

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**INFLUÊNCIA DA FORMAÇÃO DE
HIDROXIALUMINOSILICATOS NA
BIODISPONIBILIDADE DO ALUMÍNIO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Simone Moraes da Silva Noremberg

**Santa Maria, RS, Brasil
2010**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

INFLUÊNCIA DA FORMAÇÃO DE HIDROXIALUMINOSILICATOS NA BIODISPONIBILIDADE DO ALUMÍNIO

por

Simone Moraes da Silva Noremberg

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 obtenção do grau de **Mestre em Química.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Denise Bohrer do Nascimento

Santa Maria, RS, Brasil

2010

**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

**INFLUÊNCIA DA FORMAÇÃO DE HIDROXIALUMINOSILICATOS NA
BIODISPONIBILIDADE DO ALUMÍNIO**

elaborada por

Simone Moraes da Silva NoreMBERG

como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof^a. Dr^a. Denise Bohrer do Nascimento
(Presidente/Orientadora)

Prof^a. Dr^a. Maria Rosa Chitolina Schetinger (UFSM)

Prof. Dr. Ernesto Shulz Lang (UFSM)

Santa Maria, 04 de fevereiro de 2010.

Dedico este trabalho

Ao meu pai Rodolfo Norenberg.

Onde quer que ele esteja

Tenho certeza que está olhando por mim.

Agradeço

A minha mãe Ivone Moraes da Silva,
Pelo amor,
Ensinamentos, Incentivo
E orgulho sempre demonstrado.
Obrigada por sempre rezar por mim
E acreditar que é possível.

A minha irmã
Camila da Silva Ebling
Pelo carinho, amizade e ajuda.

Agradeço

Ao meu “namorado” Marcelo Kunz,
Pelo amor, apoio e compreensão
Com você ao meu lado
Tudo se torna mais fácil.
Te amo!

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Denise Bohrer do Nascimento, pela orientação, confiança, conselhos e ensinamentos durante a realização deste trabalho. Também agradeço pela amizade, dedicação e apoio demonstrados durante a nossa convivência.

Ao Prof. Dr. Paulo Cícero do Nascimento e ao Prof. Dr. Leandro Machado de Carvalho pelo esclarecimento de dúvidas e pela amizade.

Ao Prof. Sergio Mortari (Unifra) e ao Sergio Gehrke (PUC-RS) pela colaboração e disponibilidade.

Aos amigos e colegas Carine Iegli, Adriana Berggrav, Alexandre Schneider, Cláudia Carvalho, Cristiane Jost, Denise Bertagnolli, Raquel Stefanello, Sandra Maria Ribeiro, Alice Raabe, Ana Paula Lima, Ana Paula Moreira, Géssica Silveira, Simoni Daros, Antonio Bolli, Cibele Canabarro, Daiane Dias, Fabiane Stringhini, Fernanda Lima, Larissa Sabo, Lucas Trindade, Luciana Gobo, Luís Ferraz, Marieli Martini, Maurício Hilgemann, agradeço pela amizade, conselhos, incentivo e pelos momentos de descontração vividos ao longo deste período em que trabalhamos juntos.

A Marlei Veiga e a Vanessa Mörschbächer pelos conselhos, pelo apoio, pela confiança, e por terem sido verdadeiras amigas.

A toda a minha família que esteve sempre ao meu lado, obrigada pelo apoio, amo vocês. A minha tia Ivanir pela grande ajuda e por estar sempre torcendo por mim.

À Monalisa e João, Rone e Tatiana pela grande amizade.

A todos os funcionários e professores que colaboraram direta ou indiretamente para o desenvolvimento deste trabalho.

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

A CAPES pelo suporte financeiro.

A Deus por ter me dado força para realizar conquistas e superar dificuldades.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

INFLUÊNCIA DA FORMAÇÃO DE HIDROXIALUMINOSILICATOS NA BIODISPONIBILIDADE DO ALUMÍNIO

Autora: Simone Moraes da Silva Noremborg

Orientadora: Prof^a Dr^a. Denise Bohrer do Nascimento

Local e Data da Defesa: Santa Maria, 04 de Fevereiro de 2010.

Soluções para nutrição parenteral (aminoácidos, glicose, oligoelementos, entre outras) podem se apresentar contaminadas por alumínio e silicato devido à sua armazenagem em recipientes de vidro e ao processo de esterilização (autoclave) que promove a lixiviação destes componentes do vidro para a solução. A presença simultânea de Al e silicato pode levar à formação de hidroxialuminosilicatos insolúveis e a formação de partículas em solução. A presença de material particulado em soluções para administração parenteral deve ser controlada devido ao risco para os pacientes, assim, farmacopéias e órgãos de regulamentação, limitam o tamanho de partículas em 10 μm e 25 μm em um determinado volume de solução.

Neste trabalho, o método de filtração em membrana foi usado para investigar o perfil de distribuição do tamanho de partículas formadas em soluções contendo alumínio (0,5 mg/L) e silício (0,5; 1,0; 5,0; 10 e 20 mg/L), na presença ou ausência de gluconato de Ca 2% ou dihidrogenofosfato de potássio 1M (soluções parenterais com os mais altos níveis de contaminação por Al e silicato). Transcorridos 24h, 1 mês, 2 meses, 3 meses ou 6 meses do preparo, alíquotas de 2 mL das soluções foram filtradas, em filtros de porosidade 0,1; 0,2 ou 0,45 μm e o alumínio e silício foram determinados no filtrado por espectrometria de absorção atômica com forno de grafite (GF-AAS). Verificou-se o efeito interferente da presença do Si na determinação de Al e escolheu-se a melhor temperatura de pirólise e atomização

para ser usada. Para a melhoria e aumento do sinal na medida de Si testou-se a utilização de alguns modificadores: Pd+Mg, somente Pd, CaCl₂ ou Pd+Ca e também fez-se a escolha da melhor temperatura de pirólise e atomização para a sua determinação. Ainda, foram medidos o tamanho das partículas e a porcentagem de distribuição destas em solução.

Foi constatada a formação de hidroxialuminossilicatos em soluções com concentração de Al 0,5 mg/L e de Si igual ou maior a 10 mg/L, pois nessas condições o Al passa pelos filtros das membranas. A distribuição das partículas pelo tamanho confirma esse resultado, pois há a formação de partículas menores (entre 0,011 e 0,1 µm) quando o Si está presente em concentração maior (20 mg/L) quando comparadas com as formadas em 1 mg/L ou sem adição deste. Em meio gluconato de Ca 2% e dihidrogenofosfato de potássio 1M não foi possível identificar a formação de hidroxialuminossilicatos, através dos métodos utilizados. Entretanto, pode-se verificar que não há a formação de partículas maiores que as recomendadas pelos órgãos de regulamentação para estas soluções.

Palavras chave: Alumínio, Silício, Hidroxialuminossilicatos, Soluções de Nutrição Parenteral.

ABSTRACT

Master Dissertation in Chemistry
Graduate Pos in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

INFLUENCE OF THE FORMATION OF HYDROXYALUMINOSILICATES ON THE BIODISPONIBILITY OF ALUMINUM

Author: Simone Moraes da Silva Noremborg
Advisor: Prof^a Dr^a. Denise Bohrer do Nascimento

Solutions for parenteral nutrition may be contaminated by aluminum and silicate due to their storage in containers made of glass and due to the sterilization process (autoclave), which promotes the lixiviation of these glass constituents into the solution. The simultaneous presence of Al and silicate may lead to the formation of insoluble hydroxyaluminosilicates and the formation of particulate matter in solution. The presence of particulate matter in solutions for parenteral administration should be controlled because of the risk posed to the patients, thus, pharmacopoeias and regulatory agencies, limit the particle size to 10 μm e 25 μm in a determined volume of solution.

In this study, the method of membrane filtration was used to investigate the distribution profile of particles, considering their size, in solutions containing Al (0.5 mg/L) and silicate (0.5; 1.0; 5.0; 10; and 20 mg/L), in the presence or not of 2% calcium gluconate or 1 M potassium dihydrogenphosphate (parenteral solutions presenting the highest contamination by Al and silicate). After 24 h, 1, 2, 3, and 6 months the solutions were prepared, aliquots of 2 mL were filtered in membranes of 0.1; 0.2; and 0.45 μm , and the Al and silicate were measured in the filtrates by graphite furnace atomic absorption spectrometry (GF-AAS). The interference of silicon on the Al measurement by GF-AAS was investigated, and pyrolysis and atomization temperatures were optimized. For Si measurement, chemical modifiers, such as Pd+Mg, Pd only, CaCl_2 and Pd+Ca, were tested, and pyrolysis and atomization temperatures were also optimized. Particle sizes as well as their distribution as a percentage were also measured.

