

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**

Sandra Vitória Souza Moraes

**Qualidade da água purificada e sua correlação com intervenções no sistema de
purificação: Um estudo de caso**

**Juiz de Fora
2016**

Sandra Vitória Souza Moraes

Qualidade da água purificada e sua correlação com intervenções no sistema de purificação: Um estudo de caso

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Profº Drº Humberto Moreira Húngaro.

**Juiz de Fora
2016**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Moraes, Sandra Vitória Souza.

Qualidade da água purificada e sua correlação com intervenções no sistema de purificação : um estudo de caso / Sandra Vitória Souza Moraes. -- 2016.

48 p.

Orientador: Humberto Moreira Húngaro

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica, 2016.

1. Água purificada. 2. Sistema de purificação. 3. Farmácia magistral. I. Húngaro, Humberto Moreira, orient. II. Título.

Sandra Vitória Souza Moraes

Qualidade da água purificada e sua correlação com intervenções no sistema de purificação: Um estudo de caso

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 29 de julho de 2016

BANCA EXAMINADORA

Profº Drº. Humberto Moreira Húngaro - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profº Drª. Fernanda Maria Pinto Vilela
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profº Drº. Marcelo Silva Silvério
Universidade Federal de Juiz de Fora

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me guiar até aqui e me fazer capaz de superar todos os obstáculos dessa caminhada.

Ao meu amado pai, Moacyr que com todas as adversidades é um exemplo de força e luta pela vida, pelo amor, paciência e compreensão com minhas tantas ausências.

À minha mãe Dalva, que em toda a sua simplicidade sempre foi a maior incentivadora desse sonho, pela compreensão, amor e apoio incondicional de sempre.

Aos meus queridos irmãos Simone, Silvana e Mauro Sérgio pelo carinho e apoio em todos os momentos especialmente durante essa caminhada.

À Dona Aparecida por todo o carinho e por me acolher como uma filha aqui em Juiz de Fora.

Aos meus queridos amigos Guilherme, Flaviane, Anna Cecília, Aline, Anselmo, Natalia, Nathália, Renata e Hariane por toda a ajuda perante as dificuldades, apoio e risadas, que sempre por perto fizeram dessa jornada uma tarefa mais leve e agradável, não teria sido a mesma coisa sem cada um de vocês.

Ao meu querido professor e orientador Humberto, por aceitar com tanta dedicação e paciência me conduzir na realização desse trabalho.

A equipe do LAAA por todos os ensinamentos e alegrias compartilhadas.

RESUMO

A água purificada é um elemento de grande importância e ampla utilização nos estabelecimentos de saúde. Pode ser obtida por diversos processos de purificação e deve ser monitorada quanto aos aspectos físico-químicos e microbiológicos. Este trabalho teve por objetivo avaliar a qualidade de amostras de água purificada utilizadas em diferentes estabelecimentos de saúde e realizar um estudo de caso relacionando-a as ações adotadas no sistema de purificação. Foi realizado um levantamento de todos os boletins de análises de água purificada recebidas no LAAA durante o período de 2012 a 2015, provenientes de oito estabelecimentos vinculados à área da saúde. Os resultados das análises físico-químicas e microbiológicas foram avaliados segundo as especificações da Farmacopeia Brasileira, 2010 e da *United States Pharmacopeia*, 2016. Dentre os estabelecimentos, foi escolhida uma farmácia magistral para realizar um estudo de caso, a fim de avaliar a influência de ações corretivas adotadas no sistema de tratamento e seu efeito na qualidade da água purificada produzida. Esta unidade foi escolhida por apresentar um número expressivo de amostras enviadas ao laboratório no período analisado e informações sobre o sistema de purificação e sua manutenção. Das 72 amostras de água purificada recebidas no laboratório, 49 (68,0%) apresentaram-se em desacordo com os padrões legais vigentes. Os parâmetros que mais apresentaram amostras em desacordo foram condutividade (86,05%), CBH (20,83%), turbidez (13,95%), CT (12,86%), pH (9,30%), Pa (8,63%) e CTT (1,43%). Para as 25 amostras de água purificada da farmácia magistral, 22 (88,0%) apresentavam-se em desacordo para os parâmetros de condutividade (84,0%), turbidez (16,0%), CBH e CT (8,0%), Pa e pH (4,0%), todas as amostras apresentaram ausência de CTT. As ações corretivas adotadas no sistema de purificação promoveram a redução da condutividade assim como a higienização da caixa d'água diminuiu a turbidez das amostras. Entretanto, para os parâmetros de pH e CBH não foi observada nenhuma correlação direta com as ações corretivas adotadas no sistema de purificação. A partir desses resultados, pode-se concluir que a condutividade é um desafio à qualidade da água purificada produzida nesses estabelecimentos e que a correta manutenção dos sistemas de purificação é capaz de melhorar a qualidade da água purificada e prolongar a vida útil dos mesmos.

Palavras-chave: Água purificada. Qualidade. Sistemas de Purificação. Farmácia magistral

ABSTRACT

Purified water is an important element and wide use in health care facilities. It can be obtained by several purification processes and should be monitored for physical, chemical and microbiological aspects. The aim of this work was to evaluate the quality of purified water samples used in healthcare establishments and carry out a case study relating to the adopted actions in the purification systems. A survey of all reports of purified water analyzes received in LAAA during the period 2012-2015 from eight establishments. The results of physicochemical and microbiological analysis were evaluated according to the specifications of Brazilian Pharmacopeia 2010 and the United States Pharmacopeia 2016. Among the establishments a pharmacy was chosen for case study to evaluate the influence of corrective actions taken in the treatment system and the effect on the quality of the purified water. This establishment was chosen to present a significant number of samples sent to the laboratory in the analyzed period and for having the information about the purification system and its maintenance. From 72 samples received, 49 (68%) were in disagreement with the current legal standards. The parameters submitted more samples in disagreement with the relevant regulations were conductivity (86.05%), CBH (20.83%), turbidity (13,95%), CT (12,86%), pH (9.30%), Pa (8.63%) and CTT (1,43%). From 25 samples of Pharmacy 22 (88.0%) presented themselves in disagreement. Conductivity parameters (84.0%), turbidity (16.0%), CBH and CT (8.0%), Pa and pH (4,0%), as all samples showed absence of CTT. Correctives actions was taken and promoted the reduction in conductivity as well as cleaning the water tank decreased turbidity. However, pH and CPP had no direct correlation observed after the corrective actions in the purification system. From these results, it can be concluded that the conductivity is a big challenge to the quality of purified water produced in these establishments and the correct maintenance of purification systems can improve the quality and prolong the shelf life of the purified water.

Keywords: Purified Water. Quality. Purification Systems. Pharmacy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Percentual de parâmetros avaliados nas amostras de água purificada recebidas no LAAA no período de 2012 a 2015.....	30
Gráfico 2 - Tipos de processos de obtenção das amostras de água purificada recebidas no LAAA no período de 2012 a 2015.....	32
Figura 1 - Esquema do sistema de purificação de água da Farmácia H.....	40
Gráfico 3 - Resultados da condutividade antes e após as ações corretivas adotadas no sistema de purificação de água da Farmácia H.....	41
Gráfico 4 - Resultados das medidas de pH antes e após as ações corretivas adotadas no sistema de purificação de água da Farmácia H.....	42
Gráfico 5 - Resultados das medidas de turbidez antes e após as ações corretivas adotadas no sistema de purificação de água da Farmácia H.....	43
Gráfico 6 - Resultados da Contagem de bactérias heterotróficas antes e após as ações corretivas adotadas no sistema de purificação de água da Farmácia H.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Especificações para água purificada segundo a Farmacopeia Brasileira 2010 e a <i>United States Pharmacopeia</i> 2016.....	27
Tabela 2 – Informações e dados obtidos das amostras de água purificada analisadas no LAAA no período de 2012 a 2015.....	29
Tabela 3 – Resultados obtidos no controle de qualidade físico-químico das amostras de água purificada da Farmácia H.....	33
Tabela 4 – Resultados obtidos no controle de qualidade microbiológico das amostras de água purificada da Farmácia H.....	36
Tabela 5 - Principais ações corretivas adotadas no sistema de purificação de água da Farmácia H.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBH	Contagem de bactérias heterotróficas
Cond	Condutividade
CT	Coliformes Totais
CTT	Coliformes Termotolerantes
LAAA	Laboratório de Análise de Alimentos e Águas
NR	Não Realizado
Pa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
SO	Substâncias Oxidáveis
T	Temperatura
Turb	Turbidez
UFC	Unidade Formadora de Colônia
WHO	WORLD HEALTH ORGANIZATION

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1	ÁGUA PARA USO FARMACÊUTICO	12
2.1.1	Água Purificada	14
2.1.2	Outros tipos de água para uso farmacêutico	15
2.1.2.1	<i>Água potável</i>	15
2.1.2.2	<i>Água reagente</i>	15
2.1.2.3	<i>Água ultrapurificada</i>	15
2.1.2.4	<i>Água para injetáveis</i>	16
2.2	PROCESSOS DE OBTENÇÃO	17
2.2.1	Pré-filtração	17
2.2.2	Carvão ativado	17
2.2.3	Radiação ultravioleta	17
2.2.4	Deionização.	18
2.2.5	Osiose reversa	19
2.2.6	Ultrafiltração	20
2.2.7	Destilação	20
2.3	DISTRIBUIÇÃO, ARMAZENAMENTO E SANITIZAÇÃO DOS SISTEMAS .	21
2.4	CONTROLE DE QUALIDADE DA ÁGUA PURIFICADA	22
3	OBJETIVO GERAL	23
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4	MATERIAIS E MÉTODOS	24
4.1	LEVANTAMENTO DE DADOS.	24
4.2	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA ÁGUA PURIFICADA	24
4.2.1	pH	24
4.2.2	Condutividade	25
4.2.3	Turbidez	25
4.2.4	Contagem de bactérias heterotróficas	25
4.2.5	Coliformes Totais	25
4.2.6	Coliformes Termotolerantes	26
4.2.7	<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	26
4.3	ANÁLISES DOS RESULTADOS	27

4.4	ESTUDO DE CASO: INFLUÊNCIA DE AÇÕES REALIZADAS NO SISTEMA DE TRATAMENTO NA QUALIDADE DA ÁGUA PURIFICADA	27
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1	LEVANTAMENTO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS AMOSTRAS DE ÁGUA PURIFICADA	29
5.2	AVALIAÇÕES DA QUALIDADE DAS AMOSTRAS DE ÁGUA DA FARMÁCIA H.....	33
5.3	AVALIAÇÃO DO SISTEMA DE PURIFICAÇÃO DA FARMÁCIA H.....	39
6	RECOMENDAÇÕES	45
	CONCLUSÃO	46
	REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

A água é amplamente usada no setor farmacêutico, sendo empregada nas mais diversas etapas do processo produtivo, seja como matéria prima ou mesmo na limpeza de utensílios e equipamentos (SUMANTH; MOIN, 2015).

A utilização da água no setor farmacêutico é muito diversificada, sendo o componente principal de formulações líquidas sejam de uso oral ou parenteral. É também empregada na preparação de formas semi-sólidas e em diferentes etapas da produção de formas sólidas para uso oral, tais como granulação e preparação da solução de revestimento. Além do seu uso rotineiro em testes laboratoriais, como no preparo de soluções reagentes, meios de cultura e diluições diversas, a água pode ser empregada em operações de esterilização de materiais e trocas térmicas (CLEMENTINO; NETO; ALENCAR, 2008; EISSA, 2016; MENDES *et al.*, 2011).

