

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS**

**BRUNA GRAZIELE BALBINO**

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA E MICROBIOLÓGICA DA  
ÁGUA PURIFICADA EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO**

**ALFENAS/MG**

**2025**

**BRUNA GRAZIELE BALBINO**

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA E MICROBIOLÓGICA DA  
ÁGUA PURIFICADA EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como parte dos requisitos para obtenção do título  
de Bacharel em Química pela Universidade  
Federal de Alfenas.

Orientador: Prof. Dr. Rudy Bonfilio  
Co-orientador: Me. Marcus Vinícius Martins  
Rubatino

**ALFENAS/MG**

**2025**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas  
Biblioteca Central

Balbino, Bruna Graziele.

Avaliação da estabilidade físico-química e microbiológica da água purificada em diferentes condições de armazenamento / Bruna Graziele Balbino. - Alfenas, MG, 2025.

48 f. -

Orientador(a): Rudy Bonfilio.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2025.

Bibliografia.

1. Controle de qualidade. 2. Tempo de conservação. 3. Parâmetros analíticos. I. Bonfilio, Rudy, orient. II. Título.

**BRUNA GRAZIELE BALBINO**

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA E MICROBIOLÓGICA DA  
ÁGUA PURIFICADA EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO**

O Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Química pela Universidade Federal de Alfenas.

Aprovada em: 15 de dezembro de 2025.

Prof. Dr. Rudy Bonfilio  
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:

Documento assinado digitalmente



**RUDY BONFILIO**  
Data: 18/12/2025 07:45:18-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Me. Lucas Silva Tironi  
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura

Documento assinado digitalmente



**LUCAS SILVA TIRONI**  
Data: 18/12/2025 09:29:55-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Me. Rafaela Franco Dias Bruzadelli  
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:

Documento assinado digitalmente



**RAFAELA FRANCO DIAS BRUZADELLI**  
Data: 18/12/2025 16:11:52-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

*Dedico à memória dos meus amigos e familiares que realizaram a passagem para o plano espiritual durante a realização deste trabalho. De uma forma mais profunda e especial, dedico também à memória do meu pai, João Batista Balbino; da minha avó, Maria Aparecida da Silva Gregório; e do meu primo, Alex Gregório.*

## AGRADECIMENTOS

À espiritualidade que vive em mim e é manifestada em todo o universo, que tanto me amparou e me trouxe consciência nos momentos desafiadores e solitários. Grandes são os trabalhos. Grandiosas são as vitórias.

Ao meu pai (*in memoriam*), João Batista Balbino, que se dedicou muito para minha construção como ser humano, para que eu pudesse trilhar meu próprio caminho e chegar até aqui.

À minha família, minha mãe, Eliana Aparecida Balbino, e meu irmão, Guilherme Henrique Balbino, pelo apoio e por sempre estarem por perto, mesmo longe. Ao Théo, pelo amor gratuito e por dar leveza e vida à nossa família.

Às amigas e amigos pela força, pela escuta e pelo abraço, de longe ou de perto.

À Casa Pai Benedito de Ronda e à Mata Sagrada, especialmente aos dirigentes, Pai Adriano e Dirce, e a Vânia e Roberto, respectivamente. Trabalhar a minha espiritualidade fez a diferença em todos os aspectos.

À toda a equipe do projeto de extensão Arte de Salão, pela grande contribuição ao me ajudar a desenvolver a minha arte, a dança.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rudy Bonfilio, pela paciência, orientação, motivação e muita competência durante a realização deste trabalho.

Ao meu co-orientador, Me. Marcus Vinícius Martins Rubantino, por todo suporte durante a realização deste trabalho e pelos ensinamentos que levarei para o resto da vida.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Magali Benjamin Araújo, pela atenção e disponibilidade durante a realização deste trabalho, além do estágio e vínculo empregatício que me permitiu evoluir profissionalmente, bem como toda equipe do NCQ, por tanto aprendizado nos laboratórios como estagiária, aluna e técnica de laboratório.

Aos professores responsáveis pelos laboratórios em que realizei a coleta das amostras, e técnicas de laboratório Gabriela e Stephanie, que me auxiliaram na realização deste procedimento.

A todos os colegas da empresa terceirizada vinculada à UNIFAL-MG, que me proporcionaram bons momentos e muito apoio durante a realização deste trabalho. A Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG – por todo o conhecimento e aprendizado durante a realização do curso bacharelado em Química.

## RESUMO

A água purificada é amplamente utilizada em diferentes setores industriais e na área da saúde, como farmácias de manipulação e hospitais, sendo empregada como insumo, matéria-prima e em procedimentos de higiene e preparo de soluções. Dessa forma, torna-se essencial garantir sua segurança e qualidade por meio do monitoramento adequado. Entretanto, ainda há incertezas quanto ao tempo de retenção da amostra entre a coleta e a análise (*holding time*), fator que pode influenciar a confiabilidade dos resultados. Assim, este trabalho teve como objetivo avaliar o tempo de conservação da água purificada, considerando sua estabilidade físico-química e microbiológica após a amostragem. Foram analisadas amostras provenientes de três laboratórios da UNIFAL-MG, submetidas a ensaios de controle de qualidade no tempo zero e em diferentes intervalos após a coleta (4, 24, 48 e 72 horas). Os parâmetros avaliados incluíram condutividade, carbono orgânico total (COT) e contagem total de bactérias viáveis (CTBV), sob condições de armazenamento em temperatura ambiente e refrigeração. Adicionalmente, realizou-se ensaio de recuperação microbiana utilizando cepas de *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) e *Escherichia coli* (*E. coli*). Os resultados indicaram que, para as amostras refrigeradas, a maioria dos parâmetros físico-químicos manteve-se dentro das especificações até 24 horas. Contudo, nos ensaios de condutividade, todas as amostras apresentaram valores iniciais acima do limite farmacopeico, com variação estatisticamente significativa apenas para a amostra L3 sob refrigeração. No ensaio de recuperação de micro-organismos, ambas as cepas permaneceram viáveis ao longo de todo o período analisado, evidenciando sua capacidade de sobrevivência em água purificada. Conclui-se que a estabilidade da água purificada é influenciada pelo tempo e pelas condições de armazenamento, reforçando a importância da realização das análises em até 24 horas após a coleta, com armazenamento refrigerado, a fim de garantir a confiabilidade e a segurança do insumo.

Palavras-chave: controle de qualidade; tempo de conservação; parâmetros analíticos.

## ABSTRACT

Purified water is widely used in different industrial sectors and in healthcare, such as compounding pharmacies and hospitals, where it is used as an input, raw material, and in hygiene procedures and solution preparation. Therefore, it is essential to ensure its safety and quality through adequate monitoring. However, there are still uncertainties regarding the holding time between sample collection and analysis, a factor that can influence the reliability of the results. Thus, this study aimed to evaluate the storage time of purified water, considering its physicochemical and microbiological stability after sampling. Samples from three UNIFAL-MG laboratories were analyzed and subjected to quality control tests at time zero and at different intervals after collection (4, 24, 48, and 72 hours). The parameters evaluated included conductivity, total organic carbon (TOC), and total viable bacteria count (TVBC) under storage conditions at room temperature and refrigeration. Additionally, a microbial recovery test was performed using strains of *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) and *Escherichia coli* (*E. coli*). The results indicated that, for refrigerated samples, most physical-chemical parameters remained within specifications for up to 24 hours. However, in the conductivity tests, all samples had initial values above the pharmacopoeial limit, with statistically significant variation only for sample I3 under refrigeration. In the microorganism recovery test, both strains remained viable throughout the entire period analyzed, demonstrating their ability to survive in purified water. It is concluded that the stability of purified water is influenced by time and storage conditions, reinforcing the importance of performing analyses within 24 hours after collection, with refrigerated storage, in order to ensure the reliability and safety of the input.

Keywords: quality control; storage time; analytical parameters.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores limites de condutividade de acordo com o pH.....	29
Tabela 2 – Resultados dos ensaios físico-químicos no tempo 0h. ....	32
Tabela 3 – Resultados dos ensaios microbiológicos no tempo 0h. ....	34
Tabela 4 – Resultados dos testes de condutividade em amostras de água purificadas realizados ao longo de 72 horas. ....	35
Tabela 5 – p-valores da relação entre os tempos do ensaio de condutividade. ....	36
Tabela 6 – Resultados dos testes de COT em amostras de água purificada realizados ao longo de 72 horas. ....	37
Tabela 7 – p-valores da relação entre os tempos do ensaio de COT. ....	38
Tabela 8 – Resultados dos testes de CTBV em amostras de água purificada ao longo de 72 horas. ....	39
Tabela 9 – p-valores da relação entre os tempos do ensaio de CTBV. ....	40
Tabela 10 – Recuperação da <i>P. aeruginosa</i> em amostras acondicionadas em temperatura ambiente e refrigerada.....	42
Tabela 11 – Recuperação da <i>E. coli</i> em amostra em temperatura ambiente e refrigerada.....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPM	Boas Práticas de Manipulação
COT	Carbono Orgânico Total
CTBV	Contagem Total de Bactérias Viáveis
EMB	Eosina Azul de Metileno
FCF	Faculdade de Ciências Farmacêuticas
h	Horas
KCl	Cloreto de Potássio
mL	Mililitro
NCQ	Núcleo Controle de Qualidade
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SR	Solução Reagente específica
TOC	<i>Total Organic Carbon</i>
TSA	<i>Tryptic Soy Agar</i>
TSB	<i>Tryptic Soy Broth</i>
TVBC	<i>Total viable bacteria count</i>
UFC	Unidade Formadora de Colônias
UNIFAL-MG	Universidade Federal de Alfenas – Minas Gerais