The formation of hydroxyaluminosilicates was observed in solutions containing 0.5 mg/L Al and silicate in a concentration ≥ 10 mg/L, since for these conditions Al was not retained by the membranes. Particle size distribution confirmed this result, as the particles formed in the presence of a higher concentration of silicate (20 mg/L) were between 0.011 e 0.1 μm . Differently, particles formed in solutions with lower silicate concentration were retained by the membranes. In the presence of calcium gluconate or potassium dihydrogenphosphate it was not possible to observe the formation of hydroxyaluminosilicates. Nevertheless, it was possible to verify that the size of the particles in these solutions was not bigger than the recommended by the regulatory agencies.

Keywords: Aluminum, Silicon, hydroxyaluminosilicates, Solutions for parenteral nutrition.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Programa de temperatura de aquecimento do forno para medida de Al. ...	47
Tabela 2: Programa de temperatura de aquecimento do forno para medida de Si. ...	47
Tabela 3: Concentração de Si em solução de gluconato de cálcio 2%, pH 4,3.....	71
Tabela 4: Concentração de Si em solução aquosa, pH 4,3	71
Tabela 5: Concentração de Si em solução de dihidrogenofosfato de potássio sem adição de alumínio.....	72

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Esquema de como os experimentos foram planejados e o objetivo do trabalho.....23
- Figura 2: Hidrólise do Al^{3+} . Metade superior: fração molar de espécies solúveis em função do pH. Metade inferior: logaritmo negativo da concentração molar de soluções saturadas do íon livre, Al^{3+} , em linha reta tracejada; soma de todas as espécies presentes, T_{Al} , linha curva. A reta pontilhada representa a concentração do íon aluminato tetraédrico, $[Al(OH)_4^-]$ (NICOLINI et al., 1991).....26
- Figura 3: Esquema das possíveis reações para a formação dos precursores do HAS_A (esquemas 1-4) e HAS_B (esquema 5) (EXLEY et al., 2002).35
- Figura 4: Curvas de pirólise e atomização para alumínio com e sem modificador de Si 15 mg/L..... 53
- Figura 5: Sinais de absorvância de uma solução padrão de 500 mg/L Si sem uso de modificador químico (a), com modificador $CaCl_2$ 1% (b), Pd+Ca (c), Pd+Mg (d) e somente Pd (e) utilizando-se temperatura de pirólise de $1200^\circ C$ e atomização de $2600^\circ C$. (♦) sinal de correção de fundo e (*) sinal de absorvância do Si.55
- Figura 6: Curvas de pirólise e atomização para silício com e sem modificador de Pd 2 g/L.55
- Figura 7: Concentração de alumínio em solução mantida em repouso e em temperatura ambiente após 24 horas (a), 1 semana (b), 1 mês (c) e 6 meses (d) em função do pH de uma solução aquosa na ausência (branco) e presença de silício (20 mg/L). Concentração inicial de Al em todas as soluções: 0,5 mg/L.58
- Figura 8: Concentração de silício em solução mantida em repouso e em temperatura ambiente após 24 horas (a), 1 semana (b), 1 mês (c), 6 meses (d) e 12 meses (e), sem filtrar e filtrado em filtros de 0,1; 0,2 e 0,45 μm , em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L). Concentração de Al adicionado: 0,5 mg/L.....59
- Figura 9: Concentração de alumínio em solução mantida em repouso e em temperatura ambiente após 24 horas (a), 1 semana (b), 1 mês (c) 6 meses

- (d) e 12 meses (e), sem filtrar e filtrado em filtros de 0,1; 0,2 e 0,45 μm , em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L).
Concentração de Al inicial: 0,5 mg/L..... 61
- Figura 10: Variação da concentração de Si em função do tempo de preparo das soluções, mantidas em repouso e em temperatura ambiente, contendo 0,5 mg/L de Al e 1 mg/L (a) ou 20 mg/L (b) de Si adicionado, após terem sido filtradas em filtros de porosidade 0,1; 0,2 e 0,45 μm ou não. 62
- Figura 11: Variação da concentração de alumínio em função do tempo de preparo das soluções, mantidas em repouso e em temperatura ambiente, com adição de 0,5 mg/L de Al, após terem sido filtradas em filtros de porosidade 0,1; 0,2 e 0,45 μm ou não. Si adicionado: (a) 0 mg/L, (b) 1 mg/L e (c) 20 mg/L 63
- Figura 12: Concentração de silício em solução de gluconato de Ca 2%, mantidas em repouso e em temperatura ambiente, após 24 horas (a), 1 mês (b), 3 meses (c) e 6 meses (d), em alíquotas sem filtrar e filtradas em filtros de 0,2 e 0,45 μm , em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L)..... 64
- Figura 13: Concentração de alumínio em solução de gluconato de Ca 2%, mantidas em repouso e em temperatura ambiente, após 24 horas (a), 1 mês (b), 3 meses (c) e 6 meses (d), sem filtrar e filtrado em filtros de 0,2 e 0,45 μm , em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L). 65
- Figura 14: Concentração de silício em solução de dihidrogenofosfato de potássio, mantidas em repouso e em temperatura ambiente, após 24 horas (a), 1 mês (b), 3 meses (c) e 6 meses (d), sem filtrar e filtrado em filtros de 0,2 e 0,45 μm , em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L)..... 66
- Figura 15: Concentração de alumínio em solução de dihidrogenofosfato de potássio, mantidas em repouso e em temperatura ambiente, após 24 horas (a), 1 mês (b), 3 meses (c) e 6 meses (d), sem filtrar e filtrado em filtros de 0,2 e 0,45 μm , em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L). Concentração inicial de Al: 0,5 mg/L..... 67
- Figura 16: Concentração de silício em soluções na ausência e na presença de gluconato de Ca 2% e dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L, após 24 horas sem filtrar (a), 24 horas filtrado em filtro de porosidade 0,45 μm (b), 6

meses sem filtrar (c) e 6 meses filtrado em filtro de porosidade 0,45 μm (d), em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L)..... 69

- Figura 17: Concentração de alumínio em soluções na ausência e na presença de gluconato de Ca 2% e dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L, após 24 horas sem filtrar (a), 24 horas filtrado em filtro de porosidade 0,45 μm (b), 6 meses sem filtrar (c) e 6 meses filtrado em filtro de porosidade 0,45 μm (d), em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L). Concentração inicial de Al: 0,5 mg/L..... 70
- Figura 18: Concentração após 24 horas de alumínio (a) e silício (b) em alíquotas sem filtrar e filtradas em filtros de porosidade 0,2 e 0,45 μm . Concentração inicial de Al: 0,5 mg/L; e de Si: 0, 1 e 10 mg/L..... 73
- Figura 19: Porcentagem de tamanho de partículas em solução aquosa, mantida em repouso e em temperatura ambiente, com 0,5 mg/L de Al em diferentes concentrações de Si: 0 (a), 1 (b) e 20 mg/L (c) após 24 h e 6 meses de contato..... 75
- Figura 20: Porcentagem de tamanho de partículas em solução de dihidrogenofosfato de potássio, mantida em repouso e em temperatura ambiente, sem adição de Al e Si e com 0,5 mg/L de Al em diferentes concentrações de Si: 0 (a), 1 (b) e 20 mg/L (c) após 24 h e 3 meses de contato. 76
- Figura 21: Porcentagem de tamanho de partículas em solução de gluconato, mantida em repouso e em temperatura ambiente, sem adição de Al e Si, com 0,5 mg/L de Al em diferentes concentrações de Si: 0 (a), 1 (b) e 20 mg/L (c) após 24 h e 2 meses de contato. 78
- Figura 22: Porcentagem de tamanho de partículas em solução de gluconato de Ca 2% sem adição de Al e Si após 24 h do preparo (branco) e em solução comercial armazenada em ampola de vidro e plástico. 78
- Figura 23: Imagens das membranas após filtração das soluções contendo 0,5 mg/L de Al e 20mg/L de Si após 12 meses do preparo. Resolução de 5 μm (a), 10 μm (b) e 100 μm (c)..... 80
- Figura 24: Imagens das membranas após filtração das soluções de dihidrogenofosfato de potássio 1M contendo 0,5 mg/L de Al e 20mg/L de Si após 12 meses do preparo. Resolução de 5 μm (a), 10 μm (b) e 100 μm (c).81

Figura 25: Imagens das membranas após filtração das soluções de gluconato de Ca 2% contendo 0,5 mg/L de Al e 20mg/L de Si após 8 meses do preparo.

