

Elder de Oliveira Caetano¹, Daiana Freitas Ferreira¹
Thais Martins da Silva¹, Kellen Barelo Corrêa¹
Kamila Areas Bastos¹, Raphael Canal Maximino¹
Carlos Alexandre Pinheiro², Patrícia Fontes Pinheiro²
Juliana Alves Resende¹, Janaina Cecília Oliveira Villanova¹

Quality and *in vitro* efficacy of alcoholic gels for use in the health system in municipalities in the south of Espírito Santo state, Brazil

| Qualidade e eficácia *in vitro* de géis alcoólicos para uso no sistema público de saúde em municípios da região sul do Espírito Santo, Brasil

ABSTRACT | Introduction:

One of the most efficient measures to avoid infection by SARS-CoV-2 and prevent COVID-19 is to ensure proper hand hygiene, which can be adequately achieved with the use of antiseptics containing ethyl alcohol.

Objectives: *This work aimed to prepare, evaluate the quality and research the *in vitro* activity of alcoholic gels produced for donation to health services in municipalities in the southern region of Espírito Santo (Brazil).*

Methods: *Three batches of gel containing ethyl alcohol at 77% v/v were prepared, which had the following quality parameters evaluated: appearance, pH, relative density, resistance to centrifugation, viscosity, content, texture profile and count of total mesophilic microorganisms. *In vitro* antimicrobial efficacy was studied. Results: The pH values range from 6.2 to 6.5; the relative density, between 0.864 and 0.876 g/mL; the viscosity between 115,500 and 123,500 cP; hardness between 33 and 40 g; and, elasticity and adhesion between 1.42 and 6.76 mm and 1.1 to mJ, respectively. There was no fluidization during the mechanical stress tests. The ethyl alcohol content ranged from 69.15 to 72.75%. The products met the specifications regarding the absence of microorganisms and inhibited the growth of the tested strains. Conclusion: The gels presented quality according to the recommended specifications, being considered effective for use as hand antiseptic. The work is unprecedented, as it brings together the discussion of legislation, preparation procedure, physicochemical and microbiological quality tests and parameters and, research on the *in vitro* effectiveness of antiseptics gels based on ethyl alcohol.*

Keywords | COVID-19; Hands sanitizers; Ethyl alcohol; Quality control.

RESUMO | Introdução: Uma das medidas mais eficazes para evitar a infecção pelo SARS-CoV-2 e prevenir a COVID-19 é assegurar a adequada higienização das mãos, o que pode ser conseguido de forma eficaz com o uso de antissépticos contendo álcool etílico. **Objetivos:** O objetivo do trabalho foi preparar, avaliar a qualidade e pesquisar a eficácia *in vitro* de géis alcoólicos produzidos para doação à serviços de saúde de municípios da região sul capixaba. **Métodos:** Três lotes de gel contendo álcool etílico foram preparados e tiveram os seguintes parâmetros de qualidade avaliados: aspecto, pH, densidade relativa, resistência à centrifugação, viscosidade, teor, perfil de textura e contagem de microrganismos mesófilos totais. A eficácia antimicrobiana *in vitro* foi estudada. **Resultados:** Os valores de pH variaram de 6,2 a 6,5; a densidade relativa, entre 0,864 e 0,876 g/mL; a viscosidade, entre 115.500 e 123.500 cP; a dureza entre 33 e 40 g e, a elasticidade e a adesividade, entre 6,42 e 6,76 mm e 1,1 a 1,7 mJ, respectivamente. Não houve fluidificação durante testes de estresse mecânico. O teor de álcool etílico variou de 69,15 a 72,75%. Os produtos atenderam às especificações para ausência de proliferação microbiana e inibiram o crescimento das cepas estudadas. **Conclusão:** Os géis apresentaram qualidade conforme as especificações recomendadas, sendo considerados seguros e eficazes para o uso como antissépticos para as mãos. O trabalho é inédito, pois, reúne a discussão da legislação, técnica de preparo, ensaios e parâmetros de qualidade e, pesquisa a eficácia de antissépticos em gel baseados no álcool etílico.

Palavras-chave | COVID-19; Antissépticos para as mãos; Álcool etílico; Controle de qualidade.

¹Universidade Federal do Espírito Santo. Alegre/ES, Brasil.

²Universidade Federal de Viçosa. Viçosa/MG, Brasil.

