



**UFSM**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

---

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE ALUMÍNIO  
NA DIETA ALIMENTAR E MEDICAMENTOS DE  
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**

**Denise de Castro Bertagnolli**

**PPGQ**

**Santa Maria, RS, BRASIL**

**2004**

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE ALUMÍNIO  
NA DIETA ALIMENTAR E MEDICAMENTOS DE  
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**

---

**Por**

**Denise de Castro Bertagnolli**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do  
Programa de Pós-Graduação em Química,  
Área de Concentração em Química Analítica, da  
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS),  
como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Mestre em Química**

**PPGQ**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2004**

**Universidade Federal de Santa Maria**  
**Centro de Ciências Naturais e Exatas**  
**Programa de Pós-Graduação em Química**  
A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Dissertação de Mestrado

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE ALUMÍNIO NA  
DIETA ALIMENTAR E MEDICAMENTOS DE  
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**

elaborada por

**Denise de Castro Bertagnoli**

como requisito parcial para a obtenção do grau de

**Mestre em Química**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Denise Bohrer do Nascimento**  
(Orientadora)

---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Solange Garcia Pomblum**

---

**Prof. Dr. Elvino Barros**

Santa Maria, 04 de março de 2004.

DEDICO

A minha família

Ao meu pai Edilberto  
e a minha mãe Ana Maria, pelo amor  
e incentivo. Obrigada pela confiança  
depositada em mim!!

A Silvia, ao Marion e  
a Carine, obrigada pelo carinho,  
compreensão, amizade e por me  
apoiarem de todas as formas.

Ao meu namorado Júnior, pela  
amizade, carinho, amor e paciência.

## AGRADECIMENTOS

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise Bohrer do Nascimento, pelo apoio, confiança e estímulo demonstrados no decorrer deste trabalho. Agradeço também por sua amizade.

Ao Prof. Dr. Paulo Cícero do Nascimento pelo esclarecimento de dúvidas e por sua amizade.

Aos colegas e amigos: Luciana Didonet Del-Fabro, Vânia Polli, Sandra Maria Ribeiro, Marieli Marques, Adrian Gustavo Ramirez, Joselito Trevisan, Sabrina Schirmer, Jean Karlo Mendonça, Eduardo Pilau, Cristiane Jost, Maurício Hilgeman, Morgana Dessuy, Regina Binotto, Marení Pauletto, Claudia Wilke, Fernanda Depoi, Fabiana Bortoluzzi, Zilda Vendrame, Emilene Becker, Leandro Carvalho, pela amizade, conselhos, incentivo, apoio e pelos momentos alegres vividos durante o curso.

Aos amigos e familiares que não conviveram comigo durante esta etapa de minha vida, mas que sempre me apoiaram e acreditaram em mim.

Aos funcionários do Hospital Casa de Saúde pela disponibilidade e apoio, principalmente ao corpo de enfermeiras.

À Universidade Federal de Santa Maria, pela oportunidade oferecida de realizar o curso de graduação e mestrado.

*“A Deus por ter me acompanhado e me dado forças e ter me transformado na pessoa que sou hoje..”*



## Resumo

Pacientes em tratamento regular de hemodiálise estão sujeitos à intoxicação crônica por alumínio. Esta intoxicação se manifesta através de doença óssea e posteriormente cerebral por acúmulo de alumínio nestes tecidos.

A solução dialítica é considerada a fonte primária de contaminação por alumínio devido o contato íntimo entre o sangue dos pacientes e estas soluções. A água utilizada no seu preparo é monitorada periodicamente não devendo ultrapassar 10  $\mu\text{g/L}$  de alumínio.

Através da análise periódica da água para hemodiálise e do sangue dos pacientes, observou-se que mesmo realizando o tratamento de hemodiálise na mesma clínica e com água de boa qualidade ( $\text{Al} < 10 \mu\text{g/L}$ ), os pacientes apresentavam níveis de alumínio sérico muito diferenciados. Enquanto em alguns pacientes o alumínio não ultrapassava 10  $\mu\text{g/L}$ , em outros o alumínio sérico chegou a 60 – 80  $\mu\text{g/L}$ .

Este estudo teve por finalidade investigar que outras fontes, além da água utilizada no preparo das soluções dialíticas, podem contribuir para elevar o nível de alumínio sérico dos pacientes de maneira tão diferenciada.

Para esta avaliação aplicou-se um questionário aos pacientes que fornecesse informações sobre os seus hábitos alimentares e diários. Fez-se, ainda, um levantamento dos medicamentos mais utilizados. Com base nas respostas, selecionou-se os medicamentos e alimentos mais consumidos por estes pacientes. Foram analisados 17 medicamentos, orais e injetáveis, 25 alimentos incluindo alimentos sólidos e bebidas, e a água potável consumida pelos pacientes em suas residências. Os medicamentos e



alimentos sólidos foram submetidos a diversos tratamentos para escolher o mais adequado à sua solubilização.

Os medicamentos foram ainda subdivididos de acordo com a sua formulação ou seja, investigou-se a origem da contaminação por alumínio em medicamentos, analisando individualmente toda a matéria prima utilizada na preparação dos mesmos. Isto incluiu veículos, excipientes e os princípios ativos propriamente ditos.

A concentração de alumínio em todas amostras foi determinada por espectrometria de absorção atômica (AAS).

Os resultados mostraram que nos medicamentos, os princípios ativos contribuem pouco para a contaminação final por alumínio. Por outro lado, veículos e excipientes são as principais fontes de contaminação.

As amostras de água, foram subdivididas em mineral, poço e água tratada pela CORSAN. As amostras de água de poço apresentaram uma concentração de alumínio maior do que as demais.

Entre os alimentos, destacaram-se os sucos artificiais, refrigerantes e erva mate com as maiores concentrações de alumínio. Entre os alimentos *in natura*, o arroz e a alface apresentaram os níveis mais elevados de alumínio.

A correlação entre o alumínio sérico dos pacientes e os níveis deste elemento encontrado nas três fontes externas investigadas mostrou que, a água e os alimentos podem contribuir para elevar o nível de alumínio no sangue dos pacientes. Entretanto, o alumínio ingerido através dos medicamentos pode ser considerado como o maior responsável pelos níveis séricos diferenciados entre os pacientes. O tipo de medicamento e a dosagem administrada a cada paciente, considerando o teor de alumínio

que apresentam, parece determinar, na maioria dos casos, o nível de alumínio sérico encontrado.



## Abstract

Patients on hemodialysis treatment are subjected to an chronic intoxication by aluminium. This occurs by accumulation of aluminium in bones and brain tissues.

Dialysis fluid is considered the primary source for aluminium due to its close contact with patient's blood. The water used for the preparation of the fluid should be analysed periodically and not contain more than 10  $\mu\text{g}$  Al/L.

After analysing water for hemodialysis and patients' blood periodically, we observed that even having the treatment in the same clinic and with water of good quality ( $<10 \mu\text{g/L}$  Al), the patients presented very different aluminium serum levels. While for some patients the level did not reach 10  $\mu\text{g/L}$  Al for others this was higher than 60  $\mu\text{g/L}$ .

This study aimed to investigate which other aluminium sources could contribute for elevating the aluminium serum level of the patients.

For this evaluation, the patients answered to questionnaire about their food habits. The medication administrated to the patients was also evaluated. The most consumed foodstuff and medication were selected for the analysis. The patients also collected the water consumed in their residences for the analysis. A total of 17 medicines and 25 foodstuffs were analysed. As the samples had to be dissolved before aluminium quantification, they were submitted to different treatments.

Since medicines are composed by more than one component, all these components were analysed individually. This included vehicles, excipients and the active principle itself.

All samples were analysed by atomic absorption spectrometry (AAS).

The results showed that among the medicines, the active principles do not contributed for aluminium contamination as vehicles and excipients do. Among the water samples those from well were the most contaminated.

Among foodstuff, soft drinks, milk and artificial juice showed the highest aluminium levels. Natural aliments as rice and lettuce, and also "erva mate" (green tea) contain elevated aluminium level.

It was not observed a clear relationship between the level of aluminum in the patients' blood and the aluminum intake via water. However, there is a strong relationship between the aluminum ingested via food and via medication and the aluminum blood level of the patients that participated in the study.

## 1-Introdução

O alumínio é um elemento abundante na crosta terrestre. Por este motivo, o homem tem contato com este metal ou seus compostos diariamente, tanto por via oral como por inalação. Porém, apenas uma pequena fração do que é ingerido é absorvido, e a excreção renal é praticamente completa. O problema deste metal no organismo humano reside em pacientes com função renal debilitada, que não podem excretar o alumínio absorvido. Por não ser eliminado, o alumínio deposita-se no organismo, especialmente no cérebro e nos ossos causando doenças graves como a encefalopatia dialítica e a distrofia óssea ou doença do alumínio.

Em nosso laboratório são analisados a água utilizada na hemodiálise e o sangue dos pacientes em tratamento na Casa de Saúde na cidade de Santa Maria.

Observou-se que mesmo a água para hemodiálise apresentando baixa concentração de alumínio, os níveis de alumínio sérico entre os pacientes varia significativamente. Ou seja, os pacientes recebem o mesmo tratamento mas apresentam níveis diferenciados de alumínio no sangue.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de alumínio existentes nos medicamentos, na água consumida pelo paciente diariamente em sua residência e ainda nos alimentos estabelecer uma possível correlação destas fontes de alumínio com o alumínio sérico dos pacientes.

Para este trabalho foi necessária a aplicação de um questionário aos pacientes com insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise. Com estes dados, pôde-se avaliar os medicamentos e frequência de uso,

para cada paciente, e ainda informações sobre a dieta alimentar e as fontes de água utilizadas diariamente.

Numa segunda etapa, os medicamentos e alimentos consumidos com maior frequência pelos pacientes foram selecionados e analisados para determinar o seu grau de contaminação por alumínio.

### **1.1 - Alumínio no organismo**

No organismo humano os elementos-traço podem ser divididos em essenciais e não-essenciais. Elementos-traço essenciais são fundamentais para o desenvolvimento e a manutenção da vida, devido à sua participação nos processos bioquímicos. Sua deficiência ou ausência na dieta levará às chamadas patologias carenciais, por outro lado, o excesso desses elementos pode levar à intoxicação. Já os elementos não – essenciais são aqueles que não participam do metabolismo humano e pode trazer sérios danos à saúde.

O alumínio é um elemento não-essencial, porém está presente no organismo humano. A exposição à esse elemento se dá oralmente através de alimentos e medicamentos ou ainda através de soluções de nutrição parenteral.[1]

O alumínio é um elemento onipresente no ambiente, é o metal mais abundante da crosta terrestre, perfazendo cerca de 8% da sua massa. [2]

O homem tem contato com o alumínio ou seus compostos diariamente, ingerindo de 10 a 100 mg tanto por via oral como por



inalação, através de alimentos, utensílios domésticos, medicamentos, partículas de pó e através da água potável, uma vez que o sulfato de alumínio é utilizado como agente flocculante na purificação da mesma.

A exposição geral da população ao alumínio é grande, mas devido à baixa absorção intestinal os problemas são minimizados.

Uma pequena parte deste alumínio é absorvida, que passando à corrente circulatória, será posteriormente eliminada por via renal. Os efeitos tóxicos do alumínio são sérios em bebês prematuros e em indivíduos com a função renal enfraquecida ou com insuficiência renal crônica, onde o alumínio absorvido deposita-se no organismo, preferencialmente no tecido ósseo, onde faz trocas com o cálcio, causando Osteodistrofia e no tecido cerebral causando Encefalopatia [3].

Os efeitos tóxicos do alumínio em pacientes com insuficiência renal crônica são bem conhecidos [4,5] e as principais fontes de contaminação são a água utilizada na hemodiálise e medicamentos injetáveis como soluções salinas, glicose, heparina e albumina que podem estar contaminados e que são administradas durante o tratamento.

Na Osteodistrofia, a dor nos ossos e a fraqueza são os sintomas mais comuns, onde as fraturas são bastante freqüentes. O tratamento é feito com cálcio (carbonato ou acetato) e vitamina D. O objetivo do tratamento é aumentar a taxa de Ca e vitamina D no sangue e diminuir a taxa de fósforo. A vitamina D também ajuda a aumentar o nível de cálcio no sangue além de diminuir a taxa de PTH (hormônio que regula a tireóide).

Para diminuir a taxa de fósforo, podem ser usados os chamados quelantes, que são grupos que se ligam ao fósforo contido nos alimentos, evitando que ele seja absorvido. O principal quelante do fósforo é o

carbonato de cálcio ( $\text{CaCO}_3$ ), mas para baixar a dosagem de fósforo no sangue, ele deve ser tomado junto das refeições.

Existem outros quelantes para o fósforo, tais como, o acetato de cálcio e o hidróxido de alumínio, porém o uso de hidróxido de alumínio não é recomendado devido à possibilidade do agravamento da Osteodistrofia. O tratamento da doença óssea do alumínio é feito através do uso de um medicamento específico, o deferroxamina (desferal) quelante específico para o ferro, que atua também como um quelante para o alumínio.[6]

Alguns autores relacionam a intoxicação por alumínio com o desenvolvimento de doenças degenerativas como a Doença de Alzheimer e a Esclerose Lateral Amiotrófica [7,8].

## **1.2- Insuficiência renal**

A insuficiência renal está dividida em insuficiência renal aguda (IRA) e insuficiência renal crônica (IRC).

A falta abrupta e intensa de água (desidratação severa), perda repentina de sangue (hemorragias) ou do plasma (queimaduras) faz com que não haja formação de urina (anúria) ou somente de pequenas quantidades de urina por dia (oligúria) levando à IRA.

Doenças cardíacas (infarto), ingestão de substâncias ou medicamentos que baixem a pressão, ou de substâncias tóxicas que

destruam parte do rim podem também resultar em IRA. Na obstrução das vias urinárias, a urina é formada, mas é impedida de sair ocasionando também a IRA. [9]

A insuficiência renal crônica (IRC) é um quadro de deterioração progressiva e irreversível da função renal, que causa uma série variada de distúrbios no organismo humano. As manifestações clínicas da IRC independem da lesão ou doença inicial, pois refletem a incapacidade geral dos rins em excretar os resíduos nitrogenados, em regular o equilíbrio hidroeletrólítico e a insuficiência em secretar ou metabolizar hormônios.

A diminuição do número de néfrons que funcionam leva à uma sobrecarga hídrica dos néfrons remanescentes, com diurese osmótica e incapacidade de concentrar ou diluir a urina. A desidratação é comum e perigosa, a intoxicação pela água pode ocorrer se houver excessiva ingestão líquida. A incapacidade em manter o equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico do organismo causa alterações como redução na filtração e excreção de fosfatos, sulfatos e ácidos inorgânicos, os quais se acumulam e causam acidose metabólica e diminuição dos níveis de bicarbonato, associada a uma menor capacidade de produzir e excretar os íons  $H^+$  e  $NH_4^+$ .

Com a IRC os pacientes tendem a ter uma concentração alta de cloreto e baixa de cálcio. [10]

### 1.3- Água potável

O processo de potabilidade da água inclui a eliminação de material insolúvel mediante métodos apropriados de coagulação, sedimentação e filtração, a destruição de microorganismos patógenos é feita por aeração e cloração. Dependendo da qualidade da água dos mananciais ou rios utiliza-se carbono ativado, que elimina impurezas como os trihalometanos. [11]

Os principais constituintes da água potável, que apresentam toxicidade conhecida, são regulamentados pelas normas de água potável do Ministério da Saúde. Assim a água fornecida pela rede pública deverá apresentar uma concentração máxima para antimônio, arsênio, bário, cádmio, cianeto, chumbo, cobre, cromo, fluoreto, mercúrio, nitrato, nitrito e selênio mostrada na tabela 1.[12]

**Tabela 1:** Níveis máximos dos contaminantes da água potável

Elemento	Nível máximo (mg/L)
Alumínio	0,1
Antimônio	0,005
Arsênio	0,01
Bário	0,7
Cádmio	0,005
Cianeto	0,07
Chumbo	0,01
Cobre	2
Cromo	0,05
Fluoreto	1,5
Mercúrio	0,001
Nitrato	10

Nitrito	1
Selênio	0,01

---

A água potável contribui com aproximadamente 3% da ingestão total de alumínio. Durante a purificação da água ou processos de tratamento, sais de alumínio (como sulfato de alumínio) são comumente usados como coagulantes para remover a cor ou turbidez. De acordo com estimativas, há chances de aumentar em 50 % a concentração final de alumínio na água com o uso de coagulantes. [13]

### **1.3.1- Constituintes e sua importância no tratamento da água potável**

A água dos mananciais e rios para tornar-se potável requer um rígido tratamento de acordo com os procedimentos abaixo: [14]

**Floculação:** processo onde a água recebe o sulfato de alumínio, substância química capaz de aglutinar as impurezas formando blocos que serão facilmente removidos.

**Decantação:** os blocos de sujeira, formados anteriormente, se depositam no fundo do decantador.

**Filtração:** nesta etapa a água passa por várias camadas filtrantes onde ocorre a retenção dos flocos menores que não ficaram na decantação, livrando a água das impurezas.

Estas três etapas: floculação, decantação e filtração recebem o nome de clarificação, pois retiram da água todas as partículas de impurezas deixando a água límpida. Porém a água ainda não está pronta para o consumo sendo necessário etapas adicionais, como cloração e fluoretação.

**Cloração:** consiste na adição de cloro, responsável pela destruição de microorganismos presentes na água.

O cloro livre e seus derivados (dióxido, hipoclorito, cloramina) são adicionados também para oxidar íons indesejáveis como ferro e manganês.[14].