Resolução de 5 μm (a), 10 μm (b) e 100 μm (c). 82

Figura 26: Esquema dos resultados encontrados..... 83

LISTA DE ABREVIATURAS

DA – Doença de Alzheimer

GF-AAS – Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry (Espectrometria de absorção atômica com forno de grafite)

TPN – Total Parenteral Nutrition (Nutrição Parenteral Total)

NP – Nutrição Parenteral

ASCN – American Association of Clinical Nutrition (Associação Americana de Nutrição Clínica)

A.S.P.E.N. - American Association of Parenteral and Enteral Nutrition (Associação Americana de Nutrição Parenteral e Enteral)

HAS – Hidroxialuminosilicatos

NIST – National Institute of Standards and Technology

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1. Objetivos	22
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24
2.1. Alumínio	24
2.1.1 Hidrólise e precipitação.....	25
2.1.2. Acúmulo de alumínio no organismo.....	27
2.1.3. Determinação de Alumínio.....	28
2.2. Silício	29
2.2.1. Essencialidade.....	30
2.2.2. Toxicidade	31
2.2.3. Determinação de Silício por GF-AAS.....	31
2.3. Interação entre silício e alumínio	32
2.4. Formação de hidroxialuminossilicatos	34
2.5. Nutrição parenteral	37
2.5.1. Embalagens.....	38
2.5.2. Material particulado em infusões parenterais	40
3. MATERIAL E MÉTODOS	43
3.2. Controle da contaminação	43
3.3. Interação de Al com Si em solução aquosa	43
3.3.1. Instrumentação	44
3.3.2. Reagentes e Soluções.....	44
3.3.3 Otimização do método para quantificação do Alumínio.....	45
3.3.4. Otimização do método para quantificação de silício	46
3.3.5. Determinação de Alumínio e Silício	46

3.3.6. Ensaio da interação de Al na presença e ausência de Si em diferentes valores de pH.....	48
3.3.7. Ensaio em pH 7 com diferentes concentrações de Si.....	48
3.3.8. Ensaio com gluconato de cálcio 2%	49
3.3.9. Ensaio com dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L.....	49
3.3.10. Ensaio na presença e ausência de gluconato de cálcio em pH 4,3.....	50
3.3.11. Avaliação da interação de Si e dihidrogenofosfato de potássio sem adição de Al	50
3.3.12. Ensaio com gluconato de sódio 2%	51
3.3.13. Medida do tamanho das partículas em solução.....	51
3.3.14. Análise das membranas após filtração	52
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
4.1. Otimização do método para quantificação do Alumínio.....	53
4.2. Otimização do método para quantificação de silício	54
4.3. Interação de silício e alumínio em solução aquosa	56
4.3.1. Influência do pH.....	56
4.3.2. Ensaio em pH 7 com diferentes concentrações de Si.....	58
4.3.3. Ensaio com gluconato de cálcio 2%	63
4.3.4. Ensaio com dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L.....	66
4.3.5. Comparação entre os ensaios na ausência e na presença de gluconato de Ca e dihidrogenofosfato de potássio	68
4.3.6. Ensaio na ausência e presença de gluconato de cálcio em pH 4,3.....	71
4.3.7. Avaliação da interação de Si em dihidrogenofosfato de potássio sem adição de Al em solução	72
4.3.8. Ensaio com gluconato de sódio 2%	73
4.3.9. Medida do tamanho das partículas em solução.....	74
4.3.9.1. Meio aquoso na ausência de gluconato de Ca e dihidrogenofosfato de potássio.....	74
4.3.9.2. Dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L	76
4.3.9.3. Gluconato de Ca 2%	77
4.3.10. Análise das membranas após a filtração	79

4.3.10.1. Meio aquoso na ausência de gluconato de Ca e dihidrogenofosfato de potássio.....	79
4.3.10.2. Dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L	80
4.3.10.3. Gluconato de Ca 2%	81
5. CONCLUSÃO	84
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	86

1. INTRODUÇÃO

Apesar de Al e Si serem dois dos três elementos mais abundantes na litosfera, durante a evolução humana ambos tem sido, na maior parte das vezes, excluídos de processos bioquímicos. A exposição a diferentes formas de Al e Si, frente às normalmente encontradas no ambiente (onde são normalmente encontrados juntos como aluminossilicatos), está aumentando devido às modernas tecnologias baseadas nestes elementos (SANZ-MEDEL et al. apud CAROLI, 1996).

O alumínio é um elemento não-essencial ao qual humanos são freqüentemente expostos. Esta exposição pode ocorrer por via oral, através de alimentos ou água, e parenteral através da contaminação por soluções de nutrição parenteral, medicações ou dializados. O alumínio pode causar doenças nos ossos e no cérebro em pacientes que recebem terapia de nutrição parenteral por longo tempo e pode ocorrer o acúmulo de alumínio no osso de crianças prematuras que recebem terapia de nutrição parenteral total (BOHRER et al., 2002)

Depois do oxigênio, o silício é o segundo elemento mais abundante na litosfera e está distribuído ubiquamente na natureza, ocorrendo principalmente nas formas de aluminossilicatos e hidratos de dióxido de silício. Quantidades consideráveis de silício são encontradas em vários produtos alimentares e em todas as águas naturais (BISSÉ et al., 2005). Por mais de 35 anos, o interesse nutricional no Si para animais superiores e seres humanos tem sido centrado nos seus efeitos benéficos sobre o colágeno e formação ou função do glicosaminoglicano, que poderiam influenciar na formação óssea, manutenção da saúde cardiovascular e cicatrização de feridas. Apesar de numerosos sinais de deficiência aparente de Si terem sido descritas, geralmente ele não é aceito como um nutriente essencial para os animais superiores e seres humanos (NILSEN, 2009).

Há uma afinidade única entre os óxidos de alumínio e silício, que surge por causa da natureza isoestrutural dos íons $(\text{SiO}_4)^{4-}$ e $(\text{AlO}_4)^{5-}$. Tem sido demonstrado que espécies hidroxialuminossilicatos (HAS) insolúveis e biologicamente inertes podem se formar em soluções contendo alumínio quando o pH está acima de 4,5. Sugere-se que o mecanismo pelo qual estes HAS se formam é a inibição da nucleação do hidróxido de alumínio (PERRY E TUCKER, 1998). Esta interação

química entre alumínio e silício é considerada de grande interesse no campo biológico devido ao seu possível papel na desintoxicação ou proteção contra a toxicidade do alumínio (RAGGI et al., 1999).

Estudos mostraram que alumínio e silício são contaminantes encontrados em substâncias usadas na nutrição parenteral. A Nutrição Parenteral é a administração de nutrientes por meio intravenoso em pacientes que não podem consumi-los por via gastrointestinal. Devido ao seu grande volume, soluções de nutrição e de infusão são os fármacos, administrados por via parenteral, que apresentam mais efeitos adversos por conterem contaminantes (BOHRER et al., 2008).

1.1. Objetivos

Investigar a formação de hidroxialuminossilicatos em soluções em pH fisiológico e na presença de constituintes da nutrição parenteral.

Avaliar a influência da concentração de silício e alumínio e do tempo de armazenagem na formação e no tamanho de partículas em solução.

O esquema abaixo, Figura 1, traz um resumo de como os experimentos foram executados. A influência da concentração de Si no tamanho de espécies de Al e/ou Si foram investigadas usando filtração em membrana e medida do tamanho das partículas em solução.