## LISTA DE SÍMBOLOS

® Marca Registrada

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
1.1	OBJETIVOS .....	15
1.1.1	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>15</b>
1.1.2	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>16</b>
2.1	ÁGUA PURIFICADA.....	16
2.1.1	<b>O que é água purificada?.....</b>	<b>16</b>
2.1.2	<b>Usos da água purificada .....</b>	<b>16</b>
2.1.3	<b>Tipos de métodos mais comuns empregados na purificação de água</b>	<b>18</b>
2.2	LEGISLAÇÃO APLICÁVEL.....	19
2.2.1	<b>Limites aceitáveis.....</b>	<b>20</b>
2.2.2	<b>Limites dos ensaios físico-químicos .....</b>	<b>20</b>
2.2.3	<b>Limites dos ensaios microbiológicos.....</b>	<b>20</b>
2.3	PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS E MICROBIOLÓGICOS DE ÁGUA PURIFICADA.....	20
2.3.1	<b>Parâmetros físico-químicos.....</b>	<b>21</b>
2.3.2	<b>Parâmetros microbiológicos .....</b>	<b>22</b>
2.4	RECUPERAÇÃO DE MICRO-ORGANISMOS.....	23
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>25</b>
3.1	MATERIAIS.....	25
3.2	MÉTODOS.....	25
3.2.1	<b>Coleta das amostras.....</b>	<b>26</b>
3.2.2	<b>Descrição dos ensaios.....</b>	<b>27</b>
3.2.2.1	Descrição dos testes físico-químicos de pureza .....	27
3.2.2.2	Descrição dos testes de segurança microbiológica .....	29
3.2.2.3	Recuperação de micro-organismos.....	30
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>32</b>
4.1	ENSAIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DAS AMOSTRAS LOGO APÓS A COLETA (TEMPO 0 HORA).....	32

<b>4.1.1</b>	<b>Ensaio de controle de qualidade físico-químicos das amostras logo após a coleta (tempo 0h).....</b>	<b>32</b>
<b>4.2</b>	<b>ESTABILIDADE DAS AMOSTRAS DE ÁGUA PURIFICADA AO LONGO DE 72 HORAS. ....</b>	<b>34</b>
<b>4.2.1</b>	<b>Ensaio de COT ao longo de 72 horas. ....</b>	<b>37</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Avaliação microbiológica ao longo de 72 horas.....</b>	<b>39</b>
<b>4.3</b>	<b>ENSAIO DE RECUPERAÇÃO DE MICRO-ORGANISMOS.....</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>45</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>46</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Além de ser uma substância vital para a existência do planeta terra desempenhando processos naturais, a água é muito utilizada em variadas atividades humanas como o consumo e higiene e também em diversos processos industriais. Para tais atividades humanas, a água potável deve ser limpa e possuir conformidades em relação aos parâmetros de qualidade como as características físico-químicas e microbiológicas, para que possa atender as demandas de consumo de forma segura (UNITED NATIONS, 2003).

Pinto, Kaneko e Pinto (2015) enfatizam a relevância da água purificada em indústrias farmacêuticas, biotecnológicas, cosméticos e correlatas. No contexto específico da água purificada para o uso farmacêutico, é aplicada em formulações, diluição e limpeza de equipamentos. Para obtenção da água purificada, utiliza-se métodos específicos ou combinados de remoção de impurezas químicas e microbiológicas.

A Farmacopeia Brasileira (2024) define o tratamento, forma de obtenção e aplicação:

“Água purificada é a água potável que passou por algum tipo de tratamento para retirar os possíveis contaminantes e atender aos requisitos de pureza estabelecidos nessa monografia. É preparada por destilação, troca iônica, osmose reversa ou por outro processo adequado. Deve estar isenta da adição de quaisquer substâncias dissolvidas. Geralmente é utilizada na preparação de medicamentos que não requeiram água estéril nem pirogênica, destinados ao uso não parenteral” (BRASIL, 2024 p. 118).

Vilela e Pinto (2019), ressaltam que o controle de qualidade definido por ensaios físico-químicos e microbiológicos, são fundamentais para avaliar a conformidade com os padrões oficiais da água purificada. A implementação de programas sistemáticos de monitoramento, em conformidade com as normas vigentes, garante que a mesma utilizada seja adequada às formulações, prevenindo contaminações e assegurando a qualidade dos produtos finais.

Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o tempo de conservação da água purificada, por meio da realização de ensaios de controle de qualidade físico-químicos (condutividade e COT) e microbiológicos (CTBV) em diferentes períodos e condições de armazenamento. As análises seguiram os ensaios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, em que os resultados foram tratados estatisticamente. Os resultados obtidos foram utilizados para estudar o

comportamento da qualidade da água ao longo do tempo.

Além disso, este trabalho apresenta um ensaio de recuperação de micro-organismos, afim de verificar se os mesmos eventualmente presentes no momento da coleta, podem ser recuperados na amostra após o decurso do tempo. A escolha deste ensaio paralela aos outros ensaios, tem como valida documentar os resultados, considerando que o laboratório realiza ensaios de controle de qualidade de farmácias de manipulação, assim, levou-se em consideração a possibilidade de análise de amostras de água purificada alguns dias após a sua obtenção no sistema de purificação.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

A partir de ensaios físico-químicos e microbiológicos de controle de qualidade, averiguar por quanto tempo amostras de água purificada se mantêm após o procedimento de amostragem.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- a) Identificar o tempo e as condições ideais de retenção de amostras de água purificada entre a coleta e a análise (holding time);
- b) Realizar coletas de amostras de água purificada e armazená-las sob duas condições: temperatura ambiente (20 – 25°C) e refrigeração (2 – 8°C);
- c) Realizar ensaios de condutividade, COT e CTBV nas amostras ao longo de 72 horas e observar se há variações estatísticas significativas dos resultados nesse período;
- d) Realizar ensaio de recuperação de micro-organismos em amostras de água contaminadas com cepas de referência de *P. aeruginosa* e *E. coli*, a fim de verificar sua persistência ao longo do tempo.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 ÁGUA PURIFICADA.**

#### **2.1.1 O que é água purificada?**

De acordo com Ferreira, Brandão e Polonini (2023), a água purificada é amplamente utilizada em processos industriais, laboratoriais e farmacêuticos, sendo obtida a partir de água potável submetida a tratamentos específicos para remover impurezas físicas, químicas e microbiológicas. Esses processos devem ser eficientes para garantir que o produto final esteja em conformidade com os padrões estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira vigente, assegurando a ausência de contaminantes dissolvidos e a qualidade necessária para a segurança e eficácia dos produtos e procedimentos que a utilizam.

A Portaria GM/MS nº 888, de 2021, do Ministério da Saúde (Brasil, 2021) determina que a água potável deve estar em conformidade com os parâmetros de qualidade, garantindo a segurança sanitária. Portanto, a água potável atua como matéria-prima na produção de água purificada, sendo assim, sua qualidade influencia diretamente na garantia para a eficácia da produção de água purificada.

Segundo Vilela e Pinto (2019), a pré-filtração da água potável é altamente recomendada. A efetividade está condicionada ao diâmetro do material filtrante, em que o objetivo é eliminar matéria particulada. Entretanto, essa etapa não é capaz de eliminar de forma efetiva contaminantes. Assim, é necessário a aplicação de algum método posteriormente.

De acordo com Garófalo e Carvalho (2015), processos posteriores a filtração, incluem os seguintes métodos: osmose reversa, destilação, troca iônica e deionização. Esses métodos visam remover impurezas residuais e íons dissolvidos, garantindo um nível superior de pureza. A escolha dos métodos de purificação associados a etapa de filtração, podem variar de acordo com o emprego da água purificada.

#### **2.1.2 Usos da água purificada**

A água purificada possui aplicações abrangentes e estende-se a distintos

segmentos industriais, conforme descrito por diferentes autores e documentos técnicos. Ela é empregada na produção de medicamentos e produtos farmacêuticos (Pereira, 2021), na realização de procedimentos médicos (Pérez-García, 2016), na formulação e estabilização de cosméticos (Gonçalves e Gonçalves, 2022), na limpeza e higienização de equipamentos e utensílios (Vilela e Pinto, 2019), além de ser amplamente utilizada em laboratórios acadêmicos e de pesquisa para o preparo de soluções, reagentes e atividades práticas (Silva, 2021).

No âmbito farmacêutico, Pereira (2021) salienta que a água purificada é destinada à produção de medicamentos não parentais, que não exigem esterilidade nem ausência de pirogênicos, sendo empregada como matéria-prima, veículo e componente no preparo de soluções, diluições, meios de cultura e em ensaios analíticos diversos.

Em relação a procedimentos médicos, Pérez-García *et al.* (2016) destaca a relevância da água purificada para a segurança e eficácia do tratamento de hemodiálise. A solução ou fluido de diálise, é obtida pela combinação de água purificada com sais concentrados, cuja concentração pode variar. Ressalta-se que tanto a água utilizada quanto os sais devem apresentar elevado grau de pureza e controle de qualidade, a fim de prevenir contaminações e possíveis complicações durante o procedimento.

Na indústria cosmética, Gonçalves e Gonçalves (2022) ressaltam que a água purificada configura o principal componente das formulações, estando presente em praticamente todas as etapas do processo industrial. Além de atuar como meio dispersante e solubilizante, exerce influência direta sobre a estabilidade das formulações e sobre a biodisponibilidade dos ativos.

A água também desempenha função relevante nas etapas de higienização de equipamentos e utensílios utilizados na fabricação de produtos (Gonçalves e Gonçalves, 2022). Nesse contexto, Vilela e Pinto (2019) descreve tais procedimentos como lavagem e higienização de materiais e de recipientes destinados ao acondicionamento de soluções.