Dessa forma são requeridos diferentes padrões de qualidade para suas mais diversas aplicações. E para tanto esta deve passar por sistemas de purificação adequados como, deionização, destilação, ultrafiltração e/ou osmose reversa, cuja escolha vai depender do grau de pureza desejado e da finalidade de uso (BRASÍLIA, 2013).

Além disso, a água obtida nestes diferentes processos de purificação deve ser submetida a ensaios analíticos, como forma de atestar a sua qualidade e avaliar o desempenho do sistema de purificação. O controle de qualidade deve ser realizado por meio de análises físico-químicas e microbiológicas, e os resultados devem atender às especificações estabelecidas por regulamentações oficiais.

A verificação dos limites estabelecidos para contaminantes na água purificada visa garantir a qualidade dos produtos e processos no quais esta é utilizada, monitorar e preservar os sistemas de purificação, bem como, proteger a saúde dos consumidores.

Considerando a importância do controle de qualidade da água purificada, este trabalho vai tratar da avaliação da qualidade de amostras de água purificada utilizadas em diferentes estabelecimentos da área da saúde e realizar um estudo de caso relacionando-a as ações adotadas no sistema de purificação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ÁGUA PARA USO FARMACÊUTICO

A água é uma substância amplamente utilizada no setor farmacêutico, tanto no âmbito industrial, quanto magistral ou clínico. Pode ser empregada em diferentes etapas do processo produtivo, que vão desde a sua utilização como matéria prima na preparação de formulações e produção de medicamentos até atividades mais simples como a lavagem de vidrarias (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

O ponto de partida para a produção da água utilizada no setor farmacêutico é a água potável, que no Brasil deve seguir os padrões de qualidade estabelecidos pela Portaria nº 2914 de 12/12/2011 do Ministério da Saúde, especialmente quanto aos parâmetros de dureza, alcalinidade, pH, cloro livre e apresentar-se livre de micro-organismos indicadores higiênico sanitários e patogênicos (BRASIL, 2012). Entretanto, a qualidade exigida em água potável ainda inviabiliza o seu uso para fins farmacêuticos. Assim quando for utilizada como componente de preparações farmacêuticas deve passar por um, ou mesmo uma combinação de processos de purificação de acordo com os requisitos obrigatórios exigidos para água purificada (MORENO; TOZO; SALGADO, 2011).

A água possui uma estrutura química peculiar, com um momento dipolo e tem grande facilidade em formar ligações de hidrogênio. Essas características fazem da água um excelente meio para solubilizar, absorver, suspender ou adsorver uma infinidade de compostos. Entretanto, sua pureza pode ser alterada pela facilidade em agregar contaminantes, o que pode comprometer a qualidade dos produtos elaborados a partir dela e também a vida útil dos sistemas de purificação (CARVALHO *et al.*, 2012; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; OLIVEIRA; PELEGRINI, 2011; WANCZINSKI *et al.*, 2011).

Os contaminantes da água purificada, em sua maioria são provenientes de contaminações existentes na água potável utilizada em sua produção, materiais e componentes do sistema de purificação, cuja remoção é extremamente importante para garantir a qualidade da água produzida e evitar a sobrecarga de elementos do sistema de purificação como os filtros e membranas (ALVES, 2013). Os contaminantes presentes na água podem ser classificados basicamente em dois grandes grupos: químicos e microbiológicos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Os contaminantes químicos podem ser inorgânicos e possuem diversas origens. A fonte de alimentação podem conter compostos de sílica oriundos da lixiviação dos rios e da extração de íons cálcio e magnésio provenientes dos materiais que a água entra em contato. Além disso, a água pode absorver gases como o dióxido de carbono que sofre ionização e forma o ácido carbônico. Ela também pode conter resíduos poluentes como os íons cobre, manganês e alumínio e os nitratos de fertilizantes (ALVES, 2013).

Os contaminantes químicos também podem ser orgânicos e assim como os inorgânicos também possuem origens diversas. Eles são provenientes principalmente da decomposição da matéria orgânica, como também de outros seres vivos, bactérias e seus subprodutos. Nesse caso são incluídas as endotoxinas bacterianas oriundas de microorganismos aquáticos gram negativos, que são contaminantes críticos e, por isso, precisam ser removidos adequadamente. Existem ainda os contaminantes orgânicos classificados como sintéticos, os quais abrangem produtos agroquímicos, detergentes, fertilizantes, pesticidas, herbicidas e resíduos industriais de uma forma geral (ALVES, 2013).

Uma diversidade de contaminantes microbiológicos também pode ser encontrada na água de alimentação, como algas, protozoários e, principalmente, bactérias, cuja adequada remoção é extremamente complexa. Em geral, a contaminação bacteriana tem origem na própria microbiota da fonte de água como também de alguns equipamentos de purificação, o que leva à formação de biofilmes, que propicia a instalação de um ciclo contínuo de crescimento a partir de compostos orgânicos que são os próprios nutrientes para os microorganismos (ALBANI, 2011; ALVES, 2013; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A contaminação bacteriana é a mais frequente e representa um desafio constante para os fabricantes de cosméticos, de dispositivos médicos e indústrias farmacêuticas. A grande maioria das bactérias isoladas das águas purificadas é gram-negativa (MITTELMAN; JONES, 2016; KULAKOV *et al.*; 2002). Estas são heterotróficas e requerem uma quantidade reduzida de compostos orgânicos como fonte de energia, o que justifica seu crescimento em ambientes pobres de nutrientes, como é o caso de sistemas de água purificada (MITTELMAN; JONES, 2016).

2.1.1 Água Purificada

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), a água purificada é obtida a partir da água potável ou da água reagente e deve atender as especificações definidas em monografia própria. É utilizada como excipiente na produção de formas farmacêuticas não parenterais, em formulações magistrais, na limpeza de equipamentos e componentes de contato não parenteral (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A água purificada também pode ser utilizada para todas as determinações e ensaios para os quais é indicado o uso de água, desde que não exista nenhuma especificação em contrário, a respeito do grau de pureza exigido, como é o caso de alguns métodos analíticos em que deve ser usada água de pureza química superior ou ainda apirogênica (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2016). Dessa forma, a água purificada pode ser utilizada em diversas aplicações tais como: a preparação de soluções reagentes, tampões e diluições diversas, análise clínicas, meios de cultura e microbiologia em geral, técnicas de ELISA ou radioimuniensaio, sendo empregada principalmente em análises qualitativas ou quantitativas de menor grau de exigência, como as de determinações em porcentagens (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A água purificada também possui ampla utilização nos processos industriais para a produção e formulações de medicamentos, tais como na granulação de formas sólidas, revestimento de comprimidos, na preparação de formas semi-sólidas e como um ingrediente na formulação antes da liofilização não-estéril (EISSA, 2016; CLEMENTINO; NETO; ALENCAR, 2008). Além de se tratar do componente principal de diversas formas farmacêuticas líquidas (OLIVEIRA; PELEGRINI, 2011).

Qualquer técnica ou sequência de técnicas pode ser usada para produção de água purificada, desde que seja devidamente validada. Entretanto, as técnicas geralmente utilizadas são: troca iônica, osmose reversa, ultrafiltração e ou processos de eletrodeionização e destilação (WHO, 2012).

2.1.2 Outros tipos de água para uso farmacêutico

2.1.2.1 Água potável

A água potável é o ponto de partida para qualquer processo de purificação que tenha como objetivo produzir água para fins farmacêuticos. É a água de superfície ou de subsolo, como as de mananciais, nascentes ou poços artesianos, que passou por tratamento adequado em estações gerenciadas por órgãos públicos para atender as especificações da legislação brasileira, que inclui os parâmetros físicos, químicos, microbiológicos e radioativos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; MORENO; TOZO; SALGADO, 2011).

Além disso, a água potável pode ser utilizada como fonte de obtenção de água de mais elevado grau de pureza, pode ser empregada na extração, etapas iniciais de limpeza e climatização térmica de alguns aparatos, mas não diretamente em produtos farmacêuticos e cosméticos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; MORENO; TOZO; SALGADO, 2011).

2.1.2.2 Água reagente

A água reagente é uma variação da água potável, que é produzida por um ou mais processos, como deionização, filtração, descloração, destilação simples ou outro, que seja adequado a atender as especificações para o seu uso. Normalmente, é utilizada na limpeza de materiais e de alguns equipamentos assim como na fase final da síntese de excipientes e ingredientes ativos. Deve-se ter um cuidado adicional para evitar a contaminação microbiana em especial nos pontos de distribuição, circulação e armazenamento. É caracterizada por apresentar condutividade de 1,0 a 5,0 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (resistividade $>0,2 \text{ M}\Omega\text{-cm}$) e carbono orgânico total (COT) $<0,20 \text{ mg/L}$ e não possui monografia específica (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

2.1.2.3 Água ultrapurificada

A água ultrapurificada é amplamente utilizada em laboratórios de ensaio, para procedimentos que requerem um elevado grau de pureza, como a diluição de substâncias de referência e a análises de resíduos, tais como: traços de elementos minerais, endotoxinas, preparação de controles e calibradores, espectrometria de absorção em geral, cromatografia

líquida de alta eficiência, métodos com cultivo celular e biologia molecular, entre outras aplicações (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Sua utilização é ideal para métodos de análise que exijam o mínimo de interferência e o máximo de precisão e exatidão. Porém, é importante que na leitura final dos resultados destes métodos seja utilizado o mesmo tipo de água que foi usada na preparação das amostras, no preparo das soluções, brancos, na obtenção da curva padrão, assim como na lavagem de toda a vidraria que entra em contato diretamente com a amostra (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Este tipo de água também é utilizado na preparação de medicamentos que exigem água de alta qualidade biológica, como no caso dos medicamentos estéreis que não necessitem ser apirogênicos, tais como preparações oftálmicas, otológicas, cutâneas e nasais (COSTA, 2014).

2.1.2.4 Água para injetáveis

A água para injetáveis é água de mais alta pureza utilizada pela indústria farmacêutica, é empregada na fabricação de produtos farmacêuticos parenterais de pequeno ou de grande volume, de produtos estéreis e produtos que exigem o controle de endotoxinas e não serão submetidos a etapas posteriores para a remoção das mesmas. Está água também deve ser utilizada nos procedimentos de limpeza dos equipamentos e componentes que entrem em contato com as formas parenterais durante a produção de fármacos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2016). Estão também dentro desta classificação a água estéril para injeção, esterilizada através de calor e embalada em frasco hermético, e a água esterilizada para injeção, amplamente utilizada na administração parenteral (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

É obtida a partir da água potável, prioritariamente pelo processo de destilação, em equipamentos com paredes internas fabricadas em material apropriado, tais como vidro neutro, quartzo ou ainda aço inox AISI 316L. Alternativamente, pode ser obtida por processo igual ou superior a destilação, uma vez que este seja validado e monitorado quanto ao atendimento das especificações exigidas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Quando um ou mais agentes microbianos são adicionados à água purificada estéril dá-se origem a água bacteriostática estéril, que geralmente é usada como diluentes parenterais, embaladas em doses individuais. A água para injetáveis além de atender as especificações dos parâmetros para água purificada adicionalmente deve atender ao teste de esterilidade (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

2.2 PROCESSOS DE OBTENÇÃO

2.2.1 Pré-filtração

A finalidade da pré-filtração, também chamada de filtração de profundidade ou filtração inicial, é utilizada para remover contaminantes sólidos com tamanho entre 5 a 10 μm e empregada com o objetivo de proteger os sistemas de purificação subsequentes. Podem ser usados sistemas de filtro de leito granular para sistemas maiores de água ou cartuchos de profundidade para sistemas menores (ALBANI, 2011).