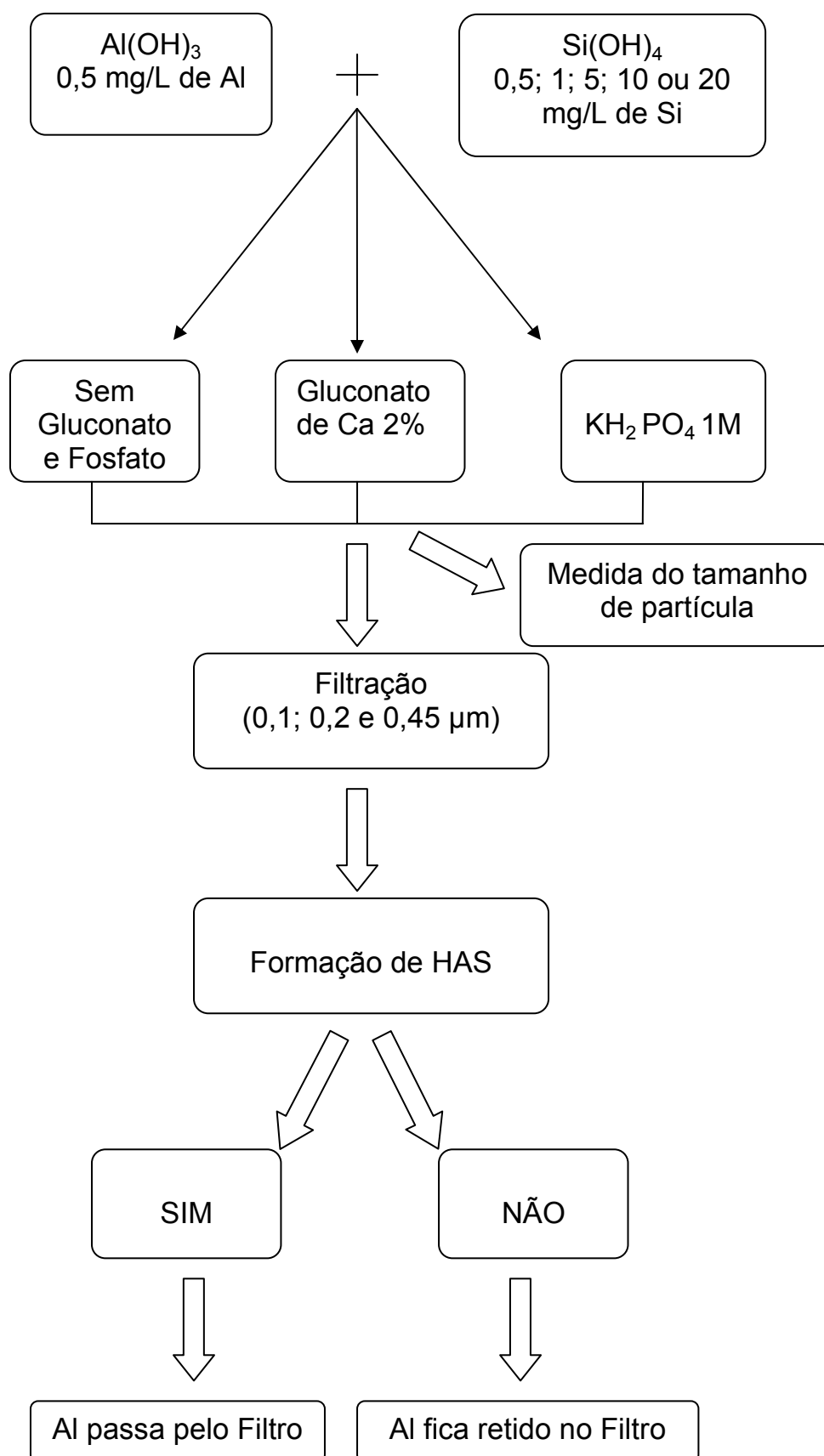


Figura 1: Esquema de como os experimentos foram planejados e o objetivo do trabalho.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Alumínio

Embora existam muitos elementos inorgânicos que são considerados essenciais para a vida, alguns são conhecidos por serem altamente tóxicos, mesmo em níveis muito baixos. Um que pertence a esta categoria é o alumínio. É o elemento metálico mais abundante na crosta da Terra, o terceiro elemento mais abundante em geral e tem sido descrito como onipresente, pois ele pode ser encontrado em quantidades mensuráveis em alimentos, solo, água e ar (PERRY; TUCKER, 1998).

O alumínio tem forte afinidade pelo oxigênio, sendo sempre encontrado na forma de seus compostos, principalmente como feldspatos, micas, e argilas. A bauxita é o mineral mais importante para a sua extração. O alumínio é o metal leve mais importante e é usado de múltiplas formas na indústria. Seus compostos são encontrados em uma variedade de aplicações industriais, como por exemplo, floculantes, adsorventes, espessantes e dessecadores (WELZ; SPERLING, 1999).

Segundo Ferreira et al. (2008) a maior parte da ingestão do Al provém da alimentação, através de diferentes formas: alimentos contaminados por Al, água e alimentos industrializados que possuem o Al como conservante e/ou corante.

Considera-se que, mesmo a alimentação sendo importante fonte de ingestão de Al, é na água onde se apresenta a forma mais biodisponível para ser absorvido pelo intestino. Sais de Al são amplamente utilizados como coagulantes para redução da matéria orgânica, turbidez e presença de microrganismos durante o tratamento de água superficial, que apresenta maior quantidade de partículas em suspensão. Essa utilização pode aumentar a concentração de Al no ponto final de consumo. Alguns estudos assinalam a presença de Al em água potável e em alimentos como um dos agentes etiológicos de doenças mentais, havendo também a hipótese de que a exposição a esse elemento represente risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (FERREIRA et al., 2008).

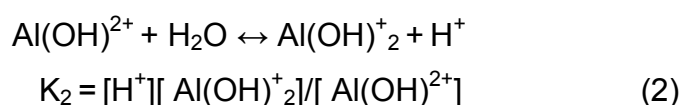
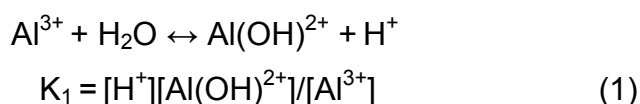
O consumo de produtos farmacêuticos, analgésicos e antiácidos com alumínio, pode provocar um aumento na incorporação do metal em 2 a 3 ordens de magnitude da ingestão pela alimentação. Além disso, os pacientes submetidos à diálise podem estar expostos a níveis moderadamente aumentados do metal (LIOPIS; DÍEZ, 2002).

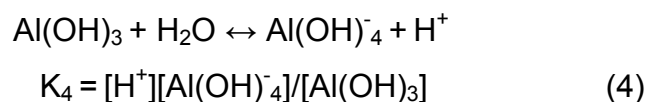
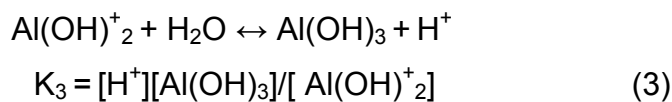
2.1.1 Hidrólise e precipitação

Segundo Duan e Gregory (1998) quando um sal de alumínio é adicionado à água, reações de hidrólise ocorrerão, levando à formação de várias espécies hidrolisadas. Estas incluem monômeros, tais como AlOH^{2+} , Al(OH)^+_2 , Al(OH)_3 , Al(OH)^-_4 e espécies multinucleadas como $\text{Al}_2(\text{OH})^{4+}_2$, $\text{Al}_3(\text{OH})^{5+}_4$, e $\text{Al}_{13}\text{O}_4(\text{OH})^{7+}_{24}$, dependendo das condições da solução, especialmente do pH.

Em soluções mais ácidas, $\text{pH} < 5$, Al(III) existe como um octaedro hexahidratado, $\text{Al(H}_2\text{O)}^{3+}_6$, usualmente abreviado como Al^{3+} . Quando a solução torna-se menos ácida, o íon $\text{Al(H}_2\text{O)}^{3+}_6$ sofre sucessivas desprotonações levando à formação de AlOH^{2+} , Al(OH)^+_2 e Al(OH)_3 solúveis, com um decrescente e variável número de moléculas de água. Soluções neutras levam a precipitação de Al(OH)_3 , que se redissolve devido a formação do íon aluminato tetraédrico, Al(OH)^-_4 , a primeira espécie de Al(III) solúvel em $\text{pH} > 6,2$.