**Fluoretação:** é uma etapa adicional que tem a função de diminuir a incidência de cárie dentária.

### 1.3.2- Hemodiálise

Os rins são responsáveis pela eliminação de resíduos tóxicos produzidos pelo organismo, como a uréia e o ácido úrico. Tem como função a filtração, limpeza ou depuração. O rim exerce controle sobre os sais de nosso organismo eliminando os excessos. O rim produz e secreta hormônios: a eritropoetina, a vitamina D e a renina. A eritropoetina contribui na produção dos glóbulos vermelhos, a vitamina D controla a



absorção intestinal de cálcio e a renina controla a pressão arterial e volume de líquidos no organismo.[15]

Com uma disfunção renal total ou parcial, surge a necessidade de um tratamento intensivo com o auxílio de uma máquina que substitui a função do rim. Este tratamento é chamado de hemodiálise, utiliza uma membrana dialisadora formada por um conjunto de filtros capilares. [16]

A hemodiálise tem a capacidade de filtrar artificialmente o sangue, assim como o rim humano. A hemodiálise tem seus riscos como qualquer tipo de tratamento e pode apresentar complicações como: hipertensão arterial, anemia, descalcificação, desnutrição, mas apesar dos problemas enfrentados, é a melhor forma de permitir um vida mais saudável para os pacientes. [9]

### **1.3.3- Água de diálise e o alumínio**

Até a década de 70 acreditava-se que a água potável também servisse para a hemodiálise. Com o aumento do número de pacientes em tratamento dialítico acumularam-se evidências que permitiam correlacionar os contaminantes da água com efeitos adversos do procedimento. [17]

A partir de então, a água de diálise começou a receber atenção especial em relação aos contaminantes presentes na água.

São considerados tóxicos nas soluções de hemodiálise principalmente o alumínio, cloramina, fluoreto, nitrato, sulfato e zinco. [17]

A fonte primária de alumínio para pacientes em hemodiálise é o fluido de diálise, basicamente a água, devido ao grande volume necessário, cerca de 120 litros três vezes por semana, no tratamento regular de pacientes com insuficiência renal crônica.

De acordo com a Comissão de Toxicologia da IUPAC [18], fluidos para diálise não devem conter mais do que 15  $\mu\text{g/l}$  Al. Um limite de 10  $\mu\text{g/l}$  Al para a água utilizada no preparo dos fluidos é estabelecido pela AAMI [19] e pela legislação brasileira [20]

Quando é usada água fluorada no dialisado, o íon atravessa a membrana facilmente. A presença flúor em concentrações equivalentes a de alumínio pode formar um mineral (criolita) difícil de ser retirado do sistema de tratamento. [21,22]

Um bom tratamento da água contribui no tratamento dos pacientes dialíticos. Como o paciente entra em contato com cerca de 360 litros de água por semana nas sessões de hemodiálise, convém que a água receba certos cuidados para que contaminantes químicos, bacteriológicos e tóxicos não sejam transferidos para os pacientes.[17]

#### **1.4- Paciente em hemodiálise e alumínio sérico**

De acordo com a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) é recomendado que o alumínio sérico dos pacientes em tratamento hemodialítico regular seja determinado anualmente.

A determinação do alumínio sérico é um indicador útil do grau de intoxicação do paciente, quando determinado em intervalos regulares.

O nível de alumínio sérico dos pacientes de hemodiálise deve ficar abaixo de 60 µg/L. Para aqueles pacientes cujo nível de Al sérico exceder 60 µg/L, o tratamento com um agente quelante (desferal) para o alumínio é recomendado. [23]

### **1.5- Medicamentos e seus constituintes**

Os medicamentos podem ser divididos em medicamentos sólidos e líquidos. Os principais medicamentos sólidos são os comprimidos, drágeas e cápsulas. Os medicamentos líquidos estão divididos em xaropes, injetáveis, aerossóis, suspensões, etc.

Os constituintes dos medicamentos geralmente se dividem em: excipientes, veículos e princípios ativos.[24]

### 1.5.1- Excipientes

Os excipientes ou adjuvantes são as matérias-primas que se adicionam aos princípios ativos ou as suas associações para possibilitar a sua preparação e estabilização sem modificar as propriedades organolépticas.

Para que se consiga confeccionar medicamentos em forma de comprimidos é necessário o uso de excipientes que tem por finalidade diluir, aglutinar e facilitar a desagregação dos comprimidos.

Os excipientes existentes nas fórmulas de qualquer medicamento e dividem-se essencialmente em três grupos. O primeiro é designado como “excipientes tecnológicos”, que conferem ao fármaco características adequadas de compressibilidade e cedência.[24]

O segundo grupo são excipientes diluentes, produtos inertes, que se adicionam aos pós antes da compressão e são divididos em solúveis e insolúveis. A lactose é um excelente diluente solúvel que além de propriedades redutoras, que irão impedir a oxidação dos medicamentos, tem poder aglutinante originando comprimidos com aspecto homogêneo e liso. O amido e a celulose microcristalina são classificados como diluentes insolúveis. Apresentam ação aglutinante e desagregante ao fármaco. Em certos medicamentos utilizam-se diluentes mistos, ou seja, uma mistura de diluentes solúveis com diluentes insolúveis. Normalmente, os diluentes mistos são utilizados em medicamentos mastigáveis (lactose, amido 80% e talco 20%).

O terceiro grupo são os excipientes lubrificantes, responsáveis pelo deslizamento e antiaderência, contribuindo para a melhor conservação e aspecto mais brilhante dos comprimidos.[24]

Na sua maioria, os lubrificantes são insolúveis em água, opondo-se de certo modo à penetração de água no comprimido possibilitando uma melhor conservação. Neste grupo estão incluídos os óleos vegetais, o talco, a parafina, o ácido esteárico, os oleatos, os estearatos, etc.

Alguns lubrificantes são adicionados à seco, enquanto que outros se incorporam facilmente em solventes orgânicos. [25]

O talco é um lubrificante considerado como deslizante, sendo empregado numa proporção de 3 a 10%. O seu emprego apresenta certo perigo, podendo vir a funcionar como um corpo estranho causando alterações nas mucosas. [26]

O estearato de magnésio é um dos melhores lubrificante adicionados à seco, já que apresenta vantagens como ser preparado com facilidade, ter baixa densidade, sendo empregado em proporções de 1 a 3%. Uma grande desvantagem é que o estearato de magnésio aumenta o tempo de desagregação do comprimido.[25]

Existem excipientes cuja adição é facultativa, sendo adicionados devido à natureza específica do fármaco (como os absorventes, os molhantes ou os tampões) ou ainda para facilitar a ingestão pelo paciente (como os aromatizantes, edulcorantes e corantes).

### 1.5.2- Veículos

Os veículos dos medicamentos possibilitam a dissolução, suspensão ou emulsão dos princípios ativos, resultando em melhor absorção pelo organismo.

Os veículos mais utilizados são álcoois como o etanol, glicerol, propilenoglicol e sorbitol.

O etanol não é um veículo inócuo e destituído de efeito farmacológico. Efetivamente, trata-se de um vasodilatador e taquicardiaco que, além disso, é nocivo ao sistema nervoso. Destes fatos, resulta a utilização apenas de diluições aquosas que apresentem uma certa margem de segurança, sem efeitos tóxicos. [27]

O glicerol (glicerina) é um líquido viscoso solúvel em água. É considerado atóxico por via oral, porém seu emprego em medicamentos injetáveis tem causado controvérsias, pois produz alterações nervosas e hipotensão. Conforme pesquisas, concentrações de até 30% de glicerol são bem toleradas sendo absorvidas com rapidez.[25]

O propilenoglicol e o sorbitol, foram descritos como veículos pela primeira vez em 1895, mas foram considerados durante muitos anos como destituídos de interesse médico e farmacêutico. Atualmente, são os veículos não aquoso mais utilizados em medicações. São muito estáveis à temperatura ambiente e sofrem decomposição quando aquecidos a elevadas temperaturas. [28]



### **1.5.3- Formas farmacêuticas sólidas**

#### **Comprimidos**

Os primeiros comprimidos foram criados em 1843 na Inglaterra. Os comprimidos são preparações farmacêuticas de consistência sólida, formas variadas, são obtidos por meio de compressão.

Atualmente os comprimidos ganharam atenção especial, dada as vantagens que apresentam: precisão na dosagem, conservação geralmente ilimitada ou pelo menos muito melhor do que as apresentadas pelas soluções, rapidez na preparação, fácil deglutição, etc.

Na compressão da maioria dos comprimidos há necessidade do uso de adjuvantes (excipientes) que tem por finalidade diluir o medicamento, aglutinar as partículas, facilitar a desagregação do comprimido, etc. [24]

#### **Cápsulas**

As primeiras cápsulas foram criadas em 1833. As cápsulas foram preparadas por um processo rudimentar de imersão de moldes em soluções de gelatina glicerinada designadas mais tarde por cápsulas moles.

As cápsulas farmacêuticas são definidas como preparações farmacêuticas, com formas e dimensões variadas, contendo substâncias medicinais sólidas, pastosas mas preferencialmente líquidos.[25]

As cápsulas são classificadas como amiláceas ou gelatinosas. As cápsulas amiláceas tem pouco uso, destacando-se as cápsulas gelatinosas. As cápsulas gelatinosas são preparadas com gelatina, adicionada ou não de substâncias emolientes como a glicerina ou o sorbitol, as quais modificam a consistência das cápsulas.

As cápsulas gelatinosas são divididas em duras e moles. As cápsulas duras são constituídas apenas por gelatina, atualmente são consideradas uma das melhores formas para acondicionar substâncias medicamentosas, pois protegem-nas contra a ação da luz, do ar e da umidade. As cápsulas moles são constituídas de gelatina mais substâncias emolientes.

São atribuídas várias vantagens às cápsulas como: ser um meio de administração de substâncias de sabor desagradável, possuir paredes facilmente decompostas e liberar rapidamente os medicamentos após a ingestão. Além disto, as cápsulas são de mais fácil deglutição do que os comprimidos.[25]

## **Drágeas**

Em 1608, o farmacêutico Jean Renou recorreu ao recobrimento de pílulas para camuflar o gosto amargo ou agressor das mucosas, conferido pelas substâncias que estivessem na composição dos medicamentos.

Mas somente em 1771, surgiram medicamentos envolvidos com açúcar (sacarose ou glicose). Anos mais tarde, em 1884 surgiu o emprego

da queratina, que poderia tornar as pílulas mais resistentes à ação do suco gástrico.

Então designou-se o termo “drágea” aos comprimidos revestidos (qualquer que seja o revestimento).

As vantagens das drágeas são: poder administrar o princípio medicamentoso desprovido de qualquer aroma ou sabor desagradável; permitir que os comprimidos resistam à ação do suco gástrico; promover fácil deglutição deslizando mais facilmente para o estômago e ainda permitir eficaz proteção e conservação do princípio ativo.

A drágea é composta por uma camada elástica (gelatina, goma arábica, açúcar e água) e uma segunda camada chamada de alisante (carbonato de cálcio, talco, açúcar e água). As cores mais usadas são a amarela e vermelha por serem de fácil aplicação. [27]

#### **1.5.4- Embalagens de medicamentos sólidos**

Os medicamentos antes de serem definitivamente embalados, ficam em “armazéns” podendo ser frascos de vidro, frascos de aço inoxidável, recipientes de alumínio, de folha de flandres, de ferro, de material plástico, etc. As embalagens utilizadas devem ser controladas rigorosamente quanto à assepsia, reatividade química do material da embalagem e do teor microbiológico.

De um modo geral, é o vidro que apresenta as menores limitações, reguladas pelas propriedades químicas de cada princípio ativo.

Pode-se dizer que as embalagens destinadas às formas farmacêuticas sólidas são fundamentalmente de dois tipos: unitárias que armazenam somente um comprimido e múltiplas que armazenam vários comprimidos. As embalagens unitárias são apresentadas em cartelas de papel termocolável de diferentes materiais. As películas termocoláveis são as melhores, usando-se como matéria-prima o celofane transparente ou opaco, o alumínio revestido de verniz, o polietileno, etc. O alumínio é empregado fixando-se sobre papel, sendo a aderência conseguida à custa de parafina, cera microcristalina ou resina sintética. É um dos materiais que apresenta maior resistência à penetração da umidade.

Nas embalagens múltiplas, realiza-se o acondicionamento dos comprimidos em tubos, frascos ou caixas e principalmente em cartelas de papel termocolável. A matéria-prima também é variável, usando-se vidro, alumínio, baquelite, fibras plásticas, etc. Os frascos de vidro ou de alumínio fecham-se com tampas bem adaptadas, reforçadas com cintas de plástico como cloreto de polivinila ou polietileno. Os recipientes de plástico são de pior qualidade pois são porosos e apresentam permeabilidade. [24,25]

### **1.5.5- Medicamentos injetáveis**

Consideram-se preparações injetáveis as soluções, suspensões e emulsões estéreis de substâncias medicamentosas em veículos aquosos, oleosos ou outros apropriados.

Sendo as preparações injetáveis medicamentos que se introduzem diretamente nos tecidos, compreende-se que a sua obtenção impõe condições rigorosas de controle cuja finalidade é a verificação da sua tolerâncias aos tecidos e inoquidade total para o organismo. A principal propriedade que as preparações injetáveis devem ter é a de serem estéreis.

Como nos medicamentos sólidos, os medicamentos injetáveis também necessitam de um veículo no qual se dissolve, suspende ou emulsiona um ou mais princípios ativos. A água é o veículo mais utilizado para a obtenção de preparações injetáveis devido seu elevado poder dissolvente e a sua facilidade de obtenção.

Os álcoois são bastante utilizados no preparo de medicamentos injetáveis, utilizam-se em medicamentos que não são solúveis em água ou em óleos. Os principais álcoois utilizados são o etanol, glicerol, propilenoglicol, algumas vezes puros, mas na maioria dos casos associados à água e a outros diluentes.

Também usados nos medicamentos injetáveis são os veículos oleosos constituídos por óleo de amendoim, azeite desacidificado, óleo de gergelim, óleo de trigo, óleo de algodão, etc. Estes óleos são, de uma maneira geral, atóxicos, não irritantes e raras vezes provocam sensibilizações.[25]

### **1.5.6- Embalagens de acondicionamento para medicamentos injetáveis**

Ampolas ou seringas são geralmente empregadas para medicamentos injetáveis. São geralmente de vidro, podendo este, por vezes, ser substituídos por materiais plásticos como o polietileno ou o cloreto de polivinilo. Qualquer que seja o material utilizado, deve apresentar alta resistência ao ataque dos líquidos medicamentosos.

A composição básica do vidro pode ser expressa por três compostos inorgânicos: sílica ( $\text{SiO}_2$ ) 73%,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  14%,  $\text{CaCO}_3$  11%.

Quantidades apreciáveis de muitos óxidos inorgânicos entre eles o óxido de alumínio, podem ser incorporadas ao vidro. Estes óxidos conferem ao vidro propriedades especiais como cor, durabilidade, resistência química, entre outras.[29,30]

Os plásticos geralmente não são absolutamente inertes e podem estar sujeitos a degradação e oxidação durante a vida útil do produto. Estes problemas podem ser reduzidos ou eliminados pelo uso de aditivos para proteger o polímero básico.[31]



## 1.6- Alimentos

### 1.6.1- Alimentos “*in natura*”

Como o alumínio é um dos maiores componentes da crosta terrestre, ele está naturalmente presente nos alimentos. [32]

Os alimentos são as principais fontes do alumínio ingerido, sendo que a quantidade de alumínio presente em cada alimento depende da variedade dos vegetais e das condições do solo. Alguns alimentos são conhecidos como acumuladores de alumínio. Entre eles encontram-se as ervas e os chás, que podem conter mais do que 500 µg Al/g. [2]

Estudos recentes tem mostrado que a chuva ácida contribui para o decréscimo do pH do solo, permitindo a mobilidade do alumínio através dos lençóis d'água fazendo com que aumente a disponibilidade do alumínio para o meio ambiente. [33,34]

O nível de alumínio ingerido através dos alimentos é de cerca de 6 mg/dia sendo que os utensílios domésticos apresentam uma grande contribuição. Os alimentos “*in natura*” apresentam concentrações mais baixas do que os alimentos processados, devido a compostos de alumínio serem usados extensivamente nas indústrias alimentícias. [35,36]

### **1.6.2- Alimentos processados**

Nos alimentos processados, as principais fonte de alumínio são os aditivos, a água e os utensílios industriais. Dentre os aditivos, destacam-se os preservantes, agentes colorantes, agentes de fermentação e agentes de refinamento. De acordo com a FDA, estes conservantes contém uma quantidade segura de alumínio para pessoas com funcionamento renal normal. [37]

Os principais aditivos alimentares utilizados são: fosfato de alumínio e sódio ácido (agente fermentador), fosfato de alumínio e sódio básico (agente emulsificante), sulfato de alumínio (acidificante), pigmentos de alumínio (agentes colorantes). Os pigmentos são amplamente usados para colorir produtos secos como, gomas de mascar e balas. [38]

### **1.6.3- Utensílios domésticos**

Uma relevante contaminação dos alimentos através do uso de utensílios domésticos de alumínio foi reconhecida no início dos anos 80.

Avalia-se que a lixiviação do alumínio dos utensílios domésticos dependa de fatores como a composição química de alimentos “*in natura*” e dos ingredientes adicionados, condições de preparação (temperatura e tempo de aquecimento), o valor do pH dos alimentos e a presença de

algumas substâncias, tais como ácidos orgânicos e sais. Geralmente os utensílios domésticos (principalmente panelas) contribuem com cerca de 2 mg/dia para o alumínio ingerido pelo homem. [39]

#### **1.6.4- Embalagens dos alimentos**

Os materiais e métodos usados para o empacotamento de alimentos mudou muito nos últimos 10 a 15 anos, devido o desenvolvimento de novas tecnologias. As embalagens de alumínio são amplamente usadas em alimentos cozidos, congelados ou embalados.[39]

O alumínio tem sido extensivamente usado como material para armazenar alimentos, pois se mostra uma barreira efetiva contra gases ou contaminação externa, é insípido e resistente à corrosão. Entretanto, o conteúdo de alumínio nos alimentos provenientes das embalagens não tem sido muito pesquisado, devido as embalagens terem pouco tempo de uso. [40]

## 2- MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1- Instrumentação

- Câmara de Fluxo Laminar Trox do Brasil, Classe 100
- Sistema de purificação de água Milli-Q Millipore (resistividade 18,2 MΩ.cm)
- Forno de microondas doméstico Philco
- Balança analítica Sartorius com 4 casas de precisão
- Espectrômetro de Absorção Atômica Varian SpectrAA 200, equipado com forno de grafite GTA-100, amostrador automático e chama
- Aquecedor elétrico com agitação IKAMAG RET-GS
- pHmetro digital (digimed – DM 20)
- Ultra-som Bandelim Sonorex – Super RK 510H
- Centrífuga Jouan C412 (Saint Herblain, França)
- Homogeinizador automático Edgard Bühler (Alemanha).

## 2.2- Reagentes e soluções

Os reagentes utilizados estão listados no Apêndice 1. Todos os reagentes usados tinham grau analítico ou suprapur.