2.2.2 Carvão ativado

O carvão ativado adsorve materiais oxidantes e aditivos orgânicos de baixo peso molecular tais como o cloro e as cloroaminas. Essas substâncias são removidas por adsorção em função de interações eletrostáticas e atrações fracas (ALVES, 2013). O filtro de carvão ativado é usado como uma etapa de pré-tratamento dos processos de purificação de água e tem uma especial relevância para aqueles que empregam a tecnologia de membranas ou resinas de troca iônica, pois removem agentes oxidantes, em especial o cloro livre que danifica esses sistemas (ALVES, 2013; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2016).

O carvão ativado promove a remoção de agentes sanitizantes da água, esse fato aliado a sua porosidade e extensa área interfacial de contato, facilita o desenvolvimento de micro-organismos e a formação de biofilmes. Assim a sanitização torna-se necessária, ao mesmo tempo em que é um desafio, por não existir um método completamente eficaz para o controle do desenvolvimento microbiano. Sendo ainda a utilização da água a 90 °C por 90 minutos, a prática mais aceitável, condicionada ao fato de que o suporte do carvão ativado apresente resistência a temperatura da água (ALVES, 2013; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; PAHWA *et al.*, 2010).

2.2.3 Radiação ultravioleta

A radiação ultravioleta (UV) é utilizada para purificação de água nos comprimentos de onda de 185 nm e 254 nm que provocam efeitos distintos. A radiação UV de 254 nm possui ação germicida em diferentes pontos da sequência de purificação, ao penetrar

na membrana externa das células dos micro-organismos, percorre o corpo celular e altera o material genético impedindo a reprodução celular (ALBANI, 2011; MORENO; TOZO; SALGADO, 2011; PAHWA *et al.*, 2010).

A radiação UV 185 nm somada a de 254 nm promove a oxidação de compostos orgânicos reduzindo a concentração dos mesmos, de forma a atender aos limites para água purifica, ultrapurificada e para injeção (ALBANI, 2011).

Para a oxidação de compostos orgânicos, a água deve estar na etapa final da purificação, quanto menor a carga de contaminantes, mais eficiente será a remoção, pois a presença de materiais em suspensão pode impedir que os micro-organismos sejam expostos à radiação, funcionando como uma barreira de proteção (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; MORENO; TOZO; SALGADO, 2011). É importante levar em consideração alguns aspectos como, a profundidade do leito de água, fluxo de água no local da radiação, potência e tempo de uso da fonte de radiação e a deposição de partículas na superfície da lâmpada, pois todos esses fatores podem diminuir a eficiência do método (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

2.2.4 Deionização

A deionização é um processo eficiente para a retirada de sais inorgânicos da água, pois consiste na passagem da água por resinas de troca iônica específica para cátions e para ânions. As resinas são polímeros orgânicos, geralmente sulfonados, na forma de pequenas partículas, nas quais as catiônicas capturam os íons liberando o íon H^+ e as aniônicas liberam OH^- . Estas podem ser regeneradas utilizando ácidos e bases. As catiônicas geralmente são regeneradas com ácido clorídrico ou ácido sulfúrico e as aniônicas com hidróxido de sódio (KEYSHIAN 2014; PAHWA *et al.*,2010; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2016).

A deionização como método isolado não produz água de alta pureza, pois pode ocorrer o desprendimento de pequenos fragmentos da resina, crescimento microbiano e baixa remoção de compostos orgânicos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A tecnologia de eletrodeionização contínua combina resinas catiônicas e aniônicas com membranas semipermeáveis e a aplicação de um campo elétrico, que promovem a remoção de íons de forma contínua, assim apresenta uma grande vantagem, de não necessitar de parada para regeneração (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Na eletrodeionização, o processo de remoção de íons é contínuo, a água passa em canais, migra para canal do eletrodo, atravessa a membranas permeáveis a aniões e cátions e por final pelo canal de

concentração. O campo elétrico gerado faz com que os íons removidos passem por canais onde ficam concentrados, enquanto o produto transita por outro canal e é estocado (MENDES *et al.*, 2011).

2.2.5 Osmose reversa

A osmose reversa é uma tecnologia de purificação que emprega membranas semi-permeáveis, os poros das membranas deixam passar as moléculas de água e conseguem reter uma ampla variedade de contaminantes, micro-organismos, endotoxinas sólidos totais dissolvidos e compostos orgânicos (BERESCHENKO *et al.*, 2010; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2016). Esta metodologia remove de 90 a 99% das partículas, coloides, bactérias, pirogênios e substâncias orgânicas e inorgânicas dissolvidas (KHUTIA *et al.*, 2010). Porém a eficiência do processo está condicionada a diversos fatores, tais como: pH, temperatura, pressão diferencial ao longo da membrana e o tipo de polímero da membrana. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2016).

Na osmose reversa a água de alimentação é pressionada por meio de uma bomba de modo que ela passe sob alta pressão através de um vaso permeador onde está a membrana. Assim, a água pura e a solução mais concentrada são retiradas dos dois lados da membrana de forma contínua, de modo que a pressão osmótica e a concentração de sais se mantenham em nível aceitável, garantindo que o processo não sofra interrupção (OLIVEIRA; PELEGRINI, 2011).

É indispensável instalar um sistema de pré-tratamento antes da osmose reversa para remover compostos oxidantes e partículas, pois as membranas de osmose reversa são suscetíveis à formação de incrustações provenientes de sais de cálcio, magnésio e outros íons, bem como de biofilmes (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Uma variedade de micro-organismos está envolvida no desenvolvimento dos biofilmes, depois do uso prolongado dos sistemas, e estão relacionados com a qualidade da água de alimentação e o tipo de pré-tratamento utilizado (BERESCHENKO *et al.*, 2010). O uso de filtros microporosos e carvão ativado normalmente são necessários para proteger as membranas de partículas, cloro livre e metais (ALVES, 2013).

2.2.6 Ultrafiltração

A ultrafiltração é outra tecnologia de purificação de água por membrana, empregada principalmente na remoção de endotoxinas. Na ultrafiltração é utilizada uma membrana especial com a propriedade de reter moléculas de acordo com seu peso molecular e conformação estereoquímica, promovendo uma filtração esterilizante. A faixa utilizada na separação das partículas, levando em consideração o tamanho e peso molecular, é denominada de Corte Nominal de Peso Molecular “cut off”. Pode ser empregada na etapa final ou intermediária do sistema de purificação, e por se tratar de uma tecnologia de membrana requer os mesmos cuidados que a osmose reversa, como pré-tratamento da água, limpeza e manutenção adequada do sistema (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010, UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2016).

2.2.7 Destilação

A destilação é o processo mais antigo de purificação, em que a água é submetida a uma mudança de fases, sendo levada do estado líquido ao estado de vapor passando por uma coluna de evaporação e liberando a maioria dos seus contaminantes, e volta à forma líquida quando encontra a superfície fria de um condensador (LOPES; LOPES; VARGAS, 2013; PEREIRA; TIZZOT, 2014; WANCZINSKI *et al.*, 2011).

Os destiladores podem ser simples, de múltiplos efeitos ou de compressão de vapor, que em geral são usados para produção de grandes volumes de água (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2016). A destilação deve ser empregada na etapa final de purificação, em especial na produção de água para injetáveis, sendo a destilação de múltiplos efeitos e de compressão de vapor, as formas mais utilizadas para se obter água com especificações adequadas (GSELL; NUNEZ; SMITH-PALMER, 2013).

A destilação remove uma quantidade expressiva de impurezas da água, como cálcio, magnésio, sódio e outros sólidos dissolvidos. Usada de forma adequada ela inativa micro-organismos (bactérias, vírus, cistos de protozoários, entre outros), promove ainda a remoção de metais pesados, compostos orgânicos, cloro e cloraminas (ALBANI, 2013; PAHWAA *et al.*, 2010). A água de alimentação para uso em destiladores exige controle diferente do usado para outros métodos de purificação. Quando são usados sistemas de geração de vapor, como na destilação, a concentração de silicatos é crítica. Outro fator

importante é a possibilidade de ocorrer o carreamento de substâncias voláteis no condensado, apresentando especial importância no que se refere às impurezas orgânicas como trihalometanos e gases dissolvidos na água, como dióxido de carbono e amônia (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

2.3 DISTRIBUIÇÃO, ARMAZEMAMENTO E SANITIZAÇÃO DOS SISTEMAS

A distribuição e o armazenamento da água após purificação também são etapas críticas do processo, uma vez que a água deve ser armazenada e distribuída de forma a evitar a recontaminação microbiológica, físico-química e biológica. Para que isso ocorra, é necessárias uma série de medidas, que vão desde a escolha do material utilizado na construção dos sistemas, que devem ser inertes e apresentar características e rugosidade adequadas a fim de dificultar a aderência de resíduos, a formação de biofilmes e a corrosão pelos agentes utilizados na sanitização, até o monitoramento constante da água (BRASÍLIA, 2013). Os sistemas de distribuição também não devem conter filtros de retenção microbiológica, por ser um local propício à retenção de micro-organismos e representarem uma fonte crítica para a biocontaminação (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; WHO, 2012).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), para o armazenamento da água purificada, é imprescindível levar em consideração que, quanto maior o grau de purificação da água, ela tende a se recontaminar mais rapidamente.

Os sistemas também deve ser sanitizados periodicamente, o que requer que os materiais de construção do sistema sejam resistentes aos agentes e temperaturas habitualmente empregadas no processo. Em geral, são utilizadas temperaturas de 80 °C ou de 65 °C com recirculação contínua da água, porém para impedir a formação de biofilmes é necessária uma combinação de calor e agentes sanitizantes (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

O procedimento de sanitização deve ser validado e a periodicidade com a qual deve ser realizada a sanitização deve ser estabelecido a partir do histórico dos resultados de monitoramento e curvas de tendência (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). A validação fornece meios de avaliar quando um sistema está operando fora dos limites dos parâmetros de controle estabelecidos e fornece um meio para trazer o sistema de volta ao estado de controle (SUMANTH; MOIN, 2015).

2.4 CONTROLE DE QUALIDADE DA ÁGUA PURIFICADA

Para garantir a qualidade dos medicamentos, a água neles utilizadas deve apresentar um grau de pureza considerável que pode ser obtido através da adequada seleção, instalação e validação dos processos de purificação de água, assim como dos sistemas de distribuição e armazenamento. Estes devem ser monitorados através da realização de controles físico-químicos e microbiológicos da água produzida (MORENO; TOZO; SALGADO, 2011).

Esse monitoramento deve seguir as especificações de compêndios oficiais, internacionais, como as Farmacopeias Norte Americana, Europeia e Japonesa, e nacionais. No Brasil, os requisitos de qualidade da água para uso farmacêutico são estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, através da Farmacopeia Brasileira que está na sua 5ª edição, e que foi estabelecida pela RDC nº 49, de 23 de Novembro de 2010, e pelo regulamento técnico vigente de Boas Práticas de Fabricação que é a RDC nº 17 de Abril de 2010 (BRASÍLIA, 2013).

