



Avaliação da qualidade de águas purificadas utilizadas em farmácias de manipulação

Nathalia Vieira dos Santos^{1*}; Adriana Candido da Silva Moura²; Joselma Gomes Duque Baptista²; Adalberto Farache Filho².

¹Curso de graduação de Farmácia-Bioquímica. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP. Araraquara, SP, Brasil.

²Laboratório de Saúde Pública/Análise de Água, Departamento de Ciências Biológicas. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara - UNESP. Araraquara, SP, Brasil.

RESUMO

A RDC nº 67 de 2007, que revogou a RDC nº 33 de 2000, regulamentou análises mensais que avaliam parâmetros microbiológicos e físico-químicos em águas purificadas utilizadas em preparações magistrais, antes não especificados pela RDC nº 33 de 2000. Diante dessas alterações, o objetivo do trabalho foi avaliar a qualidade de águas utilizadas em farmácias de manipulação em Araraquara e região e verificar o impacto da legislação mais recente (RDC nº 67 de 2007) nessa qualidade. Foram analisadas 744 amostras de água purificada em 30 farmácias no decorrer de quatro anos (2008 a 2011). Os parâmetros avaliados foram: presença de coliformes totais e coliformes termotolerantes/*E.coli*, pH, cor, turbidez, sólidos totais dissolvidos, fluoreto e cloro residual livre. Os métodos utilizados seguiram padrões de farmacopeias, da FUNASA e da APHA. Dentre as amostras analisadas 78,90% estavam em conformidade com os padrões estabelecidos. Não foram encontradas amostras irregulares quanto aos parâmetros cor e coliformes termotolerantes/*E. coli*. No entanto, 0,54%, 7,80%, 10,75%, 0,54% e 4,56% das amostras estavam irregulares para turbidez, fluoretos, pH, cloro residual livre e coliformes totais, respectivamente. Foi observada uma variação do número de amostras irregulares ao compararmos os anos de 2008 e 2009 (20,26% e 26,71% respectivamente) com os anos de 2010 e 2011 (18,33% e 19,91% respectivamente). Quatro anos após a RDC nº 67 de 2007, as farmácias de manipulação ainda estão se adequando às normas e é importante que a ANVISA e outros órgãos continuem a fiscalização para garantir a qualidade da água purificada.

Palavras-chave: Qualidade de água purificada. Análise Físico-Química. Análise Bacteriológica. Farmácia.

INTRODUÇÃO

A água é a matéria-prima mais utilizada na confecção de produtos farmacêuticos, seja como reagente, ingrediente ou veículo (Rowe et al., 2003). Em algumas formulações farmacêuticas, como injetáveis, colírios, soluções oftalmológicas, xaropes e suspensões, a água faz parte da composição do produto, o que torna necessário que suas condições satisfaçam as especificações para o uso (Macêdo, 2001).

A água purificada é produzida a partir de água reagente que atenda os requisitos estabelecidos para a potabilidade da água, segundo a Portaria nº 2914 de 12/12/2011 do Ministério da Saúde (Brasil, 2011). Qualquer método de purificação é aceitável contanto que sejam atingidos os requisitos de qualidade necessários àquele uso (American Public Health Association, 1998). As combinações de métodos de purificação, numa determinada sequência, como osmose reversa, deionização, destilação, troca iônica, ultrafiltração, ultrapurificação e outros processos, são válidas contanto que o produto final atenda as especificações estabelecidas para o determinado fim (Brasil, 2010). Neste trabalho, as amostras de água foram avaliadas independentes do processo de purificação a que foram submetidas, sendo apenas analisada sua adequação ou não às normas vigentes da ANVISA (Brasil, 2010).

É necessário haver um bom controle dos reagentes utilizados nas manipulações, para que seja conferida segurança e credibilidade aos medicamentos produzidos (Martinelli et al., 2005). Por esse motivo, a avaliação da qualidade de águas purificadas é essencial para se atingir o padrão requerido pelos órgãos que regulam as práticas farmacêuticas.

