resistentes a estes antibióticos.²⁴

5.2.6 - Álcoois

Na higiene das mãos, o uso de géis ou líquidos à base de álcool ganhou popularidade por causa de conveniência, facilidade de aplicação, e reduzida irritação da pele. Em comparação com géis, os sabonetes líquidos à base de álcool parecem produzir uma maior redução da contagem bacteriana. Os géis à base de álcool contêm etanol, isopropanol ou n-propanol.¹⁷

A atividade antimicrobiana destes produtos deve-se à lise celular, combinada com a desnaturação e coagulação das proteínas da célula.¹⁷

Antissépticos à base de álcool têm excelente ação antimicrobiana contra bactérias Gram-positivo e Gram-negativo, incluindo patógenos multirresistentes como MRSA e VRE. Géis à base de álcool não são esporicidas e, portanto, não oferecem proteção contra *Clostridium difficile*.¹⁷

Alguns estudos defendem que a lavagem das mãos com produtos à base de álcool é superior à lavagem com sabonete e água, mesmo que o sabonete contenha produtos como cloro-hexidina ou triclosan.¹⁷

Para que os géis à base de álcool tenham o efeito desejado têm de cumprir alguns requisitos: se são aplicados após a lavagem das mãos, as mãos devem ser previamente bem secas para evitar a diluição do agente bactericida; a quantidade de gel aplicada deve ser suficiente para cobrir completamente as mãos e a concentração em álcool deve ser entre 70% e 80%.¹⁷

5.2.7 - Cloroxilenol

O cloroxilenol é um composto que tem sido utilizado como conservante em produtos cosméticos e como agente ativo em sabonetes antimicrobianos.²¹ A sua atividade antimicrobiana está relacionada com a capacidade de fragmentar a membrana citoplasmática bacteriana.²² Esta substância é eficaz contra as bactérias Gram-positivo, mas menos ativo contra as bactérias Gram-negativo. O cloroxilenol é inativo contra esporos bacterianos.²³

Alguns estudos concluíram que:

- O cloroxilenol é absorvido após a aplicação tópica em seres humanos e animais;
- Após aplicação dérmica de cloroxilenol em ratos e murganhos, este composto foi encontrado nos rins, pulmões, fígado, glândulas supra-renais, pele, coração, ovário, gordura

do ovário, músculo-esquelético, crânio, medula espinal, baço, olhos, fêmur, e cérebro. Os resultados do estudo revelam efeitos adversos relacionados com a dose encontrada na derme, que pode ser indicativo de toxicidade cutânea, tais como eritema, edema e descamação da pele. A nível microscópico, estas alterações incluíram hiperplasia e hiperqueratose da epiderme e necrose das células epidérmicas. No grupo de dose elevada verificou-se, ainda, hiperplasia da medula óssea e aumento da hematopoiese extramedular no baço, consistentes com uma reação inflamatória aumentada.²⁴

5.3 - Problemas associados ao uso de produtos biocidas

5.3.1 - Biocidas e resistência bacteriana

A resistência bacteriana aos antibióticos tem aumentado a nível mundial, levando a falhas no tratamento de doenças infecciosas humanas e animais causadas por agentes bacterianos patogénicos. A principal razão para este aumento está inegavelmente associada ao uso inapropriado de antibióticos. Contudo, estudos *in vitro* demonstram que os biocidas podem também desempenhar um papel importante no desenvolvimento, seleção e disseminação de bactérias patogénicas, que possuem fenótipos de resistência tanto a biocidas como antibióticos. Este é um motivo de preocupação a nível internacional.^{15,16}

A utilização de biocidas gera uma pressão (provocada durante ou após a exposição) que induz alterações bacterianas, a nível da regulação genética, do metabolismo bacteriano, mudanças no padrão de crescimento (por exemplo, desenvolvimento de células planctónicas sob a forma de biofilmes) e mudanças na composição da microflora da pele humana e na composição da microflora ambiental. Estas alterações modificam a capacidade e a aptidão das células bacterianas, o que pode favorecer o aparecimento de bactérias exibindo a capacidade exigida, aparecimento de estirpes com resistência adquirida e disseminação dos mecanismos envolvidos nesta adaptação (Figura 2).^{15,16}