As soluções foram preparadas com água ultra pura, destilada, deionizada e posteriormente purificada em um sistema Milli-Q (resistividade 18,2 MΩ.cm). Foram utilizados recipientes plásticos previamente descontaminados, conforme descrito no item 2.3-Controle da contaminação, no preparo das soluções.

As soluções analíticas de alumínio foram preparadas a partir de uma solução estoque de 1000 mg/L (Merck, Darmstadt, Alemanha).

O HNO<sub>3</sub> foi destilado, em um destilador de ácidos, para reduzir a sua contaminação por alumínio.

Para desproteínizar as amostras de sangue foi usada uma solução de ácido tricloroacético 1% (m/v) (Merck, Alemanha).

A água régia foi preparada misturando-se de 10mL de HNO<sub>3</sub> concentrado (Merck) em 30mL de HCl concentrado (Merck).

A solução de ácido acético 5% (v/v) foi preparada diluindo-se 5 mL do ácido em 50 mL de água. O pH entre 3 e 4, sendo esta faixa verificada com o auxílio do peagâmetro.

Para a preparação da solução de NaOH 1,5% (m/v), pesou-se 1,5 g do reagente e dissolveu-se em 100 mL de água.

### **2.3- Controle da contaminação**

Apenas materiais plásticos (polietileno, polipropileno e acrílico) foram utilizados na preparação das soluções, para garantir uma superfície livre de contaminação por alumínio. Estes recipientes foram deixados por pelo menos 48 horas em uma solução 10% de HNO<sub>3</sub> em etanol (v/v) e lavados abundantemente com água purificada do Milli-Q imediatamente antes do uso.

Todo o preparo das amostras foi realizado em uma câmara de fluxo laminar classe 100, para evitar a contaminação de alumínio pelo ar.

### **2.4- Aplicação do questionário**

O questionário, mostrado no Apêndice 3, foi aplicado a 133 pacientes sob tratamento regular de hemodiálise na Casa de Saúde na cidade de Santa Maria.

A tabela 2 sumariza os resultados obtidos com a aplicação do questionário. Os demais dados observados no questionário serão apresentados no decorrer do trabalho realizado.

**Tabela 2: Dados sobre os pacientes**

<b>Dados</b>	<b>Número de pacientes</b>
Pacientes entrevistados	133
Pacientes do sexo feminino	62
Pacientes do sexo masculino	71
Diabéticos	40
<b>Medicações</b>	
AAS tamponado	14
Ácido fólico	86
Carbonato de cálcio	106
Calcitriol	30
Captopril	25
Clonidina	26
Complexo B	91
Digoxina	27
Enalapril	30
Eritropoetina Recombinante	71
Furosemida	33
Hidróxido de ferro injetável	79
Insulina regular e humana	26
Nifedipina	19
Propranolol	22
Sulfato ferroso	38
<b>Água de Abastecimento</b>	
Tratada (CORSAN)	100
Poço Artesiano	29
Água Mineral	25

## **2.5- Tratamento das amostras de sangue**

Para a coleta do sangue dos pacientes frascos plásticos de 5 ml de capacidade com tampa de rosca externa foram previamente descontaminados e adicionados de 3 gotas de solução de heparina descontaminada. De 2 a 3 ml de sangue foram coletados de cada paciente diretamente da fístula artério-venosa, evitando desta forma riscos de contaminação da amostra.

A amostra de sangue foi centrifugada durante 15 minutos, para separação do plasma. A separação do plasma foi realizada em Câmara de fluxo laminar classe 100, utilizando material previamente descontaminado.

A desproteinização das amostras de soro ou plasma foi realizada por ação de TCA 1% tendo como coadjuvante microondas de acordo com Garcia [41].

## **2.6- Amostras de Água**

As amostras de água foram coletadas pelos pacientes em suas residências.

Para evitar contaminação adicional pelo alumínio, foram fornecidas informações sobre a coleta das amostras aos pacientes, bem como frascos para a coleta.



As amostras foram coletadas em frascos de polietileno previamente descontaminados e o teor de alumínio foi determinado para todas as amostras por ETAAS. As condições das determinações estão descritas no Apêndice 2.

## 2.7- Determinação de alumínio nos medicamentos

Os medicamentos foram selecionados de acordo com a frequência de uso pelos pacientes.

Na tabela 3, estão os medicamentos usados com o seu nome científico e comercial, as suas marcas e a frequência de uso dos medicamentos entre pacientes.

Foram analisadas três amostras de um mesmo lote de cada um dos medicamentos.

**Tabela 3:** Medicamentos, marcas, frequência de uso

Produto	Nome comercial *	Marca	Pacientes que usam a medicação(%)
Ácido Acetil salicílico	Aspirina	Bayer	10,5
Ácido fólico	Folin	Hipolabor	64,7
Carbonato de Cálcio	Carbonato de Ca	Indefinida	79,7
Calcitriol	Rocaltrol	Cellfarm	22,6
Captopril	Capoten	Cibran	18,8
Clonidina	Atensina	Behringer I. B	19,5

Complexo B	Complexo B	Roche	68,4
Digoxina	Digoxina	Darrow	20,3
Dipirona sódica injetável	Termopirona, hynalgin	Ariston	11,8
Enalapril	Renitec	Sanval	22,6
Eritopoetina Recombinante	Recormon	Roche	53,4
Furosemida	Lasix	Neoquímica	24,8
Hidróxido de Fe injetável	Noripurun	BYK Química	59,4
Insulina regular	Insuman	Biobrás	19,5
Nifedipina	Adalat	Sintofarma	14,3
Propranolol	Propranolol	Neoquímica	16,5
Sulfato Ferroso	Combiron	Roche	28,6

---

\* Os nomes e marcas comerciais citados acima estão relacionados aos medicamentos usados neste trabalho.

## 2.8- Escolha do solvente para a abertura dos medicamentos

Devido a complexidade da formulação dos medicamentos, conforme Apêndice 4, houve a necessidade de se avaliar a solubilidade de cada medicamento em um solvente que possibilitasse a abertura total do produto, para posterior quantificação do alumínio por ET AAS.

Para averiguar a solubilidade de cada medicamento, foram utilizados ácido nítrico, metanol, acetonitrila e água régia. De acordo com os resultados, escolheu-se o solvente que melhor solubilizou cada medicamento.

## 2.9- Determinação de alumínio nos excipientes

Foram escolhidos os principais excipientes encontrados nos medicamentos utilizados pelos pacientes (apêndice 5).

Os excipientes que estavam presentes na maioria das formulações foram: talco, amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio e lactose.

Vários testes foram realizados para encontrar um solvente que melhor solubilizasse cada excipiente. Foram testados : acetonitrila, álcool metílico, álcool isopropílico, ácido clorídrico e ácido sulfúrico.

Para a análise do amido e lactose pesou-se separadamente 0,5 g de cada, transferiu-se para frascos de polietileno, previamente descontaminados, e adicionou-se 40 mL de água. Após, levou-se à chapa de aquecimento em banho-maria para a realização da hidrólise. Deixou-se sob aquecimento e agitação durante 30 minutos, assim, formou-se uma solução gel passível de ser analisada por ET AAS.

Para os excipientes talco e estearato de magnésio outro procedimento foi necessário. Pesou-se em torno de 0,5 g de talco e 0,5 g de estearato de magnésio, após transferiu-se para frascos de 50 mL e adicionou-se 20 mL do tensoativo Triton X 100, formando uma suspensão. Esta suspensão mostrou-se estável o suficiente para ser analisada por ET AAS. Uma solução de Triton puro foi preparada e medida como branco.

A celulose microcristalina teve um tratamento diferenciado devido a sua baixa solubilidade nos diversos solventes. Pesou-se 0,5 g de celulose microcristalina e transferiu-se para um frasco de 50 mL adicionou-se 20

mL de NaOH 1,5% (m/v), que garantiu a formação de uma suspensão para posterior quantificação por ET AAS. A solução de NaOH pura também foi analisada para a quantificação de alumínio (branco).

## **2.10- Determinação de alumínio nos veículos**

De acordo com o Apêndice 5, pode-se verificar que os principais veículos usados nos medicamentos são: glicerol, propilenoglicol e sorbitol.

Para análise, 1 mL de cada veículo foi diluído com 10mL de água em frascos de polietileno e levado ao ET AAS para a quantificação do alumínio.

## **2.11- Determinação de alumínio nas cápsulas para medicamentos.**

Foram selecionadas cápsulas para medicamentos de várias cores. As amostras foram adquiridas em farmácias de manipulação. As cores das cápsulas eram: azul claro, azul escuro, branca, cinza, incolor, verde, vermelha e vinho.

Para fazer a abertura das cápsulas pesou-se as mesmas e transferiu-se para frascos de polietileno. Após, foram adicionados 5 mL de ácido nítrico

destilado 0,1 M preparado na câmara de fluxo laminar. Levou-se para o ultra-som, durante 5 minutos, possibilitando assim uma melhor homogeneização na abertura da cápsula. A contaminação por alumínio do  $\text{HNO}_3$  foi descontado dos valores encontrados para as cápsulas.

## **2.12- Determinação de alumínio nos princípios ativos de medicamentos**

Antes da análise do medicamento propriamente dito, realizou-se a determinação de alumínio nos princípios ativos de cada medicamento selecionado no questionário (Apêndice 3). Os princípios ativos analisados foram: ácido acetilsalicílico, ácido fólico, captopril, carbonato de cálcio, vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, PP e pantotenato de cálcio, clonidina, digoxina, dipirona sódica, enalapril, furosemida, nifedipina, propranolol e sulfato ferroso.

Realizou-se testes de solubilidade para cada princípio ativo com água pura e ácido nítrico concentrado.

Pesou-se 0,5 g de cada princípio ativo em frascos de polietileno descontaminados. Para os princípios ativos solúveis em ácido nítrico concentrado, adicionou-se 5 mL do ácido, levou-se ao ultra-som durante 10 minutos. Após, diluiu-se com 30 mL de água. Para as amostras solúveis em água, adicionou-se 30 mL de água e levou-se ao ultra-som durante 5 minutos.

## **2.13- Determinação de alumínio nos medicamentos comerciais**

### **2.13.1- Comprimidos**

Os comprimidos analisados foram: ácido acetilsalicílico, ácido fólico, calcitriol, captopril, carbonato de cálcio, complexo B, clonidina, digoxina, enalapril, furosemida, nifedipina, propranolol e sulfato ferroso.

Primeiramente, realizou-se a pesagem de cada medicamento sólido, após, colocou-se cada comprimido em um frasco de polipropileno.

A maioria dos comprimidos tinha amido em sua formulação, então a solubilização foi feita por hidrólise do medicamento.

Adicionou-se a cada frasco 25 mL de água e levou-se à chapa de aquecimento em banho-maria sob agitação por cerca de 30 minutos com o frasco semi-aberto para evitar adicionais contaminações e deixou-se esfriar.

Após a hidrólise, retirou-se 5 mL da solução e adicionou-se 10 mL do solvente mais adequado, conforme descrito na tabela 11.

Como o sulfato ferroso apresentou dificuldade de solubilização, nos solventes testados utilizou-se a água régia (70 mL HCl e 30 mL de HNO<sub>3</sub>) e realizou-se a determinação por ET AAS.

### **2.13.2- Injetáveis**

Os medicamentos injetáveis analisados foram: dipirona sódica, hidróxido de ferro (Noripurum), eritropoetina recombinante (EPO) e insulina humana.

As amostras citadas acima foram diluídas 10 vezes com água antes da determinação por ET AAS.

### **2.14- Classificação dos alimentos**

Os alimentos foram divididos de acordo com as seguintes classes: grãos, carboidratos, proteínas, vegetais, frutas, bebidas e outros que não se enquadraram nos grupos acima.

#### **2.14.1- Determinação de alumínio em grãos**

Os grãos analisados foram: arroz, feijão e café (solúvel e em pó).

Pesou-se em torno de 0,5 g de cada alimento em frascos de polietileno, adicionou-se 20 mL de ácido nítrico, deixou-se durante 4 dias

em frascos fechados, abrindo-se periodicamente, para liberar o óxido nítrico que formava-se dentro dos frascos. Após a abertura total das amostras de alimentos, diluiu-se a 40 mL com água e mediu-se por ET AAS.

O café solúvel foi apenas diluído com água pura sem a adição de ácido nítrico.

#### **2.14.2- Determinação de alumínio em amostras de carboidratos**

Os carboidratos selecionados foram: o açúcar cristal e refinado, pão branco e pão francês.

Pesou-se 0,5 g de cada amostra em frascos de plástico descontaminados. Ao açúcar adicionou-se 20 mL de água pura e levou-se ao ultra-som por 5 minutos para homogeneização das amostras. Já para as amostras de pão houve a necessidade de uma abertura ácida. Pesou-se 0,5 g de cada amostra em frascos de polietileno e adicionou-se 20 mL de ácido nítrico destilado. Deixou-se por 2 dias , abrindo-se o frasco periodicamente para eliminar o óxido nítrico e depois completou-se o volume 40 mL com água pura e mediu-se o alumínio por ET AAS.



### **2.14.3- Determinação de alumínio em alimentos protéicos**

As amostras escolhidas de acordo com o questionário foram: carne de gado, carne de frango, carne de peixe, leite e ovo.

Pesou-se 0,5g de amostra (carne de gado, frango, peixe) em frascos de polietileno previamente descontaminados. Colocou-se um tecido de mucelina sobre o frasco de polietileno para evitar contaminações adicionais, levou-se à estufa por 24 horas na temperatura de 65 – 70 °C, para a completa desidratação da amostra. Retirou-se da estufa, deixou-se esfriar e após adicionou-se 3 mL de ácido nítrico deixando em repouso até que a amostra tivesse sido completamente digerida. Completou-se o volume com água até 10 mL e fez-se a determinação por ET AAS.

Da amostra de leite pipetou-se 1 mL e diluiu-se a 30 mL com água em frasco de polietileno, homogenizou-se e fez-se as determinações.

A amostra de ovo foi dividida em clara e gema, onde pipetou-se 1 mL de clara e 1 mL de gema em frascos separados. Diluiu-se a amostra a 20 mL com água pura e fez a determinação por ET AAS.

#### **2.14.4- Determinação de alumínio em amostras de vegetais e frutas.**

As amostras selecionadas segundo o questionário aplicado foram: alface, batata, cenoura, tomate e maçã.

Todas as amostras tiveram o mesmo tratamento. Pesou-se em torno de 0,5 g de cada amostra em frascos de plástico, adicionou-se 20 mL de ácido nítrico. Deixou-se por 4 dias em frascos fechados, abrindo-se periodicamente para eliminar o óxido nítrico formado. Após, diluiu-se com 20 mL de água pura e fez-se a determinação por ET AAS.

#### **2.14.5- Determinação de alumínio em bebidas**

Selecionou-se as bebidas mais utilizadas pelos pacientes, mesmo que em pequenas quantidades. As amostras selecionadas foram: refrigerantes à base de cola e guaraná, suco natural de laranja e de uva, suco artificial de laranja e de uva.

Das amostras de suco natural e refrigerantes foram pipetados 1 mL de cada amostra e diluiu-se a 10 mL com água pura.

Para as amostras sólidas de sucos artificiais, pesou-se 0,5g e diluiu-se a 50 mL com água pura e fez-se a determinação por ET AAS.

#### **2.14.6- Determinação de alumínio em outros tipos de alimentos**

Os alimentos que não se enquadraram nos grupos citados anteriormente receberam uma classificação especial. As amostras selecionadas foram: extrato de tomate, sal, vinagre, erva-mate e adoçantes (esteviosídeo, aspartame e sacarina sódica).

As amostras de extrato de tomate e vinagre foram apenas diluídas com água pura, pipetou-se 1 mL da amostra e diluiu-se à 20 mL com água pura. Pesou-se cerca de 0,5 g da amostra do sal e diluiu-se à 20 mL com água pura.

Já para a amostra de erva-mate, houve a necessidade de uma abertura ácida. Pesou-se em torno de 0,5 g da erva-mate e adicionou-se 20 mL de ácido nítrico destilado. Deixou-se em repouso por 4 dias, abrindo o frasco periodicamente para eliminar o óxido nitroso e completou-se o volume a 40 mL com água pura e realizou-se a determinação do teor de Alumínio por ET AAS.

## **2.16. Estudo da interação de amostras com panelas de uso doméstico**

### **Amostra neutra (água pura):**

Um estudo foi realizado em relação à interação do alimento com as panelas. Testes foram realizados com água do Milli-Q, colocadas em contato sob aquecimento.

As panelas usadas foram: panela de inox, de vidro, de teflon e de alumínio.

Colocou-se 50 mL de água do Milli-Q em cada panela com diâmetro de 15 cm cada e levou-se à chapa de aquecimento durante 10 minutos. Após o aquecimento completou-se o volume à 50 mL e determinou-se o teor de Alumínio em cada uma das amostras por ET AAS. O procedimento foi repetido três vezes com cada uma das panelas.

**Amostra ácida (ácido acético 5%):**

Adicionou-se 50 mL da solução de ácido acético 5% a cada panela e levou-se ao aquecimento por 15 minutos.

Após o aquecimento, completou-se o volume à 50 mL e determinou-se o teor de teor de alumínio por ET AAS. O procedimento foi repetido três vezes com cada uma das panelas.

**Amostra alcalina (hidróxido de sódio 1,5%).**

Adicionou-se 50 mL da solução de hidróxido de sódio 1,5% cada panela e levou-se ao aquecimento por cerca de 30 minutos.

Após o aquecimento, completou-se o volume à 50 mL e realizou-se a determinação do teor de alumínio por ET AAS. O procedimento foi repetido três vezes com cada uma das panelas.

### **3- RESULTADOS**

Os resultados apresentados correspondem a análise dos produtos mais consumidos pelos pacientes bem como a água coletada em suas residências.

A seleção dos alimentos analisados baseou-se nas respostas dadas pelos pacientes ao questionário aplicado. A seleção dos medicamentos baseou-se no levantamento feito junto ao corpo de enfermagem da Casa de Saúde com relação as necessidades de cada paciente. Nem todos os alimentos citados foram analisados, mas apenas aqueles que foram citados com maior frequência. Da mesma forma, os medicamentos analisados foram aqueles que pelo menos 10% dos pacientes tomam regularmente.

#### **3.1- Alumínio sérico**

A tabela 4 mostra o alumínio contido no sangue dos pacientes que participaram do trabalho e responderam ao questionário.