A resolução RDC nº 33 de 2000 da ANVISA, sobre Boas Práticas de Manipulação em farmácias, instituiu a necessidade do controle de qualidade das águas purificadas utilizadas nas preparações magistrais. Contudo, a RDC nº 33 não definia quais análises mínimas eram necessárias para a avaliação da qualidade das águas purificadas (Brasil, 2000). Existem diversos parâmetros que podem ser

Autor correspondente: Nathalia Vieira dos Santos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Unesp, Departamento de Ciências Biológicas, Laboratório de Saúde Pública/Análise de Água. Rodovia Araraquara-Jaú Km 1, Araraquara-SP, Brasil - CEP: 14801-902. E-mail: nathaliavds@gmail.com

avaliados na qualidade da água, variando conforme o fim a que se destinam (American Public Health Association, 1998). Sendo assim, uma maior especificação na resolução RDC nº 33 se fez necessária para que o controle da qualidade das águas purificadas em farmácias fosse adequado.

A Resolução RDC nº 67 de 08/10/2007 da ANVISA, que revogou a RDC nº 33 em Boas Práticas de Manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias, regulamentou que as farmácias de manipulação têm o dever de realizar análises microbiológicas e físico-químicas periódicas da água purificada utilizada em suas práticas, assim como manter seus respectivos registros (Brasil, 2010). Foram definidos os parâmetros a serem avaliados, que são: pH, cor aparente, turbidez, cloro residual livre, sólidos totais dissolvidos (STD), contagem total de bactérias, coliformes totais, presença de *Escherichia coli*. e coliformes termotolerantes.

A descrição dos parâmetros apresentados na RDC nº 67 de 2007, em comparação à inexistência destes na RDC nº 33 de 2000, visou melhorar a qualidade das águas purificadas, contudo, a adequação das farmácias às novas resoluções não é instantânea e, para tanto, ficou estabelecido um prazo de 360 dias para a adequação dos estabelecimentos (Brasil, 2007). Com isso, se faz necessária a verificação frequente dos parâmetros estabelecidos pela legislação.

Diante dessas informações, este estudo visou avaliar a qualidade das águas utilizadas pelas farmácias de manipulação de Araraquara e região, comparar com outros estudos semelhantes, buscando com isso uma melhoria do controle de qualidade das águas purificadas utilizadas para uso farmacêutico. O presente estudo avaliou os parâmetros pH, cor aparente, turbidez, cloro residual livre, fluoretos, STD, coliformes totais e termotolerantes/*E. coli*.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionadas 30 farmácias de manipulação de 16 cidades (Araraquara, Bariri, Bocaína, Capivari, Colina, Franca, Itirapina, Limeira, Matão, Pedregulho, São Carlos, São José do Rio Pardo, Taquaritinga, Terra Roxa, Torrinha e Viradouro). Ao todo, foram analisadas 744 amostras no período de 2008 a 2011.

A coleta das amostras foi realizada segundo as recomendações da Fundação Nacional da Saúde (Brasil, 2006), em frascos plásticos estéreis para as análises microbiológicas e frascos devidamente limpos e ambientados para as análises físico-químicas. O transporte foi realizado sob condição de refrigeração, utilizando-se caixas isotérmicas apropriadas contendo gelo. Um formulário contendo as informações da amostra (horário, data e local da coleta, cidade e farmácia) foi anexado para cada amostra. As análises bacteriológicas foram realizadas num período inferior a 24 horas após a coleta, em condições que garantiram a manutenção de suas características originais, segundo o que regulamenta a RDC nº 67 da ANVISA (Brasil, 2010).

As análises bacteriológicas e físico-químicas foram realizadas no Laboratório de Saúde Pública/Análise de Água do Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Campus de Araraquara – UNESP.

A determinação da presença de coliformes totais e coliformes termotolerantes/*E. coli*, em 100 mL de amostra de água foi realizada utilizando a técnica dos substratos cromogênicos/definidos (ONPG-MUG).