No contexto acadêmico e científico, Silva (2021) evidencia que a água purificada é amplamente empregada em laboratórios de instituições de ensino e pesquisa, sobretudo em atividades práticas, no preparo de soluções e reagentes. Essa rotina contribui não apenas para a padronização metodológica e a confiabilidade dos resultados obtidos, mas também para a formação técnico-

científica dos estudantes, permitindo-lhes aplicar, futuramente, tais conhecimentos em diferentes contextos profissionais e setores industriais.

Para farmácias de manipulação, A RDC nº 67/2007 (Brasil, 2007) define que esses estabelecimentos desempenham papel fundamental ao produzir formulações individualizadas de acordo com prescrições específicas. Para garantir a segurança, eficácia e qualidade desses produtos, esses estabelecimentos devem adotar rigorosos padrões de controle de qualidade, especialmente no que diz respeito às matérias-primas e insumos empregados, como é o caso da água purificada.

Garófalo e Carvalho (2015), afirmam que as farmácias de manipulação aplicam a água purificada em diversas etapas do processo magistral, incluindo o preparo de soluções e diluições, a incorporação em bases líquidas ou semissólidas e a rinsagem de recipientes destinados ao armazenamento de produtos e vidrarias.

Ainda de acordo com as autoras, Garófalo e Carvalho (2015), a obtenção da água purificada direcionada para farmácias de manipulação, por questão de eficiência de eliminação inclusive de contaminantes microbiológicos, o tipo de método mais utilizado para produção de água purificada é o de osmose reversa.

### **2.1.3 Tipos de métodos mais comuns empregados na purificação de água.**

Silva, *et al* (2019), assegura que a osmose reversa é um dos métodos de obtenção de água purificada mais utilizados em diversas indústrias. A pressão aplicada sobre a água segue para uma membrana semipermeável que permite a passagem apenas das moléculas de água, retendo sais, impurezas e micro-organismos. O resultado final é uma água de alta pureza, definida como permeado e as substâncias indesejáveis, permanecem no rejeito do sistema.

Em relação ao método de destilação, Silveira (2015) descreve que a destilação da água é um método de purificação que consiste em aquecer a água até sua ebulição para formar vapor, separando-a das impurezas não voláteis. O vapor é então resfriado e condensado, originando água de alta pureza. Esse é um processo eficaz para remover contaminantes químicos e microbiológicos, sendo amplamente utilizado, contudo, seu elevado consumo de energia e baixo rendimento limitam o uso em larga escala.

Além disso, Vilela e Pinto (2019) destacam que, durante o processo de destilação, pode ocorrer a ebulição simultânea de compostos voláteis, como gases e

amônia, juntamente com a água, o que pode resultar em contaminação. Para evitar esse problema, é fundamental que a água potável utilizada seja de boa qualidade, livre de resíduos de contaminantes, bem como que haja cuidado adequado durante o armazenamento e a distribuição do produto final.

Santos *et.al.* (2022), define o processo de deionização como um método de purificação da água que remove íons dissolvidos por meio de resinas sintéticas contendo grupos funcionais ativos. Essas resinas retêm os íons presentes na água e os substituem por íons que, ao se combinarem, formam moléculas de água. O processo ocorre em duas etapas principais: desmineralização, na qual ocorre a troca de cátions e ânions, e regeneração das resinas, que possibilita sua reutilização. Contudo, esse método não remove contaminação microbiológica.

A RDC nº 67/2007 (Brasil, 2007), determina que embora o produto final não exija esterilidade, a água purificada atua como um dos principais insumos utilizados nas formulações. Portanto, a escolha do método de purificação da água está diretamente ligada com a segurança, eficácia e estabilidade do produto magistral, conseqüentemente, faz-se necessário a aplicação do controle de qualidade.

## 2.2 LEGISLAÇÃO APLICÁVEL

A Farmacopeia Brasileira (2024), norma oficial vigente publicada pela ANVISA, estabelece os padrões de qualidade obrigatórios para produtos e insumos farmacêuticos. Para a água purificada, define os requisitos mínimos de pureza e os parâmetros de controle a serem atendidos, incluindo especificações e métodos de ensaio físico-químico e microbiológico, como descritos anteriormente neste trabalho.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), vinculada ao Ministério da Saúde, estabelece por meio da RDC nº 67/2007 (Brasil, 2007) as Boas Práticas de Manipulação (BPM) para farmácias, aplicáveis às atividades magistrais e oficinais. Essa resolução inclui diretrizes para o uso adequado da água purificada nas preparações farmacêuticas realizadas em farmácias de manipulação.

A observância desses critérios assegura que as formulações farmacêuticas produzidas nas farmácias de manipulação mantenham segurança, estabilidade e eficácia, além de estarem em conformidade com os requisitos legais.

### 2.2.1 Limites aceitáveis

### 2.2.2 Limites dos ensaios físico-químicos

- a) Acidez/Alcalinidade: Atende o teste, ou seja, o resultado qualitativo deve indicar ausência de reação ácida (coloração amarela) ou alcalina (coloração vermelha), evidenciando que a amostra permanece dentro da faixa de neutralidade estabelecida (Farmacopeia Brasileira, 2024).
- b) Amônia: Até 0,2 ppm (Farmacopeia Brasileira, 2024).
- c) Cálcio e magnésio: Coloração azul límpida (Farmacopeia Brasileira, 2024).
- d) COT: Até 0,5 mg/mL (Farmacopeia Brasileira, 2024).
- e) Cloreto: Não ocorre alteração na solução após adição dos reagentes (Farmacopeia Brasileira, 2024).
- f) Nitrato: Limite de 0,2 ppm (Farmacopeia Brasileira, 2024).
- g) pH: Entre 5,0 e 7,0 (Farmacopeia Brasileira, 2024).
- h) Substâncias oxidáveis: Fracamente rosada (Farmacopeia Brasileira, 2024).
- i) Sulfato: Não ocorre alteração, após adição dos reagentes (Farmacopeia Brasileira, 2024).
- j) Condutividade: até 1,3  $\mu\text{S}/\text{cm}$  (etapa 1); até 2,1  $\mu\text{S}/\text{cm}$  (etapa 2); variável em função do pH (etapa 3) (Farmacopeia Brasileira, 2024).

### 2.2.3 Limites dos ensaios microbiológicos

- a) CTBV (bactérias aeróbias mesófilas e leveduras/bolores): O limite estabelecido é 100 UFC/mL (Unidade Formadora de Colônia/ mililitro). Esse valor garante que a água purificada não atue como meio de cultura para o crescimento microbiano (Farmacopeia Brasileira, 2024),
- b) Pesquisa de *P. aeruginosa* e Pesquisa de coliformes totais e fecais (incluindo *E. coli*): O resultado esperado desses ensaios é a ausência dos respectivos patógenos (Farmacopeia Brasileira, 2024).

## 2.3 PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS E MICROBIOLÓGICOS DE ÁGUA PURIFICADA.

A descrição dos ensaios será abordada posteriormente neste trabalho, por enquanto, serão apresentados os parâmetros dos ensaios e os objetivos de acordo com cada teste.

### 2.3.1 Parâmetros físico-químicos

A Farmacopeia Brasileira (2024), apresenta os parâmetros dos testes físico-químicos a serem realizados, que têm como objetivo avaliar propriedades da água que possam afetar a pureza das formulações ou interferir na solubilidade e estabilidade dos princípios ativos. Os testes são definidos entre qualitativos, semiquantitativos e quantitativos, com o objetivo de identificar parâmetros de contaminantes químicos orgânicos, inorgânicos, íons dissolvidos e características físicas e organolépticas.

Ainda de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2024), abaixo, descreve-se em agrupamentos os objetivos dos ensaios analíticos de acordo com as possibilidades de contaminação e características organolépticas:

a) Características físicas e organolépticas:

Ferreira, Brandão e Polonini (2023), confirmam que esse ensaio se refere a observação de características físicas da água purificada. É possível observar a coloração e se há algum odor.

b) Contaminação inorgânica e íons dissolvidos:

Santos *et.al.* (2022), salienta que esse tipo de contaminação está relacionado diretamente com a eficácia do processo pelo qual obteve-se a água purificada. Além disso, avaliam a natureza de contaminações específicas e interações com outras substâncias. É o caso dos ensaios de Sulfatos, Nitrato, Cálcio e Magnésio.

Matos, Carvalho e Santos (2023), afirmam que ensaio de condutividade é um dos ensaios mais importantes que avalia a contaminação química de uma forma geral, além de avaliar a concentração de íons dissolvidos, proveniente da interação da água com a atmosfera, tornando-se características intrínsecas da própria água. Consequentemente, esse ensaio indica a pureza iônica e a concentração iônica em função do pH da água purificada.

Silveira *et.al* (2015), enfatiza que a determinação da presença de íons cloreto é considerado um parâmetro crítico para a avaliação de sua pureza química. A inconformidade desse teste implica de forma direta na pureza química da água

purificada e até indicando possibilidade de corrosão no sistema de purificação, conseqüentemente sua aplicabilidade em processos.

De acordo com Tsompou e Kocherbitov (2025), a água purificada deve ser levemente ácida ou possuir um pH neutro, assegurando que não haja excesso de íons ácidos ou básicos ou outros contaminantes iônicos que além de alterar o pH da água, pode afetar a sua aplicabilidade.

c) Contaminação orgânica:

Vilela e Pinto (2019), apontam que a contaminação orgânica também pode ser identificada pela presença de íons, como é o caso do teste da Amônia, que se enquadra nesse tipo de contaminação, pois a presença de íons amônio, é um frequente subproduto da degradação de matéria orgânica, sendo um importante indicador da qualidade do processo de purificação.

Matos, Carvalho e Santos (2023), apontam que contaminação orgânica é analisada através dos ensaios de Substâncias oxidáveis, que também pode sinalizar uma contaminação inorgânica e pelo ensaio de COT ou TOC. Esse último ensaio é um dos mais importantes parâmetros de qualidade da água purificada, através da quantificação da concentração de carbono, proveniente do dióxido de carbono e que também podem ser reativas, tóxicas ou servir de nutriente para o crescimento microbiano.