**Tabela 4:** Alumínio sérico dos pacientes submetidos ao tratamento regular de hemodiálise

<b>Pacientes</b>	<b>Alumínio sérico µg/L</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Alumínio sérico µg/L</b>
1	24,5	66	8,5
2	9,1	67	10,5
3	18,6	68	15,7
4	15,1	71	4,2
7	10,6	72	4,2
8	18,5	73	17,4
9	11,7	74	28,9
10	24,5	75	29,5
11	71,0	76	30,2
12	9,7	78	9,7
13	18,7	83	3,6
15	14,0	84	7,4
16	23,6	85	32,1
17	27,1	86	14,1
18	18,6	88	11,5
19	15,3	89	32,7
20	20,2	90	23,9
22	16,2	91	11,3
23	8,3	92	13,6
24	8,2	93	33,0
25	10,7	94	21,5
26	5,1	95	21,3
27	7,8	97	14,3

28	6,9	99	28,5
29	12,6	100	13,6
30	8,4	101	29,9
31	26,0	102	40,0
33	16,0	103	32,0
34	14,7	104	30,6
35	13,9	105	23,9
36	44,7	106	92,2
37	12,8	108	12,0
40	42,3	109	12,0
42	24,2	110	14,0
44	8,6	112	20,9
45	15,0	113	20,2
47	10,1	114	12,9
48	10,3	115	18,8
52	30,4	116	13,8
53	35,4	118	27,5
55	15,4	119	22,5
56	7,1	120	12,6
57	18,0	121	12,7
58	19,4	122	14,8
59	29,2	123	13,9
60	27,0	125	15,5
61	22,5	127	19,1
62	20,0	128	12,8
64	10,3	133	24,1
65	16,2		

---



### 3.2- Alumínio em amostras de água

As amostras de águas foram divididas de acordo com a sua origem: água mineral, água de poço artesiano e água da CORSAN.

As tabelas 5,6 e 7 mostram a quantidade de alumínio presente nas amostras de água. Como muitos dos pacientes não são de Santa Maria, as tabelas indicam também a localidade de cada amostra.

**Tabela 5:** Alumínio em amostras de água mineral

Amostra	Cidade de origem	Al $\mu\text{g/L}$
Amostra 1	Santa Maria	$82,1 \pm 7,6$
Amostra 2	São Sepé	$124,7 \pm 2,6$
Amostra 3	Santa Maria	$64,5 \pm 6,8$
Amostra 4	São Sepé	$118,0 \pm 7,4$
Amostra 5	Santa Maria	$93,2 \pm 1,4$
Amostra 6	Restinga Seca	$95,8 \pm 3,5$
Amostra 7	Santa Maria	$57,3 \pm 2,4$

**Tabela 6:** Alumínio em amostras de água de poço artesiano

Amostra	Cidade de origem	Al $\mu\text{g/L}$
Amostra 1	Santa Maria	$103,8 \pm 9,3$
Amostra 2	Itaara	$382,1 \pm 5,2$
Amostra 3	São Sepé	$439,5 \pm 2,6$
Amostra 4	Santa Maria	$596,9 \pm 3,7$

**Tabela 7:** Alumínio em amostras de água tratada pela CORSAN

Amostra	Cidade de origem	Al $\mu\text{g/L}$
Amostra 1	São Vicente	nd
Amostra 2	São Vicente	nd
Amostra 3	Santa Maria	23,8 $\pm$ 2,6
Amostra 4	Restinga Seca	25,5 $\pm$ 3,4
Amostra 5	Santa Maria	26,2 $\pm$ 4,5
Amostra 6	Faxinal do Soturno	28,8 $\pm$ 7,6
Amostra 7	Santa Maria	31,5 $\pm$ 3,6
Amostra 8	Paraíso do Sul	32,1 $\pm$ 6,2
Amostra 9	Arroio Grande	32,7 $\pm$ 7,5
Amostra 10	São Francisco de Assis	35,8 $\pm$ 3,6
Amostra 11	São Sepé	37,3 $\pm$ 5,8
Amostra 12	Santa Maria	37,6 $\pm$ 0,9
Amostra 13	Santa Maria	38,0 $\pm$ 2,4
Amostra 14	Santa Maria	38,3 $\pm$ 3,2
Amostra 15	Santa Maria	38,6 $\pm$ 8,6
Amostra 16	Caçapava	39,9 $\pm$ 12,1
Amostra 17	Santa Maria	44,3 $\pm$ 2,0
Amostra 18	Santa Maria	45,2 $\pm$ 6,5
Amostra 19	Santa Maria	46,4 $\pm$ 4,2
Amostra 20	Santa Maria	47,0 $\pm$ 3,1
Amostra 21	Santa Maria	47,1 $\pm$ 5,4
Amostra 22	Jaguari	48,5 $\pm$ 6,3
Amostra 23	Santa Maria	48,9 $\pm$ 7,5
Amostra 24	Caçapava	52,9 $\pm$ 1,2

Amostra 25	São Sepé	56,4 ± 2,6
Amostra 26	Santa Maria	56,7 ± 2,3
Amostra 27	Santa Maria	57,2 ± 2,0
Amostra 28	Santa Maria	58,9 ± 5,6
Amostra 29	São Sepé	59,3 ± 3,5
Amostra 30	Santa Maria	62,9 ± 2,6
Amostra 31	Caçapava	63,5 ± 5,6
Amostra 32	Santa Maria	63,7 ± 1,9
Amostra 33	São Borja	64,7 ± 7,8
Amostra 34	Santa Maria	65,0 ± 1,3
Amostra 35	Santa Maria	65,3 ± 7,4
Amostra 36	Santa Maria	65,5 ± 8,5
Amostra 37	Santa Maria	65,9 ± 3,8
Amostra 38	Santa Maria	66,1 ± 1,2
Amostra 39	Santa Maria	66,9 ± 5,2
Amostra 40	Santa Maria	67,1 ± 5,6
Amostra 41	São Vicente	67,5 ± 3,6
Amostra 42	Santa Maria	68,9 ± 1,8
Amostra 43	Santa Maria	69,3 ± 4,9
Amostra 44	Santa Maria	70,1 ± 2,2
Amostra 45	Santa Maria	70,5 ± 1,9
Amostra 46	Formigueiro	70,7 ± 7,2
Amostra 47	Santa Maria	74,2 ± 2,8
Amostra 48	Formigueiro	76,7 ± 2,3
Amostra 49	Santa Maria	76,9 ± 7,9
Amostra 50	Caçapava	78,0 ± 8,8

Amostra 51	Formigueiro	77,9 ± 7,3
Amostra 52	Santa Maria	81,7 ± 5,3
Amostra 53	Santa Maria	85,1 ± 5,9
Amostra 54	Caçapava	86,4 ± 4,6
Amostra 55	Caçapava	89,9 ± 8,3
Amostra 56	São Pedro	91,3 ± 1,5
Amostra 57	Santa Maria	91,8 ± 8,3
Amostra 58	Caçapava	92,3 ± 2,5
Amostra 59	Santa Maria	94,9 ± 7,3
Amostra 60	Paraíso do Sul	96,4 ± 9,5
Amostra 61	Paraíso do Sul	100,0 ± 1,6
Amostra 62	Caçapava	112,5 ± 5,3
Amostra 63	São Sepé	118,4 ± 4,8
Amostra 64	São Sepé	133,1 ± 1,2
Amostra 65	Santa Maria	156,1 ± 12,6
Amostra 66	Santiago	325,6 ± 9,7
Amostra 67	Caçapava	326,0 ± 10,3
Amostra 68	Santa Maria	347,0 ± 11,6
Amostra 69	Restinga Seca	368,0 ± 7,9

---

nd: não detectado

Pode-se observar nas tabelas que 85% das amostras de água são tratadas pela CORSAN, 10% são amostras de água mineral e 5% de poço artesiano. O número de amostras de água não corresponde ao número de pacientes envolvidos no estudo, porque nem todos trouxeram as amostras solicitadas. Pode-se constatar, entretanto, que a maioria utiliza água tratada

em suas residências. Nas tabelas 5, 6 e 7, nota-se que a concentração de alumínio nas águas de poço artesiano é mais alta do que as concentrações de alumínio encontradas nas águas de origem mineral, que por sua vez apresentam, em média, mais alumínio que a água tratada.

Observa-se na tabela 7 que os valores diferem muito para as amostras de água da CORSAN. Como as amostras são provenientes de cidades diferentes, um tratamento da água diferenciado pode ter ocasionado uma variação nestes valores.

### **3.3- Determinação de alumínio nos medicamentos**

Ao iniciar a análise dos medicamentos, observou-se que eles contêm outros componentes além dos princípios ativos. Estes componentes são os excipientes e veículos, e no caso de medicamentos sólidos as cápsulas que os contêm. Na maioria dos casos, estes componentes existem em quantidades até maiores do que o próprio princípio ativo e, desta forma, resolveu-se analisar separadamente todos os constituintes que compõem cada um dos medicamentos analisados.

### 3.3.1- Solubilidade dos excipientes

No apêndice 5 pode-se observar os principais excipientes encontrados nos medicamentos utilizados pelos pacientes. Estes excipientes são: amido, talco, celulose microcristalina, estearato de magnésio e lactose.

Vários solventes foram testados para a solubilização total ou parcial dos excipientes, isto devido a difícil solubilização em água. Os solventes utilizados foram a água, metanol, triton, hidróxido de sódio 1,5% e ácido nítrico concentrado.

**Tabela 8:** Solubilidade dos excipientes

Excipiente	Água	MeOH	Triton	NaOH	HNO <sub>3</sub>
Amido	S	I	I	I	I
Celulose Microcristalina	I	I	I	S	I
Estearato de Magnésio	I	I	S	I	I
Lactose	S	I	I	I	S
Talco	I	I	I	I	I

S: solúvel

I: insolúvel

Para as amostras de amido e lactose houve a necessidade da realização de uma hidrólise para possibilitar a solubilização total do excipiente. A amostra de estearato de magnésio formou uma suspensão em Triton. Esta suspensão foi agitada imediatamente antes da retirada de uma alíquota para a análise da amostra. Os outros excipientes foram solubilizados nos solventes nos quais se mostram solúveis.

O talco não se mostrou solúvel em nenhum dos solventes. Como o talco possui alumínio em sua constituição, e a quantidade é fornecida pelo fabricante, amostras de talco não foram analisadas para determinar o seu teor de alumínio.

### 3.3.2- Determinação de alumínio em excipientes

Os excipientes puros foram obtidos de farmácias de manipulação. Devido à dificuldade de encontrar diferentes marcas dos excipientes talco, celulose microcristalina e estearato de magnésio, analisou-se apenas uma marca de cada um destes excipientes.

Observando a tabela 9 percebe-se que todos os excipientes apresentam uma contaminação por alumínio, sendo o talco o único que declaradamente contém alumínio em sua formulação na forma de óxido de alumínio ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ).

**Tabela 9:** Alumínio presente nos excipientes

Excipiente	Marca	Al $\mu\text{g/g}$
Amido	A	$6,1 \pm 0,6$
Amido	B	$2,2 \pm 0,3$
Amido	C	$5,8 \pm 0,8$
Celulose microcristalina	A	$12,6 \pm 0,8$
Estearato de Magnésio	A	$39,4 \pm 0,7$
Lactose	A	$1,3 \pm 0,2$

Lactose	B	4,4 ± 0,1
Lactose	C	2,6 ± 0,2
Talco	A	8100*

\*: de acordo com a informação do fabricante, o talco contém 1,5 % de óxido de alumínio.

### 3.3.3- Determinação de alumínio em veículos de medicamentos

Da mesma forma que os excipientes, os veículos mais utilizados nos medicamentos consumidos pelos pacientes que participaram do estudo são glicerol, propilenoglicol e sorbitol. Foi analisada apenas uma amostra de cada veículo, devido a dificuldade de encontrar estes produtos de diferentes marcas. O apêndice 5 mostra os principais veículos encontrados nos medicamentos utilizados neste trabalho.

A tabela 10 mostra os resultados das determinações de Alumínio nos principais veículos dos medicamentos.

**Tabela 10:** Alumínio presente nos veículos

Veículo	Al µg/mL
Glicerol	3,0 ± 0,3
Propilenoglicol	3,4 ± 0,5
Sorbitol	2,4 ± 0,1



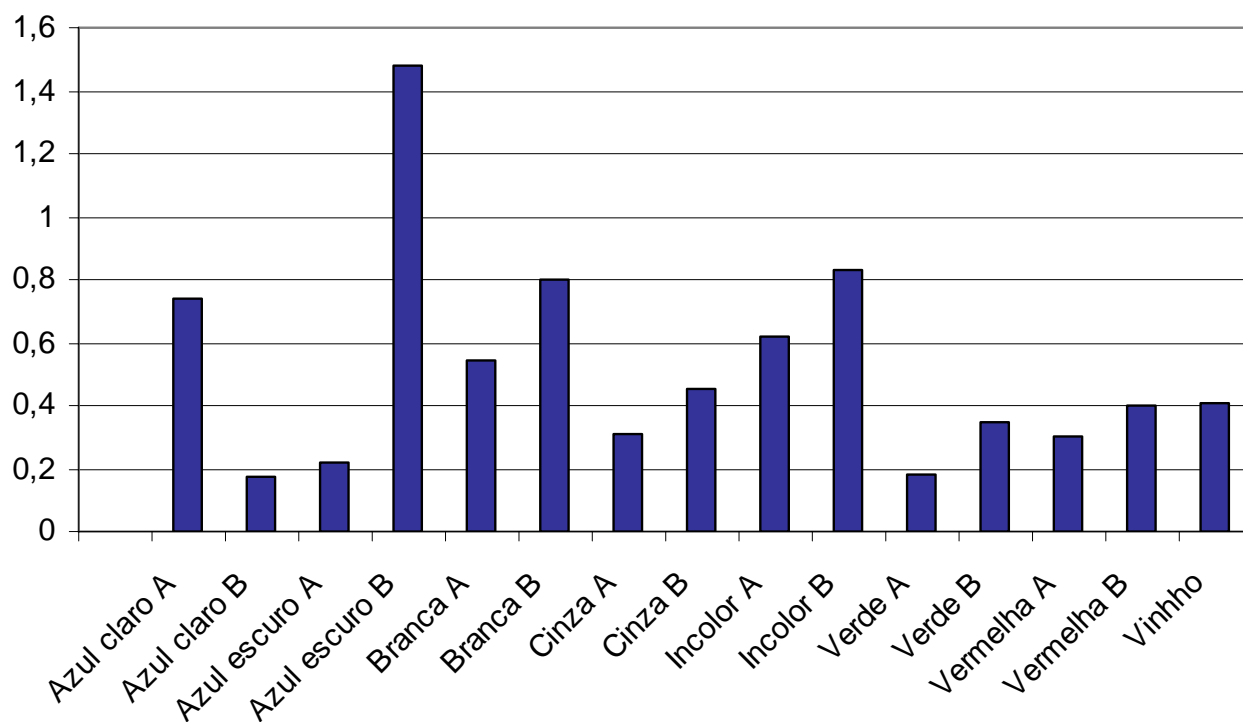
De acordo com a tabela acima, nota-se que a quantidade de alumínio nos veículos é alta podendo levar à um aumento da quantidade de alumínio na formulação final.

#### **3.3.4- Determinação de alumínio em cápsulas dos medicamentos**

As cápsulas são feitas essencialmente de gelatina e podem ser incolores ou coloridas. A variedade de cores é muito ampla e procurou-se analisar cápsulas com a maior variedade de cores possível. Apesar da constituição básica ser a mesma, muitos corantes, usados para dar cor às cápsulas podem conter alumínio em sua constituição. As cápsulas foram adquiridas em várias farmácias de manipulação e procurou-se analisar pelo menos duas cápsulas de cada cor de diferentes fabricantes ou fornecedores.

A figura 1 mostra a quantidade de alumínio nas diferentes cápsulas.

ug/L de Al



**Figura 1:** Alumínio medido nas cápsulas de diferentes cores utilizadas em medicamentos

Observa-se na figura 1 que todas as cápsulas, independente da cor, contém alumínio como contaminante, em quantidade variando de 0,13 a 1,5  $\mu\text{g}/\text{cápsula}$ . Mesmo as cápsulas incolores contém alumínio o que mostra que talvez a própria gelatina se apresente contaminada por alumínio ou talvez a contaminação ocorra durante o processamento industrial de confecção das cápsulas.

### 3.3.5- Solubilidade dos princípios ativos

Os princípios ativos também foram adquiridos em farmácias de manipulação.

Como os princípios ativos são produtos de composição menos complexa que os medicamentos foi possível dissolver estas amostras apenas em água ou ácido nítrico, diferentemente dos medicamentos comerciais que necessitaram de tratamentos diferenciados para a solubilização.

**Tabela 11:** Solubilidade dos princípios ativos

Princípio ativo	Solubilidade em H <sub>2</sub> O	Solubilidade em HNO <sub>3conc</sub>
Ácido fólico	S	S
Ácido acetilsalicílico	I	S
CaCO <sub>3</sub>	I	S
Captopril	S	S
Clonidina	I	S
Digoxina	I	S
Dipirona sódica	S	S
Enalapril	S	S
Furosemida	I	S
Nifedipina	I	S
Propranolol	S	S
Vitamina B <sub>1</sub>	S	S
Vitamina B <sub>2</sub>	S	S
Vitamina B <sub>6</sub>	S	S

Vitamina PP	S	S
Pantotenato de Ca	S	S
Sulfato ferroso	S	S

---

S: solúvel

I: insolúvel

De acordo com a tabela 11, pode-se observar que nem todos os produtos são solúveis em água, mas são solúveis em ácido nítrico concentrado. Apenas ácido fólico, dipirona sódica, propranolol, enalapril e captopril são solúveis em água. Para estes deu-se prioridade para a água, devido o ácido nítrico causar maior desgaste do forno de grafite na determinação do alumínio por ET AAS. Os demais foram dissolvidos em ácido nítrico.

Os medicamentos injetáveis não encontram-se nesta tabela devido não necessitarem de solubilização, pois já se apresentam como solução aquosa.

### 3.3.6- Solubilidade de medicamentos

Como os medicamentos contém uma mistura de vários componentes, a sua dissolução não foi tão simples quanto dos princípios ativos. A princípio tentou-se promover a dissolução do medicamento de acordo com o excipiente que ele continha. Por exemplo, com o ácido acetilsalicílico, que contém como excipiente o amido, tentou-se realizar apenas a hidrólise do amido, conforme mostrado anteriormente. Como restou uma pequena

quantidade do medicamento no estado sólido, resolveu-se testar vários solventes para tentar solubilizar totalmente o medicamento.