INTRODUÇÃO |

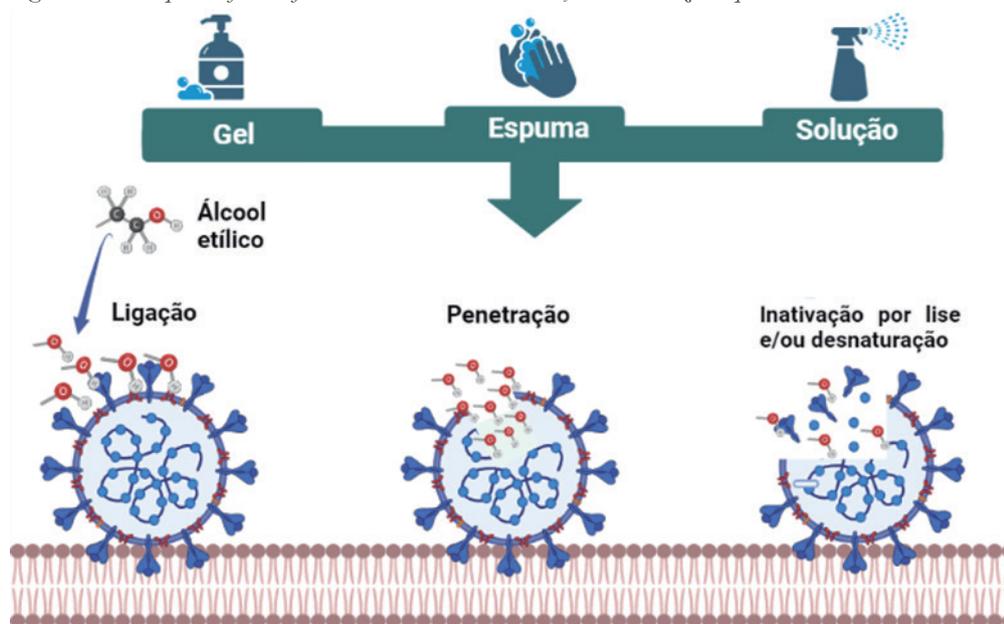
De acordo com evidências atuais, o coronavírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, é transmitido através de gotículas respiratórias e por contato com superfícies infectadas, inclusive, as mãos^{1,2}. As agências reguladoras de saúde ao redor de todo o mundo, entre elas, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), recomendam o uso de preparações alcoólicas como forma preferencial de higienização das mãos durante a pandemia causada pelo SARS-CoV-2³⁻⁶. Vários estudos já investigaram o efeito virucida de diferentes compostos na inativação do SARS-CoV-2 e apontaram que álcoois, clorexidina, peróxido de hidrogênio, iodo, hipoclorito de sódio e compostos quaternários de amônio, entre outros, demonstraram eficiência na inativação do vírus em meio de cultura, após 5 minutos de incubação, à temperatura ambiente⁷⁻⁹.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma preparação alcoólica para higienização das mãos (PAHM) é um antisséptico contendo algum tipo de álcool, apresentado na forma de solução, gel ou espuma, idealizado para inativação ou supressão temporária do crescimento de microrganismos.¹⁰ Os principais álcoois empregados no preparo de um PAHM são o álcool isopropílico e o álcool etílico (etanol), sendo este último, o mais usual^{2,4}. O modo de ação dos antissépticos à base de álcool ainda não foi bem elucidado mas, sugere-se que sua atividade

antimicrobiana esteja relacionada com a solubilização dos fosfolípidos da parede celular seguida de aumento da permeabilidade e subsequente ruptura da membrana, com perda de componentes e inativação microbiana^{7,8}. Quanto ao mecanismo de ação virucida, acredita-se que o álcool age rompendo o envelope viral, com perda da habilidade de transferência de material genético, tornando o vírus ineficaz^{11,12} (Figura 1).

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA, nº 42 de 2010, formulações contendo álcool etílico como antisséptico para fricção nas mãos, disponibilizadas nos serviços de saúde do país, devem apresentar graduação alcoólica mínima em massa de 70%, para as formas de apresentação gel e espuma e, entre 60 a 80% para a forma farmacêutica solução¹³. Em uma orientação divulgada recentemente, a agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) recomenda que o volume mínimo de etanol para desinfetantes para as mãos é de 60% e a OMS aconselha o uso de produtos contendo fração de volume entre 75% a 85% de etanol^{14,15}. Quando em concentrações superiores a 80%, o tempo de contato do álcool etílico com a superfície de aplicação é reduzida devido a evaporação e, conseqüentemente, a eficácia antimicrobiana poderá ser diminuída, o que requer associação com outros agentes, como o peróxido de hidrogênio¹⁴. Segundo Kampf *et al.*², os coronavírus podem ser inativados, eficientemente, pelo uso de álcool etílico na concentração entre 62 a 71% após

Figura 1 – Exemplos de formas farmacêuticas e mecanismo de ação dos sanitizantes para as mãos a base de álcool na inibição do SARS-CoV-2



Fonte: Imagem criada no BioRender.

exposição durante 1 minuto. O Ministério da Saúde (MS) recomenda que o tempo de aplicação do álcool etílico em gel a 70% em massa deve ser de 20 a 30 segundos¹⁵.

Entre as formas farmacêuticas disponíveis para o preparo de um PAHM, o gel é a preferida, pois, esta forma de apresentação facilita a fricção do produto entre as mãos e dispensa a necessidade de enxague ou secagem com papel toalha ou equipamentos¹². Quando apresentados na forma de gel, tanto o uso em dispensadores em ambientes hospitalar e clínico, bem como em qualquer outro estabelecimento de atendimento ao público em geral, favorece o menor desperdício no uso, reduzindo os custos para implantação da medida¹⁰. Ainda, a praticidade de transporte no dia a dia e o menor risco de vazamento do recipiente, minimizando riscos de acidentes, são outras vantagens dessa forma de apresentação¹⁶. As preparações antissépticas para higienização das mãos baseadas em álcoois podem conter, além destes ingredientes ativos, outros antissépticos não alcoólicos associados e excipientes, tais como umectantes, espessantes, conservantes, agentes de correção do pH, tamponantes, corantes e fragrâncias¹².

Há uma confusão na literatura acerca da forma como o teor de álcool etílico nos produtos comercializados é expressa, sendo empregados, usualmente, os termos %, GL e INPM. O teor final de álcool etílico em preparações alcoólicas quando indicado em função da fração de volume (álcool por volume; ABV - *alcohol by volume*) ou em função da fração em massa (álcool por massa; ABW - *alcohol by weight*), deve ser expresso como % v/v ou % p/p, respectivamente. Este último é o equivalente à °INPM - Instituto Nacional de Pesos e Medidas, expressão só empregada em território nacional e, que representa a quantidade em gramas de álcool etílico contida em 100 gramas de uma solução hidroalcoólica⁶. Já a fração em volume de álcool etílico que representa o volume de etanol em cada 100 mililitros de solução hidroalcoólica (a 15° C), medida diretamente no alcoômetro centesimal de Gay-Lusac, pode ser chamada °GL⁶. Portanto, apesar de ser genericamente conhecido como álcool 70%, quando preparado a partir da medida dos volumes dos insumos, sua correta denominação é álcool etílico a 77% v/v e o preparo deve considerar a conversão dos valores de teor alcoólico para a temperatura de 15°C^{6,18}. A vantagem do preparo por medida de volume é que não há necessidade do emprego de balanças de grande capacidade.