### 2.3.2 Parâmetros microbiológicos

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2024), os ensaios microbiológicos da água purificada são realizados de forma paralela aos ensaios físico-químicos. Os testes realizados são vitais para assegurar a conformidade com os requisitos de segurança biológica, prevenindo a contaminação de produtos farmacêuticos, a fim de identificar bactérias patogênicas. Os micro-organismos podem se originar no próprio processo de purificação da água purificada ou mesmo na microbiota natural da fonte de água.

A seguir, descreve-se objetivos dos ensaios microbiológicos, de acordo com as possibilidades de contaminação, vinculado a Farmacopeia Brasileira (2024).

a) CTBV:

Segundo Silva *et al.* (2017), esse ensaio estabelece um limite quantitativo para o crescimento geral de bactérias aeróbias mesófilas e leveduras/bolores na

água purificada, utilizando o equipamento contador de colônias, quantificando o número de colônias formadoras desses micro-organismos;

b) Pesquisa de micro-organismos indicadores e patogênicos:

Gunaseelan e Viswanathan (2019), confirmam que os ensaios qualitativos garantem identificar a ausência de agentes patogênicos que são indicadores de contaminação ou que representam risco direto à saúde e falhas críticas no sistema de purificação e distribuição;

- Pesquisa de Coliformes totais e fecais (incluindo *E. coli*):

Abu-Sini *et al.* (2023) apontam que esse ensaio quantitativo, indica a contaminação a partir da água potável, ambiental ou fecal, conseqüentemente a eficácia do tratamento de purificação. A constatação final é observada a partir do crescimento geral desses micro-organismos, utilizando o equipamento, contador de colônias de bactérias.

- Pesquisa de *P. aeruginosa*:

Gholipour *et al.* (2024) reforçam que *P. aeruginosa* é considerada um patógeno oportunista, com elevada capacidade de sobrevivência, resistência e disseminação em ambientes aquáticos, mesmo em águas com baixo teor de nutrientes, como a água purificada. O ensaio para sua detecção é presuntivo e consiste em verificar a ausência desse microrganismo, sendo realizado de forma qualitativa, a partir da observação das características intrínsecas desse patógeno.

## 2.4 RECUPERAÇÃO DE MICRO-ORGANISMOS

Embora a recuperação de micro-organismos seja frequentemente discutida no contexto da interferência do produto sobre os ensaios microbiológicos, Pinto, Kaneko e Pinto (2015), apontam que o mesmo princípio também se aplica à avaliação da estabilidade microbiana em água purificada, permitindo verificar se micro-organismos presentes na coleta permanecem detectáveis ao longo do tempo.

Proctor, Edwards e Pruden (2015), demonstraram que mesmo águas altamente purificadas podem apresentar micro-organismos residuais e crescimento microbiano após períodos de estagnação. Os autores observaram aumento significativo de material genético bacteriano durante o armazenamento, indicando que micro-organismos podem persistir e se multiplicar mesmo após processos rigorosos de purificação. Esses achados reforçam a importância do ensaio de

recuperação de micro-organismos, pois evidenciam a necessidade de verificar se possíveis contaminantes permanecem detectáveis ao longo do tempo, garantindo a confiabilidade das análises microbiológicas da água purificada.

A Farmacopeia Brasileira (2024) determina as especificações para realização do ensaio de recuperação de micro-organismos que estabelece critérios rigorosos para a qualidade da água purificada destinada ao uso farmacêutico, incluindo a exigência de ausência de micro-organismos indicadores e patogênicos, como *P. aeruginosa* e coliformes totais e fecais. Essas diretrizes reforçam a necessidade de métodos capazes de detectar de forma consistente possíveis contaminantes e garantem que a amostra mantenha suas características microbiológicas até o momento da análise, fundamentando a aplicação do princípio de recuperação microbiana.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 MATERIAIS

As amostras de água purificada foram coletadas de pontos definidos em três laboratórios da UNIFAL-MG, Q 120, Q 213 e D 205 e as amostras foram codificadas como L1, L2 e L3, respectivamente. Os três pontos possuem a obtenção de água purificadas a partir do sistema de purificação de osmose reversa. Para realizar as coletas, utilizou-se embalagens plásticas e erlenmeyers devidamente esterilizados conforme as orientações da RDC nº 67/2007 da ANVISA (ANVISA, 2007). As amostras foram acondicionadas nas próprias embalagens e vidrarias de coleta e divididas em duas frações: uma mantida em temperatura ambiente (20 – 25°C) e refrigeração (2 – 8°C).

Para a análise de recuperação de patógenos, a amostra foi coletada a partir do equipamento de osmose reversa do laboratório do Núcleo Controle de Qualidade da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alfenas (NCQ/FCF/UNIFAL-MG). Essa amostra foi codificada como L4.

Todas as análises das amostras de água purificada foram realizadas no laboratório NCQ/FCF/UNIFAL-MG.

#### 3.2 MÉTODOS

As amostras de água purificada coletadas foram submetidas a testes físico-químicos e microbiológicos (qualitativos, semiquantitativos e quantitativos).

Os testes qualitativos executados nas amostras foram: caracterização, substâncias oxidáveis, pesquisa de cálcio e magnésio, determinação de acidez ou alcalinidade, sulfato, cloreto, pesquisa de coliformes totais e *E. coli* e pesquisa de *P. aeruginosa*. Estes testes foram executados apenas no tempo 0h, ou seja, imediatamente após a coleta das amostras.

Os testes semiquantitativos executados foram: amônia e nitrato. Estes testes foram executados apenas no tempo inicial (0h).

Os testes quantitativos foram: condutividade, COT e CTBV. Estes testes

foram executados imediatamente após a coleta das amostras (tempo 0h) e nos tempos de 4, 24, 48 e 72 horas após a coleta.

Os testes de recuperação de patógenos foram realizados nos tempos de 0, 24, 48, 72 horas e 7 dias após a obtenção da água no sistema de purificação.

### **3.2.1 Coleta das amostras**

A coleta das amostras foi realizada de forma padronizada e subsequente em cada laboratório. Em todas as coletas, foram utilizados equipamentos de proteção individual, incluindo luvas e máscara, bem como álcool etílico a 70% para a assepsia das mãos, a fim de minimizar o risco de contaminação.

Para as análises físico-químicas, foram utilizadas embalagens plásticas reutilizadas, previamente higienizadas e esterilizadas em estufa a 60 °C. Para as análises microbiológicas, empregaram-se erlenmeyers de 100 mL, previamente higienizados e esterilizados.

Em todas as coletas, os primeiros jatos de água dos pontos de coleta foram descartados. Após a coleta, os erlenmeyers foram imediatamente vedados, e as embalagens plásticas foram devidamente fechadas, de modo a evitar vazamentos, contato com o ambiente externo e possíveis contaminações.

Para cada laboratório, foram coletadas duas amostras em erlenmeyers destinadas às análises microbiológicas, totalizando seis amostras, as quais três foram armazenadas em temperatura ambiente e três sob refrigeração, para realização das análises nos tempos 0, 24, 48 e 72 horas. Considera-se como tempo zero (0 h) a análise realizada imediatamente após a coleta, sendo avaliada apenas a amostra mantida em temperatura ambiente.

Para as análises físico-químicas, foram coletadas 11 amostras por laboratório, totalizando 33 amostras. No tempo 0 h, realizou-se a análise de carbono orgânico total (COT) em uma amostra individual, a qual foi descartada após a análise, e os demais ensaios físico-químicos em outra amostra, ambas mantidas em temperatura ambiente. Posteriormente, para a análise de condutividade, foram realizadas leituras em uma amostra armazenada em temperatura ambiente e em outra mantida sob refrigeração, ambas em duplicata. Ressalta-se que as análises de condutividade foram realizadas apenas até a etapa 2, a fim de evitar contaminação das amostras durante o procedimento de leitura.

Para as análises de COT posteriores ao tempo 0 h, as leituras foram realizadas nos tempos de 4, 24, 48 e 72 horas, utilizando-se amostras individuais armazenadas em temperatura ambiente e sob refrigeração e todas descartadas ao final da análise.

Para o ensaio de recuperação de micro-organismos, foram utilizados dois erlenmeyers de 250 mL, previamente higienizados e esterilizados em autoclave a 120 °C, os quais foram posteriormente armazenados em temperatura ambiente e sob refrigeração. O procedimento de coleta seguiu o mesmo protocolo adotado para as amostras destinadas às análises microbiológicas.

### **3.2.2 Descrição dos ensaios**

#### **3.2.2.1 Descrição dos testes físico-químicos de pureza**

Todos os testes descritos a seguir foram executados de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2024).

**Caracterização (características organolépticas):** As amostras de água purificada foram avaliadas segundo os critérios: líqüida, límpida, inodora e incolor.

**Substâncias oxidáveis:** Em 100 mL da amostra, foram adicionados 10 mL de ácido sulfúrico 1 mol.L<sup>-1</sup> e 4 gotas de permanganato de potássio 0,02 mol.L<sup>-1</sup>. A solução foi aquecida até fervura por 5 minutos. Foi observado se a coloração final da solução apresentou-se fracamente rosada.

**Cálcio e magnésio:** Em 100 mL da amostra, adicionaram-se 2 mL de solução tampão cloreto de amônio pH 10 e uma pitada de negro de eriocromo. Foi observado se a coloração final da solução apresentou-se azul límpida. Caso a cor azul não fosse obtida, adicionou-se 5 µL de EDTA 0,05 mol.L<sup>-1</sup> ou 500 µL de EDTA 0,0005 mol.L<sup>-1</sup>.