A resposta bacteriana aos biocidas é determinada essencialmente pela natureza do agente químico e o tipo de organismo envolvido. Outros fatores, como a temperatura de contacto, o pH do meio ambiente e a presença de matéria orgânica, podem exercer um efeito considerável sobre a atividade de um agente antibacteriano. Entre as bactérias vegetativas, as micobactérias são provavelmente as mais resistentes aos biocidas, seguidas das bactérias Gram-negativo, sendo as bactérias Gram-positivo as mais sensíveis. Os endósporos bacterianos são bastante resistentes aos biocidas.³⁴

De uma forma geral, a resistência a biocidas pode surgir por mutações em genes pré-existentes ou por aquisição de material genético extracromossómico, mediante transferência

genética. Esta transferência pode ocorrer através de genes portadores de resistência, plasmídeos, transposões e integrões.³⁴

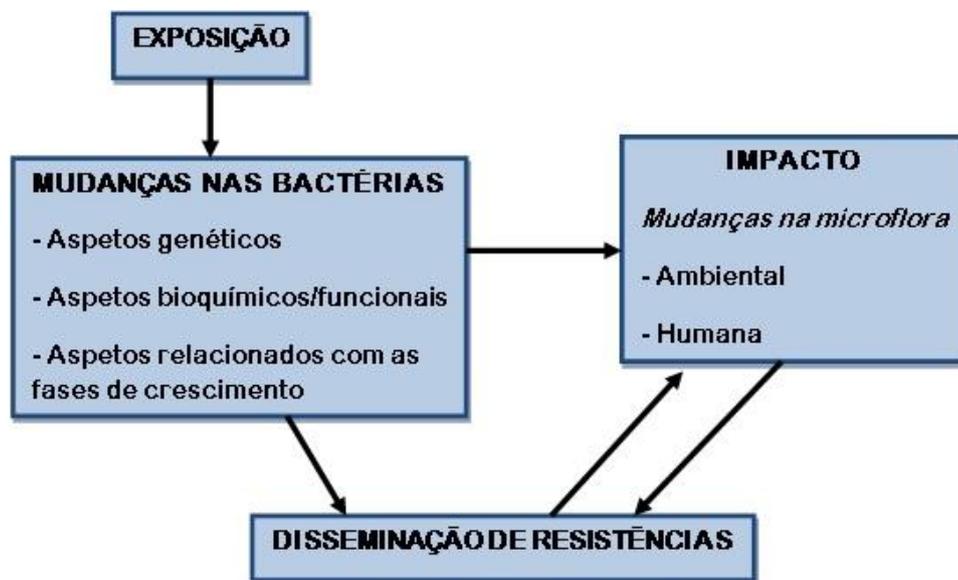


Figura 2 - Mudança global na adaptação bacteriana (adaptado da referência 16).

5.3.2 - Mecanismos de proteção adquiridos

A resistência a biocidas pode ocorrer devido a uma absorção reduzida do composto ou por biodegradação enzimática do mesmo. A inativação de biocidas é conhecida, mas relativamente rara e específica para algumas classes de biocidas. A alteração dos alvos celulares dos biocidas, as alterações na permeabilidade celular ou membrana exterior e o efluxo dos biocidas são os principais mecanismos adquiridos.³⁴

(i) Impermeabilidade

Existem dados sugestivos de que as mudanças na permeabilidade celular são responsáveis pela tolerância adquirida aos biocidas em bactérias Gram-negativo. Estas alterações incluem mudanças na hidrofobicidade, na estrutura da membrana externa, na composição de proteínas exteriores e mudanças na composição dos ácidos gordos da membrana externa. Por exemplo, a repressão da biossíntese de porinas grandes pode resultar numa resistência não-específica de baixo nível a antibióticos e biocidas. Além disso, a alteração da função da membrana exterior diminui a efetividade do biocida.³⁴

(ii) Alteração do alvo

Em organismos resistentes aos biocidas, as mutações no local alvo são raras, uma vez que os biocidas atuam ao nível de vários componentes celulares. A resistência ao triclosan em *E. coli*, relacionada com mutações no gene *fabI*, que codifica o transportador enoil-acil da proteína redutase, é uma exceção.³⁴

(iii) Efluxo

Atualmente conhece-se um grande número de proteínas integradas e associadas na membrana que estão envolvidas no bombeamento de antibióticos, biocidas e outras substâncias para fora da célula microbiana. As bombas de efluxo existem numa variedade de estruturas. Uma única proteína pode actuar sozinha para executar o efluxo.³⁴