Para a elaboração das normas técnicas, a ANVISA utiliza documentos de projeções internacionais como é o caso do guia da Organização Mundial da Saúde (OMS), referente à produção de água para uso farmacêutico, que foi atualizado em 2012 e publicado na Série de Relatórios Técnicos nº 970 (BRASÍLIA, 2013).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), para o controle de qualidade da água purificada devem ser realizadas as análises físico-químicas: acidez ou alcalinidade, condutividade (que alternativamente substitui os testes para amônio, cálcio e magnésio, cloretos, nitratos e sulfatos), carbono orgânico total (que alternativamente substitui o teste para substâncias oxidáveis) e ainda os testes de segurança microbiológica (contagem de bactérias heterotróficas, e pesquisa de micro-organismos patogênicos, como coliformes totais, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*).

3 OBJETIVO GERAL

Avaliar a qualidade de amostras de água purificada utilizadas em diferentes estabelecimentos da área da saúde, e realizar um estudo de caso relacionando-a as ações adotadas no sistema de purificação.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar um levantamento de dados das amostras de água purificada recebidas no Laboratório de Análise de Alimentos e Águas (LAAA) durante o período de 2012 a 2015.
- Avaliar os resultados obtidos quanto à conformidade com padrões vigentes.
- Selecionar resultados analíticos de um dos estabelecimentos para avaliação ao longo do tempo e verificar as medidas corretivas adotadas no sistema de purificação e seu efeito sobre a qualidade da água.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 LEVANTAMENTO DE DADOS

Para a realização deste trabalho foi feito um levantamento de todos os boletins de análises de amostras de água purificada recebidas no Laboratório de Análise de Alimentos e Águas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora durante o período de 2012 a 2015.

Foram consultados os documentos referentes a cada amostra enviada ao laboratório, que continham as informações sobre a data e horário da coleta, tipo de água, tipo de tratamento ao qual foram submetidas, as análises realizadas e os resultados das análises com suas devidas interpretações e conclusões. Os documentos referentes ao período avaliado foram consultados em arquivos físicos ou digitalizados, armazenados no próprio laboratório.

A partir da análise desses documentos as amostras de água purificada puderam ser classificadas de acordo com o processo de purificação a que foram submetidas: destilação, deionização ou osmose reversa. Os documentos também apresentavam os resultados das análises físico-químicas e microbiológicas, nos quais foram avaliados os seguintes parâmetros: pH, temperatura, condutividade, turbidez, cor, substâncias oxidáveis, contagem padrão em placa, coliformes totais, coliformes termotolerantes e *Pseudomonas aeruginosas*.

4.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA ÁGUA PURIFICADA

4.2.1 pH

A leitura de pH foi realizada diretamente nas amostras por meio de metodologia do Instituto Adolfo Lutz (Adolfo Lutz, 2005) adaptada, utilizando um pHmetro digital modelo DM 20 da marca DIGIMED, devidamente calibrado nas soluções tampão de pH 4 e pH 7, conforme indicado no manual do aparelho. O eletrodo foi submerso na amostra acondicionada em uma proveta de 100 mL e o valor de pH medido foi reportado no boletim de análise.

4.2.2 Condutividade

A medida da condutividade foi realizada seguindo a metodologia do *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater* (APHA, 1995) adaptado, utilizando um condutivímetro modelo CG853 da marca Konduktometer Schott. A leitura foi realizada diretamente das amostras acondicionadas em provetas de 100 mL o resultado registrado no aparelho foi reportado para o boletim de análise.

4.2.3 Turbidez

A medida da turbidez foi realizada seguindo metodologia descrita no *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater* (APHA, 1995) adaptada, utilizando o turbidímetro digital modelo MD-C2 da marca DIGIMED. A leitura foi realizada diretamente na amostra acondicionada em recipiente próprio do aparelho e o valor encontrado foi reportado para o boletim de análise.

4.2.4 Contagem de bactérias heterotróficas

As análises foram realizadas seguindo a metodologia do *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater* (APHA, 2001) através da técnica de *Pour Plate* (Plaqueamento em profundidade) utilizando o meio de cultura estéril Ágar Contagem Padrão (PCA), previamente fundido em micro-ondas e resfriado em banho-maria a 45 °C. Após a completa solidificação do meio as placas foram invertidas e incubadas a 35 °C por 48 horas. Após o período de incubação as colônias foram contadas utilizando o contador de colônias com iluminação e lupa.

4.2.5 Coliformes Totais

As análises foram realizadas seguindo a metodologia (APHA, 2001) através da técnica de tubos múltiplos, utilizando o Caldo Lauril Sulfato de Triptose (CLST), após a transferência asséptica das amostras para os tubos estes foram homogeneizados e incubados a 35 °C por 48 horas. Após o período de incubação foi verificado se ocorreu produção de gás no interior do tubo de Durham e a turvação do meio. Para as amostras que apresentaram resultado

positivo, transferiu-se uma alçada de cada tubo para um tubo contendo o Caldo Verde Bile Brillante (CVBB), os tubos foram homogeneizados e incubados a 35 °C por 48 horas. Após o período de incubação, foi verificada a produção de gás no interior do tubo de Durhan e a turvação do meio, os resultados foram reportados para os boletins de análise.

4.2.6 Coliformes Termotolerantes

A partir dos tubos CVBB positivos, transferiu-se uma alçada de cada tubo positivo, para um tubo contendo o Caldo Ec-Mug, estes foram homogeneizados e incubados a 35 °C por 24 horas. Após o período de incubação, os tubos foram observados em luz ultravioleta para verificar a presença de fluorescência (resultado positivo).

4.2.7 *Pseudomonas aeruginosas*

As análises foram realizadas seguindo a metodologia (APHA, 2001), através da técnica de membrana filtrante, utilizando o meio de cultura estéril Ágar Cetrimida, previamente fundido em micro-ondas e resfriado em banho Maria a 45 °C. As membranas estéreis de 0,45 µm foram colocadas em um suporte de filtração a vácuo e 100 mL da amostra foram filtrados, após a filtração as membranas foram retiradas assepticamente com auxílio de pinça estéril e transferidas para as placas de Petri plaqueadas com o meio de cultura Ágar Cetrimida solidificado. As placas foram incubadas em estufa à 35 °C por 48 horas. Após o período de incubação verificou-se o crescimento de colônias típicas (amarelo-claro e fluorescente sob a luz UV).

Para as amostra que apresentaram resultado positivo, transferiu-se cinco colônias para cinco tubos contendo Ágar TSA inclinado e incubar a 35°C por 24 horas e estriaram-se em placas de Petri contendo Ágar *Pseudomonas* F previamente plaqueado, incubando por 72 horas. Após o período de incubação, a partir dos tubos de TSA foram realizados os testes confirmatórios (oxidase e coloração de Gram).

Para a realização do teste da oxidase, tomou-se uma alçada de cada tubo de Ágar TSA e esgotou-se em uma fita de oxidase, a mudança de cor da fita para roxo indica resultado positivo. Foi realizado a coloração de Gram como teste confirmatório, pois as *Pseudomonas aeruginosas* são bastonetes gram negativos.

4.3 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os resultados dos parâmetros físico-químicos e microbiológicos foram avaliados conforme os padrões estabelecidos para água purificada pela Farmacopeia Brasileira 2010 e pela *United States Pharmacopeia 2016*, conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Especificações para água purificada segundo a Farmacopeia Brasileira 2010 e a *United States Pharmacopeia 2016*

Parâmetros	Padrões legais
Condutividade	$\leq 1,3\mu\text{S/cm}$ a 25,0°C
pH	5 a 7*
Contagem de bactérias heterotróficas	≤ 100 UFC/mL
Coliformes Totais	Ausência em 100 mL**
<i>Escherichia coli</i>	Ausência em 100 mL**
<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	Ausência em 100 mL**

*Padrão legal da USP/ **Padrão legal da Farmacopeia Brasileira

Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA

4.4 ESTUDO DE CASO: INFLUÊNCIA DE AÇÕES REALIZADAS NO SISTEMA DE TRATAMENTO NA QUALIDADE DA ÁGUA PURIFICADA

Para realizar uma avaliação mais completa da qualidade da água purificada utilizada em estabelecimentos da área da saúde e sua correlação com os efeitos da manutenção do sistema de tratamento, foram escolhidos resultados analíticos de amostras provenientes de uma farmácia magistral. Esta unidade foi escolhida por apresentar um número expressivo de amostras enviadas ao laboratório no período analisado, possuir maior frequência de análises e informações sobre o sistema de purificação e sua manutenção.

Para atender a este objetivo foram selecionados os parâmetros físico-químicos, pH, condutividade, turbidez e microbiológicos, contagem de bactérias heterotróficas, coliformes totais, coliformes termotolerantes e *Pseudomonas aeruginosas* devido a regularidade e informações sobre a manutenção do sistema nesse período.

Para a avaliação do sistema de purificação (osmose reversa) foram consultados documentos impressos arquivados na própria farmácia magistral selecionada, referentes às medidas corretivas adotadas para as análises das amostras de água purificada em desacordo, relativos às trocas de filtros, sanitização e manutenção do sistema. Para todos os documentos consultados verificou-se a existência de um plano de ação corretiva com prazo determinado para execução antes que fosse realizada a próxima análise de água purificada. Entretanto, foi observado que muitas vezes os planos de ação não foram cumpridos adequadamente por questões de indisponibilidade de recursos e/ou dificuldades para aquisição dos materiais necessários.

Nesse contexto, foram utilizados os documentos referentes aos planos de ação concluídos no período do estudo. Para a avaliação do efeito das ações corretivas adotadas, foram utilizados resultados analíticos das amostras de água purificada coletadas antes e após a ação corretiva.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 LEVANTAMENTO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS AMOSTRAS DE ÁGUA PURIFICADA

Foram analisadas 72 amostras de água purificada no período avaliado, provenientes de oito estabelecimentos relacionados à área da saúde, sendo um Laboratório de Análises de Alimentos e Águas, um hospital, dois Laboratórios de Análises Clínicas, um Laboratório de Pesquisa Clínica, uma Farmácia Homeopática e duas Farmácias Magistrais, que foram identificados respectivamente como A, B, C, D, E, F, G e H, conforme pode ser observado na Tabela 2:

Tabela 2 – Informações e dados obtidos das amostras de água purificada analisadas no LAAA no período de 2012 a 2015.