O álcool etílico 77% v/v (15°C) é uma preparação oficial e quando apresentado na forma farmacêutica gel deve ser

submetido a ensaios que atestem sua qualidade, segurança e eficácia, conforme descrito na Resolução RDC nº 07 de 2015¹⁷. O gel para as mãos contendo álcool etílico é considerado um produto de higiene Grau II, devendo ser registrado como “antisséptico com finalidade de higienização das mãos”, sem a indicação para substituir o uso do sabonete ou a lavagem adequada das mãos. Além da comprovação de segurança e/ou eficácia, ainda segundo esta RDC, no pedido de registro destes produtos há a exigência de informações acerca dos cuidados, modo correto de uso e restrições de uso, que devem estar presentes também nos rótulos. Tais requerimentos se devem à possibilidade de ocorrência de efeitos indesejados pelo uso inadequado, pelos componentes da formulação, pela finalidade de uso e, em função do uso em áreas do corpo diferentes das quais se destinam¹⁷.

Em função da pandemia pelo novo coronavírus, recentemente, a ANVISA definiu critérios e procedimentos extraordinários e temporários para a fabricação e comercialização de preparações antissépticas ou sanitizantes oficiais contendo álcool etílico, sem prévia autorização da agência. Estes produtos devem ser preparados conforme descrito na 2ª edição do Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (FNFB)¹⁸. Neste cenário, como forma de contribuir para a prevenção da COVID-19 entre os membros da sociedade de Alegre, Guaçuí e Jerônimo Monteiro, municípios vizinhos localizados na região sul capixaba (ES, Brasil), o presente trabalho foi proposto, visando preparar, avaliar a qualidade físico-química e microbiológica e pesquisar a eficácia antimicrobiana *in vitro* dos produtos sobre cepas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, a fim de fornecer PAHMs com qualidade e eficácia assegurados. Cabe destacar que não há relato de artigo que apresente uma compilação da resolução brasileira acerca da produção de PAHM em gel e que descreva, detalhadamente, o método de preparo, os ensaios de controle de qualidade físico-químico e microbiológico e, o teste de eficácia *in vitro*, bem como os critérios para aprovação do produto, o que faz deste manuscrito, uma importante fonte de consulta para os setores magistral e industrial.

MÉTODOS |

Durante os meses de abril a dezembro de 2020, foram preparados no Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos do Centro de Ciências Exatas,

Naturais e da Saúde (CCENS) da UFES, cerca de 2 toneladas de antissépticos para as mãos, entre os quais, 630 kg de gel contendo álcool etílico a 77% v/v. Participaram do projeto, além dos docentes orientadores, discentes do curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias do campus de Alegre. A produção dos antissépticos foi registrada como projeto de extensão junto à Pró-reitoria de Extensão da UFES, intitulado “Produção de álcool 70 em solução e gel para o campus de Alegre da UFES e para a secretaria de saúde municipal” (número 1740).

Foram preparados três lotes de 210 Kg de gel a partir da formulação inscrita no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (FNFB)¹⁸ com modificações. Os lotes foram denominados Lote 1, Lote 2 e Lote 3. Inicialmente, foi preparada uma solução hidroalcoólica a 77% v/v, obtida mediante diluição do álcool etílico 99,5° GL em água purificada, em temperatura ambiente (25° C). Para obtenção desta solução foi considerada a Tábua de Força Real dos Líquidos Espirituosos e a Tabela de Alcoometria, ambas disponíveis gratuitamente para consulta no FNFB¹⁸. A concentração do álcool etílico foi confirmada por alcoometria, como recomendado pela ANVISA^{4,6}. Em seguida, o carbômero 980 foi disperso na solução hidroalcoólica e, após 8 horas de hidratação, a dispersão foi neutralizada com alcalinizante até pH entre 6 e 6,5 (medido em equipamento). Durante todo o período de hidratação, as formulações foram mantidas cobertas, para evitar a evaporação do etanol. Decorrido este período, a gelificação foi feita utilizando agitador mecânico (Fisatom, 713D). Por fim, a glicerina foi incorporada e os produtos foram novamente homogeneizados. Após o preparo, os produtos foram envasados em frascos de 5 kg. Foram coletados, aleatoriamente, 10 kg de cada lote para a realização dos ensaios de controle de qualidade e pesquisa da eficácia *in vitro*. A composição qualitativa da formulação é dada na Tabela 1.

Para avaliação da qualidade físico-química dos produtos foram utilizados métodos oficiais descritos no Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos¹⁹, na Farmacopeia Brasileira 6ª edição²⁰ e na literatura técnica e científica consultada. Nas análises realizadas em triplicata, os resultados foram expressos como a média \pm desvio padrão. Todas as análises foram feitas em temperatura ambiente (25 \pm 2° C).

O aspecto dos géis foi determinado por análise organoléptica, mediante análise visual e olfatória, para determinação do brilho, transparência, verificação da presença de matéria sólida ou sujidade, presença de grumos e bolhas e, pesquisa de odor característico. A avaliação tátil foi feita mediante espalhamento de 1 g de produto no dorso da mão, sendo analisada a espalhabilidade, a pegajosidade e o residual de umidade deixado sobre a pele.