VI. A REALIDADE DOS BIOCIDAS

6.1 - Utilização excessiva

De um modo geral, os estudos provam que os sabonetes antibacterianos para além de aumentar a desidratação e irritação da pele, ainda podem erradicar a flora comensal.³⁶

Através de alguns estudos, conclui-se que excessivas práticas de higiene podem estar relacionadas com o aumento de alergias. Esta hipótese provém de estudos que revelaram um aumento da frequência de alergias, como casos de asma e eczema, em pessoas que cresceram em ambientes de proteção excessiva contra microrganismos, o que pode afetar negativamente o processo de maturação da resposta das células T *helper* do sistema imunitário aos antígenos da flora comensal.³³

6.2 - Poluição ambiental

Os biocidas são agentes químicos que normalmente são tóxicos em concentrações elevadas, não só para o consumidor final, mas também para o meio ambiente.

Dentro dos biocidas, o triclosan é um dos biocidas mais estudados. A maioria dos relatórios ambientais descrevem esta substância como uma das mais encontradas em estações de tratamento de águas (afluentes, efluentes e lamas), águas naturais (rios, lagos e águas estuarinas), sedimentos, e em água potável.³⁷ Além disso, devido à sua elevada hidrofobicidade, o triclosan tem capacidade para se acumular nos tecidos adiposos, tendo sido encontrado em amostras de peixes e humanos (em amostras de urina, leite materno e soro).³⁷

No meio ambiente, o triclosan pode transformar-se em compostos potencialmente tóxicos e mais persistentes, tais como fenóis clorados e éteres bifenílicos. A toxicidade do

triclosan para os organismos aquáticos (tais como peixes, crustáceos e algas) foi demonstrada com valores de EC50 (concentração de triclosan num determinado meio ambiental que produz toxicidade em 50% dos organismos-teste de uma dada população, num conjunto definido de condições) perto de concentrações ambientais em que já se encontra.³⁷

6.3 - Pontos que precisam ser esclarecidos

Uma revisão da literatura científica sobre biocidas identificou lacunas graves no conhecimento sobre estes produtos. A falta de conhecimento impede uma avaliação de risco completa sobre a capacidade dos biocidas para desenvolver ou selecionar bactérias resistentes aos antibióticos. Foi reconhecido que:

- Não existem dados quantitativos sobre a exposição a biocidas, nem sobre as concentrações em que são utilizados;
- Não existem dados sobre a influência das condições ambientais (por exemplo, temperatura, carga orgânica, tempo de exposição) na atividade dos biocidas;
- Não existem dados sobre alterações na população bacteriana e disseminação de genes de resistência após a exposição a biocidas;
- Não existem estudos sobre potenciais sinergias com outras moléculas;
- Não existem protocolos padrão, nem programas para monitorizar o nível de resistência e resistência cruzada em todas as áreas de utilização de biocidas;
- Existe falta de harmonização das diretrizes para uso prudente de biocidas;
- Existe a falta de um programa de vigilância da resistência bacteriana aos biocidas,
- Existe a falta de informações sobre a produção e utilização de biocidas.¹⁶

VI. NOVAS EXIGÊNCIAS DA FDA

A FDA emitiu recentemente novas recomendações para determinar a segurança e a eficácia dos sabonetes antibacterianos.³²

O uso generalizado de produtos antibacterianos, as informações e as preocupações científicas levantadas por investigadores e consumidores levaram a FDA a reavaliar os dados que são necessários para classificar as substâncias ativas de produtos antibacterianos como "geralmente reconhecido como seguras e eficazes".³²

A nova legislação exige aos fabricantes de sabonetes antibacterianos para lavagem das mãos e do corpo que provem que os seus produtos são seguros para o uso diário a longo prazo e que são mais eficazes do que água e sabão na prevenção de doenças e na propagação de certas infeções. Se as empresas não demonstrarem a segurança e eficácia exigidas, para que os produtos em causa possam continuar a ser comercializados, terão de ser

reformulados (através da remoção das substâncias ativas antibacterianas) ou terá de ser removida a designação de antibacteriano do rótulo do produto.³²

Este regulamento não se aplica a produtos anti-sépticos de mãos, toalhetes ou produtos antibacterianos utilizados em ambientes de cuidados de saúde.³²