A tabela 12 mostra os resultados do teste de solubilidade para cada medicamento e também o excipiente que contém.

**Tabela 12:** Solubilidade de medicamentos em diversos meios

Medicamento	Excipiente	H <sub>2</sub> O	HNO <sub>3</sub>	MeOH	Acetonitrila	Água régia
AAS	Amido/talco	I	S	I	I	S
Ácido fólico	Celulose microc/ estearato de magnésio	I	S	I	I	I
Carbonato de Ca	--	I	S	I	I	S
Calcitriol	--	I	S	S	S	I
Captopril	Celulose microc/ amido/lactose	I	S	I	I	S
Clonidina	Lactose/amido	I	S	I	I	S
Complexo B	--	I	S	I	I	I
Enalapril	--	I	I	I	I	S
Furosemida	--	I	S	I	I	I
Nifedipina	--	I	S	I	I	S
Propranolol	Estearato de magnésio	I	S	I	I	S
Sulfato ferroso	--	I	I	I	I	S

S: solúvel

I: insolúvel

Certos medicamentos não apresentaram solubilidade em água sendo necessário investigar a utilização de outros solventes. Nos casos em que o medicamento se dissolveu tanto em ácido nítrico quanto em água régia,

deu-se preferência ao uso do ácido nítrico por ser mais puro, já que o ácido nítrico foi destilado e ainda devido ser menos agressivo ao forno de grafite na posterior determinação do alumínio por ET AAS

Dentre os medicamentos investigados, o sulfato ferroso e o enalapril não foram solúveis em praticamente nenhum dos solventes testados. A sua solubilização foi possível apenas com o uso da água régia.

### 3.3.7- Determinação de alumínio em princípios ativos e medicamentos comerciais

Após terem sido dissolvidos com os solventes mais adequados (de acordo com as tabelas 11 e 12), tanto os princípios ativos quanto os medicamentos comerciais foram analisados para determinar a sua contaminação por alumínio.

A tabela 13 mostra a quantidade de alumínio encontrada nos princípios ativos e nos medicamentos comerciais.

**Tabela 13:** Alumínio em princípios ativos e em medicamentos comerciais.

Produto	Princípio Ativo	Medicamentos
	$\mu\text{g/g}$ de Al	$\mu\text{g/g}$ . ou $\mu\text{g/mL}^{\Phi}$ de Al
Ácido acetilsalicílico	0,4	51,8
Ácido fólico	0,1	0,5
Calcitriol*	–	85,6

Captopril	0,5	0,8
Carbonato de Cálcio	9,5	387
Complexo B*	–	33,6
Vitamina B <sub>1</sub> **	2,4	–
Vitamina B <sub>2</sub> **	6,4	–
Vitamina B <sub>6</sub> **	1,4	–
Vitamina PP**	0,2	–
Pantotenato de Ca**	1,6	–
Clonidina	0,9	14,5
Digoxina	1,1	0,3
Dipirona sódica	0,1	11,2 <sup>Φ</sup>
Enalapril	0,2	1,8
Eritropoetina recombinante*	–	18,7 <sup>Φ</sup>
Furosemida	0,1	0,3
Hidróxido de ferro injetável*	–	32,6 <sup>Φ</sup>
Insulina*	–	1,5 <sup>Φ</sup>
Nifedipina	0,2	1,3
Propranolol	0,9	1,2
Sulfato ferroso	43,5	277

\*: foi analisado apenas o medicamento comercial

\*\* : constituintes do medicamento complexo B

Observa-se na tabela 13 que os princípios ativos não apresentam uma grande contaminação por alumínio e que a contaminação no produto comercial é sempre maior do que no respectivo medicamento.

A quantidade diferenciada de alumínio no carbonato de cálcio, provavelmente deve-se a sua semelhança química ao alumínio.

O sulfato ferroso também apresentou uma concentração elevada de alumínio no medicamento ( $277\mu\text{g/g}$ ), isto provavelmente deve-se a semelhança entre alumínio e ferro, e a possibilidade do ferro ser substituído pelo alumínio.

### **3.4- Determinação de alumínio em alimentos**

Conforme já mencionado, a seleção dos alimentos baseou-se nas respostas dadas pelos pacientes ao questionário aplicado. Os alimentos foram subdivididos em grãos, carboidratos, alimentos protéicos, vegetais e frutas. Duas classificações extras foram adotadas: bebidas e outros que incluiu alguns aditivos químicos, como o sal, vinagre e a erva mate. Na região sul do Brasil, gaúchos utilizam a erva mate na forma de chimarrão, uma infusão quente da erva tomada como um chá.

#### **3.4.1- Alumínio em amostras de grãos**

Os grãos selecionados foram aqueles mais consumidos pelos pacientes conforme respostas dadas ao questionário aplicado. Os grãos selecionados foram: arroz, feijão, café (solúvel e em pó).



O resultado da determinação de alumínio nos grãos encontra-se na tabela 14.

**Tabela 14:** Determinação de alumínio em grãos

Amostra	Al $\mu\text{g/g}$
Arroz	84,8 $\pm$ 2,8
Café em pó	38,5 $\pm$ 0,4
Café solúvel	12,0 $\pm$ 0,3
Feijão	4,1 $\pm$ 0,1

### 3.4.2- Alumínio em amostras de carboidratos e adoçantes

A tabela 15 mostra a concentração de alumínio encontrada nas amostras selecionadas de carboidratos e adoçantes. Optou-se por mostrar os resultados dos adoçantes juntamente com o açúcar por serem utilizados com a mesma finalidade.

**Tabela 15:** Determinação de alumínio em carboidratos

Amostra	Al $\mu\text{g/g}$
Açúcar refinado	3,6 $\pm$ 0,1
Pão francês	10,9 $\pm$ 0,2
Pão branco	22,7 $\pm$ 0,5
Adoçante steviosídeo	6,3 $\pm$ 16,1
Adoçante de Sacarina sódica*	11,6 $\pm$ 0,2
Adoçante de aspartame*	7,4 $\pm$ 2,4

\*: valores expressos em  $\mu\text{g/mL}$

### 3.4.3- Alumínio em alimentos protéicos

Os alimentos protéicos foram selecionados de acordo com os dados fornecidos pelos pacientes.

Os alimentos protéicos selecionados foram: carnes de gado, frango e peixe, leite, e ovo que foi dividido em clara e gema para melhor determinar a concentração de alumínio por ET AAS.

**Tabela 16:** Determinação de alumínio em alimentos protéicos

Amostra	Al $\mu\text{g/g}$
Carne de gado	15,6 $\pm$ 3,8
Carne de frango	4,8 $\pm$ 0,5
Leite*	1,7 $\pm$ 1,1
Clara*	1,8 $\pm$ 0,8
Gema*	0,9 $\pm$ 1,5
Peixe	9,8 $\pm$ 11,5

\*: valores expressos em  $\mu\text{g/mL}$

### 3.4.4- Alumínio em amostras vegetais e frutas.

As amostras foram : alface, batata, cenoura, maçã e tomate.

**Tabela 17:** Determinação de alumínio em vegetais e frutas

Amostra	Al $\mu\text{g/g}$
Alface	48,3 $\pm$ 6,1
Batata	16,9 $\pm$ 8,6
Cenoura	24,4 $\pm$ 11,7
Maçã	37,4 $\pm$ 5,2
Tomate	24,5 $\pm$ 4,7

### 3.4.5- Determinação de alumínio em amostras de bebidas

As bebidas escolhidas foram: sucos naturais de uva e laranja, sucos artificiais de laranja e uva, refrigerantes de cola e guaraná.

A concentração de alumínio encontrada nas amostras de bebidas encontra-se na tabela 18.

**Tabela 18:** Determinação de alumínio em bebidas

Amostra	Embalagem	Al $\mu\text{g/L}$
Suco natural de laranja	--	70,5 $\pm$ 4,8
Suco natural de uva	--	35,8 $\pm$ 3,2
Suco artificial de laranja (após reconstituição)	Envelope de papel alumínio	148,9 $\pm$ 4,5
Suco artificial de uva (após reconstituição)	Envelope de papel alumínio	75,6 $\pm$ 8,3
Refrigerante de guaraná	PET	59,5 $\pm$ 2,7
Refrigerante de cola	PET	257,2 $\pm$ 8,4

### 3.4.6- Alumínio em outros tipos de alimentos

Certas amostras não se enquadraram nos grupos acima, fazendo-se necessário a subdivisão em mais este grupo de alimentos.

**Tabela 19:** Determinação de alumínio em diversas amostras

Amostra	Embalagem	Al $\mu\text{g/g}$ ou $\mu\text{g/L}^*$
Erva mate	Embalagem de plástico	$989 \pm 21$
Extrato de tomate	Lata	$206 \pm 3$
Sal	Saco de plástico	$3,5 \pm 0,1$
Vinagre*	Garrafa de plástico	$1,2 \pm 0,1$

### 3.5- Interações de panelas com amostra ácida, neutra e básica

Como a maioria dos alimentos necessitam ser processados antes de serem ingeridos, resolveu-se investigar a interação de utensílios domésticos (panelas). Com base no questionário aplicado, pôde-se selecionar as principais panelas utilizadas pelos pacientes, como: panela de vidro, teflon, inóx e alumínio.

**Tabela 20:** Interação das panelas com amostra ácida neutra e básica

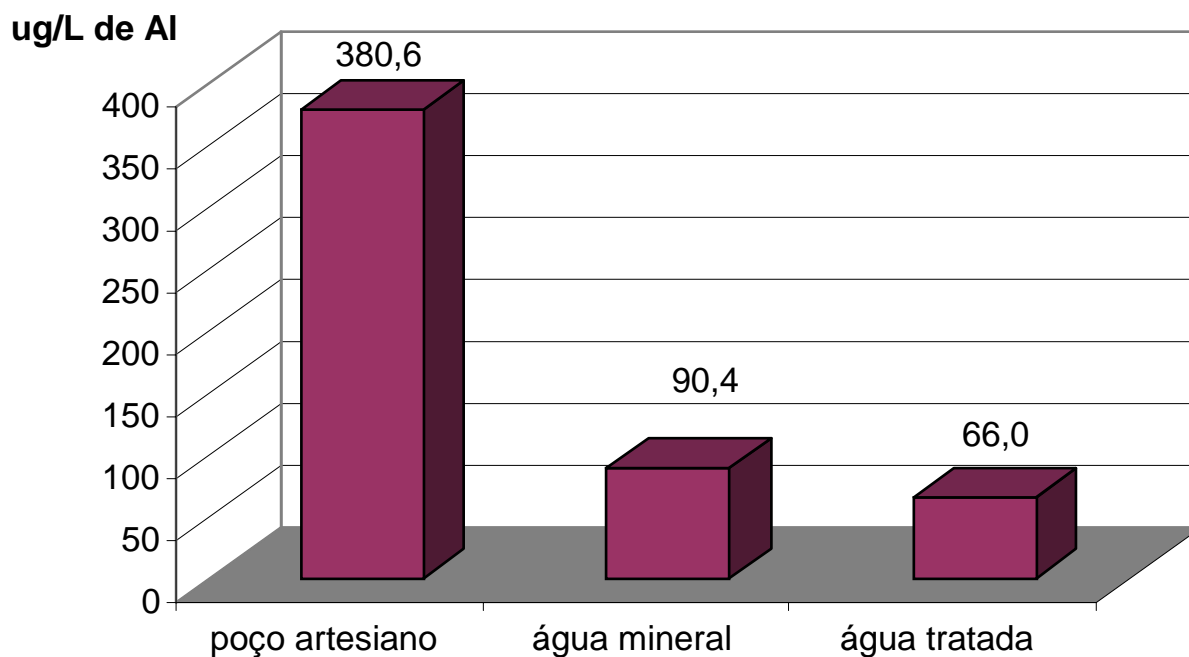
Panela	Meio ácido	Meio neutro	Meio básico
Inox	$62,6 \pm 6,5$	$34,6 \pm 4,5$	$90,1 \pm 8,5$
Vidro	$48,9 \pm 3,3$	$21,4 \pm 4,0$	$512,6 \pm 2,6$
Teflon	$17,8 \pm 4,8$	$43,3 \pm 4,7$	$12,9 \pm 0,8$
Alumínio	$845,5 \pm 11,7$	$94,7 \pm 0,3$	$1164,5 \pm 6,1$

A panela de teflon é a que menos interage com as amostras ácida, neutra e básica. Já a panela de alumínio apresenta uma grande interação com todas as amostras.

## 4.0- Discussão dos resultados

### 4.1- Amostras de água

A figura abaixo mostra a média da quantidade de alumínio nas amostras de água das diferentes origens.



**Figura 2:** Concentração de alumínio em águas de diferentes origens

As amostras de poço artesiano foram as que apresentaram a maior concentração de alumínio, provavelmente devido a presença de aluminossilicatos nos solos. [2]

Estudos recentes tem mostrado que a chuva ácida contribui para o decréscimo do pH do solo, o que pode levar à dissolução de certos minerais como os aluminossilicatos. Com isto, aumenta a mobilidade do alumínio

através dos lençóis d'água fazendo com que sua a concentração em águas subterrâneas tenha um acréscimo significativo. [42]

As amostras de água da CORSAN apresentam uma grande variação na concentração de alumínio, isto deve-se, provavelmente ao uso de quantidades diferentes de floculante (sulfato de alumínio) adicionadas no tratamento da água já que as amostras são de diversas origens. Há ainda a possibilidade de contaminação entre a estação e o consumidor, através das tubulações, caixas d'água e reservatórios.

Srinivasan e colaboradores [43], encontraram em amostras de água de torneira coletadas na Província de Granada níveis de alumínio que variaram de 4,2 a 134,1  $\mu\text{g/L}$ , e em amostras de água mineral 15,9 a 133,1  $\mu\text{g/L}$ .

Durante tratamentos convencionais da água de mananciais, o alumínio sofre várias transformações, as quais são influenciadas por fatores tais como pH, temperatura da água e a presença de ligantes orgânicos e inorgânicos na água. [43]

As amostras de água naturais apresentaram uma concentração de alumínio superior às amostras da CORSAN. O uso de floculante no tratamento faz com que o alumínio precipite, resultando numa concentração menor em relação as águas naturais (sem o uso de floculantes). De acordo com o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), o limite para alumínio na água potável é de 0,1 mg/L. Pode-se observar que a maioria das águas analisadas, que foram tratadas pela CORSAN, apresentaram teor de alumínio inferior ao limite máximo permitido. [44]

## 4.2- Amostras de medicamentos

Substâncias químicas não são isentas de impurezas e os próprios fabricantes fornecem boletins garantindo a qualidade do produto apresentando quantidades máximas de outras espécies que podem existir como impurezas. Geralmente, a qualidade de um produto está relacionada ao seu custo, e portanto, a redução de impurezas implica uma elevação do preço.

Substâncias químicas são, geralmente, comercializadas em grau técnico, puro e para análise, crescendo nesta ordem a qualidade do produto. Alguns fabricantes fornecem substâncias com pureza ainda mais elevada do que o grau p.a., como os produtos Suprapur da Merck e da Sigma, mas, nem mesmo essas, estão isentas de impurezas.

As substâncias químicas de uso farmacêutico ou alimentar são comercializadas especialmente para isto, tendo como referência o grau farmacopeico (USP, DAB) ou puríssimo. Estas substâncias possuem, talvez, um maior controle com relação à contaminação microbiológica, porque, do ponto de vista químico, podem conter mais impurezas do que os produtos p. a. [48]

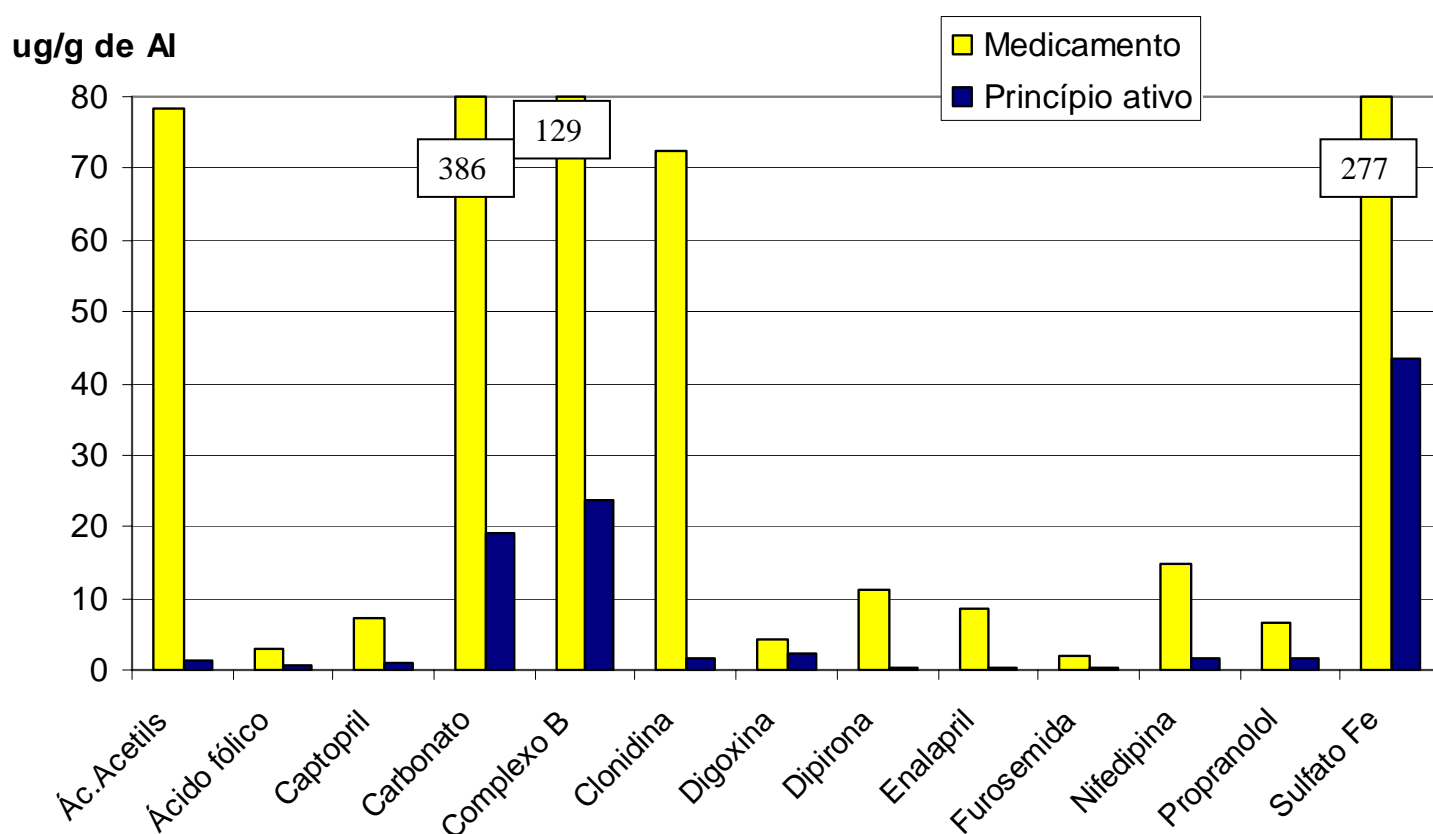
Os medicamentos foram divididos em seus constituintes principais para possibilitar a investigação sobre a origem do alumínio encontrado na medicação utilizada pelos pacientes com insuficiência renal.