O pH foi analisado pelo método potenciométrico, utilizando equipamento digital de bancada (Digimed, modelo DM-22) previamente calibrado, mediante inserção do eletrodo diretamente nas amostras.

A viscosidade foi avaliada utilizando viscosímetro rotacional digital (Brookfield, modelo LDV2T), empregando sensor LV-4, a 4,5 rpm e torque de 10 a 90%. As leituras representam a média de 6 pontos, com intervalos de 10 segundos entre cada um, para assegurar a estabilização dos dados. Para a realização da leitura, as amostras foram colocadas em becker de vidro e o sensor foi inserido gentilmente, para evitar a formação de bolhas.

O perfil de textura das amostras foi analisado utilizando texturômetro (Brookfield, modelo CT3), tendo sido determinados os parâmetros dureza, elasticidade e adesividade. As análises foram realizadas no modo de compressão em dois ciclos, mediante medida da resistência à penetração e remoção de uma sonda tipo cilindro acrílico com 2,54 cm de diâmetro e sensibilidade de força de 10 g.

Tabela 1 – Composição qualitativa e quantitativa dos géis alcoólicos contendo solução de álcool etílico a 77% v/v

Componentes	Quantidade (% p/v)		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Carbômero 980	0,60	0,60	0,60
Aminometilpropanol qs	pH 6 a 6,5	pH 6 a 6,5	pH 6 a 6,5
Glicerina	2,50	1,50	0,75
Solução de álcool etílico (77% v/v) qsp	100,00	100,00	100,00

Fonte: Elaboração própria.

A sonda foi colocada em contato com as amostras e foi inserida a uma velocidade de 2 mm/s, a uma profundidade pré-definida de 8 mm.

A avaliação da resistência à centrifugação foi realizada colocando-se 5 g das amostras em tubos Falcon, que foram submetidos a 3 ciclos de centrifugação (Fanem, modelo Baby), na velocidade de 3000 rpm, durante 30 minutos. Ao final do teste as amostras foram analisadas macroscopicamente a fim de avaliar a presença de quaisquer instabilidades.

A densidade relativa foi analisada por picnometria. Os picnômetros utilizados foram lavados, secos e pesados, sendo as massas anotadas. Em seguida, repetiu-se o processo com o picnômetro preenchido com água destilada. Posteriormente pesou-se o picnômetro com as amostras do gel. A densidade relativa foi calculada conforme Equação 1, onde: D = densidade relativa; M0 = massa do picnômetro vazio; M1 = massa do picnômetro contendo amostra de álcool em gel; M2 = massa do picnômetro com água destilada.

$$D = \frac{M1 - M0}{M2 - M0} \text{ (Equação 1)}$$

Finalmente, o teor alcoólico no gel foi determinado pelo método de cromatografia a gás com detecção por ionização de chamas (GC-FID), desenvolvido e validado pelo laboratório do Instituto Senai de Tecnologia em Alimentos e Bebidas (Goiânia, Brasil). Foram realizadas 2 determinações para cada amostra, empregando curva de calibração preparada a partir de etanol substância química de referência e, utilizando acetona como padrão interno, conforme recomendado na Farmacopeia Brasileira 6ª edição²⁰.

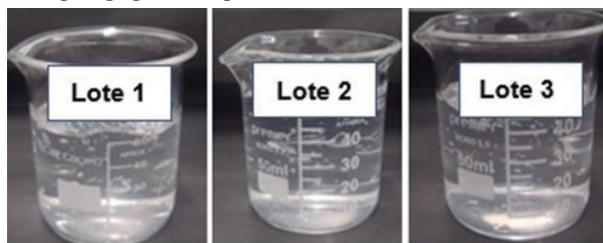
Para o teste de esterilidade, foi empregada técnica descrita por Reis *et al.*²¹. Foram adicionados em tubos de ensaio, 4 mL de caldo nutriente (triptona de soja) e 1 g de cada amostra dos géis produzidos. Os tubos foram incubados por 24 horas a 36° C (± 2° C). Posteriormente, uma alça de cada tubo foi retirada e semeada sobre placas contendo ágar triptona de soja (TSA) e ágar MacConkey (MC), pela técnica de semeadura. As placas foram incubadas por 24 horas a 36° C (± 2° C). Após o período de incubação, foram realizadas leituras a fim de observar a existência de crescimento microbiano. Para cada amostra de gel, o teste foi realizado em triplicata.

A pesquisa da atividade antimicrobiana dos géis alcoólicos foi realizada como descrito por Reis *et al.*²¹ com modificações, utilizando como linhagens padrão as Gram-negativas *Escherichia coli* (ATCC 25.922) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27.853) e, Gram-positivas *Staphylococcus aureus* (ATCC 25.923) e *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12.228). Os microrganismos foram previamente cultivados em ágar nutriente, a 36° C (± 2° C) por 24 horas. Em seguida, os microrganismos foram inoculados em 3 mL de caldo nutriente até atingirem o padrão de turbidez de 0,5 da escala McFarland (1,5 x 10⁸ UFC/mL). Em tubos estéreis, foram adicionados 0,2 mL da suspensão preparada anteriormente, 0,8 mL de soro fetal bovino e 4 g de cada amostra. A mistura foi agitada manualmente por 1 minuto. Após a agitação, os tubos ficaram em repouso a temperatura ambiente durante outros 10 minutos. Por fim, foram retiradas alíquotas de 0,1 mL da mistura preparada anteriormente e semeadas em placas contendo TSA com neutralizante tiosulfato de sódio a 0,6%. As placas foram incubadas a 36° C (± 2° C) e analisadas após 24 e 48 horas para contagens das unidades formadoras de colônias. Para cada amostra de gel, a pesquisa da atividade foi realizada em triplicata. Como controle foi utilizada solução salina 0,9%, na ausência de material orgânico.