O pH foi obtido pelo método potenciométrico, utilizando o medidor de pH de bancada microprocessado Marconi, modelo PA 200. O aparelho foi calibrado com tampão pH 7,00 e pH 4,01, o que é adequado ao estudo realizado, considerando a faixa de pH analisada (5,0 a 7,0). A cor foi avaliada por colorimetria visual, utilizando o colorímetro visual DLNH-100 DEL LAB®, com o disco DLNH COR UN./L PCA DEL LAB®. O cloro residual livre foi determinado por colorimetria visual, utilizando o reagente DPD em pó – Análise de cloro livre DEL LAB®, e colorímetro DEL LAB®, disco DL-BH. A turbidez foi determinada pelo método nefelométrico, utilizando o turbidímetro microprocessado DEL LAB®, modelo DLM – 2000B, Série: 0210296. A concentração de fluoretos foi determinada pelo método SPADNS utilizando o espectrofotômetro HACH® DR/2500. Os STD (ppm) foram quantificados utilizando o condutivímetro DEL LAB®, modelo DL – 150, Série: 01070117.

RESULTADOS

A presença de coliformes totais e coliformes termotolerantes/*E. coli* foi determinada após a incubação em estufa a 35°C, e posterior verificação da coloração. A cor amarela é positiva para coliformes totais e a observação de fluorescência sob luz ultravioleta indica positividade para coliformes termotolerantes/*E. coli*.

Foram analisadas 148, 161, 224 e 211 amostras em 2008, 2009, 2010 e 2011, respectivamente. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 1.

Os parâmetros irregulares observados por ano estão apresentados na Figura 1.

A Figura 2 apresenta uma comparação entre as porcentagens de amostras de água purificada irregulares, entre os anos 2008, 2009, 2010 e 2011.

DISCUSSÃO

Os critérios de normalidade estabelecidos pela RDC nº 67 de 2007 para os parâmetros bacteriológicos determinam que bactérias indicadoras (coliformes totais e coliformes termotolerantes/*E. coli*) devem estar ausentes em 100 mL de amostra de água.

A mesma resolução estabelece que a qualidade da água purificada deva seguir os critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (Farmacopeia Brasileira, 2010) ou por compêndios internacionais reconhecidos pela ANVISA, segundo a legislação vigente. De acordo com a

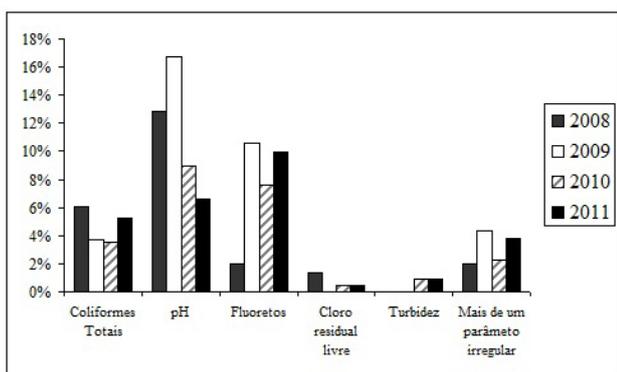


Figura 1. Parâmetros de irregularidades nas amostras de água: gráfico comparativo das porcentagens de amostras de acordo com os parâmetros irregulares das águas purificadas de farmácias de Araraquara e região, de 2008 a 2011.

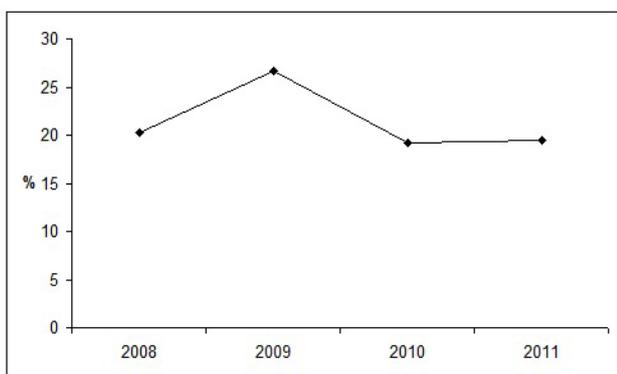


Figura 2. Amostras de água purificada irregulares: gráfico comparativo das porcentagens de amostras irregulares totais nas amostras de águas purificadas de farmácias de Araraquara e região, nos anos de 2008, 2009, 2010 e 2011.