Os resultados mostraram que o princípio ativo, ou seja a fração medicamentosa, não representa a parcela mais significativa da concentração de alumínio no medicamento inteiro. Os excipientes, veículos



e cápsulas contribuem com a maior parte da contaminação por alumínio do medicamento. Esta sobrecarga poderia ser minimizada se o paciente recebesse apenas o princípio ativo.

Observa-se na figura 3, o alumínio medido no princípio ativo e no respectivo medicamento comercial. Pode-se constatar que para todos os casos, a maior parcela de alumínio não vem do princípio ativo mas dos outros constituintes. O carbonato de cálcio e o sulfato ferroso apresentam, dentre todos os medicamentos estudados, as maiores quantidades de alumínio.



**Figura 3:** Alumínio encontrado nos princípios ativos e nos respectivos medicamentos comerciais

### 4.3- Amostras de alimentos

Os alimentos são as principais fontes do alumínio ingerido diariamente, sendo que alguns alimentos apresentam naturalmente o alumínio em sua constituição. A quantidade depende da variedade dos vegetais e condições do solo. Devido a chuva ácida, alguns solos estão mais acidificados facilitando a solubilização do alumínio proveniente do aluminossilicatos que fazem parte da constituição dos solos. [42]

Através do questionário definiu-se, os principais alimentos consumidos pelos pacientes. Na tabela 21 encontram-se os alimentos investigados, a porcentagem dos pacientes que consomem cada um deles, o teor médio de Alumínio encontrado e a ingestão média considerada para cada alimento.

**Tabela 21:** Amostras de alimentos

Alimentos investigados	% dos pacientes que consomem o alimento diariamente	Al ( $\mu\text{g/g}$ ) ( $\mu\text{g/L}$ )	Ingestão média de alimento considerado	Al ( $\mu\text{g}$ ) presente na porção ingerida
Arroz	92	85	10g	850
Café em pó	46	38	-	-
Café solúvel	-	12	-	-
Feijão	80	4	15g	60
Açúcar	54	4	5g	20
Pão francês	75	11	50g	550
Pão de forma	-	23	-	-
Adoçante esteviosídeo	-	6	-	-
Adoçante sacarina	-	12	-	-
Adoçante aspartame	-	7	-	-

Gado	85	16	100g	1600
Frango	-	5	-	-
Peixe	-	10	-	-
Leite	78	1700	500 ml	850
Clara	63 ( ovo )	1800	13 ml	23
Gema	-	900	-	-
Alface	69	48	5g	240
Cenoura	40	24	100g	2400
Maçã	67	37	200g	7400
Tomate	34	24	70g	1680
Refrigerante de guaraná	52	257	250ml	64
Refrigerante de cola	39	60	250ml	15
Erva mate	41	989	50g por chimarrão*	2474
Suco natural laranja	41	70	250ml	17
Suco natural uva	39	36	250ml	9
Suco artificial laranja	40	149	250ml	37
Suco artificial uva	-	76	-	-
Extrato de tomate	-	206	-	-
Sal	-	3	-	-
Vinagre	-	1	-	-

\* Considerada uma extração de 5% do alumínio presente

- não incluído

Os alimentos aqui investigados não apresentaram níveis muito elevados de alumínio. Entre os grãos destacou-se o arroz com 84,8  $\mu\text{g/g}$  sendo o feijão o que apresentou a mais baixa concentração de alumínio 4,1

$\mu\text{g/g}$ . Estes resultados estão de acordo com Wang e colaboradores [45] que encontram em amostras de arroz em torno de  $155 \mu\text{g}$  de  $\text{Al/g}$ .

Entre as frutas e verduras a concentração de alumínio variou de 16,9 a  $48,3 \mu\text{g/g}$ , destacando-se a alface como a que apresentou a maior contaminação.

Nas amostras de pão analisadas, encontrou-se uma quantidade de alumínio de  $10,9 \mu\text{g/g}$  e  $22,7 \mu\text{g/g}$  para pão francês e pão branco respectivamente. Estes valores são esperados pois, de acordo com a literatura [44], o alumínio encontrado está entre  $3,6$  e  $19 \mu\text{g/g}$  para pão branco e de  $4,4$  a  $22 \mu\text{g/g}$  para pão de forma. Este conteúdo pode ser resultado do uso de aditivos alimentares como o fosfato de alumínio e sódio ácido, que contém em sua composição alumínio ou ainda devido ao processamento no qual utensílios de alumínio podem ser usados.[35]

O alumínio é usado na etapa de refinamento do açúcar, mas apesar disto, a concentração de alumínio no açúcar refinado ( $3,6\mu\text{g/g}$ ), é menor que a encontrada nos adoçantes ( $6,3 \mu\text{g/g}$ ,  $11,6$  e  $7,4 \mu\text{g/L}$  para steviosídeo, sacarina sódica e aspartame, respectivamente). Isto, possivelmente, deve-se à presença do ácido cítrico nos adoçantes. Devido à sua grande afinidade pelo metal, o ácido cítrico pode ser uma fonte extra de alumínio. Segundo Binotto, a contaminação por alumínio do ácido cítrico p. a. (Merck) é de aproximadamente  $10 \mu\text{g/g}$ , o que pode ser considerado um valor elevado. [46]

As amostras de sucos naturais de laranja e uva apresentaram uma concentração mais baixas de alumínio ( $70,5$  e  $55,8 \mu\text{g/L}$  respectivamente), do que os sucos artificiais de laranja e uva ( $148,9$  e  $125,6 \mu\text{g/L}$ ). Esta diferença significativa deve-se ao fato do uso de aditivos químicos como

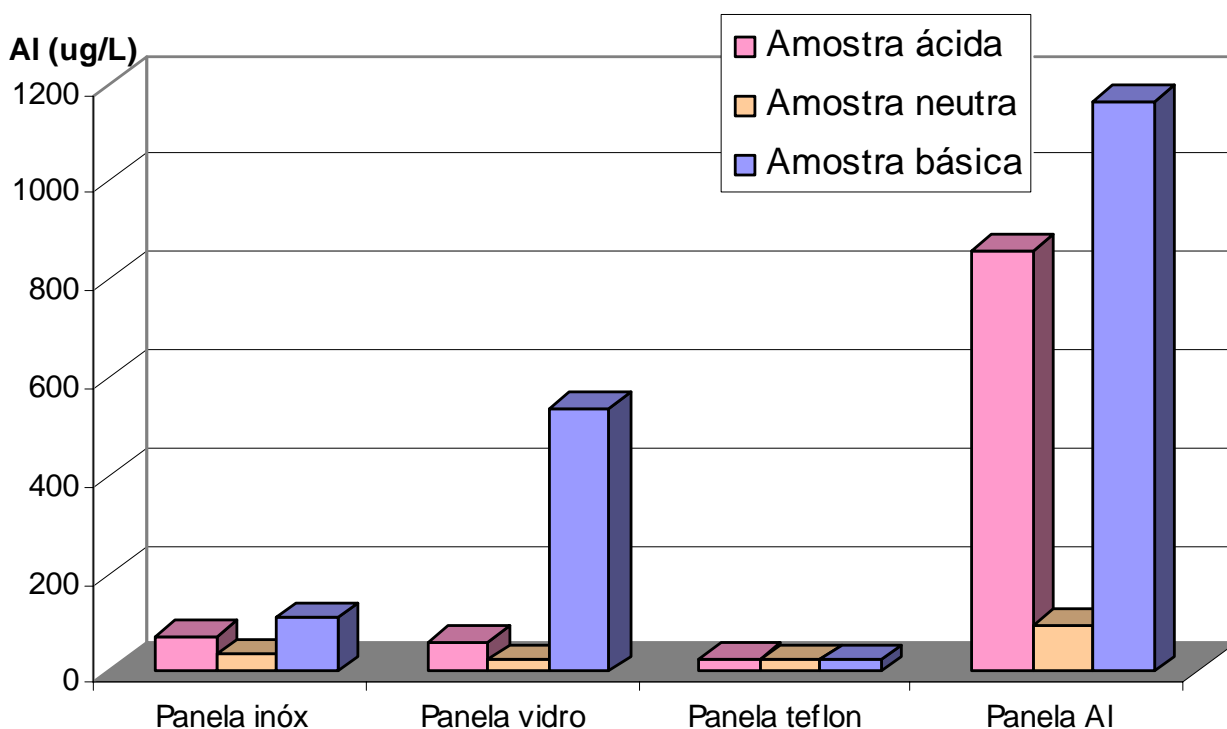
ácido cítrico, citrato de sódio, fosfato tricálcico e ácido ascórbico e ainda devido ao uso de corantes artificiais e ainda possivelmente das embalagens que podem ser constituídas por alumínio.

As amostras de refrigerante apresentaram uma concentração de alumínio alta, isto deve-se ao uso de muitos aditivos químicos como corantes, edulcorantes, açúcares e a própria água que dilui os xaropes concentrados.

Os aditivos químicos, edulcorantes, açúcar e a própria água, que dilui o xarope, podem ser fontes de contaminação nestes produtos, já que são definidos padrões microbiológicos e metais pesados, para o controle de qualidade dos produtos, mas não há nenhuma referência em relação ao alumínio.

#### **4.4- Interação de panelas de uso diário com amostra ácida, neutra e básica.**

De acordo com a figura 4, que representa a quantidade de alumínio extraído das panelas, pode-se observar que as panelas de alumínio apresentam uma maior interação tanto com a água pura quanto com as amostras ácidas e básicas.



**Figura 4:** Alumínio extraído de panelas para cozimento de alimentos por contato com água pura, solução ácida e solução alcalina por um período de 10 minutos

As panelas de inox e teflon pouco interagiram com as amostras. Isto deve-se ao fato de não terem alumínio em sua composição e pela própria natureza mais resistente (inerte) do aço inoxidável e do teflon.

Já as panelas de vidro e alumínio apresentaram uma maior interação com as amostras. A panela de vidro interagiu mais com a amostra alcalina, provavelmente devido a capacidade de soluções alcalinas atacarem a estrutura do vidro.

As soluções de hidróxido de sódio foram as que extraíram maior quantidade de alumínio, isto é esperado, pois é conhecido que pHs

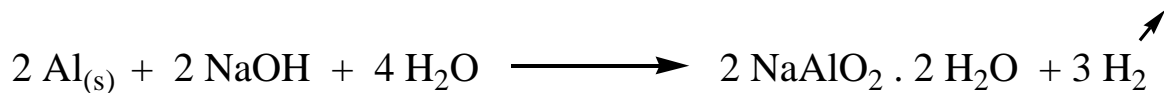
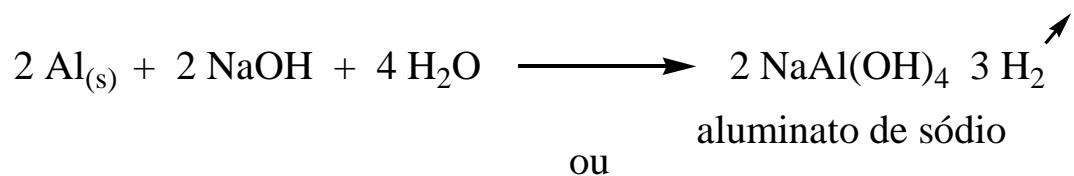
alcalinos favorecem a dissolução da superfície do vidro, enquanto em pHs ácidos é favorecida a troca de íons metálicos do meio para o vidro. Teoricamente o processo de troca ocorre somente com íons monovalentes, pois os íons di e trivalentes estão mais fortemente ligados na estrutura do silicato.

O alumínio se liga na estrutura do silicato de diferentes maneiras, dependendo da quantidade adicionada e dos outros componentes do vidro. Ele pode estar tanto formando tetraedros  $[AlO_4]$ , com número de coordenação 4, semelhante ao Si, ou octaedros  $[AlO_6]$  com número de coordenação 6. Ou seja, o  $Al_2O_3$  adicionado à massa do vidro pode agir tanto como formador de rede, estando neste caso os íons  $Al^{3+}$  fortemente ligados à rede de  $SiO_4$  (formador de rede), como modificador de rede, onde atua no equilíbrio das cargas. Neste caso, o alumínio atua como um contra íon para a neutralização das cargas negativas dos oxigênios terminais, podendo ser trocado por íons em solução que entrem em contato com a superfície do vidro. [29,30]

A panela de alumínio apresentou uma interação elevada com todas as amostras. As reações de dissolução do alumínio tanto em solução ácida quanto em alcalina podem ser representadas pelas equações:



Reação em meio ácido



Reação em meio básico

[47]

As painéis deveriam ser inertes a presença da água e do ar, devido a presença de uma fina película de óxido de alumínio ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) formada na superfície do metal. Porém o que se observa é que esta película não é resistente o suficiente ao aquecimento na presença de soluções ácidas ou alcalinas.

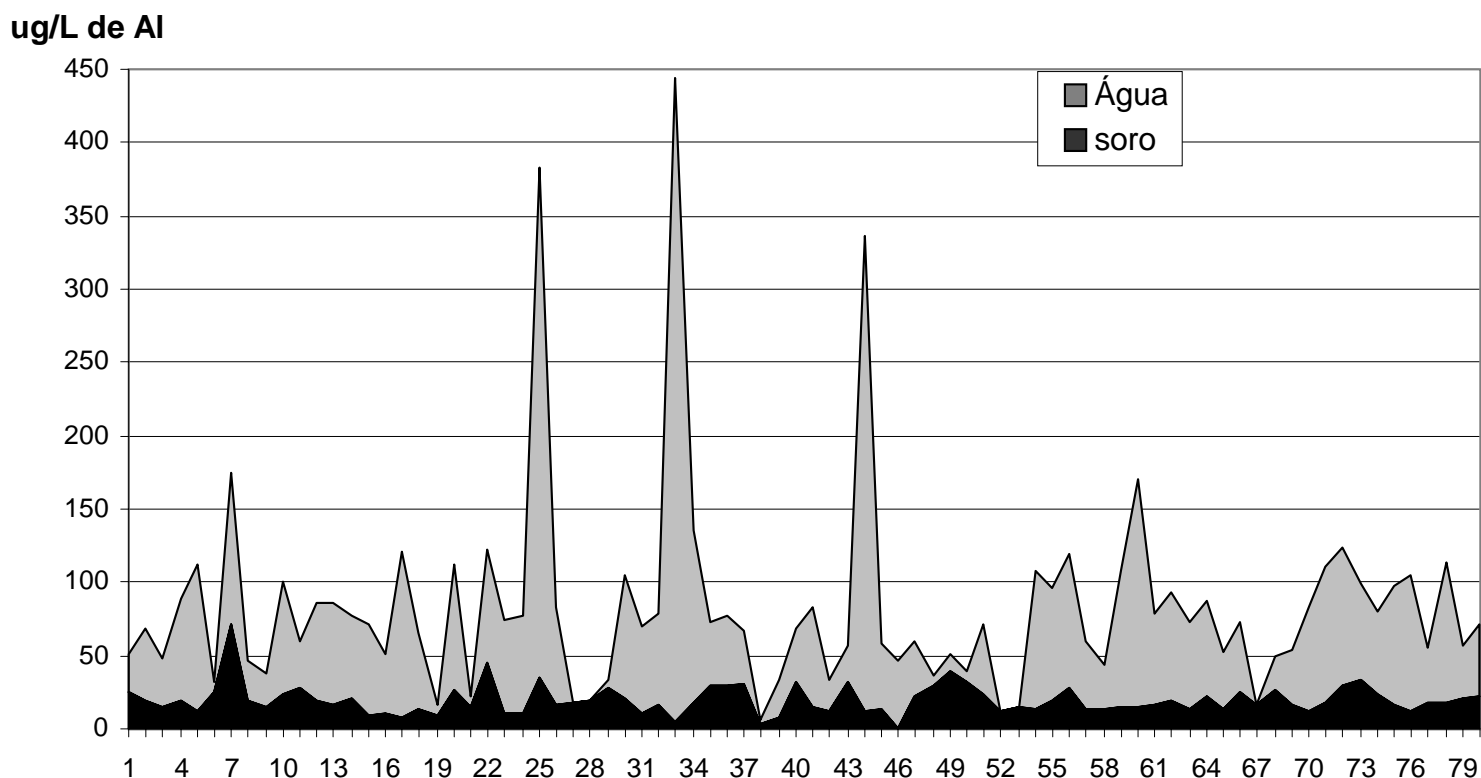
A amostra básica tem maior capacidade em dissolver o alumínio, devido a facilidade de formar o íon aluminato.



#### 4.5- Correlação entre o alumínio sérico dos pacientes e as fontes externas investigadas

##### 4.5.1- Alumínio sérico e alumínio na água residencial dos pacientes

A Figura 5 mostra o teor de alumínio encontrado na água e o alumínio sérico dos pacientes



**Figura 5:** Relação entre alumínio sérico e alumínio encontrado na água mais consumida por cada paciente. Os teores de alumínio na água mineral, de poço artesiano e tratada, considerando o consumo de cada paciente.