**Acidez ou alcalinidade:** Em 20 mL da amostra, adicionou-se 1 gota de vermelho de fenol. Em seguida, foi verificado se a amostra apresentava excesso de acidez ou alcalinidade, de acordo com a coloração: se a solução ficou amarela (indicando acidez), ela foi tornada vermelha pela adição de 2 gotas de hidróxido de sódio 0,01 mol.L<sup>-1</sup>. Se a solução ficou vermelha (após a adição do vermelho de fenol), ela foi tornada amarela pela adição de 3 gotas de ácido clorídrico 0,01 mol.L<sup>-1</sup>. O teste foi considerado satisfatório se a mudança de cor ocorreu com a adição

desses volumes limites.

**Sulfatos:** Em 10 mL da amostra, adicionou-se 2 gotas de ácido clorídrico 2 mol.L<sup>-1</sup> e 2 gotas de cloreto de bário 6,1%. Foi observado se a solução não apresentou alterações por pelo menos 1 hora, ou seja, a solução permanece incolor.

**Cloreto:** Em 10 mL da amostra, adicionou-se 1 mL de ácido nítrico SR e 4 gotas de nitrato de prata 0,1 mol.L<sup>-1</sup> SR. Foi observado se a solução não apresentou alterações por pelo menos 15 minutos, , ou seja, a solução permanece incolor.

**Amônia:** Em um tubo de ensaio contendo 20 mL da amostra, foi adicionado 1 mL de solução de Nessler. Após 15 minutos, foi observado se a solução amostra não apresentou-se mais coloração mais intensa do que a coloração amarela da solução do padrão (0,2 ppm), a qual foi preparada utilizando 16 mL de água purificada, 4 mL de solução padrão de amônio 1 ppm e 1 mL de solução de Nessler.

**Nitrato:** Esse ensaio foi realizado por comparação entre dois tubos de ensaio. Em um dos tubos, foi adicionado 2,5 mL da amostra. O outro tubo, definido como a solução padrão, foi preparado utilizando 2 mL de água e 0,5 mL de solução padrão de nitrato 2 ppm. Ambos os tubos foram colocados em banho de gelo e adicionou-se em cada tubo 4 gotas de cloreto de potássio 10%, 1 gota de difenilamina 0,1 % e 2,5 mL de ácido sulfúrico concentrado. A comparação entre os resultados foi realizada após 15 minutos. Foi observado se a coloração azul da amostra não apresentou-se mais intensa do que a solução do padrão (0,2 ppm).

**COT:** A leitura foi realizada no equipamento, utilizando cerca de 700 mL da amostra, na própria embalagem de coleta. A leitura não pode ser maior do que 0,5 mol.L<sup>-1</sup>.

**Condutividade:** Em um béquer de 100 mL previamente rinsado com a amostra, foi adicionado 100 mL da amostra, e a condutividade foi medida utilizando o condutímetro. Caso o valor fosse maior que 1,3 µS/cm, agitou-se o béquer e realizou-se a leitura novamente. Se o valor fosse maior que 2,1 µS/cm, adicionou-se 6 gotas de uma solução saturada de KCl na amostra, agitou-se e mediu-se novamente o valor da condutividade e comparando-o com o valor da Tabela da condutividade em relação ao pH. Abaixo, apresenta-se a **Tabela 1**, referente ao valor da condutividade em função do pH em relação à etapa 3.

**Tabela 1** – Valores limites de condutividade de acordo com o pH.

pH medido (na Etapa 3)	Limite máximo de condutividade permitida ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )
5.0	4.7
5.1	4.1
5.2	3.6
5.3	3.3
5.4	3.0
5.5	2.8
5.6	2.6
5.7	2.5
5.8	2.4
5.9	2.4
6.0	2.4
6.1	2.5
6.2	2.7
6.3	2.9
6.4	3.1
6.5	3.4
6.6	3.8
6.7	4.3
6.8	4.9
6.9	5.7
7.0	6.7

Fonte: Farmacopeia Brasileira (2024, p. 271)

### 3.2.2.2 Descrição dos testes de segurança microbiológica

Foram feitos os ensaios de CTBV, pesquisa de coliformes totais e *E. coli* e Pesquisa de *P. aeruginosa*.

CTBV: Inicialmente foi realizada a filtragem de 100 mL da amostra de água purificada. Em seguida, a membrana utilizada na filtragem deste procedimento, juntamente com 1 mL da amostra, foi transferida para uma placa Petri contendo ágar casoy solidificado. Posteriormente, a placa foi incubada a 32,5°C (+/- 2°C) por 48h. Após esse período, realizou-se o ensaio de CTBV (UFC) da placa Petri. Para esse procedimento, utilizou-se o equipamento Contador de Colônias, em que a análise da placa foi realizada, adotando-se o limite estabelecido de 100 UFC/mL.

Pesquisa de Coliformes totais e *E.coli*: Em um erlenmeyer de 100 mL, adicionaram-se 100 mL da amostra simultaneamente com um flaconete de Colilert®. Em seguida, a solução foi incubada a 32,5°C (+/- 2°) por 24h. Após essa etapa, realizou-se a leitura numa câmara escura no comprimento de onda de 365 nm. Se a solução se apresentar amarelada e fluorescente, significa contaminação na amostra de água purificada.

Pesquisa de *P. aeruginosa*: Na primeira etapa de ensaios, realizou-se o enriquecimento em caldo TSB da amostra, onde verteu-se cerca de 20 mL da amostra em caldo TSB. Em seguida, a amostra foi incubada a 32,5°C (+/- 2°) por 48h. Posteriormente, realizou-se a inoculação por repique em meio seletivo ágar cetrimida em tubos de ensaio e novamente as amostras foram incubadas a 30 - 35°C por 48h. O aparecimento de uma coloração verde azulada confirma a presença do micro-organismo.

### 3.2.2.3 Recuperação de micro-organismos.

Para a realização do ensaio de recuperação de micro-organismos, foram empregados cepas de *P. aeruginosa* ATCC 9027 e *E. coli* ATCC 8739, gentilmente cedidas pela Núcleo Controle de Qualidade da UNIFAL-MG, que por sua vez possui a devida certificação das cepas enquanto micro-organismos de referência hábeis para a utilização em controle de qualidade interno de laboratórios analíticos.

O procedimento foi executado de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2024), a partir dos micro-organismos liofilizados obtidos comercialmente. Inicialmente, realizou-se a reidratação no laboratório, empregando-se caldo TSB com glicerina 5%. Em seguida, os micro-organismos foram semeados, separadamente, em ágar TSA e vertido em placas de Petri. As culturas foram incubadas na temperatura de 32,5°C (+/- 2°) por 24 horas.

Das colônias obtidas, uma alçada de cada microrganismo teste foi inoculada em 500 mL de água purificada recentemente, ou seja, da solução inicial. A solução foi armazenada em geladeira com temperatura controlada entre 2 e 8°C. Paralelamente, 500 mL de água purificada não contaminada com os micro-organismos testes também foi armazenada, sendo o controle negativo.

Após os tempos de espera (24, 48, 72 horas e 7 dias), aproximadamente 3 mL de solução inicial foi inoculada em balão contendo 50 mL de caldo caseína soja. A amostra foi incubada em estufa na temperatura de 32,5°C (+/- 2°) por vinte e quatro horas. Após o prazo de incubação, uma alçada do caldo foi coletada e inoculada em ágar cetrimide, para a pesquisa de *P. aeruginosa* e ágar EMB, para a pesquisa de *E. coli*. (ANVISA, 2024). O mesmo procedimento foi realizado com o controle negativo. As culturas em ágar cetrimide e em ágar EMB, foram incubadas na temperatura de 32,5°C (+/- 2°) por períodos entre 36 e 72 horas.

O crescimento de colônias esverdeadas com aspecto mucóide em ágar cetrimide e a viragem do indicador de pH do caldo ágar EMB da cor púrpura para a cor amarela indicam, respectivamente, a recuperação da *P. aeruginosa* e da *E. coli* após o prazo de armazenamento (Farmacopeia Brasileira, 2024).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 ENSAIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DAS AMOSTRAS LOGO APÓS A COLETA (TEMPO 0 HORA).

As amostras de água purificada provenientes dos três laboratórios avaliados (L1, L2 e L3) foram inicialmente submetidas aos ensaios físico-químicos e microbiológicos de controle de qualidade.

O objetivo de realizar tais testes em diferentes tempos foi acompanhar a variação desses parâmetros e analisar por quanto tempo a qualidade da água de mantém dentro dos limites aceitáveis. Desse modo, os resultados dos ensaios quantitativos serão discutidos separadamente neste trabalho (item 4.2 a seguir).

#### 4.1.1 Ensaios de controle de qualidade físico-químicos das amostras logo após a coleta (tempo 0h).

Os resultados dos ensaios físico-químicos iniciais das amostras estão descritos na **Tabela 2** abaixo, os quais são comparados com os valores dos limites dos parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2024) para água purificada.

**Tabela 2** – Resultados dos ensaios físico-químicos no tempo 0h.

(continua)

Teste físico-químico	Especificação	Amostra L1	Amostra L2	Amostra L3
Acidez/ alcalinidade	Atende o teste	Conforme	Conforme	Conforme
Amônia	Limite de 0,2 ppm	< 0,2 ppm	< 0,2 ppm	< 0,2 ppm
Cálcio e magnésio	Coloração azul límpida	Conforme	Conforme	Conforme
Características organolépticas	Líquida, incolor e inodora	Conforme	Conforme	Conforme

**Tabela 3** – Resultados dos ensaios físico-químicos no tempo 0h.

(conclusão)				
Teste físico-químico	Especificação	Amostra L1	Amostra L2	Amostra L3
COT	0,5 mg/mL	0,006 mg/mL	0,003 mg/mL	0,089 mg/mL
Cloreto	Não ocorre alteração	Conforme	Conforme	Conforme
Condutividade	Etapa 1: até 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$	Não conforme	Não conforme	Não conforme
	Etapa 2: até 2,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ ; Etapa 3: variável em função do pH.			
Nitrato	Limite de 0,2 ppm	< 0,2 ppm	< 0,2 ppm	< 0,2 ppm
Substâncias oxidáveis	Fracamente rosada	Conforme	Conforme	Conforme
Sulfato	Não ocorre alteração	Conforme	Conforme	Conforme

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Os resultados obtidos para a condutividade evidenciaram que as amostras de água purificada analisadas não atenderam ao limite estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (2024), que determina valores máximos rígidos para o parâmetro e limites de condutividade e já descritos anteriormente neste trabalho. No que se refere aos outros ensaios, os resultados foram satisfatórios.