RESULTADOS |

Foi possível preparar os géis utilizando agitador mecânico de média a alta viscosidade, empregando impelidor tipo naval. Como pode ser visto na Figura 2, foram obtidos géis límpidos, transparentes, brilhantes, isentos de grumos e turvação e, com poucas bolhas de ar incorporadas.

Figura 2 – Imagens representativas de amostras dos 3 lotes de gel antisséptico preparados a partir da solução de álcool etílico a 77% v/v



Fonte: Os autores.

A viscosidade aparente, avaliada sensorialmente, foi considerada média. Todos os produtos foram de fácil

espalhamento e com alta área de cobertura. Durante a aplicação, os produtos apresentaram sensorial pegajoso que, no entanto, desapareceu em seguida, deixando o dorso e a palma das mãos lisas, com sensação de umidade e refrescância, características do álcool etílico e de água. As formulações apresentaram odor característico de álcool etílico.

O resumo do aspecto das formulações é apresentado na Tabela 2 e os resultados obtidos a partir das análises físico-químicas estão dispostos na Tabela 3.

Tabela 2 - Resumo das características organolépticas das amostras analisadas para determinação da aparência e viscosidade aparente dos produtos

Características organolépticas	Amostras		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Odor	Característico de etanol		
Bolhas	Poucas	Poucas	Poucas
Coloração	Incolor	Incolor	Incolor
Transparência	Límpido	Límpido	Límpido
Viscosidade aparente	Média	Média	Média

Fonte: Elaboração própria.

Na avaliação da estabilidade física preliminar pelo teste de estresse mecânico por centrifugação não foram observadas alterações ao final do ciclo de centrifugação (Figura 3). A ausência de instabilidades indica que não há necessidade de redesenvolvimento farmacotécnico nos produtos¹⁹.

Na avaliação da qualidade microbiológica, os resultados dos testes de esterilidade mostraram que os produtos estavam livres de microrganismos, dada a ausência de crescimento nos meios de cultura TSA e MC. Já nos ensaios para pesquisa da atividade antimicrobiana, não foi observada

proliferação das bactérias testadas, evidenciando a eficácia dos produtos em inibir o crescimento das cepas controle *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *S. epidermidis*.

Figura 3 – Imagem representativa de amostras dos Lotes 1, 2 e 3 depois de submetidas a um ciclo de centrifugação (30 min; 3.000 rpm) para pesquisa preliminar de instabilidades



Fonte: Os autores.

DISCUSSÃO |

Entre as formas de infecção pelo SARS-Cov-2, as mãos se constituem vias de importância uma vez que podem tocar em superfícies e pessoas infectadas, promovendo a disseminação do vírus¹⁻³. A lavagem constante das mãos com água e sabão e a higienização com antissépticos são os métodos mais recomendados para prevenir a infecção⁴⁻⁶. O uso de preparações antissépticas para higienização das

Tabela 3 - Resultados obtidos da determinação dos atributos de qualidade analisados: pH, densidade, teor alcoólico, viscosidade e parâmetros de textura

Parâmetros	Lote 1	Lote 2	Lote 3
pH	6,28 (± 0,07)	6,34 (± 0,08)	6,45 (± 0,16)
Densidade (g/mL)	0,875 (± 0,012)	0,875 (± 0,001)	0,866 (± 0,099)
Teor alcoólico (%)	69,15 (± 1,35)	70,75 (± 3,55)	72,75 (± 2,55)
Viscosidade (cP)	115.600	118.300	123.300
Parâmetros de textura			
Dureza (g)	38,00	33,00	40,00
Elasticidade (mm)	6,76	6,42	6,61
Adesividade (mJ)	1,10	1,70	1,40

Fonte: Elaboração própria.

mãos é especialmente indicado tanto para profissionais quanto para usuários de serviços de saúde público e privado, bem como pela população, em locais onde não há fácil acesso à água e sabão, como ruas, mercados, locais de trabalho, escolas, estações de trens e ônibus, entre outros^{6,10}.

Antissépticos para as mãos contendo álcoois, principalmente, etílico e isopropílico, são preferidos em função do maior espectro e menor tempo para ação, quando comparados a ingredientes ativos não alcoólicos. Ao contrário dos antissépticos baseados nestes últimos componentes, os alcoólicos não têm potencial para induzir a resistência bacteriana^{10,21}. Além disso, a tolerância da pele ao álcool etílico é maior em comparação a outros álcoois¹⁷. Portanto, este último é o agente mais empregado na fabricação de antissépticos baseados no álcool^{6,11}.

A formulação do PAHM proposta para o presente trabalho baseou-se naquela descrita no FNFB¹⁸, com as seguintes modificações: o álcool etílico em solução na concentração de 77% v/v (15° C) foi preparado mediante medida de volume, dada a maior facilidade de processamento dos insumos; glicerina foi incorporada nas formulações como umectante, a fim de evitar o ressecamento da pele, conforme preconizado na RDC n° 42 de 2010; houve substituição do neutralizante trietanolamina pelo aminometilpropanol (AMP), uma vez que o primeiro está em falta no mercado e o AMP é recomendado para uso em géis de carbômero de alta viscosidade e com teor de álcool etílico superior a 60% v/v¹¹. As alterações propostas não exerceram influência na qualidade, segurança ou eficácia dos géis.