Estabelecimento	Nº de Amostras		Parâmetros (nº de amostras analisadas)		Processo de Purificação
	Total	Desacordo (%)	Microbiológico	Físico-Químico	
A – Laboratório	24	50%	CBH (24); CT (24); CTT (24); Pa (15)	Cond (3); pH(3); Turb(3); T (3);	OR
B - Hospital	7	71,43%	CBH (7); CT(7); CTT(7); Pa (5)	Cond (5); pH(5); Turb (5); T(5); Cor (5); SO(5)	Não Informado
C - Laboratório	5	-	CBH (5); CT(3); CTT(3); Pa(2)	NR	OR (4), deionizada (1)
D - Laboratório	3	100%	CBH(3); CT(3); CTT(3); Pa(3);	Cond(3); pH(3); Turb(3); T(2); Cor(2);SO(1)	Destilada
E – Laboratório de Pesquisa	1	100%	CBH(1); CT(1); CTT(1);Pa (1)	Cond(1);pH(1); Turb(1); T(1); Cor(1); SO(1)	Deionizada
F – Farmácia Homeopática	3	66,66%	CBH(3); CT(3); CTT(3); Pa(3)	Cond(2); pH(2); Turb(2); T(2)	Destilada
G – Farmácia Magistral	4	100%	CBH(4); CT(4); CTT(4); Pa(4)	Cond(4); pH(4); Turb(4);Cor(1)	Destilada
H - Farmácia Magistral	25	88%	CBH(25); CT(25); CTT(25); Pa(25)	Cond(25); pH(25) Turb(25);T(22); Cor(19); SO(15)	OR (22), deionizada(1),destilada (2)

CBH = Contagem de bactérias heterotróficas; CT= Coliformes Totais; CTT= Coliformes Termotolerantes; Pa= *Pseudomonas aeruginosas*, Cond= Condutividade; Turb= Turbidez; T= Temperatura; SO= Substâncias Oxidáveis. NR = não realizado; OR = Osmose reversa

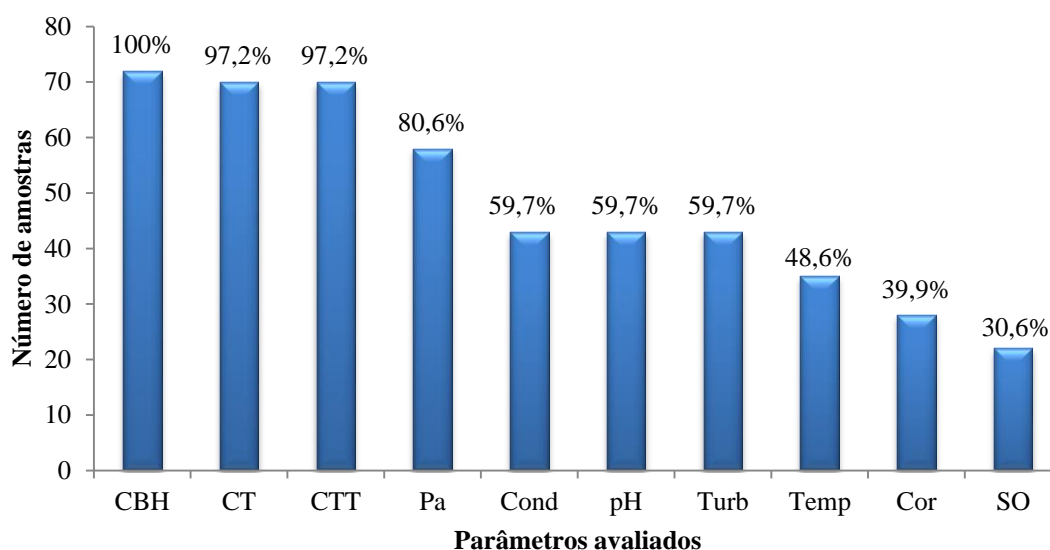
Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA

Dos oito estabelecimentos que enviaram suas amostras de água purificada ao LAAA no período analisado, somente o estabelecimento C apresentou todas as amostras de água purificada dentro dos padrões legais vigentes. No entanto, nestas amostras foram avaliados somente os parâmetros microbiológicos. Nos estabelecimentos D, E e G todas as amostras apresentaram-se em desacordo com os padrões vigentes. No estabelecimento D que é um Laboratório de Análises Clínicas, as amostras apresentaram-se em desacordo em relação aos parâmetros de CBH, Pa, condutividade e turbidez. Segundo a Farmacopeia Brasileira 2010, as bactérias presentes na água podem desativar reagentes, alterar substratos por ação enzimática, alterar a linha de base (ruído de fundo) em análises espectrais influenciando nos resultados das análises.

No estabelecimento (B), a maioria das amostras (71,43%) apresentou-se em desacordo, além de apresentar CBH acima da especificação foi verificada a presença de coliformes totais e termotolerantes o que é um fato preocupante, pois trata-se de um hospital. Uma vez que a presença desses micro-organismos nesses ambientes representa um alto risco para os pacientes devido a grande possibilidade de infecções. No estabelecimento F (66,66%) das amostras apresentaram-se em desacordo para os parâmetros de CBH, CT, Pa e condutividade e no estabelecimento A (50%), além desses parâmetros também foram encontrados desacordos com relação à CBH, pH e turbidez.

No gráfico 1, são apresentados os percentuais de parâmetros avaliados para as amostras de água purificada:

Gráfico 1 – Percentual de parâmetros avaliados nas amostras de água purificada recebidas no LAAA no período de 2012 a 2015.



Fonte: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA

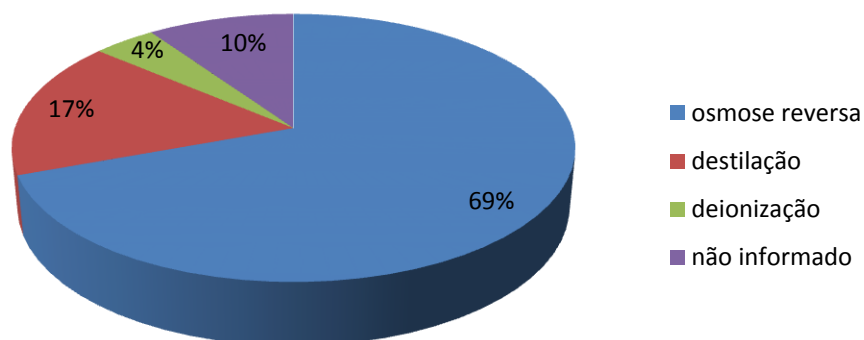
As amostras analisadas apresentaram variações de CBH ($< 1\text{UFC/mL}$ a $6,5 \times 10^6$ UFC), de CT, CTT e Pa (ausência ou presença), de condutividade (0,3 a 60,3 $\mu\text{S/cm}$), pH (4,76 a 7,32), temperatura (16 °C a 25,7 °C), turbidez (0 a 17,1 uT), cor (0 a 22,6 uH), para o parâmetro de substâncias oxidáveis todas as análises indicaram ausência.

Das 72 amostras analisadas, 49 (68%) apresentavam-se em desacordo com as especificações dos padrões vigentes. Os parâmetros microbiológicos que mais apresentaram amostras em desacordo para foram CBH (20,83%), seguido por CT (12,86%), CTT (1,43%) e Pa (8,63%). Enquanto que para os parâmetros físico-químicos, o maior índice de desacordo foi no parâmetro condutividade (86,05%), seguido por pH (9,30%), turbidez (13,95%) e cor (7,14%).

No gráfico 1, observou-se que houve uma variação de parâmetros avaliados para as amostras de água purificada recebidas no período de estudo. Porém é possível verificar que os parâmetros microbiológicos foram analisados em totalidade (contagem padrão em placa) ou quase totalidade das amostras. Segundo o Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico 2013, o controle de qualidade microbiológico é prioridade, pois alguns tipos de micro-organismos podem se proliferar nos componentes do sistema de purificação e distribuição de água.

No gráfico 2 são apresentados os tipos de processos de purificação utilizados na obtenção das amostras de água purificada recebidas no Laboratório de Análise de Alimentos e Águas no período avaliado.

Gráfico 2- Tipos de processos de obtenção das amostras de água purificada recebidas no LAAA no período de 2012 a 2015.



Fonte: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA

Como pode ser observado no gráfico 2, a maioria das amostras de água purificada eram provenientes de sistemas de osmose reversa. Resultados diferentes foram observados em outros estudos. Alves et al (2009) evidenciaram que a maioria das farmácias de manipulação de Cuiabá e Várzea Grande - MT, utilizava a destilação como processo de escolha para a purificação da água. Já Andrade et al (2005) observaram que o processo de purificação mais utilizado foi a deionização nas farmácias de Goiânia - GO. De acordo com Ferreira (2002), todos os métodos de purificação da água são válidos, existindo entre eles vantagens e desvantagens. O processo de destilação permite a remoção dos compostos orgânicos dissolvidos, sais ionizados e material particulado. Já a deionização remove sais ionizados e gases dissolvidos. Por outro lado, o processo de osmose reversa é mais completo, pois remove compostos orgânicos, gases dissolvidos, material particulado e sais inorgânicos.

5.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS AMOSTRAS DE ÁGUA PURIFICADA DA FARMÁCIA H

A partir dos resultados apresentados anteriormente uma farmácia magistral (estabelecimento H), foi escolhida para avaliação aprofundada da qualidade das amostras de água purificada e realização do estudo de caso.

De um total de 25 amostras de água purificada da farmácia H recebidas no período do estudo, 22 (88%) apresentavam-se em desacordo com os padrões legais vigentes para os parâmetros avaliados. Os resultados das análises físico-químicas de condutividade, pH e turbidez das amostras de água purificada da Farmácia H encontram-se representadas na Tabela 3:

Tabela 3 – Resultados obtidos no controle de qualidade físico-químico das amostras de água purificada da Farmácia H:

Amostras	Data da análise	Condutividade	pH	Turbidez
1	07/02/2012	2,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$	5,50	0,00 uT
2	19/03/2012	1,7 $\mu\text{S}/\text{cm}$	5,66	0,00 uT
3	10/05/2012	1,8 $\mu\text{S}/\text{cm}$	5,81	0,43 uT
4	26/02/2013	1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$	5,97	0,00 uT
5	04/06/2013	1,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$	6,05	0,00 ut
6	09/07/2013	6,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$	6,08	0,00 ut
7	07/08/2013	1,6 $\mu\text{S}/\text{cm}$	6,72	0,10uT
8	05/09/2013	1,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$	6,65	0,00 u T
9	02/10/2013	2,6 $\mu\text{S}/\text{cm}$	5,60	0,00 uT
10	21/11/2013	2,0 $\mu\text{S}/\text{cm}$	5,99	0,60uT
11	04/12/2013	2,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$	6,30	0,43uT
12	22/01/2014	5,6 $\mu\text{S}/\text{cm}$	6,06	0,14 uT
13	06/02/2014	2,2 $\mu\text{S}/\text{cm}$	5,80	0,58 uT
14	05/06/2014	4,0 $\mu\text{S}/\text{cm}$	5,67	17,1uT
15	15/07/2014	1,8 $\mu\text{S}/\text{cm}$	5,95	0,00 uT
16	06/08/2014	1,8 $\mu\text{S}/\text{cm}$	5,65	0,15 uT
17	11/08/2014	4,7 $\mu\text{S}/\text{cm}$	4,76	0,00 uT
18	03/09/2014	1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$	5,30	0,31 uT
19	06/10/2014	7,9 $\mu\text{S}/\text{cm}$	6,49	0,00 ut
20	05/11/2014	1,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$	6,04	0,00 ut
21	03/12/2014	3,0 $\mu\text{S}/\text{cm}$	5,95	0,00 ut
22	28/01/2015	2,0 $\mu\text{S}/\text{cm}$	5,72	0,77 uT
23	25/02/2015	2,6 $\mu\text{S}/\text{cm}$	6,02	0,00 uT
24	28/04/2015	1,9 $\mu\text{S}/\text{cm}$	6,31	0,00 uT
25	27/05/2015	1,4 $\mu\text{S}/\text{cm}$	5,95	0,00 uT

Para os parâmetros físico-químicos avaliados a condutividade apresentou o maior número de amostras em desacordo 21, (84,0%), seguida pela turbidez 4 (16,0%) e pH que representa apenas uma amostra (4,0%). Moreno *et al* (2011) ao realizar um estudo em águas purificadas, também observaram que a condutividade foi um dos parâmetros físico-químicos com maior número de amostras em desacordo (17%), seguido pelo pH (10,0%), valor esse muito similar ao encontrado por Santos *et al* (2014), (10,75%), este ainda verificou que a turbidez estava em desacordo para (0,54%) das amostras analisadas.