As curvas de distribuição da fração molar na parte superior da Figura 2 combinam as quatro expressões (1-4) de constante de acidez com a equação de balanço de massa para íons solúveis totais em todas as suas formas (MARTIN apud NICOLINI et al., 1991).





$$T_{\text{Al}} = [\text{Al}^{3+}] + [\text{Al(OH)}^{2+}] + [\text{Al(OH)}_2^+] + [\text{Al(OH)}_3] + [\text{Al(OH)}_4^-]$$

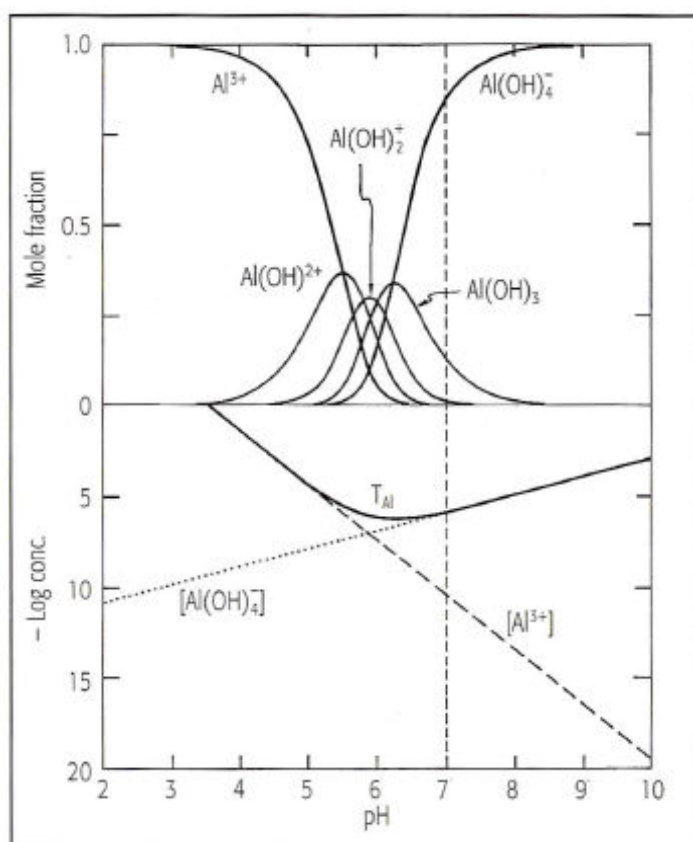


Figura 2: Hidrólise do Al^{3+} . Metade superior: fração molar de espécies solúveis em função do pH. Metade inferior: logaritmo negativo da concentração molar de soluções saturadas do íon livre, Al^{3+} , em linha reta tracejada; soma de todas as espécies presentes, T_{Al} , linha curva. A reta pontilhada representa a concentração do íon aluminato tetraédrico, $[\text{Al(OH)}_4^-]$ (NICOLINI et al., 1991).

A curva sólida (T_{Al}) representa a concentração total do íon livre do metal e todas as formas mononucleadas hidrolisadas. Pode-se observar que em pH 6 ocorre um mínimo nesta curva, onde ocorre maior precipitação de Al(OH)_3 .

Em pH próximo de 4 ou menor há o predomínio de íons solúveis em solução como o $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$. Segundo Martin (apud NICOLINE et al., 1991) em soluções em pH 7 87% do Al está na forma solúvel $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ e 14% como $\text{Al}(\text{OH})_3$.

2.1.2. Acúmulo de alumínio no organismo

Sendo um elemento não-essencial, o alumínio não está sujeito a qualquer um dos mecanismos homeostáticos que surgiram durante o curso da evolução para regular o metabolismo de elementos essenciais e benéficos (DAYDÉ et al., 2003) podendo, portanto, se acumular no organismo.

Mendel et al. (1996 apud CAROLI, 1996) diz que o risco do acúmulo de Al no organismo tem sido associado a vários fatores. Estes incluem tratar pacientes com antiácidos contendo Al, exposição industrial a longo tempo, tratamento de hemodiálise e nutrição parenteral para pacientes com insuficiência renal, etc. O acúmulo de Al em pacientes urêmicos pode resultar em doenças relacionadas com a diálise, incluindo síndrome da encefalopatia dialítica (DES), anemia microcítica não relacionada com Fe, e doenças ósseas induzidas por Al. As principais fontes de Al que podem afetar pacientes urêmicos são drogas e fluidos de diálises contendo Al. A alta biodisponibilidade do Al livre no meio fisiológico levou à hipótese de que ele pode competir com outros metais, causando mudanças na atividade de muitas enzimas bem como afetando o processo de mineralização dos ossos.

Fiejka et al. (1995) mostraram que a administração prolongada de $\text{Al}(\text{OH})_3$ parenteralmente em ratos normais resulta no acúmulo de Al predominantemente no fígado e no osso. O acúmulo de alumínio no fígado parece não ser dependente da dose e da frequência da administração, mas causado pela saturação do sistema de transporte, limitando a biodisponibilidade do Al. A eliminação do Al do corpo ocorre principalmente pela circulação sistêmica pelos rins e pela rota biliar, como uma rota secundária para essa eliminação.

Schetinger et al. (1999) relatou, após a exposição de camundongos ao alumínio na água para beber, que as concentrações aumentaram significativamente no fígado (527%) e rim (283%) quando comparados com o controle, mas não se alterou no cérebro.

Tem sido demonstrado que o alumínio tem efeitos deletérios sobre o sistema nervoso central, ósseo e hematopoiético de seres humanos. A neurotoxicidade do Al em pacientes com doença renal crônica está bem estabelecida, e sua presença na corrente sanguínea leva ao acúmulo de Al nos ossos e cérebro causando uma demência chamada encefalopatia dialítica. Ele também está associado a doenças neurológicas em pacientes que recebem nutrição parenteral a longo prazo e prematuros que recebem alimentação intravenosa. Tem sido sugerido que a exposição a baixos níveis de Al a longo prazo pode contribuir na doença de Alzheimer (DA).

No entanto, apesar de alguns estudos confirmam esta hipótese, outros não. Ferreira et al. (2008) realizaram uma revisão sistemática da literatura produzida entre 1990 e 2005, selecionando 34 trabalhos para a pesquisa, desses, 68% estabeleceram relação entre o Al e a DA, 23,5% não apresentaram dados conclusivos e 8,5% não estabeleceram nenhuma relação entre o Al e DA. A partir dos resultados obtidos, verificaram que o Al intervém em diversos processos neurofisiológicos responsáveis pela degeneração característica da DA. Apesar da polêmica existente, a evidência científica demonstra, ao longo dos últimos anos, que o Al se associa com o desenvolvimento da DA.

Iglesias et al. (2007) estudaram o acúmulo e a distribuição do alumínio no cérebro de ratos, tanto através da administração intraperitoneal como oral. A maioria das áreas do cérebro mostrou o acúmulo de alumínio, mas um maior e mais significativo aumento foi observado no grupo que recebeu alumínio através da administração intraperitoneal.

2.1.3. Determinação de Alumínio

A espectrometria de absorção atômica com forno de grafite (GF-AAS) é provavelmente a técnica mais adequada para determinação de baixas concentrações de Al em amostras aquosas geoquímicas e biológicas.

O maior problema na determinação de alumínio se deve a sua onipresença, que resulta em risco de contaminação. Todas as soluções devem ser armazenadas e preparadas em frascos de plástico previamente descontaminados e acidificadas

com ácido nítrico ou cítrico para estabilização do metal e para prevenir perdas na absorção (BOHRER et al., 2008).

Schneider e Exley (2001) identificaram o ácido silícico (Si(OH)_4) como um importante modificador do sinal de absorbância do alumínio medido por GF-AAS. A presença de Si(OH)_4 aumentou o sinal em até 50%. A extensão do aumento dependeu da concentração de Al e Si(OH)_4 e foi máxima quando a concentração de Al era menor ou igual a $4,44 \mu\text{mol/L}$ e a de Si(OH)_4 maior ou igual a $0,50 \text{ mmol/L}$ (14 mg/L de Si). A melhoria do sinal de absorvância do Al não foi linearmente relacionado com a concentração Si(OH)_4 e o efeito foi, geralmente, saturado, para todos as concentrações de Al testadas, com $[\text{Si(OH)}_4] \geq 0,50 \text{ mmol/L}$. Isso ocorre talvez pela redução da formação de carbeto de Al durante a atomização na presença do Si (L' VOV et al., 1991).

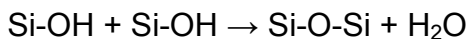
Si(OH)_4 foi significativamente mais eficaz na melhoria do sinal de absorvância do Al que $\text{Mg(NO}_3)_2$. E, desta forma, pode ser satisfatoriamente utilizado como um modificador químico para a determinação de Al por GF-AAS. Por outro lado, devido a este efeito, a presença de Si(OH)_4 em amostras pode resultar em uma superestimação do teor de Al em até 50%.