As empresas têm um ano, a contar do dia da publicação da nova legislação, para apresentarem novos dados e informações que provem a segurança e eficácia dos seus produtos.³²

VII. CONCLUSÃO

O aumento da utilização de sabonetes antibacterianos foi provavelmente impulsionado por um aumento da conscientização pública para as infeções microbianas e contaminação, assim como por interesses comerciais fortes e rentáveis.³⁵

O uso indiscriminado de biocidas num número crescente de aplicações em diversas áreas vai contra o uso prudente de antimicrobianos.¹⁶

Na verdade, não há atualmente nenhuma evidência de que os sabonetes antibacterianos são mais eficazes na prevenção de doenças do que a simples lavagem com água e sabão. É necessário uma regulamentação mais eficiente para garantir a realização de padrões mínimos de segurança e eficácia dos sabonetes antibacterianos, do mesmo modo que mais pesquisas são necessárias para avaliar melhor o efeito e eficácia das políticas de biocidas na prática.

Acima de tudo, é importante que o consumidor tenha informação sobre o que compra, e que esse produto seja o mais seguro possível, sem acarretar riscos para a sua saúde.

BIBLIOGRAFIA

1. BANDER, J.; JOHANSEN, J. D.; PETERSEN, L. J.; CARLSEN, B. C. - **Skin pH, atopic dermatitis, and filaggrin mutations.** *Dermatitis*. Vol. 25 (3) (2014) 127-9.
2. Comissão de Controlo da Infecção Hospitalar - **Lavagem e desinfeção das mãos.** Hospital de Santa Maria. [Consultado a 30 de abril de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.hsm.min-saude.pt/contents/pdfs/ccih/maos.pdf>
3. CHRISTENSEN, M.; BRÜGGEMANN, H. - **Bacterial skin commensals and their role as host guardians.** *Beneficial Microbes*. Vol.5 (2) (2013) 201-2015.
4. COGEN, A.L.; NIZET, V.; GALLO, R.L. - **Skin microbiota: a source of disease or defence?** *British Journal of Dermatology*. Vol. 158 (3) (2008) 442-55.
5. ORGANIZATION, World Health - **Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multi-drug resistant organisms in health-care settings.** [Consultado a 1 de maio de 2014]. Disponível na Internet: http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO_literature-review.pdf
6. World Health Organization - **Hand hygiene in outpatient and home-based care and long-term care facilities.** [Consultado a 1 de maio de 2014]. Disponível na Internet: http://www.who.int/gpsc/5may/hh_guide.pdf
7. MARTINS, M. L.; ROCHA, A. - **Evaluation of prerequisite programs implementation at schools foodservice.** *Food Control*. Vol. 39 (2014) 30, 33.
8. AKHTAR, S.; SARKER, M. R.; HOSSAIN, A. - **Microbiological food safety: a dilemma of developing societies.** *Critical Reviews in Microbiology*. Vol. 40 (4) (2014) 348-359.
9. AIELLO, A. E.; LARSON, E. L.; LEVY, S. B. - **Consumer Antibacterial Soaps: Effective or Just Risky?** *Clinical Infectious Diseases*. Vol.45 (2007) 137-47.
10. PARIKH, S. L.; XIAO, G.; TONGE, P.J. - **Inhibition of InhA, the enoyl reductase from *Mycobacterium tuberculosis*, by triclosan and isoniazid.** *Biochemistry*. Vol. 39 (26) (2000) 7645-50.
11. HO, K. T.; CHARITON, A.; PORTIS, L. M.; PROESTOU, D.; CANTWELL, M.; BAGULEY, J.; BURGESS, R. M.; SIMPSON S.; PELLETIER, M. C.; PERRON, M.; GUNSCH, C.; BIK H. M., KAMIKAWA A. - **Using a novel sediment exposure to determine the effects of triclosan on estuarine benthic communities.** [Consultado a 2 de maio de 2014]. Disponível na Internet: http://echa.europa.eu/documents/10162/13639/summary_ho_17_en.pdf
12. European Commission - **Biocidal products: Regulation (EU) No 528/2012 published on 27 June.** 2014. [Consultado a 2 de maio de 2014]. Disponível na Internet:

http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/public-health/risk_assessment_of_Biocides/biocidal-products-regulation-published-today