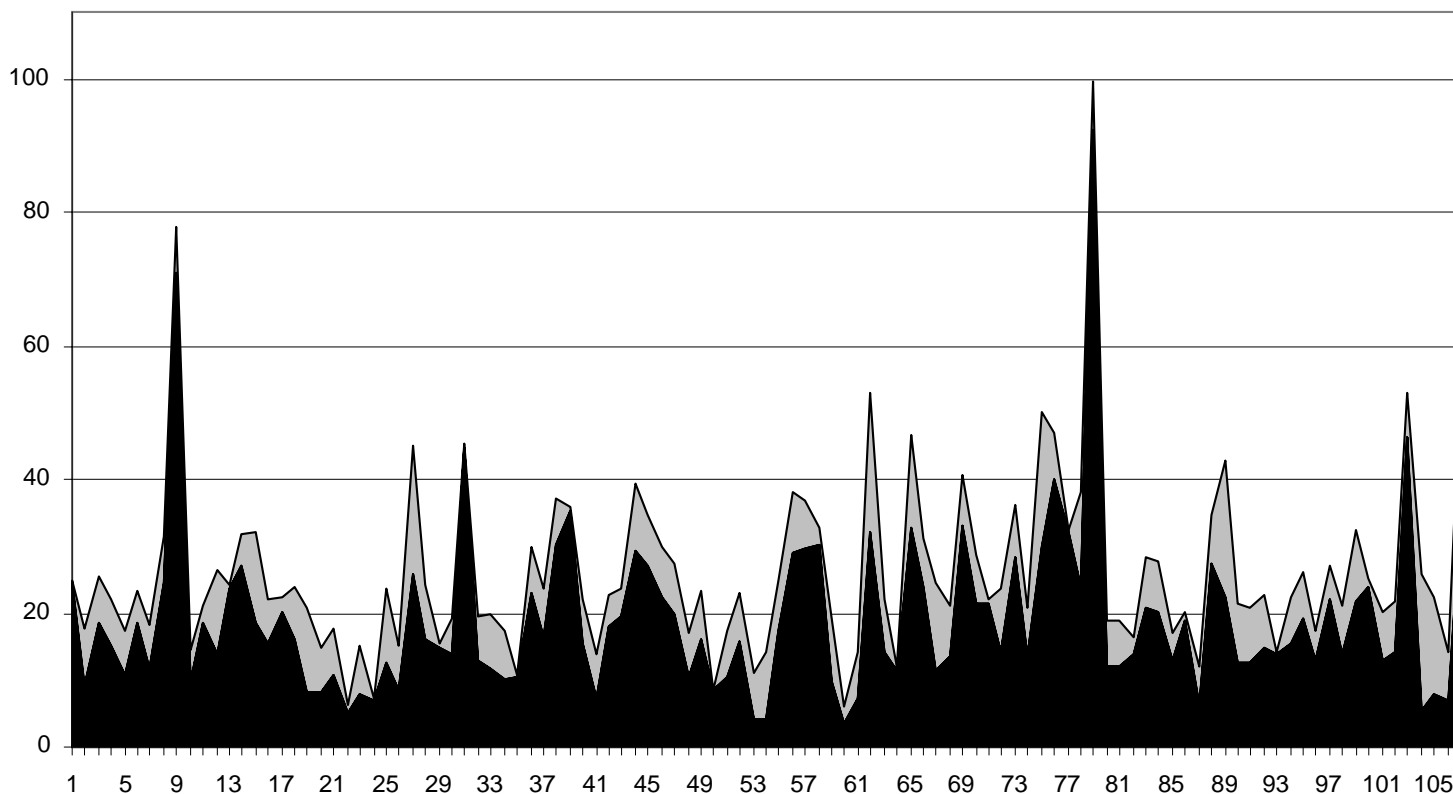
#### **4.5.2- Alumínio sérico e alumínio encontrado nos medicamentos**

Como dito anteriormente, foi realizado um levantamento sobre os medicamentos administrados aos pacientes no Hospital Casa de Saúde. Dentre os dados obtidos estavam a frequência de uso bem como a dose administrada.

Devido a concentração de alumínio nos resultados estar em  $\mu\text{g/comprimido}$ , sabendo-se a dose administrada a cada paciente, foi possível realizar o cálculo do alumínio ingerido semanalmente por cada paciente. Após realizou-se o somatório de todos os medicamentos administrados aos pacientes e fez-se a relação com o alumínio sérico de cada um.

Com base nestes dados, construiu-se a figura 6, relacionando o alumínio total ingerido, pelos pacientes através dos medicamentos.

Al sérico (ug/L)



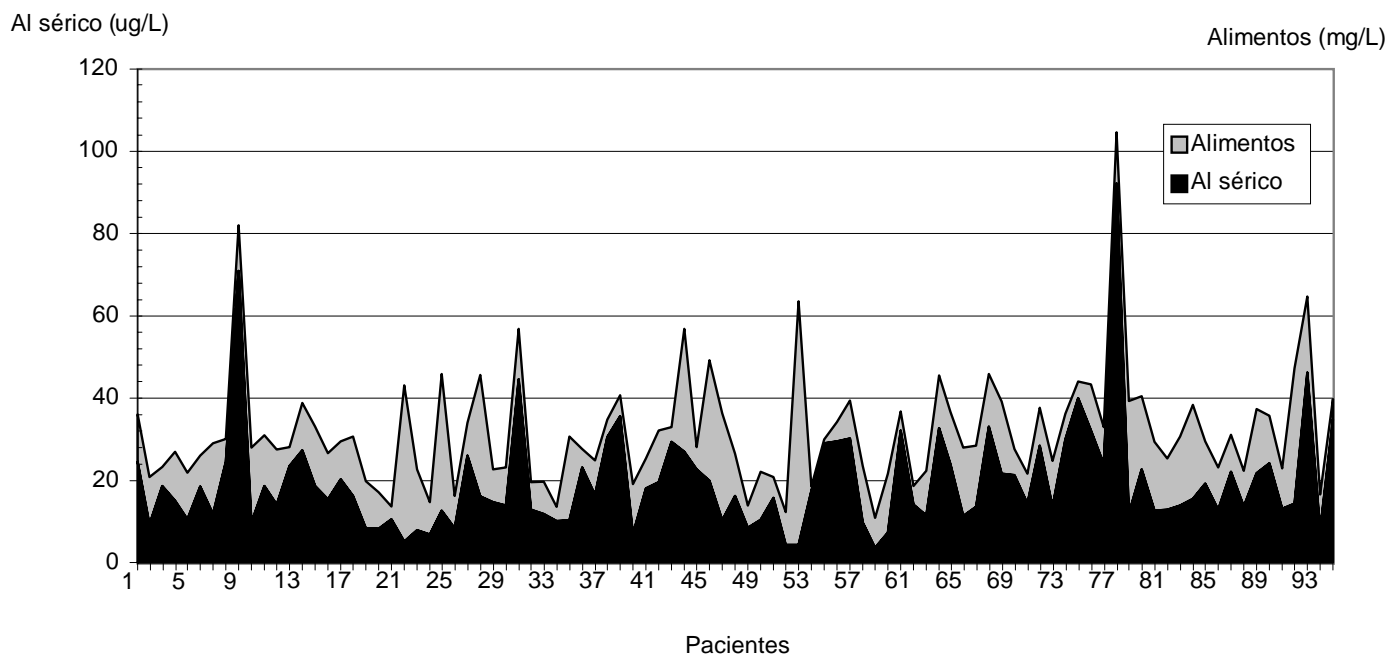
**Figura 6:** Relação entre alumínio sérico e alumínio encontrado nos medicamentos mais consumidas por cada paciente. Está representado o somatório do teor de alumínio nos medicamentos considerando o uso de cada paciente.

Como o alumínio ingerido com a medicação é muito maior do que os valores do alumínio sérico, adaptou-se a escala para uma melhor visualização da figura.

#### **4.5.3- Alumínio sérico e o alumínio nos alimentos**

Como os alimentos apresentaram altas concentrações de alumínio fez-se uma correlação do teor de alumínio encontrado nos alimentos e o alumínio sérico dos pacientes.

A figura 7 mostra o teor de alumínio encontrado nos alimentos mais consumidos pelos pacientes obtido através do somatório dos mesmos e o teor do alumínio encontrado no soro dos pacientes. O somatório obtido do alumínio ingerido através dos alimentos consumidos pelos pacientes não pode ser considerado como um dado absoluto, visto que cada paciente pode consumir mais determinado alimento em um dia e menos em outro, assim como a ingestão de líquidos que pode ser reduzida até mesmo por restrição médica, mas foi a maneira que julgamos mais adequada para expressar o consumo.



**Figura 7:** Relação entre alumínio sérico e alumínio encontrado nos alimentos mais consumidas pelos pacientes. Em amarelo está representado o somatório do teor de alumínio nos alimentos, considerando o consumo de cada paciente.

## 5- Conclusões

Ao investigar as fontes externas, que podem atuar como contaminantes para os pacientes sob tratamento regular de hemodiálise observou-se que os medicamentos foram as fontes que apresentaram o maior teor de alumínio. Os veículos e excipientes são os grandes responsáveis por esta contaminação, já que os princípios ativos pouco contribuem para a quantidade total de alumínio.

Dentre os medicamentos, o carbonato de cálcio e o sulfato de ferro apresentaram as maiores contaminações por de alumínio, devido o cálcio e o ferro apresentarem uma química de coordenação similar à do alumínio.

As panelas de alumínio são também grandes fontes de alumínio para os pacientes, sendo que, ao realizar-se o cozimento de alimentos, ocorre o lixiviamento do alumínio da panela para o alimento.

Dentre os alimentos, a erva mate e bebidas, como sucos artificiais e refrigerantes, apresentam-se como as maiores fontes de alumínio ingeridas. Pode-se observar claramente que alimentos “folhosos”, como alface, arroz e erva mate, apresentaram uma contaminação maior por alumínio. Isto deve-se à possibilidade de o alumínio absorvido do solo se depositar nas folhas devido à fragilidade das raízes.

Das amostras de água, as de poço artesiano apresentaram os maiores teores de alumínio, isto possivelmente seja devido a presença de aluminossilicatos nos solos que com a acidez do solo permite a mobilidade do alumínio com maior facilidade. Apesar do uso do coagulante sulfato de

alumínio para tratar a água, as amostras de água tratada foram as que apresentaram as menores concentrações de alumínio, isto deve-se ao fato do coagulante promover a precipitação do alumínio existente na água, possibilitando uma concentração menor de alumínio do que as águas naturais.

A comparação entre o alumínio sérico dos pacientes e os níveis de alumínio na água de suas residências, dos alimentos consumidos e das medicações administradas mostrou que a água doméstica não é uma fonte relevante de alumínio. Os alimentos podem contribuir de alguma maneira para elevar o teor de alumínio sérico dos pacientes, principalmente em função do consumo de chimarrão e refrigerantes. Entretanto, é possível concluir dos resultados encontrados, que os medicamentos tem uma grande influência no nível de alumínio no sangue dos pacientes. Em função da natureza da medicação e das dosagens necessárias, os pacientes ficam mais ou menos expostos a uma elevada “dosagem de alumínio”. Como os princípios ativos são muito menos contaminados do que os medicamentos comerciais, este problema poderia ser minimizado com a manipulação de formulações livres dos constituintes que mais contribuem para elevar o conteúdo de alumínio de cada uma delas como um todo.

## 6 APÊNDICES

### Apêndice 1

#### Reagentes Utilizados

Reagente	Grau de pureza	Fabricante
Acetonitrila	p.a.	Vetec
Ácido Clorídrico	p.a.	Merck
Ácido Nítrico bi destilado	p.a.	Merck
Alumínio	p. a.	Merck
Etanol	p.a.	Merck
Hidróxido de sódio	p.a.	Merck
Metanol	p.a.	Vetec
Triton X 100	p.a.	Merck



## Apêndice 2

Condições utilizadas na Espectrometria de Absorção Atômica – Forno de Grafite

Elemento – Al

Comprimento de onda – 309,3 nm

Fenda – 0,5 nm

Corrente da lâmpada – 10.0 nm

Gás inerte – Argônio

Correção de fundo – Lâmpada de D<sub>2</sub>

Programa de temperatura

T (°C)	Tempo (s)	Fluxo de gás (L/min)	Comentários
85	5,0	3	Secagem
95	35,0	3	Secagem
120	10,0	3	Secagem
1100	20,0	3	Pirólise
1100	10,0	3	Pirólise
1100	2,0	0	Pirólise
2500	0,7	0	Atomização
2700	3,0	0	Atomização
2700	3,0	3	Limpeza

### Apêndice 3

#### Questionário aplicado aos pacientes com Insuficiência renal crônica

#### PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM PROGRAMA DE HEMODIÁLISE

Identificação do paciente: N<sup>o</sup>:  
 Data da coleta dos dados:  
 Sexo: Masculino ( ) Feminino ( ) Peso: Idade:  
 Origem (Cidade onde reside):  
 Diabético (a):

#### 1. Água de abastecimento:

Fonte	Usos	Quantidade ingerida
Corsan		
Poço artesiano		
Água mineral		
Outras		

#### 2. Medicamentos usados:

Fármaco	Dose	Frequência	Tempo	Marca
Ferro Via oral				
Ferro intravenoso				
Anti-hipertensivo				
Ác. Fólico				
Complexo B				
CaCO <sub>3</sub>				
Eritropoetina				
Insulina				

#### 3. Dosagens Séricas: µg/L

Al sérico:	
Ferro sérico:	
PTH sérico:	

#### 4. Tipos de panelas usadas:

Alumínio	
Inóx	
Ferro	
Vidro	
Teflon	

#### b) Proteínas:

	Frequência	Quantidade
Carnes (galinha, peixe, gado)		
Embutidos (salame, presunto)		
Ovos		
Leite e derivados do leite		

#### c) Carboidratos: Açúcares

	Frequência	Quantidades
Pão, biscoitos, bolachas		
Massas		
Açúcares (adoçante, comum)		
Doces em geral (chocolate, balas)		
Arroz, batata		
Fibras (aveia, centeio)		

#### d) Lipídeos: Gorduras

	Frequência	Quantidades
Óleos (soja, arroz, girassol, oliva, banha)		
Manteiga, margarina		
Oleaginosas (amendoim, castanha, nozes)		

**f) Leguminosas e verduras:**

	Frequência	Quantidades
Feijão (lentilha)		
Cenoura		
Beterraba		
Tomate		
Cebola		
Repolho		
Alface		
Mandioca		
Chuchu		
Folhas em geral		

**g) Frutas:**

	Frequência	Quantidades
Maça		
Banana		
Abacaxi		
Manga		
Laranja		
Uva		
Pêssego		
Pêra		
Outras		

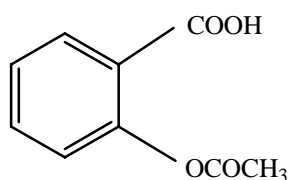
**g) Bebidas em geral**

	Frequência	Quantidades
sucos (artificiais, naturais)		
Refrigerante		
Cerveja, vinho		
Erva mate		
Chás em geral		

## Apêndice 4

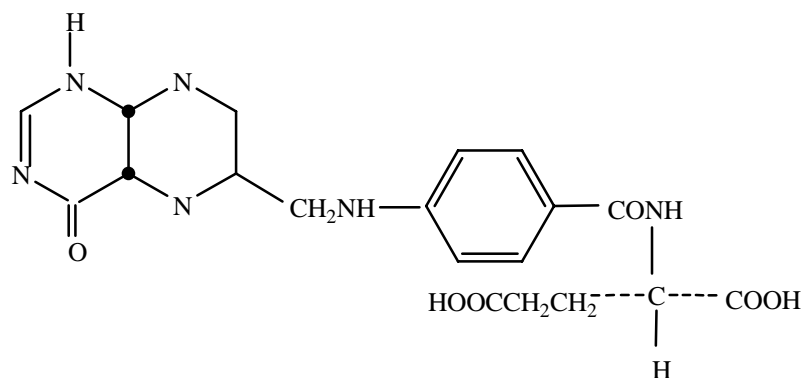
### Estrutura química e peso molecular dos medicamentos

#### ÁCIDO ACETILSALICÍLICO



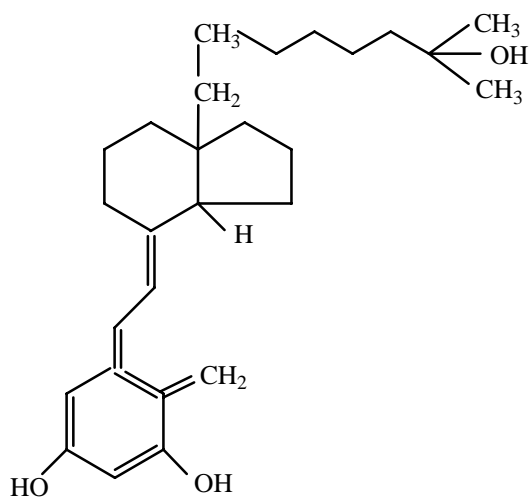
$C_9H_8O_4$  (PM: 180,16g)

#### ÁCIDO FÓLICO



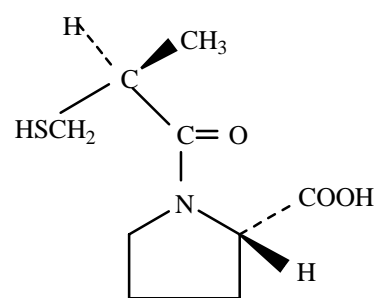
$C_{19}H_{49}N_7O_6$  (PM: 441,40g)

#### CALCITRIOL



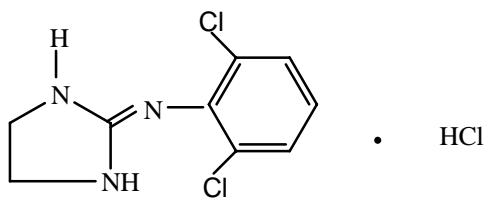
$C_{27}H_{44}O_3$  (PM: 416,65g)

#### CAPTOPRIL



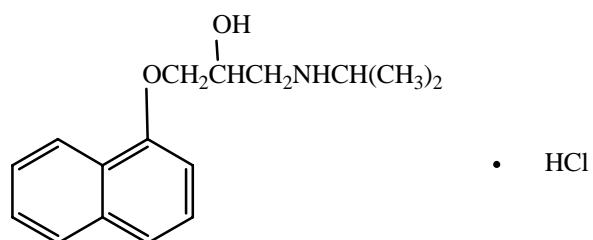
$C_9H_{15}NO_3S$  (PM: 217,28g)