A não conformidade de todas as amostras em relação apenas ao parâmetro de condutividade, foi um resultado em comum. De acordo com Garófalo e Carvalho (2015), esse resultado sugere uma possível relação com a eficiência da purificação do sistema.

Matos, Carvalho e Santos (2023), afirmam que os contaminantes da água purificada originam-se da água potável, como matéria-prima ou mesmo do sistema de purificação, portanto, ressalta-se a necessidade da manutenção desses materiais e componentes do sistema de purificação, bem como o pré-tratamento da água potável, afim de impedir o excesso de substâncias no sistema.

#### 4.1.2. Ensaios de controle de qualidade microbiológicos das amostras logo após a coleta (tempo 0h).

Paralelamente aos ensaios físico-químicos, as amostras coletadas L1, L2 e L3 foram analisadas através de testes de controle de qualidade microbiológicos: CTBV, pesquisa de *P. aeruginosa* e pesquisa de coliformes totais e *E. coli* no tempo 0h.

A Farmacopeia Brasileira (2024) ressalta a importância da conformidade da água purificada em relação a sua pureza e, conseqüentemente, à segurança do seu uso. Os resultados são apresentados subsequentemente (**Tabela 3**).

**Tabela 4** – Resultados dos ensaios microbiológicos no tempo 0h.

Teste microbiológico	Especificação	Resultado L1	Resultado L2	Resultado L3
Pesquisa de <i>P. aeruginosa</i>	Ausência	Ausente	Ausente	Ausente
Pesquisa de <i>E. coli</i> e coliformes totais e fecais	Ausência	Ausente	Ausente	Ausente
CTBV	< 100 UFC/mL	15 UFC/mL	71 UFC/mL	3 UFC/mL

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Em relação à Pesquisa de Patógenos, resultaram-se ausentes para todas as amostras analisadas no tempo 0. Portanto, em conformidade com a Farmacopeia Brasileira (2024), sem indicação de aparecimento de uma coloração verde-azulada para a pesquisa de *P. aeruginosa* em ágar cetrimida e para a pesquisa de *E. coli*, não houve indicação de amarelo fluorescente em contato com a lâmpada fluorescente de 365 nm. A CTBV também se manteve dentro do limite farmacopeico.

#### 4.2 ESTABILIDADE DAS AMOSTRAS DE ÁGUA PURIFICADA AO LONGO DE 72 HORAS.

Após as análises de controle de qualidade das amostras de água purificada

no tempo 0h, os ensaios físico-químicos de condutividade, COT e CTBV foram conduzidos nos tempos de 4, 24, 48 e 72 horas. Para a realização destes ensaios, utilizou-se as amostras de L1, L2 e L3 em temperatura ambiente e temperatura refrigerada, visando avaliar possíveis alterações físico-químicas ao longo do tempo.

Os resultados foram submetidos à análise estatística pela regressão linear através da Análise de Variância (ANOVA). Vignesh e Oyyaravelu (2025) enfatizam o uso da ANOVA como ferramenta essencial para avaliar a relevância estatística dos parâmetros do processo, permitindo identificar tanto os efeitos individuais de cada variável quanto suas possíveis interações e como cada fator contribui para os resultados observados.

Utilizando os dados das amostras, realizou-se uma análise de regressão entre o tempo 0 até os tempos 72 horas, 48 horas e 24 horas. Quando o p-valor da análise de variância de regressão foi menor do que o nível de significância (0,05), considerou.

Os resultados dos testes de condutividade ao longo de 72 horas estão demonstrados abaixo (**Tabela 4**).

**Tabela 5** – Resultados dos testes de condutividade em amostras de água purificadas realizados ao longo de 72 horas.

Amostra/ Temperatura	0h	4h	24h	48h	72h
L1 – ambiente	4,35	4,41	4,11	4,58	4,62
L1 – refrigerada	6,26	6,09	5,98	5,95	6,42
L2 – ambiente	5,46	5,31	5,66	5,31	4,73
L2 – refrigerada	5,46	5,26	5,95	5,20	5,23
L3 – ambiente	3,48	3,68	3,53	2,34	2,04
L3 – refrigerada	3,48	3,40	3,05	2,45	2,67

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

De acordo com os dados apresentados na **Tabela 4**, pode-se observar que a condutividade das amostras apresentou pequenas variações ao longo dos tempos de 0, 4, 24, 48 e 72 horas, tanto em temperatura ambiente quanto refrigerada. No entanto, em todos os tempos analisados, os valores de condutividade de todas as amostras situaram-se acima dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira.

Tais limites encontram-se descritos no item 2.3.1 deste trabalho.

A despeito da não conformidade do parâmetro, como já discutido anteriormente neste trabalho e considerando que o objetivo deste trabalho foi avaliar a variação da qualidade da água purificada em um período de 72 horas, foi realizada uma análise estatística de regressão, para identificar se houve alteração significativa do parâmetro de condutividade em função do tempo. Os resultados da análise de regressão comparando o tempo inicial (0 hora) com os tempos 24, 48 e 72 horas são apresentados posteriormente (**Tabela 5**). Ressalta-se que para calcular-se o p-valor, é necessário pelo menos três variáveis, conseqüentemente, não foi realizado no intervalo entre 0h e 4h.

**Tabela 6** – p-valores da relação entre os tempos do ensaio de condutividade.

Amostra/ Tempo	De 0 até 24h	De 0 até 48h	De 0h até 72h
L1 - ambiente	0,220	0,643	0,260
L1 - refrigerada	0,312	0,152	0,635
L2 - ambiente	0,380	0,899	0,156
L2 - refrigerada	0,281	0,906	0,600
L3 - ambiente	0,995	0,124	0,017*
L3 - refrigerada	0,012*	0,003*	0,039*

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

\*Difere estatisticamente dos demais tempos ( $p < 0,05$ ).

Os resultados apresentados na **Tabela 5** mostraram que, para a maioria das amostras, a condutividade não apresentou alterações estatisticamente significativas ao longo do tempo, uma vez que os p-valores se mantiveram acima de 0,05 nos três intervalos avaliados. Apenas L3 refrigerada apresentou comportamento distinto, com regressões significativas em todos os intervalos, indicando alteração consistente da condutividade nessa condição. Já L3 ambiente apresentou significância apenas no intervalo de 0 a 72 horas, sugerindo que mudanças na condutividade ocorreram de forma mais gradual nesse cenário. Para as demais combinações, os valores elevados de p-valor indicam estabilidade da condutividade ao longo do período

estudado.

#### 4.2.1 Ensaio de COT ao longo de 72 horas.

Assim como no ensaio de condutividade, analisou-se a quantidade de COT ao longo de 72 horas. Também foi analisado se houve variação significativa do COT ao longo do tempo, com base no nível de significância de 5%. Os resultados de COT ao longo do tempo estão demonstrados a seguir (**Tabela 6**).

**Tabela 7** – Resultados dos testes de COT em amostras de água purificada realizados ao longo de 72 horas.

Amostra/ Temperatura	0h	4h	24h	48h	72h
L1 - ambiente	0,006	0,004	0,007	0,002	0,007
L1 - refrigerada	0,006	0,014	0,111	0,165	0,152
L2 - ambiente	0,003	0,009	0,006	0,037	0,006
L2 - refrigerada	0,003	0,015	0,043	0,018	0,042
L3 - ambiente	0,089	0,088	0,151	0,183	0,121
L3 - refrigerada	0,089	0,091	0,121	0,145	0,105

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Resultado em mol L<sup>-1</sup>

O ensaio de COT apresentou resultados (**Tabela 6**) dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2024). Esses limites são descritos no item 2.4.1. deste trabalho. Este resultado indica um baixo teor de impurezas orgânicas, confirmando a eficiência do sistema de purificação e atestando que a água cumpre os padrões de qualidade exigidos para uso farmacêutico e laboratorial. Na **Tabela 7** posteriormente, são apresentados os resultados da análise de regressão estatística de acordo com o intervalo entre os tempos de 0 a 72 horas.

**Tabela 8** – p-valores da relação entre os tempos do ensaio de COT.

Amostra/ Tempo	De 0 até 24h	De 0 até 48h	De 0h até 72h
L1 - ambiente	0,553	0,446	0,930
L1 - refrigerada	0,055	0,015*	0,033*
L2 - ambiente	0,900	0,120	0,573
L2 - refrigerada	0,089	0,589	0,232
L3 - ambiente	0,108	0,019*	0,331
L3 - refrigerada	0,063	0,004*	0,367

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

\*Difere estatisticamente dos demais tempos (p-valor < 0,05).

A análise dos p-valores de COT revelou que as amostras L1 refrigerada, L3 ambiente e L3 refrigerada apresentaram alterações estatisticamente significativas em pelo menos um dos intervalos avaliados, indicando variação do teor de COT ao longo do tempo nessas condições. Em especial, as amostras L1 e L3 refrigeradas mostraram significância nos intervalos até 48 e 72 horas, sugerindo uma tendência de alteração progressiva do COT nessas condições.