Segundo a United States Pharmacopeia 2016, a condutividade elétrica da água consiste na medida do fluxo de elétrons que é facilitado pela presença de íons. Em função do pH e da temperatura, as moléculas de água se dissociam em íons resultando em uma determinada condutividade. Certos gases, como o dióxido de carbono, por exemplo, dissolve-se na água e interagem de maneira a formar íons que afetam a condutividade e o pH da água. Esses íons e a condutividade deles resultante são considerados como intrínsecos à água, mas a condutividade também é afetada pela presença de outros íons, tais como, os íons cloreto e amônio. E são estes íons que apresentam grande relevância no controle de qualidade da água purificada.

A amostra em desacordo em relação ao pH (4%), apresentou pH igual a 4,76 inferior ao limite mínimo ($\text{pH} \geq 5$) estabelecido para água purificada. De acordo com Moreno *et al* (2011), a água purificada pode apresentar-se ácida devido ao dióxido de carbono da atmosfera que quando dissolvido apresenta-se como ácido carbônico.

Nesse contexto deve-se ressaltar a importância de controlar o pH das matérias primas, como a água, empregadas nas farmácias de manipulação, uma vez que as variações de pH podem resultar em faixas de coloração distintas dos corantes ou em precipitações, produção de gases, provocar odor desagradável, promover a degradação de tensoativos ou macromoléculas devido a ação enzimática, levando à quebra de emulsões ou alterações da viscosidade de géis (ANDRADE *et al.*, 2005).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), o armazenamento da água por longos períodos facilita a absorção de dióxido de carbono pela água, além de favorecer a proliferação microbiana, assim a água purificada deve ser armazenada por no máximo 24 horas.

As principais causas da turbidez na água são: presença de matérias sólidas em suspensão e coloidais (argila, lodo e plâncton), matéria orgânica e inorgânica finamente dividida, organismos microscópicos e algas (APHA, 2005). Assim uma alta medida de turbidez demonstra uma alta concentração desses compostos (SANTOS *et al.*, 2014).

Segundo Santos *et al* (2014), a turbidez não é um fator de contaminação para água purificada, mas suas características fazem dela um bom parâmetro de qualidade, uma vez que se preconiza que essas águas devem possuir quantidades mínimas de solutos e contaminações.

Os resultados obtidos no controle de qualidade microbiológico revelaram que 8,0% das amostras analisadas apresentavam-se em desacordo para os parâmetros de contagem de bactérias heterotróficas e coliformes totais. Além da constatação da presença de *Pseudomonas aeruginosas* (4,0%). Entretanto, em nenhuma amostra foi constatada a presença de coliformes termotolerantes, conforme demonstrado na Tabela 4:

Tabela 4 - Resultados obtidos no controle de qualidade microbiológico das amostras de água purificada da Farmácia H:

Amostras	Data das análises	Contagem de bactérias heterotróficas	Coliformes Totais	Coliformes Termotolerantes	<i>Pseudomonas aeruginosas</i>
1	07/02/2012	1,3 x 10 ¹ UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
2	19/03/2012	< 1 UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
3	10/05/2012	<1 UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
4	26/02/2013	1,56x10² UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
5	04/06/2013	<1 UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
6	09/07/2013	<1 UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
7	07/08/2013	1 UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
8	05/09/2013	< 1UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
9	02/10/2013	< 1UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
10	21/11/2013	1 UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
11	04/12/2013	1 UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
12	22/01/2014	<1UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência

(continuação...)

Amostras	Data das análises	Contagem de bactérias heterotróficas	Coliformes Totais	Coliformes Termotolerantes	<i>Pseudomonas aeruginosas</i>
13	06/02/2014	2,8x10 ¹ UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
14	05/06/2014	2,0 UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
15	15/07/2014	3,0 UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
16	06/08/2014	3,2x10 ¹ UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
17	11/08/2014	1,0 UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
18	03/09/2014	9,0 UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
19	06/10/2014	2,8x10 ¹ UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
20	05/11/2014	<1UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
21	03/12/2014	<1UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência
22	28/01/2015	5,6x10 ¹ UFC/mL	Presença	Ausência	Ausência
23	25/02/2015	4,4x10 ¹ UFC/mL	Presença	Ausência	Ausência
24	28/04/2015	2,22x10² UFC/mL	Ausência	Ausência	Presença
25	27/05/2015	5,1x10 ¹ UFC/mL	Ausência	Ausência	Ausência

Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA

Coliformes totais é um grupo compostos por bactérias da família *Enterobacteriaceae*, capazes de fermentar lactose com produção de gás, quando incubados a 35-37 °C, por 48 horas (FRANCO; LANDGRAF, 2004). A presença dessas bactérias pode significar contaminação externa, pois esses micro-organismos deveriam ser eliminados pelos sistemas de purificação de água (SANTOS *et al.*, 2014).

Santos *et al* (2014) evidenciaram a presença de coliformes totais em 4,6% das amostras de água purificada, no entanto assim como neste estudo não foi evidenciada a presença de coliformes termotolerantes em nenhuma das amostras, segundo o mesmo esse é um fato positivo, pois apesar dos coliformes termotolerantes estarem presentes na microbiota normal humana, algumas estirpes podem causar infecções urinárias oportunistas e diarreia. Além do fato da água ser empregada na manipulação de medicamentos, podendo atingir um público debilitado, assim os efeitos de uma contaminação seriam mais severos.

A água é uma matéria-prima que requer especial atenção devido ao seu amplo uso em formulações farmacêuticas e cosméticas, pois uma formulação magistral pode veicular micro-organismos provenientes da água empregada na sua produção. Mesmo as bactérias não patogênicas devem ser avaliadas para determinar a qualidade das águas purificadas, uma vez que as enzimas e produtos da atividade bacteriana podem alterar a composição das formulações farmacêuticas e comprometer a integridade do produto final (ANDRADRE *et al.*, 2005, SANTOS *et al.*, 2014).

O gênero *Pseudomonas* também foi isolado em água purificada em outros estudos, como o realizado por Penna *et al* (2002), em que foi verificada a presença de *Pseudomonas aeruginosas* em 32,05% das amostras de água. Kulakov *et al* (2002) também evidenciaram a presença de estirpes de *Pseudomonas* spp em sistemas de água ultrapurificada.

Este gênero é composto por bastonetes Gram-negativos, não fermentadores, considerados como patógenos oportunistas e são facilmente encontrados na natureza especialmente em ambientes tais como: solo, planta, água, animais e material orgânico em de composição. Dados da literatura demonstram que as espécies desse gênero são encontradas com frequência em sistemas de purificação de água, e a sua capacidade de sobrevivência neste meio está relacionada com suas poucas exigências nutricionais e tolerância à variação de condições físicas. *Pseudomonas* sp são a principal causa de endotoxinas e biofilmes em sistemas de purificação de água em geral (MAZZOLA; MARTINS; PENNA, 2006; PERESI *et al*, 2011; PENNA; MARTINS; MAZZOLA, 2002).

De acordo com PERESI *et al* (2011), alguns estudos observaram uma direta relação entre a ocorrência de casos de bacteremia provocadas por bactérias Gram negativas e o isolamento desses microrganismos a partir da água purificada, possivelmente provenientes de falhas na integridade da membrana do sistema de purificação, sendo *Pseudomonas aeruginosa*, frequentemente associada a estas ocorrências.

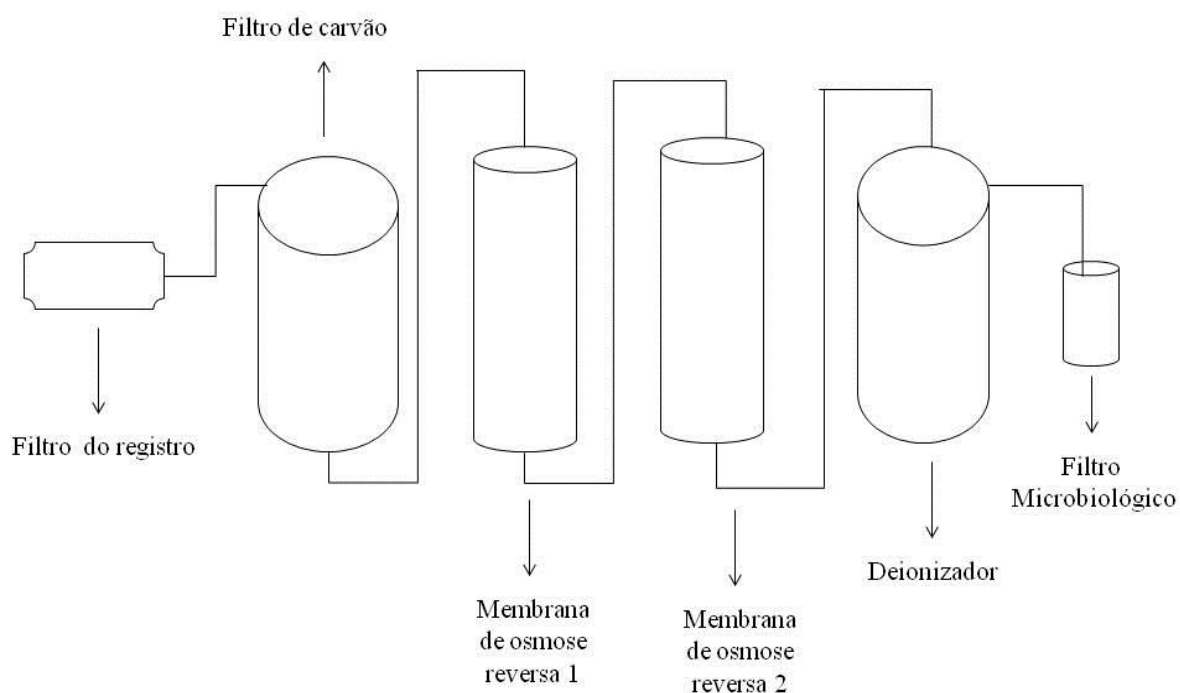
Diante do exposto pode-se perceber a importância do controle de qualidade microbiológico da água purificada, uma vez que as bactérias podem colonizar superfícies reversível ou irreversivelmente e se multiplicarem, formando comunidades altamente especializadas, os biofilmes (MAZZOLA; MARTINS; PENNA, 2006).

Os biofilmes representam um mecanismo adaptativo utilizado pelas bactérias para se desenvolverem em ambientes hostis. A adequada remoção dos biofilmes é extremamente difícil, pois a maioria dos micro-organismos isolados nos sistemas de purificação de água é resistente aos sanitizantes utilizados. Assim uma vez instalados nos sistemas de água purificada os biofilmes atuam como um reservatório de micro-organismos, inclusive patogênicos se estes estiverem presentes na água (FLORJANIC; KRISTL, 2011).