Com relação ao agente gelificante, o carbômero é um dos principais utilizados para a fabricação de géis para uso medicamentoso e cosmético. Carbômeros são polímeros reticulados do poli(ácido acrílico), de natureza aniônica, com alta massa molar e que formam géis aquosos e hidroalcoólicos incolores e estáveis. Uma vez que é um polímero polieletrólítico de natureza ácida, quando dispersos em soluções aquosas, a dispersão deve ser neutralizada para valores de pH compreendido entre 5,5 e 7, favorecendo que as cadeias poliméricas se desenrolem e adsorvam o máximo de água, atingindo transparência, brilho e viscosidade máximas^{22,23}. Portanto, o ajuste do pH é necessário para a produção de géis com características adequadas. Na determinação do pH, todos os lotes apresentaram valores em conformidade com o pH de estabilidade do carbômero, variando entre 6,28 a 6,45, o que justifica o aspecto e a viscosidade aparente observadas para as formulações.

O tipo e a quantidade do polímero utilizado como gelificante no preparo dos géis pode influenciar na viscosidade e no comportamento reológico dos mesmos, atributos que, por sua vez, determinam a estabilidade física e parâmetros do processo produtivo, tais como tipo de equipamentos de mistura, sistemas de agitação e envase^{11,22,23}. Segundo Fu *et al.*²⁴, a viscosidade e o comportamento reológico interferem no tempo de contato e na eficiência da ação do álcool etílico em gel. A viscosidade dos géis medida em aparelho Brookfield (sensor LV 4; velocidade de 4,5 rpm) variou entre 115.500 e 123.500 cP. Ainda, os géis obtidos foram de fácil envase e escoaram facilmente dos frascos nos quais foram envasados (embalagens de polietileno com tampa *flip-top*), denotando a existência de viscosidade adequada para o processo produtivo.

Por outro lado, os parâmetros analisados por texturometria se relacionam ao comportamento do produto quando aplicado na pele, bem como à aceitação pelo usuário^{25,26}. A análise do perfil de textura é feita mediante inserção e retorno à superfície de uma sonda na amostra, imitando um dedo colocando pressão sob a superfície do produto e espalhando-o sobre a pele²⁵. Na avaliação, a dureza se correlaciona à resistência da estrutura do gel à deformação, ou seja, à penetração da sonda, expressando a firmeza e a consistência do produto. A coesividade, por sua vez, mede a extensão na qual uma amostra pode ser deformada antes de romper. Os parâmetros firmeza e consistência juntamente com a elasticidade, podem ser relacionadas à facilidade de aplicação e espalhamento dos produtos, denotando a extensão da área na qual o gel se espalha prontamente durante a aplicação. Já a adesividade se relaciona à permanência do produto nas superfícies, à facilidade de remoção e à pegajosidade das amostras^{25,26}.

No que diz respeito à dureza, os valores encontrados foram baixos, o que está de acordo com o esperado para géis de uso como antissépticos, destinados à fricção e ao recobrimento da palma e dorso das mãos. Com relação à elasticidade, os valores variam entre 6,42 e 6,76 mm, conferindo boa espalhabilidade sobre a pele para todas as amostras. Valores próximos foram encontrados por Martins²⁷ que analisou gel alcoólico de carbômero que apresentou valor de elasticidade 7,23 mm, considerado adequado para a finalidade pretendida. Para a adesividade, não foram encontrados parâmetros na literatura consultada. Contudo, os valores podem ser considerados adequados já que as formulações não deixaram residual sobre a pele e, foram removidas prontamente quando expostas à água corrente.

O teste de resistência a centrifugação fornece informações antecipadas acerca de instabilidades em formas farmacêuticas semissólidas, que podem se apresentar na forma de precipitação, separação de fases, formação de *caking*, coalescência, fluidificação, liquefação, entre outros. Caso ocorram quaisquer instabilidades nos produtos, os mesmos devem ser submetidos ao redesenvolvimento farmacotécnico¹⁹. Como não foram observadas quaisquer alterações nas formulações após o ensaio, é possível inferir os géis manterão sua integridade física. Gisch *et al.*²⁸ observaram resultados semelhantes quando avaliaram os parâmetros de qualidade de géis manipulados em quatro farmácias magistrais do Rio Grande do Sul. Nenhuma das amostras sofreu alterações após o ensaio de centrifugação, apresentando tendência a se manterem fisicamente estáveis.

Outro atributo de qualidade que deve ser analisado em sanitizantes em gel é a densidade relativa que, no caso de produtos líquidos ou semissólidos, pode indicar a incorporação de bolhas de ar ou a perda de ingredientes voláteis¹⁹. Não foram encontrados dados na literatura científica acerca da densidade específica de géis alcoólicos. No entanto, na literatura técnica, para géis alcoólicos a 70%, a densidade relatada varia entre 0,864 e 0,907 g/mL, sendo maior quanto menor for o conteúdo de álcool etílico. De acordo com os resultados obtidos no presente trabalho, os valores encontrados variaram de 0,866 a 0,875 g/mL (20° C). Portanto, os produtos atenderam a este requerimento.

Para Berardi *et al.*¹² o parâmetro de qualidade determinante para assegurar a eficácia de uma PAHM baseada no álcool é o teor deste ingrediente ativo na formulação. Em antissépticos para as mãos, as recomendações de concentração considerada segura e eficaz, inclusive para inativação do SARS-CoV-2, compreende-se entre 60% e 85%^{11,13-15}.