Por outro lado, as amostras L1 ambiente, L2 ambiente e L2 refrigerada não apresentaram regressões significativas nos três intervalos de tempo analisados ( $p > 0,05$ ), indicando estabilidade do COT nessas condições. De forma geral, os resultados evidenciam que as variações de COT são mais pronunciadas em amostras refrigeradas, especialmente das amostras L1 e L3.

Em conclusão, nenhuma das amostras apresentou regressão significativa até o tempo de 24 horas. Este achado demonstra que 24 horas é o período em que todas as amostras (mantidas à temperatura ambiente ou sob refrigeração) mantêm a estabilidade do parâmetro físico-químico COT, garantindo, assim, a representatividade das amostras para análise dentro desse prazo. As variações significativas começam a ser detectadas apenas após 24 horas em condições específicas.

#### 4.2.2 Avaliação Microbiológica ao Longo de 72 horas

A Farmacopeia Brasileira (2024), recomenda que as análises microbiológicas de água purificada sejam realizadas até 24 horas após a coleta, estabelecendo como limite máximo 100 UFC/mL para a CTBV. Contudo, para avaliar a estabilidade microbiológica das amostras e verificar possíveis alterações decorrentes do armazenamento, este estudo estendeu as análises para 48 e 72 horas, permitindo observar variações que podem ocorrer além do período recomendado para o controle de qualidade.

A **Tabela 8** abaixo apresenta os resultados de CTBV obtidos para as amostras ao longo de 72 horas. Os valores foram registrados nos tempos de 0, 4, 24, 48 e 72 horas, permitindo avaliar possíveis variações microbiológicas ao longo do período de observação.

**Tabela 9** – Resultados dos testes de CTBV em amostras de água purificada ao longo de 72 horas.

Amostra/Temperatura	0h	4h	24h	48h	72h
L1 ambiente	15	60	492 <sup>#</sup>	1000 <sup>#</sup>	1000 <sup>#</sup>
L1 refrigerada	15	24	24	1000 <sup>#</sup>	1000 <sup>#</sup>
L2 ambiente	71	66	1000 <sup>#</sup>	1000 <sup>#</sup>	1000 <sup>#</sup>
L2 refrigerada	71	40	44	35	85
L3 ambiente	3	10	6	36	127
L3 refrigerada	3	6	1	0	0

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

\*Resultados em UFC/mL.

#Valores acima do limite preconizado para água (100 UFC/mL).

Os resultados da **Tabela 8** demonstraram que as amostras apresentaram perfis distintos de variação microbiológica ao longo do tempo.

A amostra L1 em temperatura ambiente exibiu um aumento progressivo na CTBV, enquanto a mesma amostra refrigerada apresentou valores mais moderados. A amostra L2 em temperatura ambiente apresentou um aumento significativo a partir de 24 horas, mantendo-se relativamente estável após esse período.

Já a amostra L3, em ambas as condições, apresentou elevações mais

discretas ou estabilização ao longo do tempo, indicando menor tendência de crescimento microbiano.

Gunaseelan e Viswanathan (2019) salientam que a redução no número de CTBV pode estar associada à limitação de nutrientes e à exposição a condições estressantes, como a temperatura, que afetam o desenvolvimento e a manutenção do crescimento bacteriano, o que pode explicar o decréscimo no número de colônias observado na amostra L3 armazenada sob refrigeração.

De forma geral, observa-se que a refrigeração reduziu ou retardou o crescimento bacteriano em parte das amostras, mas essa influência não foi uniforme entre os lotes, evidenciando variações inerentes ao comportamento microbiológico de cada água purificada.

Para determinar se as variações observadas no crescimento bacteriano foram estatisticamente significativas, os p-valores obtidos pela análise de regressão entre os tempos de 0 até 72 horas para as CTBV são descritos na **Tabela 9**. Esses valores permitem identificar, para cada lote e condição de armazenamento, se a variação observada ao longo do tempo foi estatisticamente significativa, considerando  $p < 0,05$  como limiar de significância.

**Tabela 10** – p-valores da relação entre os tempos do ensaio de CTBV.

Amostra/Temperatura	De 0h até 24h	De 0h até 48h	De 0h até 72h
L1 ambiente	0,044*	0,000*	0,106*
L1 refrigerada	0,567	0,118	0,029*
L2 ambiente	0,102	0,108	0,083
L2 refrigerada	0,642	0,327	0,587
L3 ambiente	0,952	0,130	0,042*
L3 refrigerada	0,505	0,186	0,104

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

\*Difere estatisticamente dos demais tempos ( $p$ -valor  $< 0,05$ ).

Os p-valores apresentados na **Tabela 9** indicam que poucas amostras apresentaram variações microbiológicas estatisticamente significativas ao longo dos intervalos avaliados.

Entre as que variaram, destaca-se L1 ambiente, por apresentar significância

já no primeiro intervalo (0 a 24 horas), sugerindo aumento inicial rápido e relevante da CTBV em temperatura ambiente. Em contraste, L1 refrigerada mostrou significância apenas no último intervalo (0 a 72 horas), indicando alteração tardia sob refrigeração. A amostra L3 refrigerada apresentou p-valor = 0,042 no intervalo de 0 até 72 horas, apontando que, apesar da CTBV absoluta ter sido baixa, a variação ao longo do tempo foi estatisticamente detectável.

As demais amostras apresentaram p-valores superiores a 0,05 em todos os intervalos, demonstrando ausência de variação significativa. Esses resultados sugerem que, apesar de algumas flutuações numéricas nas contagens bacterianas, a maior parte das mudanças observadas não foi estatisticamente consistente ao longo do tempo.

A partir dos resultados de CTBV, a principal conclusão é que as amostras de água destinadas à análise microbiológica devem ser acondicionadas sob refrigeração e analisadas obrigatoriamente em um prazo máximo de 24 horas. Esta recomendação baseia-se no fato de que nenhuma das amostras mantidas sob refrigeração apresentou regressão significativa até o tempo de 24 horas. Este período de estabilidade estatística é crucial para garantir a representatividade das amostras para a análise. As variações significativas no crescimento microbiano começam a ser detectadas apenas após 24 horas sob refrigeração, invalidando o resultado da análise posterior a esse prazo.

#### 4.3 ENSAIO DE RECUPERAÇÃO DE MICRO-ORGANISMOS.

O ensaio de recuperação de micro-organismos foi realizado de forma independente dos demais testes. Em uma amostra selecionada, identificada como L4, avaliou-se, em condições de temperatura ambiente e refrigerada, a persistência dos patógenos *P. aeruginosa* e *E. coli* viáveis no meio aquoso. A amostra foi analisada nos tempos 0, 24, 48 e 72 horas, além de 7 dias. A seguir, nas **Tabelas 10 e 11**, apresentam-se os resultados obtidos.

**Tabela 11** – Recuperação da *P. aeruginosa* em amostras acondicionadas em temperatura ambiente e refrigerada.

Tempo (horas)	Temperatura	Caldo TSB	Ágar Cetrimide.
0 (imediate)	Ambiente	Intensa turvação com fluorescência em lâmpada de 354 nm.	Crescimento característico.
24	Ambiente	Intensa turvação com fluorescência em lâmpada de 354 nm.	Crescimento característico.
	Refrigerada	Intensa turvação com fluorescência em lâmpada de 354 nm.	Crescimento característico.
48	Ambiente	Intensa turvação com fluorescência em lâmpada de 354 nm.	Crescimento característico.
	Refrigerada	Intensa turvação com fluorescência em lâmpada de 354 nm.	Crescimento característico.
72	Ambiente	Intensa turvação com fluorescência em lâmpada de 354 nm.	Crescimento característico.
	Refrigerada	Intensa turvação com fluorescência em lâmpada de 354 nm.	Crescimento característico.
7 dias	Ambiente	Intensa turvação com fluorescência em lâmpada de 354 nm.	Crescimento característico.
	Refrigerada	Intensa turvação com fluorescência em lâmpada de 354 nm.	Crescimento característico.

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Os resultados foram avaliados em relação às características comuns, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2024), em que indica a presença ou crescimento de *P. aeruginosa*, de acordo com a amostra no meio seletivo ou não-seletivo. O caldo TSB, atua como meio não-seletivo, ou seja, o meio favorece o crescimento do patógeno, e também de outras bactérias Gram-negativas. Já o Ágar

cetrimida atua como meio seletivo, identifica e isola esse microrganismo, portanto é aplicado especificamente para atuar em *P. aeruginosa*.

De acordo com Pinto, Kaneko e Pinto (2015), a coloração amarela turva e fluorescente formada na amostra em meio não-seletivo de caldo TSB, em contato com a lâmpada de 354 nm, indica que houve o crescimento do microrganismo. Já no que se refere à amostra em meio seletivo ágar cetrimida, a formação de coloração azul esverdeada, representa a identificação e formação de colônias de *P. aeruginosa*.

**Tabela 12** – Recuperação da *E. coli* em amostra em temperatura ambiente e refrigerada.

Tempo (horas)	Temperatura	Caldo TSB	Ágar EMB
0 (imediato)	Ambiente	Intensa turvação.	Crescimento característico.
24	Ambiente	Intensa turvação.	Crescimento característico.
	Refrigerada	Intensa turvação.	Crescimento característico.
48	Ambiente	Intensa turvação.	Crescimento característico.
	Refrigerada	Intensa turvação.	Crescimento característico.
72	Ambiente	Intensa turvação.	Crescimento característico.
	Refrigerada	Intensa turvação.	Crescimento característico.
7 dias	Ambiente	Intensa turvação.	Crescimento característico.
	Refrigerada	Intensa turvação.	Crescimento característico.