## CLORIDRATO DE CLONIDINA



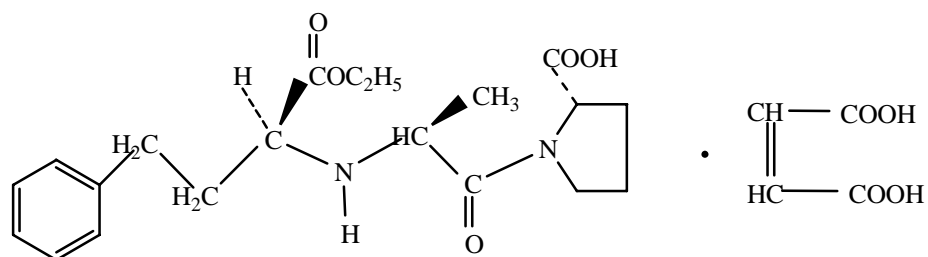
$C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$  (PM: 266,56g)

## CLORIDRATO DE PROPRANOLOL



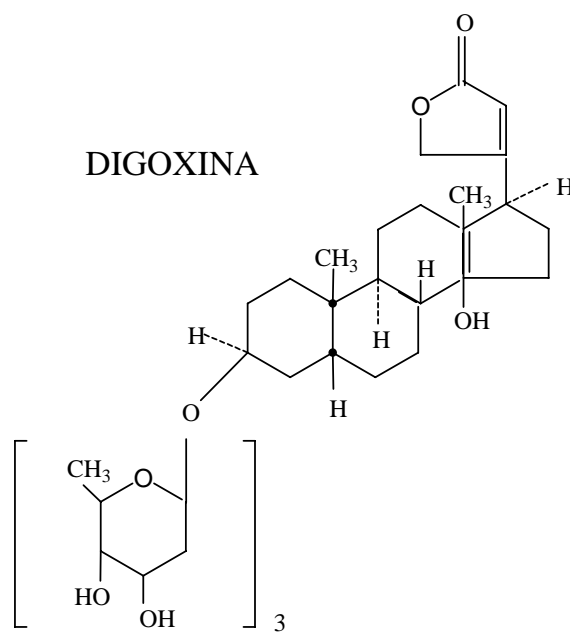
$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$  (PM: 295,81g)

## CLORIDRATO DE ENALAPRIL

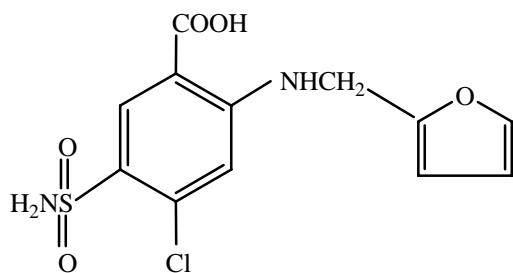


$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$  (PM: 492,52g)

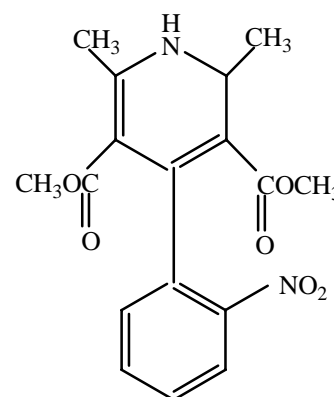
## DIGOXINA



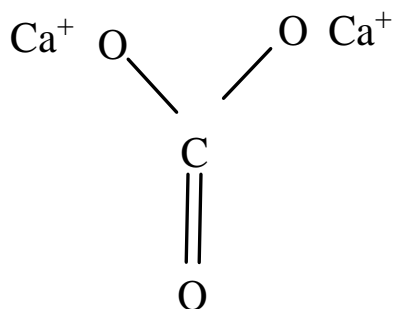
$C_{41}H_{64}O_{14}$  (PM: 780,95g)

**FUROSEMIDA**

$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  (PM: 330,74g)

**NIFEDIPINA**

$C_{17}H_{18}N_2O_6$  (PM: 346,34g)

**Carbonato de cálcio****INSULINA**

$C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$  (P.M.: 3482,78)

Hormônio do pâncreas

**ERITROPOETINA RECOMBINANTE**

$C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$  (P.M.: 34.400)

Glicoproteína composta por 165 aminoácidos

### Apêndice 5 – Características e composição dos medicamentos

<p><b>CAPTOPRIL</b></p> <p><b>Nome genérico:</b> Captopril</p> <p><b>Nome comercial:</b> Capoten</p> <p><b>Uso:</b> tratamento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, nefropatia diabética.</p> <p><b>Excipientes e veículos:</b> celulose microcristalina, amido de milho, lactose e ácido esteárico</p> <p><b>Forma farmacêutica:</b> comprimidos</p>	<p><b>CLONIDINA</b></p> <p><b>Nome genérico:</b> Cloridrato de clonidina</p> <p><b>Nome comercial:</b> Atensina</p> <p><b>Uso:</b> Tratamento da hipertensão arterial.</p> <p><b>Excipientes e veículos:</b> lactose, fosfato de cálcio dibásico, amido de milho, ácido silícico, ácido esteárico, álcool etílico, polivinilpirrolidona.</p> <p><b>Forma farmacêutica:</b> comprimidos</p>
<p><b>DIPIRONA SÓDICA</b></p> <p><b>Nome genérico:</b> Brometo de n-butilescopolamina</p> <p><b>Nome comercial:</b> Dipirona sódica</p> <p><b>Uso:</b> analgésico, tratamento de cólicas gastrintestinais e biliares</p> <p><b>Excipientes e veículos:</b> água para injeção, sorbitol e polietilenoglicol.</p> <p><b>Forma farmacêutica:</b> injetável</p>	<p><b>ERITROPOETINA RECOMBINANTE</b></p> <p><b>Nome genérico:</b> Eritropoetina recombinante</p> <p><b>Nome comercial:</b> HEPREX</p> <p><b>Uso:</b> tratamento da anemia devida à insuficiência renal crônica .</p> <p><b>Excipientes e veículos:</b> água para injeção</p> <p><b>Forma farmacêutica:</b> injetável</p>



<p><b>FUROSEMIDA</b></p> <p><b>Nome genérico:</b> Furosemida</p> <p><b>Nome comercial:</b> Lasix</p> <p><b>Função:</b> tratamento de edemas de diversas origens e da hipertensão arterial.</p> <p><b>Excipientes e veículos:</b> não foram informados</p> <p><b>Forma farmacêutica:</b> comprimido</p>	<p><b>NIFEDIPINA</b></p> <p><b>Nome genérico:</b></p> <p><b>Nome comercial:</b></p> <p><b>Uso:</b> Anti-hipertensivo e cardiovascular</p> <p><b>Excipientes e veículos:</b> não foram informados</p> <p><b>Forma farmacêutica:</b> cápsulas</p>
--	---

<p><b>HIDRÓXIDO DE FERRO III</b></p> <p><b>Nome genérico:</b> Hidróxido de ferro III polimaltosado</p> <p><b>Nome comercial:</b> Noripurum</p> <p><b>Uso:</b> antianêmico indicado para o tratamento de anemia causada por deficiência de ferro</p> <p><b>Excipientes e veículos:</b> não foram informados</p> <p><b>Forma farmacêutica:</b> injetável</p>	<p><b>PROPRANOLOL</b></p> <p><b>Nome genérico:</b> cloridrato de propranolol</p> <p><b>Nome comercial:</b> Propranolol</p> <p><b>Uso:</b> controle da hipertensão renal, cardiovascular e diurético.</p> <p><b>Excipientes e veículos:</b> Celulose microcristalina, glicolato de amido sódico e estearato de magnésio</p> <p><b>Forma farmacêutica:</b> comprimido</p>
--	---

**ÁCIDO FÓLICO**

**Nome genérico:** ácido folínico

**Nome comercial:** Folin

**Usos:** tratamento de anemia megaloblástica e deficiência nutricional.

**Excipientes e veículos:** Celulose microcristalina, glicolato amido sódico e estearato de magnésio

**Forma farmacêutica:** comprimido

**ENALAPRIL**

**Nome genérico:** maleato de enalapril

**Nome comercial:** Enalapril

**Usos:** hipertensão e insuficiência cardíaca.

**Excipientes e veículos:**

**Forma farmacêutica:** comprimido

**AAS**

**Nome genérico:** Ácido acetilsalicílico

**Nome comercial:** Aspirina

**Usos:** analgésico

**Excipientes e veículos:** amido, talco, propilenoglicol

**Forma farmacêutica:** comprimido

**INSULINA**

**Nome genérico:** Insulina

**Nome comercial:** Insulina Humana

**Usos:** controla o metabolismo da glicose.

**Excipientes e veículos:** não foram informados

**Forma farmacêutica:** injetável

<p><b>COMPLEXO B</b></p> <p><b>Nome genérico:</b> Complexo B</p> <p><b>Nome comercial:</b> Complexo B</p> <p><b>Usos:</b> Hipovitaminoses</p> <p><b>Excipientes e veículos:</b> lactose, óxido de magnésio, talco, estearato de magnésio, açúcar, óxido de ferro vermelho e preto e amido de milho, polietilenoglicol</p> <p><b>Forma farmacêutica:</b> drágeas</p>	<p><b>SULFATO FERROSO</b></p> <p><b>Nome genérico:</b> Sulfato ferroso</p> <p><b>Nome comercial:</b> Combiron</p> <p><b>Usos:</b> Antianêmico</p> <p><b>Excipientes e veículos:</b></p> <p><b>Forma farmacêutica:</b> comprimidos</p>
---	---

<p><b>CARBONATO DE CÁLCIO</b></p> <p><b>Nome genérico:</b> Carbonato de Cálcio</p> <p><b>Nome comercial:</b> Carbonato de cálcio</p> <p><b>Usos:</b> hipocalcemia</p> <p><b>Excipientes e veículos:</b> não foi informado</p> <p><b>Forma farmacêutica:</b> pó</p>	<p><b>DIGOXINA</b></p> <p><b>Nome genérico:</b> Digoxina</p> <p><b>Nome comercial:</b> Digoxina</p> <p><b>Usos:</b> cardiovascular</p> <p><b>Excipientes e veículos:</b> não foi informado</p> <p><b>Forma farmacêutica:</b> comprimidos</p>
--	--

## BIBLIOGRAFIA

- 1- GREGER, J. L. SUTHERLAND, J. E. *Aluminum exposure and metabolism*, Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 34(5):439-74, 1997.
- 2- SONI, M. G.; WHITE, S. M.; FLAMM, W. G.; BURDOCK, G. A. *Safety Evaluation of Dietary Aluminum*. Regulatory toxicology and Pharmacology, 33: 66-79, 2001.
- 3- GREGER, J. L. SUTHERLAND, J. E. *Aluminum exposure and metabolism*, Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 34(5):439-74, 1997.
- 4- ALFREY, A. C. *Aluminum toxicity in patients with chronic renal failure*, Ther. Drug. Monit., 15(6):593-7, 1993.
- 5- SAVORY, J. WILLS, M. R. *Trace Metals Essential Nutrients of Toxins*, Clin. Chem.,38:1565-73, 1992.
- 6- DE CARVALHO, A.B.; CANZIANI, M. E.. *Doença óssea*. Fundação Oswaldo Ramos - UNIFESP-EPM, São Paulo.
- 7- BEQUET, D. PAILLER, F. M. CORBE, H. *Aluminum, hypothetic cause of Alzheimer Disease*, Presse Med., 24: 489-90, 1995.

8- MERIAN, E. *Metals and Compounds in the Environment*, VCH Publishers, Inc., New York, 1991.

9- Disponível em: <<http://www.abcdasaude.com.br/artigo>>. Acesso em: 22 de jan. 2004.

10- LIMA, D. R. *Manual de farmacologia clínica, terapêutica e toxicologia*. Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 1992.

11- GANZI, G.; TICE, J. E.; *Water treatment for home dialysis*. Part J. Dial. Transpl.. 13:223, 1984.

12- Portaria nº 1469 de 29.12.00. Ministério da Saúde – D.O nº 38. Executivo. de 22.02.01, pág 20-23. Legislação de água para consumo humano.

13- MILLER, R. G.; KOPFLER, F. C.; KELLY, K. C.; STOBER, J. A.; ULMER, N. S. *The occurrence of aluminium in drinking water*. J. Am. Water Assoc., 76, 84-91, 1984.

14- Disponível em:<[http:// www.corsan.com.br/sistemas/trat\\_agua\\_etapas](http://www.corsan.com.br/sistemas/trat_agua_etapas)> Acesso em dez.2003.

15- GENNARO, A. R.. *Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia*. Editora médica panamericana, 19ª edição, volume 1, São Paulo.

16-Disponível em: <<http://www.sauderenal.com.br/hemod.asp>>. Acesso em 20 dez.2003.

17- IHLE, B.; BUCHANAN, M; STESENS, B.; MARSHAL, A.; KINCAID, S. P. *Aluminium associated bone disease: clinic-pathologic correlations*. American Journal Kidney disease.; 11:255-263, 1982.

18- BOHRER, D. **Alumínio em diálise** - Uma visão analítica, Jornal Brasileiro de Nefrologia, volume 19(3) , página:426, 1997.

19- Association for the Advancement of Medical Instrumentation, Hemodialysis Systems. 2nd ed. ANSI/AAMI RD5-1992. Arlington: AAMI, 1993a. American National Standard, 1993.

20- Portaria n° 2.042 de 11 de outubro de 1996 do Ministério da Saúde, **Diário Oficial N°: 199**, 14 de outubro de 1996.

21- JOHNSON, W.; TAVES, R.; *Exposure to excessive fluoride during hemodialysis*. Kidney int.; 5:451-454, 1974.

22- SIDDIQUI, J. Y.; SIMPSON, S. W. et al. *Fluoride and bone disease in patients on regular hemodialysis*. Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc.; 8:149, 1971.

23- DAUGIRDAS, J. T.; ING, T. S. *Handbook of Dialysis*. Second edition, Little Brown, United States, 1994

- 24- PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. *Tecnologia farmacêutica*. 4<sup>a</sup> edição, volume I, 1996.
- 25- PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. *Tecnologia farmacêutica*. 4<sup>a</sup> edição, volume III, 1996.
- 26- Farmacopéia Americana, United States Pharmacopeia (USP), 23 p. 1781.
- 27- DIAS, L. S. *Veículos dos medicamentos injectáveis*. Sociedade farmacêutica Lusitana, Lisboa, 1961.
- 28- GENNARO, A. R.. *Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia*. Editora médica panamericana, 19<sup>a</sup> edição, volume 2, São Paulo, 1997.
- 29- ILLIG, H. J. *ABC Glas*, Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig, 1983.
- 30- SCHOLZE, H. *Glas Natur, Struktur und Eigenschaften*, Springes-Verlag Berlim, Heidelberg, 1988.
- 31- AVIS, K. E. LACHMAN, L. LIEBERMAN, H. A. *Pharmaceutical dosage forms: Parenteral Medications*, vol 2, Ed. Marcel Dekker Inc., New York, 1986.

- 32- PENNINGTON, J. A.; SCHOEN, S. A. *Estimates of dietary exposure to aluminium*. Food Addit. Contam., 12: 119-128, 1995.
- 33- GEHARDSSON, L.; OSKARSSON, A.; SKERFVING, S. *Acid precipitation effects on trace elements and human health*. Sci. Total Environ., 153:237-245, 1994
- 34- MINOIA, C.; SABBIONI, E.; RONCIA, A.; GATTI, A. *Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. IV. Influence of dietary factors*. Sci Total Environ.; 141:181-195, 1994.
- 35- ALLEN, J. L.; CUMMING, F. J. *Aluminium in the food and water supply: na Australian perspective*. Water Services Association, Urban Water Research Association of Australia Research, Report n° 202, pp. 87, 1998.
- 36- JAGANNATHA, K. S.; MURTHY, R. R. *Aluminium leaching from utensils – a kinetic study*. Int. J. Food Sci. Nutr.; 46:31-38,1995.
- 37- MAGA, J. A.; TU, A. T. *In Food Additive Toxicology*.New York, 184-185, 1994.
- 38- MARMION, D. M. In Handbook of U.S. Colorants, Foods, Drugs, Comestics and Medical Devices, 3<sup>rd</sup> ed., Pp. 64-65, 1995.



39- GRAMICCIONI, L.; INGRAO, G.; MILANA, M. R.; SANTARONI, P.; & TOMASSI, G. *Aluminium levels in Italian diets and in select food from aluminium utensils*. Food Additives and Contaminants, 13, 767-774, 1996.

40- LÓPEZ, F. F.; CABRERA, C.; LORENZO, M. L.; LÓPEZ, M. C. *Aluminium levels in convenience and fast foods: in vitro study of the absorbable fraction*. The Science of the Total Environment 300, pag. 69-79, 2002.

41. GARCIA, S., *Desproteínização de soro sanguíneo por ação conjunta ácido/microondas e por ultrafiltração para a determinação de alumínio por espectrometria de absorção atômica*. Dissertação de mestrado, UFSM, 1997.

42- MULLER, M; ANKE, M.; ILLIGGUNTHER, H. *Aluminium in foodstuffs*. Food chem.; 61:419-428, 1998.

43- LÓPEZ, F. F.; CABRERA, C.; LORENZO, M. L.; LÓPEZ, M. C. *Aluminium content of drinking waters, fruit juices and soft drinks: contribution to dietary intake*. The Science of the Total Environment 292, pag. 205-213, 2002.

44- CONAMA, resolução n<sup>o</sup> 20, de 18 de julho de 1986

45- WANG, Y.; CHANGHAO, L.; ZHIFANG, G.; WANG, G.; KUAN, S. S.; RIGSBY, E. J. *Determination of aluminum in foods by stabilized temperature platform graphite furnace atomic absorption spectrometry.* Journal Agric. Food Chem.; v: 39, pp. 724-726, 1991.

46- BINOTTO, R. *Investigação sobre a origem da contaminação por alumínio em soluções de nutrição parenteral.* Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Santa Maria, 2001.

47- LEE, J. D. *Química Inorgânica não tão concisa.* Editora Edgard Blucher, 5ª edição, São Paulo, 1996.

48- BOHRER, D.; DO NASCIMENTO, P. C.; BINOTTO, R.; BECKER, E.; POMBLUM, S. *Contribution of the Raw Material to the Aluminum Contamination in Parenterals.* JPEN 26(6,) 382-388, 2002.

49-Disponível em: <<http://www.bulafacil.com.br/bulario/medicamentos>>.

Acesso em: 11 out. 2003.