United States Pharmacopeia (United States Pharmacopeia, 2012) os parâmetros físico-químicos para água purificada estão apresentados na Tabela 2.

Pode-se verificar na Tabela 1 que a maior parte das amostras, 78,90%, estava em conformidade com os padrões estabelecidos. Nenhuma amostra apresentou irregularidade quanto aos parâmetros cor e coliformes termotolerantes/E. coli. Esse é um fato positivo, pois embora os coliformes fecais estejam presentes na flora normal humana, existem algumas cepas que podem causar diarreias e infecções urinárias oportunistas. Além disso, presença de coliformes termotolerantes indica contaminação fecal recente na água, podendo haver também vírus entéricos e cistos de parasitas intestinais (Tortora et al., 2003). Considerando que a água será utilizada para a manipulação de medicamentos, podendo atingir um público debilitado, os efeitos de uma contaminação seriam agravados.

Apresentaram contaminação por coliformes totais 4,56% amostras. A presença dessas bactérias pode significar contaminação externa, uma vez que esses micro-

Tabela 1. Resultados das análises das amostras de águas purificadas de farmácias de Araraquara e região, de 2008 a 2011, segundo os parâmetros estabelecidos pela legislação brasileira (Brasil, 2010).

Parâmetro	Número de amostras irregulares	Porcentagem das amostras (%)
Coliformes Totais	34	4,56
Coliformes Termotolerantes/E. coli	-	-
Cor	-	-
pH	80	10,75
Cloro residual livre	4	0,54
Fluoretos	58	7,80
Turbidez	4	0,54
Mais de um parâmetro irregular	23	3,09
Total de amostras irregulares*	157	21,10
Total de amostras regulares	587	78,90
Total de amostras	744	100

*Soma do número de irregularidades por parâmetro menos o número de amostras que tiveram mais de um parâmetro irregular.

Tabela 2. Parâmetros físico-químicos da água purificada de acordo com a United States Pharmacopeia (United States Pharmacopeia, 2012).

Parâmetros	Unidades/Método	Padrão
pH	pH/Potenciométrico	5,0 a 7,0
Cor	mg/L/(platino de cobalto)	VMP* 10,0
Cloro residual livre	mg/L/(DPD)	<0,4
Fluoretos	mg/L/SPANDS	<0,1
Turbidez	NTU/nefelométrico	VMP* 1,0

*Valor máximo permitido.

organismos deveriam ser eliminados durante os processos de purificação da água (Dorr et al., 2009; Lappin-Scott & Costerton, 1995). As enzimas e produtos da atividade bacteriana podem alterar a composição das formulações farmacêuticas e comprometer a integridade dos produtos finais. Por esse motivo, mesmo as bactérias não-patogênicas devem ser avaliadas para determinar a qualidade das águas purificadas, também considerando que os métodos convencionais de purificação de água não fornecem água livre de micro-organismos, apenas proporcionam o controle dos mesmos (Ferraz et al., 2008; Kawai et al., 1999).

Segundo uma pesquisa realizada por Andrade et al. (2005), onde foram considerados apenas parâmetros microbiológicos (contagem de bactérias heterotróficas, e presença ou ausência de coliformes totais e termotolerantes/E. coli) em águas purificadas, 44% de um total de 59 amostras estavam em desacordo com as especificações das farmacopeias. Essas análises seguiram a RDC nº 33 de 19/04/2000 (Brasil, 2000), que também regulamentava as boas práticas em farmácia de manipulação,

mas que ainda não especificava todos os parâmetros para a qualidade das águas purificadas e não estabelecia a necessidade de análises regulares desse reagente. Esses dados mostram a importância da periodicidade das análises estabelecidas pela RDC nº 67 de 08/10/2007, para garantir a qualidade das águas purificadas.