13. European Chemicals Agency - Community Rolling Action Plan (CoRAP). 2012 [Consultado a 2 de maio de 2014]. Disponível na Internet: http://echa.europa.eu/documents/10162/13628/corap_2012_en.pdf

14. European Chemicals Agency - Understanding Biocidal Products Regulation (BPR). [Consultado a 6 de maio de 2014]. Disponível na Internet: <http://echa.europa.eu/regulations/biocidal-products-regulation/understanding-bpr>

15. GAZE, W. H.; KRONE, S. M.; LARSSON, D. G. J.; L, X.; ROBINSON, J. A.; SMALLA, Kornelia; TIMINOUNI, M.; TOPP, E.; WELLINGTON, E. M.; WRIGHT, G. D.; ZHU, Y. - Influence of humans on evolution and mobilization of environmental antibiotic resistome. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 19 (7) (2013) 12087.

16. European commission - Research strategy to address the knowledge gaps on the antimicrobial resistance effects of biocides. 2010. [Consultado a 3 de maio de 2014]. Disponível na Internet:

http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_028.pdf

17. FIRANEK, C.; GUES, S. - Hand hygiene in peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International*. Vol. 31 (2011) 399-408.

18. MCDONNELL, G.; A. RUSSELL, D. - Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. Vol. 14 (1) (2001) 227.

19. Food and Drug Administration - Safety and Effectiveness of Consumer Antiseptics; Topical Antimicrobial Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Amendment of the Tentative Final Monograph. [Consultado a 15 de abril de 2014]. Disponível na Internet:

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/EconomicAnalyses/UCM379555.pdf>

20. To, M. S.; FAVRIN S., Griffiths, M. W. - Postadaptational resistance to benzalkonium chloride and subsequent physicochemical modifications of *Listeria monocytogenes*. *Applied and Environmental Microbiology*. Vol. 68 (11) (2002) 5258-5264.

21. BERTHELOT, C.; ZIRWAS, M. J. - Allergic contact dermatitis to chloroxylenol. *Dermatitis*. Vol. 17 (3) (2006) 156-9.

22. LEAR, J.C.; MAILLARD, J-Y; DETTMAR, P. W.; GODDARD, P. A. and AD Russell – Chloroxylenol and triclosan - tolerant bacteria from industrial sources. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*. Vol. 29 (2002) 238 – 242.

23. ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. - **Cloroxlenol**. In Handbook of pharmaceutical excipients, 6ª Edição. London, Chicago. Pharmaceutical Press. 2009. [Consultado a 9 de junho de 2014]. Disponível na Internet: http://www.academia.edu/5614057/Handbook_of_Pharmaceutical_Excipients_6th_Edition
24. Food and Drug Administration - **Safety and effectiveness of consumer antiseptics; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use; proposed amendment of the tentative final monograph; reopening of administrative record**. 2013. [Consultado a 9 de junho de 2014]. Disponível na Internet: <https://www.federalregister.gov/articles/2013/12/17/2013-29814/safety-and-effectiveness-of-consumer-antiseptics-topical-antimicrobial-drug-products-for#h-66>
25. INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. - **Classificação de produtos para desinfecção de mãos**. 2009. [Consultado a 9 de junho de 2014]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/DETALHE_ALERTA?itemid=1543164
26. Parlamento Europeu e do Conselho - **Regulamento da União Europeia 528/2012 de 22 de maio**. Jornal Oficial da União Europeia. 167.
27. GILBERT, P.; MOORE, L. E. - **Cationic antiseptics: Diversity of action under a common epithet**. Journal of Applied Microbiology. Vol. 99 (2005) 703-715.
28. Sheldon, A. T. Jr. - **Antiseptic "resistance": real or perceived threat?** Clinical infectious diseases. Vol. 40 (2005) 1650-1656.
29. HEGSTAD, K.; LANGSRUD, S.; LUNESTAD, B. T.; SCHEIE, A. A.; SUNDE, M.; YAZDANKHAH, S. P. - **Does the Wide Use of Quaternary Ammonium Compounds Enhance the Selection and Spread of Antimicrobial Resistance and Thus Threaten Our Health?** Microbial Drug Resistance. Vol. 16 (2010) 91-104.
30. MAILLARD, J. Y. - **Bacterial target sites for biocide action**. Journal of Applied Microbiology. Vol. 92 (2002) 16-27.
31. BUFFET-BATAILLON, S.; TATTEVIN, P.; BONNAURE-MALLET, M; JOLIVET-GOUGEON, A. - **Emergence of resistance to antibacterial agents: the role of quaternary ammonium compounds - a critical review**. International Journal Antimicrobial Agents. Vol. 39 (2012) 381-389.
32. Food and Drug Administration - **FDA issues proposed rule to determine safety and effectiveness of antibacterial soaps**. 2013. [Consultado 9 de junho de 2014]. Disponível na Internet:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm378542.htm>