5.3 AVALIAÇÃO DO SISTEMA DE PURIFICAÇÃO DA FARMÁCIA H

O sistema de purificação utilizado pela farmácia H é um sistema de osmose reversa modelo OS 20 LX da marca GEHAKA, com duas membranas de osmose reversa. Esse sistema é composto por um filtro do registro, que possui a finalidade de reter materiais particulados, um filtro de carvão ativado, cujo objetivo é a retenção de cloro e materiais particulados. Após passar por esse segundo filtro a água passa por duas membranas de osmose reversa, destinadas à remoção de compostos inorgânicos, orgânicos e micro-organismos. Em seguida, ela passa por um deionizador com resina de troca-iônica de leito misto, apropriado para retenção de sais dissolvidos e por último por um filtro microbiológico para promover a retenção de bactérias. Um esquema do sistema de purificação pode ser observado na Figura 1.

Figura 1 - Esquema do sistema de purificação de água da Farmácia H.



Fonte: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA

Segundo as orientações do fabricante a água de alimentação utilizada pelo aparelho deve atender aos seguintes parâmetros de qualidade: Condutividade $< 300 \mu\text{S}/\text{cm}$ a 25°C , dureza $< 50 \text{ mg}/\text{mL}$, sílica $< 20 \text{ mg}/\text{mL}$, ferro $< 0,2 \text{ mg}/\text{mL}$, pH 4,0 a 9,0, cloro livre 0,2 a $2,0 \text{ mg}/\text{mL}$, temperatura 4 a 45°C , turbidez 1 NTU, bactéria heterotróficas $< 500 \text{ UFC}/\text{mL}$ e ausência de coliformes.

Para avaliação do desempenho do sistema e do efeito de ações corretivas adotadas no mesmo na qualidade da água produzida foram avaliados os documentos referentes às ações corretivas adotadas para o sistema de osmose reversa como pode ser observado na Tabela 5.

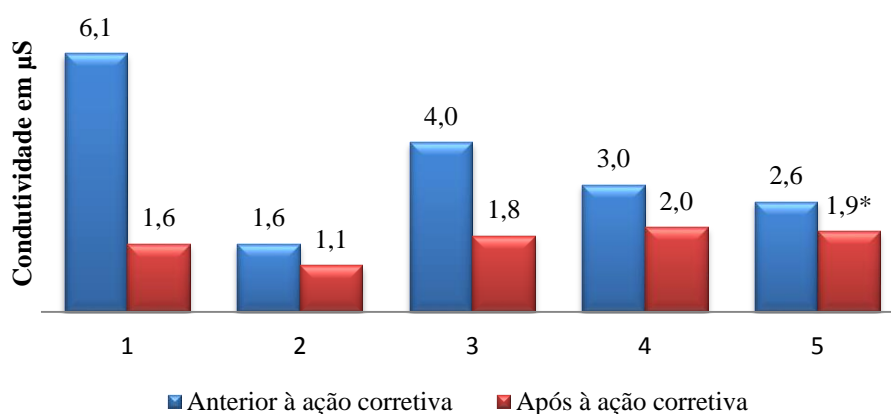
Tabela 5- Principais ações corretivas adotadas no sistema de purificação de água da Farmácia H:

Intervenções	Datas	Ação Corretiva
1	09/07/2013	Troca dos filtros
2	07/08/2013	Troca dos filtros
3	05/06/2014	Higienização da caixa d' água/Troca do filtro
4	03/12/2014	Troca dos filtros
5	25/02/2015	Sanitização/ Troca dos filtros

Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA

Foram comparados os resultados dos parâmetros de condutividade, pH, turbidez e contagem de bactérias heterotróficas das amostras analisadas antes e após a realização das ações corretivas, conforme apresentado nos gráficos 3, 4, 5 e 6 respectivamente.

Gráfico 3 - Resultados da condutividade antes e após as ações corretivas adotadas no sistema de purificação de água da Farmácia H:



*Resultado da amostra coletada dois meses após a realização da ação corretiva

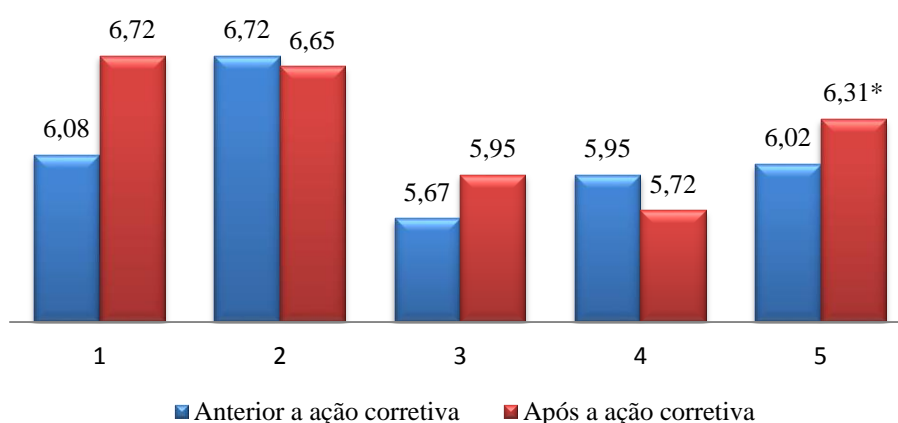
Fonte: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA

Conforme pode ser observado no gráfico 3, as ações corretivas proporcionaram a redução da condutividade da água purificada. Porém, essa redução não foi o suficiente para atender à especificação de condutividade exigida para água purificada ($\leq 1,3 \mu\text{S}/\text{cm}$), exceto na intervenção de número 2, em que a medida da condutividade apresentava-se pouco superior, $1,6 \mu\text{S}/\text{cm}$, ao limite máximo estabelecido, após a ação corretiva esse valor foi reduzido para $1,1 \mu\text{S}/\text{cm}$ atendendo à especificação exigida para água purificada.

Dessa forma pode-se perceber que para a amostra cujo valor de condutividade não se apresentou muito superior à especificação, as ações corretivas mostraram-se eficazes. Esse é um fato positivo, uma vez que em nosso trabalho evidenciou-se que a condutividade é o parâmetro que mais se apresentou em desacordo nas amostras analisadas, configurando-se como um desafio para a qualidade da água da farmácia.

É importante ressaltar ainda que de acordo com o fabricante, deve-se considerar a necessidade de troca do deionizador quando a condutividade da água apresentar-se acima de $1,3 \mu\text{S}/\text{cm}$ e ou sua utilização tenha ultrapassado 120 dias. No entanto, não foi observado nenhum registro de troca do deionizador no período avaliado.

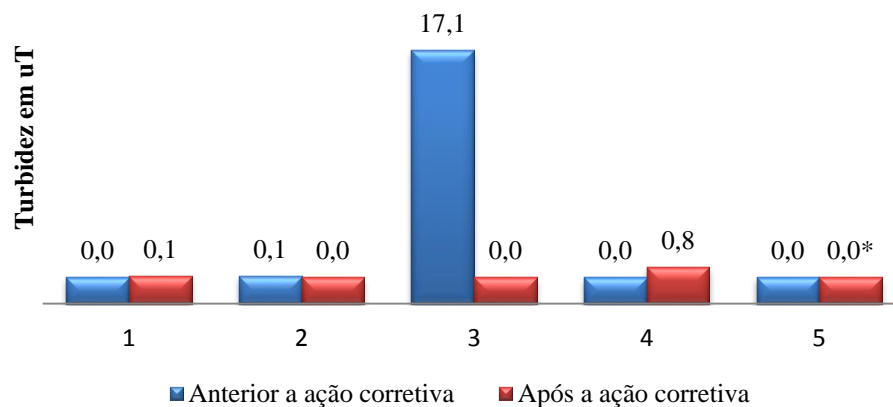
Gráfico 4- Resultados das medias de pH antes e após as ações corretivas adotadas no sistema de purificação da Farmácia H:



*Resultado da amostra coletada dois meses após a realização da ação corretiva

Fonte: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA

Gráfico 5 - Resultados das medidas de turbidez antes e após as ações corretivas adotadas no sistema de purificação de água da Farmácia H:

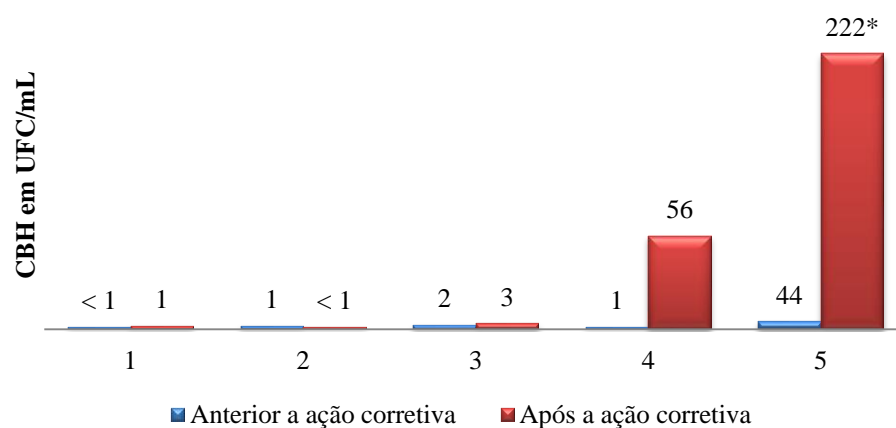


*Resultado da amostra coletada dois meses após a realização da ação corretiva

Fonte: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA

Não foi verificada uma correlação direta entre os valores de pH e turbidez encontrados e as ações corretivas aplicadas no sistema de purificação. Entretanto, pode-se observar que a higienização da caixa d' água teve um impacto considerável na redução da turbidez, que antes da ação corretiva apresentava-se 17,1 uT, valor muito superior ao especificado para água potável. Foi possível verificar ainda que todos os valores de pH encontravam-se dentro da faixa especificada para água purificada, independente das ações corretivas.

Gráfico 6 – Resultados da Contagem de bactérias heterotróficas antes e após as ações corretivas adotadas no sistema de purificação de água da Farmácia H:



*Resultado da amostra coletada dois meses após a realização da

Fonte: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA

Conforme pode ser observado no gráfico 6, não foi observada correlação direta entre a contagem de bactérias heterotróficas e as ações corretivas adotadas no sistema de purificação, porém pode-se observar o aumento da contagem após as intervenções 4 e 5. Após a realização da intervenção 5, foi observado um valor de 222 UFC/mL para a contagem de bactérias heterotróficas, limite acima da especificação para água purificada (≤ 100 UFC/mL).

As intervenções 4 e 5 foram realizadas durante o período de dezembro de 2014 e fevereiro de 2015, nesse período devido a forte estiagem que castigou a região sudeste, a cidade de Juiz de Fora onde fica localizada a farmácia, foi obrigada adotar um esquema de racionamento de água, em que o abastecimento público de água era realizado apenas em dias alternados. Assim o sistema de purificação da farmácia também só funcionava em dias alternados, o que é um fator extremamente favorável para o desenvolvimento microbiano. Segundo o Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para uso Farmacêutico, os sistemas de purificação de água mantidos em temperatura ambiente são especialmente susceptíveis a contaminação microbiológica, principalmente quando os equipamentos permanecem estáticos por algum tempo, devido a pouca ou nenhuma utilização dos mesmos.