A turbidez da água é causada pela presença de partículas em suspensões, materiais coloidais e microrganismos. Uma alta turbidez demonstra alta concentração desses compostos. A turbidez não é um fator de contaminação em águas purificadas, porém suas características a tornam um bom parâmetro de qualidade, uma vez que se preconiza que essas águas devem possuir mínimas quantidades de solutos e contaminações (American Public Health Association, 1998). Somente 0,54% das amostras apresentou irregularidade para turbidez, o que mostra alta qualidade nesse parâmetro.

Em relação a fluoretos, 7,80% das amostras apresentaram irregularidade e em relação ao cloro residual livre elas não passaram de 0,54%. A presença de sais dissolvidos em preparações farmacêuticas pode influenciar na estabilidade da mesma, tornando necessário o controle desses parâmetros (Dorr et al., 2009).

Para o parâmetro pH, 10,75% das amostras estavam irregulares. Observando as amostras separadas anualmente na Figura 1, percebe-se que o parâmetro pH foi o que contribuiu para um maior número de irregularidades nos anos de 2008, 2009 e 2010; isso é um fato preocupante, uma vez que muitos produtos farmacêuticos mudam de estado ou precipitam quando o pH é alterado, o que pode modificar sua formulação ou diminuir sua eficácia e absorção no organismo. Embora os valores de pH possam variar durante todas as etapas da fabricação de um medicamento, o controle do pH dos reagentes e solventes utilizados nos processos pode evitar problemas com etapas subsequentes da produção do mesmo (Dorr et al., 2009).

Em outro estudo de qualidade de águas purificadas da cidade de São José do Rio Preto foram encontrados 16,7% de amostras irregulares para coliformes totais ou coliformes termotolerantes/*E. coli* e 10,0% para pH (Moreno et al., 2011).

Observando a Tabela 1, 3,09% do total de amostras analisadas apresentaram mais de um parâmetro irregular. Embora esse número seja pequeno, ele demonstra que alguns estabelecimentos ainda precisam se adequar às normas de qualidade requeridas pelos órgãos regulamentadores e que uma fiscalização sistemática se faz necessária.

Comparando-se as amostras anualmente, observa-se na Figura 2 que em 2008 e 2009, respectivamente, 1 e 2 anos após a publicação da resolução RDC nº 67, 20,26% e 26,71% das amostras se encontravam irregulares. Entretanto, nos anos seguintes, 2010 e 2011, houve um pequeno decréscimo nas irregularidades, sendo observado um total de 18,33% em 2010 e 19,91% em 2011. Como a RDC nº 67 é relativamente recente, os estabelecimentos ainda estão caminhando para se adequar às suas normativas (Brasil, 2010).

Embora seja possível observar um pequeno decréscimo no número de amostras irregulares ao analisar a Figura 2, para estabelecer o impacto quantitativo da nova resolução na qualidade das águas purificadas para uso farmacêutico, é necessário dar continuidade ao trabalho de monitoramento dessas águas por um maior período de tempo.

De maneira geral, de 744 amostras analisadas no decorrer de quatro anos, 21,10% apresentaram alguma irregularidade, dentre elas, 50,95% foram referentes ao parâmetro pH. Esses dados demonstram que as farmácias ainda estão em processo de adequação às normas. É necessário que a ANVISA e outros órgãos reguladores fiquem atentos a esses dados para garantir uma boa qualidade da água purificada, que é um dos principais reagentes utilizados na produção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos.