2.2. Silício

Depois do oxigênio, o silício é o segundo elemento mais abundante na litosfera, representando cerca de 28% da crosta terrestre. Está distribuído ubiquamente na natureza, ocorrendo principalmente nas formas de aluminossilicatos e hidratos de dióxido de silício (BISSÉ et al., 2005). As principais fontes alimentares de Si são os cereais / grãos e seus produtos (por exemplo: cereais matinais, pão, cerveja), algumas frutas e vegetais (por exemplo: bananas, passas, feijão, lentilha), e água potável não filtrada (JUGDAOHSINGH et al., 2004).

No homem, o Si está presente no sangue em níveis semelhantes à de outros elementos fisiologicamente importantes (ferro, cobre e zinco) e é excretado na urina em ordens de grandeza semelhante ao cálcio. A principal via de entrada é a partir do trato gastrointestinal, e a principal fonte na dieta está na forma de sílica (SiO_2), proporcionando Si em concentrações entre 10 e 50 mg/dia (RUFFITT et al., 1999).

O ácido silícico, (Si(OH)₄), é a espécie solúvel presente em pH abaixo de 9, mas a sua solubilidade é de apenas 2 mM. Acima deste pH ocorre, a condensação do silanol:



formando ácido silícico oligomérico e eventualmente partículas de sílica hidratada, SiO₂.xH₂O, que são encontradas em plantas fitolíticas (BIRCHALL et al., 1996).

Alimentos derivados de plantas são as principais fontes biogênicas/fitolíticas de Si na dieta, mas, uma vez que estas são formas insolúveis de Si, são relativamente indisponíveis. A absorção exigiria a sua decomposição em espécies solúveis muito menores, como o ácido silícico (Si(OH)₄). O Si(OH)₄ é a principal espécie de Si presente na água potável e em outros líquidos, incluindo a cerveja, que é a fonte mais prontamente disponível de Si ao homem, embora dados sobre o seu metabolismo são limitados (RUFFITT et al., 1999).

2.2.1. Essencialidade

O Silício é nutricionalmente essencial para algumas formas de vida inferiores (diatomáceas, radiolários, e algumas esponjas) e pode ser essencial para algumas plantas superiores (por exemplo, arroz) (NILSEN, 2009). Em certos organismos e plantas, o silício é extraído das águas de superfície, polimerizado e incorporado com a função de estabilização (reforço) na parede celular ou na estrutura de plantas. O silício pode também cumprir um papel biológico nos mamíferos, e vários estudos têm sugerido que é um elemento traço essencial necessário para o desenvolvimento da cartilagem óssea e do colágeno do tecido conjuntivo (LUGOWSKI et al., 1998). O efeito primário do silício no osso e cartilagem parece ser sobre a formação da matriz orgânica. Anomalias ósseas e de cartilagem estão associados a uma redução de componentes da matriz, resultando no estabelecimento de uma necessidade de Si no colágeno para formação de glicosaminoglicanos (BUCHMAN; MOUKARZEL,

2000). Nos vertebrados o silício tem sido encontrado em quantidades marcantes no cabelo, plumas, pele, fígado, coração, músculos, rins e tendões (BISSÉ et al., 2005).

O silício foi localizado nas áreas de crescimento ativo no osso jovem de camundongos e ratos (CARLISLE, 1970 apud PERRY; TUCKER, 1998) Ao alimentar ratos recém-desmamados com dietas contendo silício e cálcio, foi observado que o silício não só aumentou o teor de cálcio dos ossos, mas também aumentou a taxa de mineralização óssea (CARLISLE, 1974 apud PERRY; TUCKER, 1998).

Segundo Nilsen (2009) um consumo elevado de Si pode ser benéfico, facilitando a absorção ou utilização de alguns minerais, incluindo cobre e magnésio, que são essenciais para o crescimento e manutenção óssea, saúde cardiovascular, e cicatrização de feridas.

2.2.2. Toxicidade

As propriedades tóxicas de compostos inorgânicos solúveis e insolúveis de silício são conhecidas por causar problemas nos pulmões e nos rins, conhecidos como fibrose pulmonar e nefropatia dos Bálcãs. Estes efeitos tóxicos, entretanto, se manifestam por uma exposição a elevadas concentrações de Si. Altos níveis de compostos de silício na água potável podem também levar ao aumento na frequência de aborto espontâneo, e elevados níveis séricos de silício são observados em pacientes com insuficiência renal crônica (LUGOWSKI et al., 1998).

2.2.3. Determinação de Silício por GF-AAS

A onipresença do Si representa um severo risco de contaminação durante sua determinação, mas isto é minimizado pelo fato de que a maioria dos compostos de Si é de difícil dissolução. Apesar disso, extremo cuidado é necessário, especialmente na determinação de Si em baixas concentrações. Outro problema é que soluções ácidas de Si são instáveis e tendem a precipitar (WELZ; SPERLING, 1999).

A química do Si no forno de grafite é bastante complexa e ainda não totalmente compreendida, apesar de algumas pesquisas já terem sido realizadas neste campo (REDEMEYER; VERMAAK, 1992). Devido à formação de carbetos de silício refratário e de compostos voláteis de óxido de silício durante o ciclo de atomização no tubo de grafite a determinação de silício por GF-AAS pode sofrer efeitos de memória, interferências pela matriz e ter sensibilidade relativamente baixa (HUANG, 1995).

As tentativas para superar esses problemas geralmente envolvem o uso de tubos de grafite revestidos com carbetos de metais e/ou plataformas de L'vov e modificadores químicos (HUANG, 1995). Weltz e Sperling (1999) recomendam o uso de modificadores de Pd para diminuir as perdas do analito durante a pirólise por volatilização.

Huang (1995) testou o efeito do enriquecimento do tubo de grafite com magnésio, lantânio e cálcio no sinal de absorvância do silício. O uso de cálcio promoveu uma alta sensibilidade e misturas de lantânio-cálcio e lantânio-magnésio aumentaram o sinal de atomização do Si.

Para o revestimento dos tubos de grafite e/ou plataformas, vários elementos formadores de carbetos podem ser usados para melhorar a medida de silício, incluindo o molibdênio, tântalo, zircônio, tungstênio, lantânio e nióbio (HUANG, 1995). Mukhtar; Limbeck (2009) utilizaram tubos de grafite tratados com zircônio e constataram que este impede a formação de carbetos estáveis de Si durante a medida da amostra.

2.3. Interação entre silício e alumínio

Alguns estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que a sílica pode reduzir a absorção oral e/ou aumentar a excreção do alumínio e proteger contra efeitos adversos induzidos pelo metal (RONDEAU et al., 2000, GILLETTE-GUYONNET et al., 2005, BIRCHALL et al., 1989 apud RONDEAU et al., 2008) . O teor de sílica na água potável pode variar de acordo com a região geográfica, com níveis elevados de sílica normalmente em áreas de água dura e baixos níveis nas zonas de água mole. Em 2 estudos realizados no Egito (SALEH et al., 2001 apud

RONDEAU et al., 2008) e Reino Unido (POWELL et al., 2005 apud RONDEAU et al., 2008), água engarrafada de diversas marcas (de fonte ou água mineral) continham níveis maiores de sílica que a água de abastecimento, talvez porque o tratamento da água potável (por floculação com alumínio) diminui o teor de sílica.

Rondeau et al. (2008) examinou a associação entre a exposição ao alumínio ou sílica através da água potável e ao risco do declínio cognitivo e a doença de Alzheimer. A análise não mostrou nenhuma evidência da ingestão de sílica estar associada com a evolução da função cognitiva, porém mostrou uma associação inversa entre a ingestão de sílica da água potável e o risco de demência, ou mais especificamente a doença de Alzheimer.

O potencial do silício em influenciar na disponibilidade biológica do alumínio foi primeiramente demonstrado em peixes (BIRCHALL et al., 1989). Experimentos com salmão do Atlântico em água com concentração de alumínio de 6-7 $\mu\text{mol/L}$ e pH 5, demonstraram que peixes podem sobreviver a esta combinação tóxica aguda, na presença de silício em excesso, devido à formação de hidroxialuminossilicatos que especificamente aliviou a toxicidade de alumínio, combinando-o em uma forma biologicamente inerte. Sem o ácido silícico, a mortalidade dos peixes foi de 100%, resultado de grandes danos na estrutura e função branquiais. Quando 100 μM de ácido silícico estavam presentes, não ocorreram mortes, a estrutura das brânquias permaneceu normal e a absorção sistêmica de alumínio no osso, cérebro e outros órgãos foi inibida. Concentrações mais baixas de ácido silícico tiveram uma redução no processo de proteção, demonstrando que 100 μM de ácido silícico são necessários para a formação de espécies de hidroxialuminossilicatos estáveis.