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Assim como a *P. aeruginosa*, a *E. coli* também é cultivada em meio não-seletivo. Pinto, Kaneko e Pinto (2015) confirma que a identificação de *E. coli* em meio ágar EMB forma colônias escuras com brilho metálico,

Além das características específicas de cada patógeno, a análise demonstrou que os micro-organismos presentes inicialmente permaneceram viáveis ao longo do período analisado, evidenciando capacidade de sobrevivência mesmo em condições

nutricionalmente limitadas, como a água purificada, tanto em temperatura ambiente, quanto refrigerada. Portanto, a manutenção das boas práticas de armazenamento é fundamental para evitar o crescimento microbiano.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que a estabilidade da água purificada é fortemente influenciada pelo tempo de armazenamento e pelas condições de temperatura após a coleta. Embora os parâmetros físico-químicos tenham se mantido, em grande parte, dentro das especificações, observou-se que a condutividade apresentou valores iniciais acima do limite estabelecido para todas as amostras, evidenciando a necessidade de manutenção do sistema de purificação de todos os pontos de coleta.

A análise do COT mostrou que, apesar de permanecer dentro dos limites farmacopeico, algumas amostras exibiram variações estatisticamente significativas ao longo do tempo, especialmente em armazenamento refrigerado, sugerindo que a temperatura pode influenciar o comportamento do COT de maneira diferenciada em cada amostra de água.

No aspecto microbiológico, verificou-se que o tempo prolongado de armazenamento, sobretudo em temperatura ambiente, favoreceu o crescimento de micro-organismos, ultrapassando o limite de 100 UFC/mL em algumas amostras após 24 horas. A refrigeração retardou esse crescimento, porém não impediu completamente o aumento da carga microbiana em amostras específicas. Esses resultados reforçam a recomendação da Farmacopeia Brasileira para que as análises microbiológicas sejam realizadas preferencialmente até 24 horas após a coleta, e, adicionalmente, indicam a necessidade de as amostras serem mantidas sob refrigeração durante esse período.

O ensaio de recuperação de *P. aeruginosa* e *E. coli* confirmou a capacidade de sobrevivência desses micro-organismos em água purificada durante todo o período analisado, evidenciando que a ausência inicial não garante a inviabilidade futura em caso de contaminação acidental.

Diante do conjunto de dados, conclui-se que a água purificada apresenta estabilidade limitada, sobretudo no que se refere aos parâmetros microbiológicos. Portanto, recomenda-se que as análises de controle de qualidade sejam realizados no menor tempo possível após a coleta, preferencialmente dentro do prazo de 24 horas.

## REFERÊNCIAS

ABU-SINI, M. K. *et al.* Isolation and identification of coliform bacteria and multidrug-resistant *Escherichia coli* from water intended for drug compounding in community pharmacies in Jordan. **Healthcare**, v. 11, p. 299, 2023. DOI: [10.3390/healthcare11030299](https://doi.org/10.3390/healthcare11030299). Acesso em 06 dez. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 7. ed. v. 1. Brasília: ANVISA, 2024. Disponível em: <http://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/handle/anvisa/11937>. Acesso em 05 dez. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**: Insumos farmacêuticos e especialidades. 7. ed. v. 2. Brasília: ANVISA, 2024. Disponível em: <http://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/handle/anvisa/11974>. Acesso em 05 nov. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007**. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiniais para Uso Humano em farmácias. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 9 out. 2007. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067\\_08\\_10\\_2007.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html). Acesso em 01 dez. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 888, de 4 de maio de 2021**. Altera o Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 5/GM/MS, de 28 de setembro de 2017. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 5 maio 2021. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2021/prt0888\\_07\\_05\\_2021.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2021/prt0888_07_05_2021.html). Acesso em 8 jul. 2025.

UNITED N. **Committee on Economic, Social and Cultural Rights. General Comment No. 15 (2002)**: The right to water (arts. 11 and 12 of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights). E/C.12/2002/11, 20 Jan. 2003. Geneva: United Nations Economic and Social Council, 2003. Disponível em: <https://digitallibrary.un.org/record/486454>. Acesso em 28 jul 2025.

FERREIRA, A. de O.; BRANDÃO, M. A. F.; POLONINI, H. C. **Guia prático da farmácia magistral**. v. 1. 6. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2023.

GARÓFALO, A. D. de; CAVALHO, M. H. C. de. **Operações básicas de laboratório de manipulação**. São Paulo: Érica, 2019. E-book. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/books/9788536531069>. Acesso em 15 nov. 2025.

GHOLIPOUR, S. *et al.* Occurrence of chlorine-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospital water systems: threat of waterborne infections for patients.

***Antimicrobial Resistance and Infection Control***, v. 13, p. 111, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-024-01468-4>. Acesso em 06 dez. 2025.

GONÇALVES, S. D.; GONÇALVES, J. D. **I Compêndio de Qualidade: Validação e Qualificação**: Validação de Sistema de Água. São Paulo: Conselho Regional de Química – IV Região, 2022. Disponível em: [https://www.crq4.org.br/sms/files/file/Fasciculo\\_Validacao\\_Sistema\\_Agua\\_final.pdf](https://www.crq4.org.br/sms/files/file/Fasciculo_Validacao_Sistema_Agua_final.pdf). Acesso em 15 nov. 2025.

GUNASEELAN, R.; VISWANATHAN, T. Identification and molecular characterization of microbial isolates from purified water used in the pharmaceutical industry. **Journal of Pure and Applied Microbiology**, v. 13, n. 3, p. 1815–1821, 2019. DOI: [10.22207/JPAM.13.3.58](https://doi.org/10.22207/JPAM.13.3.58). Acesso em 04 dez. 2025.

SILVA, N. da. *et al.* **Manual de métodos de análise microbiológica de alimentos e água**. 5. ed. São Paulo: Blucher, 2017. E-book. Disponível em: <https://middleware-bv.am4.com.br/SSO/unifalmg/9788521212263>. Acesso em 04 dez. 2025.

MATOS, D. T. de.; CARVALHO, F. S. de; SANTOS, F. M. dos. Electrical conductivity and total organic carbon analysis of water in Brazilian industrial pharmaceutical formulations. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 13, n. 1, p. 187–192, 2023. DOI: [10.7324/JAPS.2023.130118](https://doi.org/10.7324/JAPS.2023.130118). Acesso em 08 out. 2025.

SANTOS, A. L. dos. *et al.* **Cosméticos**: legislação, formulação e aplicação. 1. ed. São Caetano do Sul: Difusão, 2022. E-book. Disponível em <https://middleware-bv.am4.com.br/SSO/unifalmg/9786588166789>. Acesso em 08 out. 2025.

SILVEIRA, A. P. P. da. *et al.* **Dessalinização de águas**. 1. ed. São Paulo: Oficina de Textos, 2015. E-book. Disponível em: <https://middleware-bv.am4.com.br/SSO/unifalmg/9788579751936>. Acesso em 08 out. 2025.

PEREIRA, S. de O. **Processos de purificação da água para a indústria**. Especialização em Gestão de Processos Industriais Químicos. Monografia – Universidade Federal do Pampa, Bagé, 2021. Disponível em: <https://repositorio.unipampa.edu.br/server/api/core/bitstreams/93ea1175-6a96-46de-b314-3c989dee5456/content>. Acesso em 4 jul. 2025.

PÉREZ-GARCÍA, R. *et al.* Guía de gestión de calidad del líquido de diálisis (LD) (segunda edición, 2015). **Nefrología**, v. 36, n. 3, p. e1–e52, 2016. DOI: [10.1016/j.nefro.2016.01.003](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.01.003). Acesso em 04 dez. 2025.

PINTO, T. de J. A.; KANEKO T. M.; PINTO, A. F. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. 4. ed. Barueri: Manole, 2015.

PROCTOR, C. R.; EDWARDS, M. A.; PRUDEN, A. Microbial composition of purified waters and implications for regrowth control in municipal water systems. **Environmental Science: Water Research & Technology**, v. 1, p. 882–892, 2015. DOI: [10.1039/C5EW00134J](https://doi.org/10.1039/C5EW00134J). Acesso em 05 dez. 2025.

SILVA, F. R. M. da. *et al.* System of sensors and actuators for the production of water used in the manufacture of medicines. **Sensors**, v. 19, n. 20, p. 4488, 2019. DOI: 10.3390/s19204488. Acesso em 20 out. 2025.

SILVA, S. B. da. **Química analítica qualitativa: cátions**. 1. ed. Curitiba: Intersaberes, 2021. E-book. Disponível em <https://middleware-bv.am4.com.br/SSO/unifalmg/9786589818052>. Acesso em 20 out. 2025.

TSOMPOU, A.; KOCHERBITOV, V. Optimizing mild surface cleaning methods: influence of water purity and pH. **Scientific Reports**, v. 15, 2025. DOI: [10.1038/s41598-025-15143-0](https://doi.org/10.1038/s41598-025-15143-0). Acesso em 05 dez. 2025.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. **Manual de normalização e apresentação de trabalhos acadêmicos da UNIFAL-MG**. 2. ed. Alfenas, MG: UNIFAL-MG, 2024. Disponível em: <https://repositorio.unifal-mg.edu.br/server/api/core/bitstreams/d7a4b8e0-2aa8-4b59-bd06-e06dfaf70474/content>. Acesso em 08 dez. 2025.

VILELA, F. M. P.; PINTO, M. A. de O. **Controle de qualidade: Controle da qualidade da água para uso farmacêutico**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2019. E-book. p. 207- 224. Disponível em: <https://middleware-bv.am4.com.br/SSO/unifalmg/9788538810360> . Acesso em 30 nov. 2025.

VIGNESH, A. R.; OYYARAVELU, R. Statistical modeling of friction stir welding process parameters using TOPSIS and ANOVA. **Engineering Research Express**, v. 7, n. 4, p. 045519, 2025. DOI: 10.1088/2631-8695/ae09f7. Acesso em: 24 nov. 2025.