De acordo com os resultados encontrados no presente trabalho para a determinação do teor pelo método de cromatografia gasosa com detector de ionização de chama (GC-FID), os valores variaram entre 69,15 e 72,75% p/p, de álcool etílico, apresentando conformidade com a recomendação geral compreendido entre 60 e 80% em massa. Porém, o teor de 69,15% p/p não atende a recomendação da ANVISA para o álcool em gel a ser disponibilizado para uso em serviços de saúde, que deve ter um mínimo de 70% em massa¹⁵. Por este motivo, o gel produzido no Lote 1 (teor de etanol de 69,15% p/p) foi direcionado para uso em outros setores da Secretaria de

Saúde de Alegre. Segundo Berardi *et al.*¹², o teor de álcool etílico em géis comercializados na Itália variou entre 70% e 80% v/v. Lacerda *et al.*¹⁵ analisaram o teor de etanol em 7 amostras de gel antisséptico de um fornecedor nacional empregando o mesmo método utilizado no presente trabalho e observaram frações de etanol em massa que variaram entre 53,9 a 65,3%, todas abaixo da concentração declarada no rótulo e das especificações da ANVISA para uso no sistema de saúde. Os autores atribuíram a não conformidade ao processo de fabricação do gel alcoólico que é demorado e favorece a volatilização do etanol.

Segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição²⁰, os testes de esterilidade em produtos tópicos são adequados para revelar a presença de bactérias e fungos ou evidenciar a ausência dos mesmos, sendo essenciais para garantir a segurança no uso dos produtos farmacêuticos, especialmente, em pacientes imunossuprimidos ou que apresentem lesões na pele. A avaliação dos resultados da pesquisa de esterilidade nos géis evidenciou ausência total de microrganismos, demonstrando que todos os produtos foram aprovados no teste. Tais achados sugerem que os mesmos são seguros para o uso e que o preparo atendeu as normas de boas práticas de preparo.

Por fim, de acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição²⁰, é necessário que a eficácia antimicrobiana inerente ao produto ou devido à adição de conservantes, seja demonstrada para preparações de uso tópico. Na avaliação dos resultados de sensibilidade antimicrobiana *in vitro*, todas as amostras de álcool etílico em gel se mostraram eficazes na inibição do crescimento das cepas pesquisadas, comprovando a sensibilidade dos microrganismos ao agente testado. Tais achados estão de acordo com o estabelecido na RDC nº 42 de 2010¹³ e são consistentes com relatos da literatura. Para Reis *et al.*²¹ a pesquisa da sensibilidade antimicrobiana de PAHMs frente a microrganismos Gram-negativos e Gram-positivos é essencial para o estabelecimento de estratégias em relação ao uso racional destes antissépticos nos serviços de saúde. Andrade *et al.*²⁹ avaliaram a eficácia antimicrobiana *in vitro* de álcool em gel a 70% frente a bactérias de origem hospitalar (*S. aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* e *Pseudomonas aeruginosa*) e da comunidade (*S. aureus* e *Staphylococcus coagulase-negativo*) e os autores observaram que o produto apresentou atividade antimicrobiana frente a todas as cepas estudadas. Gisch *et al.*²⁸ empregaram *swabs* nas mãos de voluntários antes e após higienização com 380 mg de álcool em gel por fricção e incubaram com meios de cultura para contagem

de Unidades Formadoras de Colônia (UFCs) e relataram redução no número de UFCs nas placas nos quais foram semeados os *snabs* passados nas mãos dos voluntários que utilizaram o álcool em gel.

O álcool em gel para fricção nas mãos pode causar ressecamento da pele em decorrência do uso frequente, sendo recomendada a incorporação de emolientes e umectantes nas formulações a fim de minimizar este efeito¹¹⁻¹³. A glicerina é o umectante mais comumente incorporado em produtos de higiene, mas, no entanto, a atividade bactericida de antissépticos baseados em álcool etílico contendo glicerina acima de 1,45% v/v pode ser reduzida³⁰. Para Suchomel *et al.*³⁰, um menor conteúdo de glicerina em formulações de PAHMs pode favorecer a manutenção da atividade antimicrobiana das formulações, motivo pelo qual a concentração de glicerina foi variada no presente trabalho. Contudo, é possível observar pelos resultados obtidos que não houve interferência da incorporação deste excipiente em diferentes concentrações (0,75, 1,5 e 2,5% p/v) na atividade antimicrobiana.

CONCLUSÃO |

Os resultados das análises físico-químicas nos géis alcoólicos preparados para doação durante o primeiro ano da pandemia de COVID-19 mostraram que os produtos apresentaram parâmetros de qualidade físico-química em conformidade com requerimentos farmacopeicos e não farmacopeicos, segundo a literatura consultada. Os produtos atenderam às especificações para ausência de proliferação microbiana, sugerindo que foram preparados consoante boas práticas de fabricação. Finalmente, os géis inibiram o crescimento das cepas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas estudadas. A análise conjunta dos resultados permite concluir que os atributos dos géis alcoólicos requeridos para uso como antisséptico no combate à infecção pelo SARS-CoV-2 foram atendidos.