33. LEVY, S. B. - **Antibacterial household products: cause for concern.** Emerging Infectious Disease. Vol. 7 (3 Suppl) (2001) 512–515.
34. MORENTE, E. O.; FERNÁNDEZ-FUENTES, M. A.; BURGOS, M. J. G.; ABRIOUEL, H.; PULIDO, R. P.; GÁLVEZ, A. - **Biocide tolerance in bacteria.** International Journal of Food Microbiology. Vol. 162 (2013) 1325.
35. MAILLARD, J. Y. - **Antimicrobial biocides in the healthcare environment: efficacy, usage, policies, and perceived problems.** Therapeutics and Clinical Risk Management. Vol. 1 (4) (2005) 307-320.
36. LEVIN, J.; MILLER, R. - **A guide to the ingredients and potential benefits of over-the-counter cleansers and moisturizers for rosacea patients.** The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. Vol. 4 (8) (2011) 31-48.
37. BEDOUX, G.; ROIG, B.; THOMAS, O.; DUPONT, V.; LE BOT, B. - **Occurrence and toxicity of antimicrobial triclosan and by-products in the environment.** Environmental Science and Pollution Research International. Vol. 19 (4) (2012) 1044-65.
38. DENYER, S. P.; MAILLARD, J.-Y. - **Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in Gram-negative bacteria.** Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement. Vol. 92 (2002) 35-45.
39. RUSSEL, H. A. - **Inhibition of energy processes.** In: Principles and Practice of Disinfection, Preservation & Sterilization. 4ª Edição. Blackwell Publishing. 2004. [Consultado a 10 de junho de 2014]. Disponível na Internet: [http://f3.tiera.ru/ShiZ/Great%20Science%20TextBooks/Great%20Science%20Textbooks%20VD%20Library%202007%20%20Supplement%20Four/Biology/Molecular%20Biology/Principles%20and%20Practice%20of%20Disinfection,%20Preservation%20and%20Sterilization%204th%20ed%20-%20A.%20Fraise,%20et%20al.,%20\(Blackwell,%202004\)%20WWW.pdf](http://f3.tiera.ru/ShiZ/Great%20Science%20TextBooks/Great%20Science%20Textbooks%20VD%20Library%202007%20%20Supplement%20Four/Biology/Molecular%20Biology/Principles%20and%20Practice%20of%20Disinfection,%20Preservation%20and%20Sterilization%204th%20ed%20-%20A.%20Fraise,%20et%20al.,%20(Blackwell,%202004)%20WWW.pdf)
40. GEORGOPAPADAKOU, N. H. - **Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to β -lactams.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Vol. 37 (10) (1993) 2045-2053.
41. WOOTTON, M.; WALSH, T. R.; DAVIES, E. M.; HOWE, R. A. - **Evaluation of the effectiveness of common hospital hand disinfectants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, glycopeptide-intermediate *S. aureus*, and heterogeneous glycopeptide-intermediate *S. aureus*.** The Society for Healthcare Epidemiology of America. Vol. 30 (3) (2009) 226-32.

42. WEIGEL, L. M.; CLEWELL, D. B.; GILL, S. R.; CLARK, N. C.; MCDOUGAL, L. K.; FLANNAGAN, S. E.; KOLONAY, J. F.; SHETTY, J.; KILLGORE, G. E.; TENOVER, F. C. - **Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus***. *Science*. Vol. 302 (5650) (2003) 1569-71.
43. VICKERS, C. E.; BYDDER, S. F.; ZHOU, Y.; NIELSEN, L. K. - **Dual gene expression cassette vectors with antibiotic selection markers for engineering in *Saccharomyces cerevisiae***. *Microbial Cell Factories*. Vol. 12 (2013) 96.