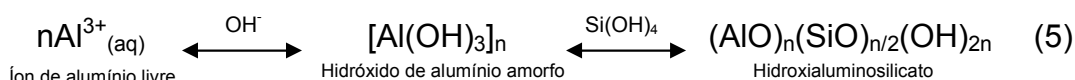
As experiências em seres humanos também têm sido realizadas para investigar a relação entre alumínio e silício. Birchall et al. (1989) primeiro sugeriu que a presença de silício deve reduzir a absorção gastrointestinal de alumínio, o que foi posteriormente confirmado por Edwardson et al. (1993) e Jugdaohsingh et al. (2000). Em um estudo em voluntários com função renal normal, foi verificado que o ácido silícico não só foi capaz de reduzir a absorção gastrointestinal de alumínio, mas também de liberar e excretar alumínio de sítios do corpo, incluindo do osso. Estes resultados mostram que o silício, de alguma forma pode interagir com as espécies de alumínio presente na solução e no estado sólido e pode reverter a formação de fases minerais em grande parte insolúvel (BELLIA et al., 1996 apud PERRY; TUCKER, 1998).

2.4. Formação de hidroxialuminosilicatos

O ácido silícico (Si(OH)_4) reage com o alumínio para formar hidroxialuminosilicatos (HAS). A reação não é com o íon $\text{Al}^{3+}_{(\text{aq})}$, mas envolve a condensação competitiva de Si(OH)_4 entre os grupos hidroxila em átomos adjacentes de Al, que fazem parte da estrutura de um hidróxido de alumínio ($\text{Al(OH)}_{3(\text{s})}$). A reação é descrita como competitiva, em que Si(OH)_4 deve competir com hidroxialuminocomplexos, de tal forma que o Si(OH)_4 tem sido descrito como um inibidor ou destruidor do crescimento do $\text{Al(OH)}_{3(\text{s})}$. Deste modo, quando o Si(OH)_4 está presente em soluções em que o $\text{Al(OH)}_{3(\text{s})}$ é rapidamente formando, ele reage com os primeiros precursores da fase sólida para abrandar o seu crescimento e precipitação na solução. Mesmo quando o Si(OH)_4 é adicionado à agregados pré-formados de $\text{Al(OH)}_{3(\text{s})}$, ele reage com a fase sólida dividindo-a em pequenas unidades individuais (EXLEY; BIRCHALL, 1993).

Para garantir que Si(OH)_4 seja a espécie presente, é importante que a solução esteja abaixo de pH 9,0 (pKa para Si(OH)_4 é de cerca de 9,6) e não saturada no que diz respeito à solubilidade de Si(OH)_4 (que autocondensa quando $[\text{Si(OH)}_4] > 2,0 \text{ mmol/L}$). Quando esses critérios são preenchidos, HAS de estequiometria e estruturas distintas são formados e podem precipitar em solução (STREKOPYTOV; EXLEY, 2005).

De acordo com Exley et al. (1997) a forma mais simplificada de formação de HAS esta demonstrada na equação 5, para $n=2$.



Foi evidenciado que a condensação de Si(OH)_4 , em locais de crescimento em hidróxido de alumínio, é competitiva com as reações de condensação com unidades de hidroxialuminos (HA). Para ser competitiva, a reação com Si(OH)_4 deve ser cineticamente e termodinamicamente mais favorável. A reação de condensação inicial envolve pontes Si(OH)_4 e Al-OH em átomos adjacentes de Al (Figura 3; Esquema 4), e que a interação com Si(OH)_4 será estabilizada ainda por uma terceira ligação Si-O-Al na agregação destas unidades HAS (EXLEY et al., 2002).

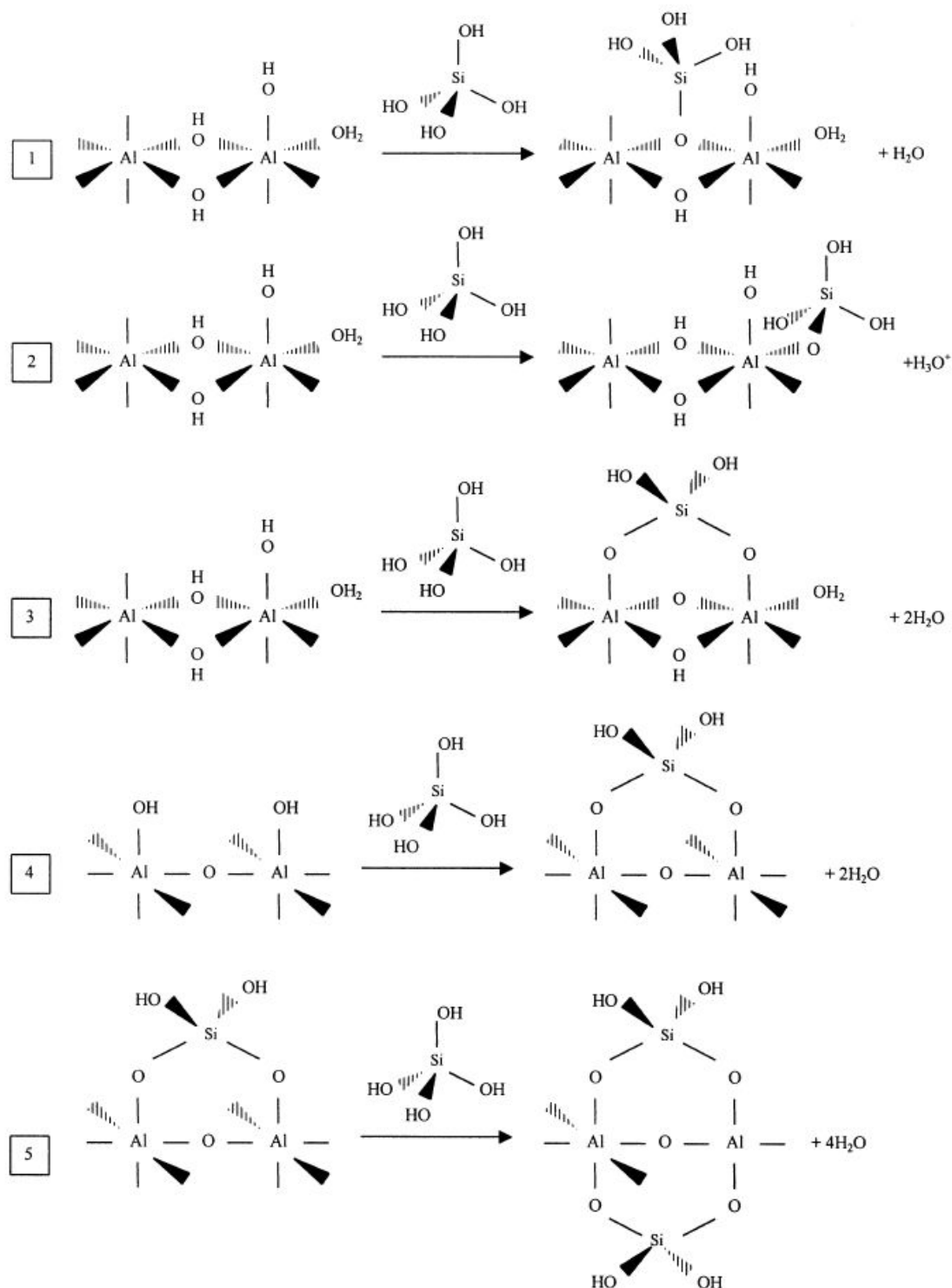


Figura 3: Esquema das possíveis reações para a formação dos precursores do HAS_A (esquemas 1-4) e HAS_B (esquema 5) (EXLEY et al., 2002).

Existem apenas dois tipos básicos de HAS e a formação destes depende da proporção de Si(OH)₄ e Al na solução-mãe. HAS_A que são formados em soluções em que [Al] ≥ [Si(OH)₄] e HAS_B que só são formados quando [Si(OH)₄] > [Al]

(SCHNEIDER et al., 2004). HAS_A se forma idealmente quando a razão Si: Al é de 0,5 e quando todos os átomos de Al estão octaedricamente coordenados. A formação de HAS_B envolve uma reação de deshidroxilação que, à temperatura e pressão ambientes, parece ser iniciada pelo excesso de Si(OH)₄ em solução, com uma razão Si: Al de 1,0, e com até 50% dos íons Al presentes em coordenação tetraédrica. Quando as concentrações de Al e Si(OH)₄ na solução mãe são iguais ou Si(OH)₄ está presente em pelo menos um fator de dois em relação ao Al, ambos os tipos de HAS estão presentes na fase sólida. A última observação levou a sugestão de que HAS_B são formados através da condensação competitiva do Si(OH)₄ entre os grupos hidroxila nos HAS_A (STREKOPYTOV; EXLEY, 2005).