REFERÊNCIAS |

1. Khokhar M, Roy D, Purohit P, Goyal M, Setia P. Viricidal treatments for prevention of coronavirus infection. *Pathog Glob Health*. 2020; 114(7):349-359.
2. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020; 104(3):246-251.
3. Kratzel A, Todt D, V'kovski P, Steiner S, Gultrom M, Thao TTN, *et al.* Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 by WHO-recommended hand rub formulations and alcohols. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(7):1592.
4. Brasil. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 46, de 21 de fevereiro de 2002. Diário Oficial da União, n. 35, 21 Fev 2002. 5 p. Disponível em: http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/u_rs-ms-anvisa-rdc-490_080421.pdf. Acesso em: 01/09/2021.
5. Organização Mundial de Saúde - OMS. Guia de produção local: formulações de gel antisséptico recomendadas pela OMS. 9p. Disponível em: https://www.who.int/gpsc/5may/Guide_to_Local_Production.pdf. Acesso em: 01/09/2021.
6. Sequinel R, Lenz GF, Silva FJLM, Silva FR. Soluções a base de álcool para higienização das mãos e superfícies na prevenção da Covid-19: compêndio informativo sob o ponto de vista da química envolvida. *Quím Nova*. 2020; 43(5):679-684.
7. Singh D, Joshi K, Samuel A, Patra J, Mahindroo N. Alcohol-based hand sanitizers as first line of defence against SARS-CoV-2: a review of biology, chemistry and formulations. *Epidemiol Infect*. 2020; 148(229):1-9.
8. Jing JIJ, Yi TP, Bose RJC, McCarthy JR, Tharmalingam N, Madheswaran. Hand Sanitizers: A review on formulation aspects, adverse effects, and regulations. *Int J Environ Res Pub Health*. 2020; 17(9):3326.
9. Di-Falco E, Bourbon J, Sbaffe I, Kaiser JD. Preparation of alcohol-based handrub in COVID-19 Alsatian cluster. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2020; 5(1):202-204.
10. Organização Mundial da Saúde (OMS). Primeiro desafio global para a segurança do paciente: uma assistência limpa é uma assistência mais segura. Guia para implantação. Brasília: OMS; 2007.
11. Golin AP, Choi D, Ghahary A. Hand sanitizers: A review of ingredients, mechanisms of action, modes of delivery, and efficacy against coronaviruses. *Am J Infect Control*. 2020; 48(9):1062-1067.

12. Berardi A, Perinelli DR, Merchant HA, Bisharat L, Basheti IA, Bonacucina G, et al. Hand sanitizers amid CoViD-19: A critical review of alcohol-based products on the market and formulation approaches to respond to increasing demand. *Int J Pharm.* 2020; 584(2020):119431.
 13. Brasil. Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 42, de 25 de outubro de 2010. Diário oficial da União, n. 205, 26 out 2010. 5p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0042_25_10_2010.html. Acesso em: 01/09/2021.
 14. Wilkinson MAC, Ormandy K, Bradley CR, Fraise AP, Hines J. Dose considerations for alcohol-based hand rubs. *J Hosp Infect.* 2017; 95(2):175-182.
 15. Lacerda JPA, Oliveira SS, Marcante A. A rapid and effective method for determination of ethanol content in hand sanitizers (alcohol gel). *Revista IPT*, v. 4, n. 14, p. 57-64, 2020.
 16. Magalhães WCP. Alternativas para fabricação de álcool em gel [Internet]. São Paulo: Cosmetics Online; 2020 [Citado em set 2021]. Disponível em: <https://www.cosmeticsonline.com.br/artigo/389>.
 17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Resolução - RDC nº 07 de 10 de fevereiro de 2015.
 18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2ª ed. Brasília: ANVISA. 2012.
 19. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos. 2ª ed. Brasília: ANVISA. 2008.
 20. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 6ª ed. Brasília: ANVISA. 2019.
 21. Reis LM, Rabello BR, Ross C, Santos LMR. Avaliação da atividade antimicrobiana de antissépticos e desinfetantes utilizados em um serviço público de saúde. *Rev Bras Enferm* 2011; 64(5): 870-875.
 22. Islam MT, Rodríguez-Hornedo N, Ciotti S, Ackerman C. Rheological characterization of topical carbomer gels neutralized to different pH. *Pharm Res.* 2004; 21(7):1192-1199.
 23. Varges PR, Costa CM, Fonseca BS, Naccache MF, Mendes PRS. Rheological characterization of Carbopol® dispersions in water and in water/glycerol solutions. *Fluids.* 2019; 4(1):3.
 24. Fu L, Le T, Liu Z, Wang L, Guo H, Yang J, et al. Different efficacies of common disinfection methods against *Candida auris* and other *Candida* species. *J Infect Public Health.* 2020; 13(5):730-736.
 25. Infante VHP, Calixto LS, Campos PMBG. Physico-mechanical properties of topical formulations based on different polymers. *J Biomed Biopharm Res.* 2019; 16(2): 213-222.
 26. Baloglu E, Karavana SY, Senyigit ZA, Guneri T. Rheological and mechanical properties of poloxamer mixtures as a mucoadhesive gel base. *Pharm Dev Technol.* 2010; 16(6):627-636.
 27. Martins MCV, Rodrigues MAC, Oliveira MN, Sampaio TMT. Análise do uso de material e produtos químicos na higienização de equipamentos e utensílios em uma cozinha experimental de preparo de alimentos. *Oikos.* 2011; 22(2):195-212.
 28. Gisch C, Rigo MRM, Ely LS, Contri RV. Caracterização e eficácia de álcool gel. *Cosmet Toiletries.* 2017; 29(6):48-54.
 29. Andrade D, Beraldo CC, Watanabe E, Oliveira BA, Ito IY. Atividade antimicrobiana *in vitro* do álcool gel a 70% frente às bactérias hospitalares e da comunidade. *Medicina.* 2007; 40(2):250-254.
 30. Suchomel M, Rotter M, Weinlich M, Kundi M. Glycerol significantly decreases the three-hour efficacy of alcohol-based surgical hand rubs. *J Hosp Infect.* 2013; 83(4):284-287.
- Correspondência para/ Reprint request to:*
Janaina Cecília Oliveira Villanova
LDPF, CCENS, UFES, campus de Alegre,
Avenida Alto Universitário, s/n,
Guararema, Alegre/ES, Brasil
CEP: 29500-000
E-mail: pharmacotecnica@yahoo.com.br
- Recebido em: 09/09/201
Aceito em: 25/04/2022