Além disso, durante a interrupção do abastecimento ocorria um acúmulo de água residual na tubulação e com a retomada deste promovia o arraste de resíduos contido na mesma. Outro fato importante é que a água que permanecia parada na caixa d' água durante a interrupção do abastecimento criava um ambiente propício ao crescimento microbiano.

Em relação à avaliação de parâmetros microbiológicos é imprescindível considerar sempre a possibilidade de contaminação durante a coleta. Pois essa é uma etapa crítica do processo, que deve ser executada por colaborador treinado e seguir um procedimento operacional padrão adequado para tal finalidade deve-se também realizar a correta higienização do ponto de coleta, sendo muitas vezes pertinente a realização de uma nova análise.

Outro fator de extrema importância, quando são considerados aspectos microbiológicos de sistemas de purificação, é a possibilidade de formação de biofilmes, pois deles podem se desprender micro-organismos, funcionando com uma constante fonte de contaminação microbiológica das águas purificadas.

Segundo o fabricante o adequado funcionamento do sistema de purificação está condicionado às condições em que o sistema opera e sua adequada manutenção. Dessa forma, a vida útil dos elementos filtrantes está diretamente relacionada à qualidade da água de alimentação, ao volume de água produzido bem como à realização dos procedimentos de

manutenção preventiva. Seguindo estas orientações e utilizando água de alimentação com a qualidade especificada pelo fabricante, são recomendadas trocas dos elementos filtrantes após os seguintes períodos de uso: filtro do registro (180 dias), filtro de carvão (90 dias), membranas da osmose reversa e filtro microbiológico (anual).

É recomendada ainda a sanitização ou desinfecção sistêmica e periódica do ponto de coleta, como manutenção preventiva ou corretiva para o controle do desenvolvimento microbiano. A desinfecção sistêmica deve ser realizada anualmente para evitar a formação de biofilmes e é recomendado o uso de uma solução de 1,5-Pentanodial e deve-se sanitizar o filtro microbiológico periodicamente, especialmente quando a contagem atingir a metade do valor máximo permitido, no caso 50 UFC/mL.

6 RECOMENDAÇÕES

Considerando o exposto neste trabalho e tendo em vista a importância do controle de qualidade da água purificada, pode-se perceber que a adoção de medidas preventivas é extremamente importante para garantir a produção de água purificada de qualidade.

Nesse trabalho foi evidenciado que a condutividade foi o parâmetro que mais comprometeu a qualidade da água purificada, assim seria pertinente a instalação de um deionizador antes do sistema de purificação, para diminuir a concentração de íons da água que irá passar pelo sistema.

Outra medida importante é a higienização da caixa d' água, como forma de manter a qualidade da água de abastecimento, pois os contaminantes da água potável vão se depositando nesse reservatório ao longo do tempo, aumentando suas concentrações e criando um ambiente propício para a proliferação de micro-organismos.

Além da higienização da caixa d' água faz-se necessário o monitoramento da qualidade da água potável, através de ensaios analíticos periódicos, para detectar e corrigir possíveis desvios de qualidade na mesma.

Devem-se realizar ainda as trocas dos elementos filtrantes após o tempo de uso estabelecido e condições estabelecidas pelo fabricante para garantir o adequado funcionamento dos mesmos.

7 CONCLUSÃO

Os resultados apresentados pela farmácia H refletiram os encontrados para os demais estabelecimentos da área de saúde avaliados nesse trabalho. Uma vez que tanto para uma análise geral das amostras de água purificada recebidas no LAAA como para as da farmácia H, a maioria encontrava-se em desacordo com os padrões vigentes. A condutividade foi o parâmetro que mais apresentou desacordo, sendo inclusive o único parâmetro em desacordo para um número expressivo de amostras, representando um desafio para a qualidade da água purificada produzida nesses estabelecimentos.

Entretanto, pode-se observar que a adequada manutenção dos sistemas de purificação e a adoção de medidas corretivas, promoveram efeitos positivos na qualidade da água produzida, como foi observada pela redução da condutividade após medidas adotadas no sistema de purificação e a diminuição da turbidez após a higienização da caixa d' água.

Na avaliação do pH, embora não tenha sido observada uma correlação direta das ações corretivas aplicadas no sistema de purificação e o resultados analíticos apresentados, todos os valores encontravam-se dentro da faixa especificada para água purificada.

Assim como para o pH, na contagem de bactérias heterotróficas também não foi observada correlação direta entre as ações corretivas adotadas no sistema de purificação e os resultados analíticos obtidos. Porém, é necessário levar em consideração a ocorrência de possível contaminação na hora da coleta, as variações sazonais e a qualidade da água de alimentação que não foi avaliada neste estudo.

REFERÊNCIAS

- ALBANI, B. P. **Desenvolvimento e validação de meio de cultura para detecção de *Pseudomonas aeruginosa* em água purificada para fins farmacêuticos.** 2011. 90 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.
- ALVES, A. P. *et al.* Avaliação das boas práticas de manipulação nas farmácias com manipulação de Cuiabá e Várzea Grande, Estado de Mato Grosso. **Revista Brasileira de Farmácia**, Cuiabá, v. 90, n. 1, p.75-80, 2009.
- ALVES, R. B. T. **Qualidade e diversidade microbiana da água obtida pelo sistema de purificação instalado no prédio dos laboratórios de qualidade e segurança de alimentos.** 2013. 96 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós- Graduação em Ciências e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2013.
- AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION (APHA). **Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater**, 21th ed. American Public Health Association, Washington, DC. 2005.
- ANDRADE, F. R. O. *et al.* Análise microbiológica de matéria primas e formulações farmacêuticas magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 2, n. 2, p.38-44, 2005.
- BERESCHENKO, L.A. *et al.* Biofilm formation on reverse osmosis membranes is initiated and dominated by *Sphingomonas* spp. **Applied and Environmental Microbiology**, v.76, n. 8, p. 2623-2632, 2010
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.914, de 12 de dezembro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 4 jan., 2012
- BRASÍLIA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico.** Brasília, 2013. 28 p. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/350888/guia_purificacao_de_agua.pdf/96f0dcdb-748a-47db-a758-f6c80f5b826a. Acesso em: 08 abr.2016.
- CARVALHO, P. L. N. *et al.* Água purificada para laboratório: qualidade microbiológica, formação de biofilme e uso do ozônio como sanificante alternativo. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 10, n. 2, p.260-269, 2012.
- COSTA, L. V. **Avaliação da diversidade microbiana presente em sistema gerador de água purificada dedicado à produção de penicilínicos em Farmanguinhos – Fiocruz.** 2014. 90 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

CLEMENTINO, M. R. A.; NETO, P. J. R.; ALENCAR, J. R. B. Carbono orgânico total: metodologia analítica e aplicações para indústria farmacêutica. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 1, p. 74-80, 2008.

EISSA M.E.; Shewhart Control Chart in Microbiological Quality Control of Purified Water and its Use in Quantitative Risk Evaluation. **UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences**, v. 4, n.1, p. 45-51, 2016

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm

FERREIRA, A.O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 3 ed. Juiz de Fora, 2008.

FLORJANIC, M.; KRISTL, K. The control of biofilm formation by hydrodynamics of purified water in industrial distribution system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 405, p. 16–22, 2011.

FRANCO, B.D.G.M.; LANDGRAF, M. **Microbiologia dos Alimentos**, Ed. Atheneu – São Paulo, 2004.

GEHAKA. **Manual de Operação do Sistema Purificador de Água Osmose Reversa – Linha OS LX**, revisão 002. p 1-22, São Paulo, SP.

GSELL, G. V.; NUNEZ, C; SMITH-PALMER, M. Advances in vapor compression technology for the production of USP purified water for injection. **Pharmaceutical Engineering**, v. 33, n.2, p 1-8, 2013.

LOPES, W. S.; LOPES, A. S.; VARGAS, A. M. P. Qualidade microbiológica de água destilada e osmose reversa. **Anais Simpac**, Viçosa, v. 5, n. 1, p.525-530, 2013.

MAZZOLA, P.G.; MARTINS, A.M.S.; PENNA, T.C.V. Chemical resistance of Gram-negative bacteria to different sanitizers in a water purification system. **BMC Infectious Disease**, v. 6, p. 131, 2006.

MENDES, M. E. et al. A importância da qualidade da água reagente no laboratório clínico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47. n. 3. p. 217-223. 2011.

MITTELMAN, M. W.; JONES, A. D. G. A Pure Life: The Microbial Ecology of High Purity Industrial Waters. **Microbial ecology**, p. 1-10, 2016.

MORENO, A.H.; TOZO, G.C.G.; SALGADO, H.R.N. Avaliação da qualidade da água purificada em farmácias magistrais da região de São Jose do Rio Preto, SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.32, n.1, p.69 -75, 2011.

KEYASHIAN, Mark. Water Systems for Pharmaceutical Facilities. In: ANDREW, William. **Fermentation and Biochemical Engineering Handbook**. 3. ed. Todaro & Vogel, 2014. Cap. 17. p. 363-376.

KULAKOV, L.A. *et al.* Analysis of bacteria contaminating ultrapure water in industrial systems. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 68, n. 4, p. 1548–1555, 2002.

KHUTIA, A. R. *et al.* Validation of water purification system for pharmaceuticals. **Internacional Journal of PharmTeach Reserarch**, v.2, n.2, p.1395-1397, 2010.

OLIVEIRA, F.C.; PELEGRINI, D.D. Controle de qualidade do sistema de produção de água purificada obtida por osmose reversa em indústria farmacêutica. **Revista de Saúde e Biologia**, v.6, n.1, p. 36-42, 2011.

PAHWA, R. *et al.* Validation aspects of water treatment systems for pharmaceutical products. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v.9, n.1: p. 81-90, 2010.

PENNA , T.C.V.; MARTINS, A.M.S; MAZZOLA, P.G. Identification of bacteria in drinking and purified water during the monitoring of a typical water purification system. **BioMedCentral Public Health**, 2:13, p.1-11.2002.

PEREIRA, C. C.; TIZZOT, M. R. A. P. Análise microbiológica e alguns parâmetros físico-químicos da água reagentes dos laboratórios das Faculdades Integradas do Brasil. **Saúde**, v. 2, n. 4, 2014.

PERESI, J. T. M. *et al.* Pseudomonas aeruginosa: ocorrência e suscetibilidade aos agentes antimicrobianos de isolados de amostras de água tratada utilizada em solução de diálise. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 70, n. 4, p.542-547, 2011.

SANTOS, N. V. *et al.* Avaliação da qualidade de águas purificadas utilizadas em farmácias de manipulação. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 35, n. 3, p.419-423, 2014.

SUMANTH T. N.; MOIN A. Pharmaceutical water system–validation aspects. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v.7, n.4, p.42-48, 2015.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 39. ed. – National Formulary. 32. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2016.

WANCZINSKI, B. J. *et al.* Revalidação de sistema para tratamento de água purificada na indústria farmacêutica. **Revista Brasileira de Farmácia**, Maringá, v. 92, n. 3, p.213-218, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Good Manufacturing Practices: Water for Pharmaceutical Use. Annex 2. **WHO Technical Report Series**, n. 970, p. 67-89, 2012.

Disponível em: <http://>

apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS970/TRS_970_Annex2.pdf. Acesso em:22 abr. 2016.