ABSTRACT

Assessing the quality of purified water used in compounding pharmacies

The Brazilian Food, Drug and Sanitary Agency (ANVISA) published a Resolution (RDC 67) in 2007, repealing RDC 33 of 2000, which established a legally required monthly analysis of a number of microbiological and physicochemical variables in the purified water used in compounded pharmaceutical preparations, which were not specified in the preceding RDC. In view of the amendment, the aim of this study was to assess the quality of purified water used in compounding pharmacies in the region of Araraquara (SP, Brazil) and review the impact of the most recent regulation (RDC 67 of 2007) on this quality. In the study, 744 samples of purified water were collected from 30 pharmacies in the course of four years (2008 to 2011). The variables recorded were: presence of total coliforms and fecal coliforms/*E. coli*, pH, color, turbidity, total dissolved solids, fluoride and residual free chlorine. The methods used were pharmacopeial standards for water analysis, published by the Brazilian National Health Foundation (FUNASA) and the American Public Health Association (APHA). Among the samples, 78.90% were in compliance with the required standards. No sample contravened the rules for color and fecal coliforms/*E. coli*. However, 0.54%, 7.80%, 10.75%, 0.54% and 4.56% of the samples were unacceptable in terms of turbidity, fluorides, pH, free residual chlorine and total coliforms respectively. There was a variation in the number of irregular samples by comparing the years of 2008 and 2009 (20.26% and 26.71%, respectively) and the years of 2010 and 2011 (18.33% and 19.91%, respectively). Four years after the RDC nº. 67 of 2007, manipulation pharmacies are still adjusting to the rules, and it is important that ANVISA and others agencies continue monitoring to ensure the quality of purified water.

Keywords: Quality of Purified Water. Physicochemical Analysis. Bacteriological Analysis. Pharmacy.

REFERÊNCIAS

- American Public Health Association. Standard methods for the examination of water and wastewater. 20th ed. Washington, DC: APHA; 1998. 1-36p., 9-140p.
- Andrade FRO, Souza AA, Arantes MCB, De Paula JR, Bara MTF. Análise microbiológica de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais. *Rev Eletrônica Farm.* 2005; 2(2):38-44.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 33 de 19 de abril de 2000. Regulamento técnico que institui as boas práticas de manipulação em farmácias. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF)*; 19 de abril de 2000.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF)*; 27 de outubro de 2010. Seção 7.5.
- Brasil, Fundação Nacional de Saúde. Manual prático de análise de água. 2ª ed. Brasília (DF); 2006.
- Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 2914 de 12 de dezembro de 2011. Dispões sobre os procedimentos de controle e de vigilância e da qualidade da água para o consumo humano e seu padrão de potabilidade. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF)*; 14 de dezembro de 2011.
- Dorr PM, Madson D, Wayne S, Almond GW. Impact of pH modifiers and drug exposure on the solubility of pharmaceutical products commonly administered through water delivery systems. *J Swine Health Prod.* 2009;17(4):217-22.
- Farmacopeia Brasileira. 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 2010. p. 392-4.
- Ferraz CC, Oliveira e Silva ML, Vila MMDC, Oliveira RVM, Farina SS. Avaliação do controle de qualidade em farmácias com manipulação na cidade de Sorocaba, SP. *Rev Estudos Univ.* 2008;34(1):135-48.
- Kawai M, Yamaguchi N, Nasu M. Rapid enumeration of physiologically active bacteria in purified water used in the pharmaceutical manufacturing process. *J Appl Microbiol.* 1999;86(3):496-504.
- Lappin-Scott HM, Costerton JW. *Microbial biofilms.* Cambridge: Cambridge University Press; 1995. p.133-5.
- Macêdo JAB. *Águas & águas.* 2ª ed. São Paulo: Varela; 2001. p.224-63.
- Martinelli HK, Cartellani AM, Gonçalves JE, Gonçalves RAC. Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação e homeopáticas de Maringá, Estado do Paraná. *Acta Scient Health Sci.* 2005;27(2):137-43.
- Moreno AH, Tozo GCG, Salgado HRN. Avaliação da qualidade da água purificada em farmácias magistrais da região de São Jose do Rio Preto, SP. *J Basic Appl Pharm Sci.* 2011;32(1):69-75.
- Rowe R.C, Sheskey PJ, Weller PJ. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 4th ed. London: Pharmaceutical Press; 2003. p.672-6.
- Tortora GJ. *Microbiologia.* 6ª ed. São Paulo: Artmed; 2003. p.729-30.
- United States Pharmacopeia. *National Formulary.* 35th ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention; 2012. p.267.

Recebido em 01 de maio de 2013

Aceito em 19 de junho de 2013