Os esquemas 1-3 na Figura 3 mostram a condensação de Si(OH)₄ com grupos hidroxila ou água em uma estrutura de hidróxido de alumínio na qual os átomos de Al adjacentes são unidos por duas pontes hidróxi. Essas duplas pontes hidróxi são as principais unidades repetitivas nas estruturas hidratadas das formas cristalinas de hidróxido de alumínio, como a gibbsita, bayerita e nordstrandita, e um número de aluminossilicatos, incluindo imogolite, caulinita e haloisita (EXLEY et al., 2002).

Na maioria das águas do solo, a dissolução não estequiométrica de minerais de aluminossilicatos combinado com a dissolução de outros silicatos garantem que a concentração de Si(OH)₄ fique em excesso em relação ao Al e, portanto, que o principal HAS formado seja o HAS_B (SCHNEIDER et al., 2004).

Diálise, utilizando membranas com tamanho de poro de cerca de 1 nm, foi usado por Exley e Birchall (1992) para confirmar a formação de HAS em soluções contendo 0,10 mmol L⁻¹ de Si(OH)₄ e apenas 4,0 μmol L⁻¹ de Al. O experimento de diálise demonstrou que formas coloidais de HAS foram significativamente menores do que colóides de hidroxialumínio (HA) formados e mantidos sob as mesmas condições de solução. Foi proposto que a formação envolveu o impedimento da polimerização do HA pelo Si(OH)₄. Em um experimento posterior, Exley e Birchall (1993) utilizaram a mesma concentração baixa de Al e filtração por membranas (40 nm) para descrever como Si(OH)₄ influencia a formação e precipitação de HAS em solução. Nas soluções em que Si(OH)₄ esteve presente em excesso considerável, a formação de HAS foi instantânea. A agregação dos HAS coloidais de um tamanho filtrável foi significativamente mais lenta do que os colóides de HA correspondentes. Este último mostrou uma distribuição de tamanho de partícula inalterada após cerca

de 3 semanas, considerando que HAS ainda foram se agregando para um tamanho filtrável até 12 semanas.

HAS_B deve ter uma unidade estrutural menor que HAS_A, já que o seu crescimento é limitado pela inclusão de novos Si(OH)₄, devido a sua geometria com até 50% do Al é coordenado. Doucet; Rotov e Exley (2001) utilizaram microscopia de força atômica para analisar as formas de HAS e identificaram formas coloidais retangulares (HAS_A) de até 170 nm de comprimento e discoidais (HAS_B) de até 43 nm de diâmetro.

2.5. Nutrição parenteral

Naqueles indivíduos que são incapazes de consumir alimentos por via oral ou enteral, a nutrição parenteral é necessária para sustentar a vida. A nutrição parenteral total (TPN) pode ser definida como o processo pelo qual todos os nutrientes necessários são administrados por via intravenosa. TPN é, muitas vezes, necessária como adjuvante à terapia do câncer ou em outras circunstâncias específicas, como quando um paciente não é capaz de tomar calorias oralmente por mais de 7 dias, tem capacidade de absorção inadequada após cirurgia, fístula, falha hepática ou renal aguda, ou doença inflamatória do intestino. Além de fornecer um balanço calórico positivo com infusão otimizada de proteínas, carboidratos, lipídios, eletrólitos e vitaminas, a adequada suplementação de micronutrientes essenciais também deve ser incluída e personalizada para cada situação clínica do paciente (LEUNG, 1995).

Devido ao seu grande volume, soluções de nutrição e de infusão são os fármacos administrados por via parenteral que apresentam mais efeitos adversos por conterem contaminantes. O volume dado a um paciente em nutrição parenteral total pode chegar a 3000 ml por dia, dependendo do peso corporal. Além disso, TPN é administrada a pacientes em estado crítico ou pacientes com comprometimento metabólico e da função dos órgãos, agravando o efeito deletério dos contaminantes (BOHRER et al., 2008).

O alumínio é um contaminante de várias soluções de NP, como sais de cálcio e fosfato e albumina, que são usados em administração intravenosa. Alvarez et al.

(2007) determinaram o teor de Al em soluções de nutrição parenteral e seus componentes e obtiveram uma média de 105,7 µg/L de alumínio para soluções de nutrição parenteral total; para os seus componentes individuais, gluconato de cálcio 10% (média de 2711,7 µg/L) e fosfato monopotássico 1M (média de 333,1 µg/L) foram os mais contaminados, assim como o bicarbonato de sódio 1M (média de 772,1 µg/L). A grande variabilidade encontrada no teor de alumínio de soluções sugere que a contaminação ocorre durante o processo de fabricação.

A Sociedade Americana de Nutrição Clínica (ASCN) e de Nutrição Parenteral e Enteral (A.S.P.E.N.) propôs a restrição da contaminação de alumínio de soluções parenterais de grande volume para um máximo de 25 µg/L. Para pequenos volumes parenterais não foi proposto um nível máximo, entretanto os rótulos de parenterais de pequeno volume devem informar quantos microgramas de Al por litro o produto contém (KLEIN et al., 1994 apud BOHRER et al., 2002)

A Food and Nutrition Board (2001 apud NILSEN 2009) considerou que os dados animais e humanos eram demasiadamente limitados para a definição da Ingestão Alimentar de Referência para Si. Com base na quantidade excretada na urina em 24 horas, a exigência mínima diária para Si pode estar em torno de 10-25 mg/dia. Assim, a ingestão destas quantidades aproximadas através da nutrição parenteral típica pode ser benéfica para a saúde óssea e cicatrização de feridas. Um número muito limitado de artigos indicou que a maioria das soluções de nutrição parenteral não fornece essa quantidade de Si, que vem somente da contaminação dos ingredientes. Bohrer et al. (2008) determinaram o teor de Si em numerosas formulações comerciais utilizadas para a administração parenteral e mostraram que em média as soluções continham menos de 1 mg/L de Si. Entretanto, gluconato de cálcio, bicarbonato de sódio e fosfato de potássio foram as que apresentaram níveis mais altos de Si, entre 1 e 4 mg/L.

2.5.1. Embalagens

Embalagens para a preparação parenteral devem ser feitas utilizando materiais que são suficientemente transparentes para permitir a inspeção visual do conteúdo, que não afetem a qualidade da preparação, e que não permitam a difusão

para dentro ou através das paredes do recipiente, que levem a presença de substâncias estranhas na preparação (US Pharmacopeia XXX, 2008). Como o vidro atende aos requisitos da farmacopéia para ser utilizado como recipiente para parenterais, muitos produtos são recomendadamente armazenados nesses recipientes.

Apesar de o vidro poder ser feito por uma variedade de combinações de componentes, a grande maioria dos vidros comerciais tem sua formação baseada em sílica (SiO_2). Embora a sílica produza um excelente vidro, o uso de vidro de sílica pura para a maioria das aplicações comerciais torna-se muito caro, devido à alta temperatura de fusão ($> 2000\text{ }^\circ\text{C}$) necessária para produzir sílica vítrea. A produção de vidros de silicato requer a adição de um modificador para reduzir a temperatura de processamento para dentro de limites práticos ($1600\text{ }^\circ\text{C}$). Os modificadores de vidro mais comuns são os óxidos alcalinos, especialmente Na_2O . Embora a adição de modificadores de vidro leve à diminuição dos custos de formação, a adição de grandes quantidades de óxidos alcalinos resulta em séria degradação de muitas propriedades do vidro, em particular, a sua durabilidade química. A degradação das propriedades é normalmente contida através da adição de modificadores de propriedades, que incluem os alcalino-terrosos e óxidos de metal de transição e, mais importante, óxido de alumínio.

Portanto, a melhoria da durabilidade do vidro, ou a sua resistência ao ataque químico da água, é obtido substituindo Na_2O por CaO , Al_2O_3 , e B_2O_3 . Al_2O_3 também é responsável pela menor expansão térmica e, conseqüentemente, maior resistência ao choque térmico do vidro, propriedades importantes considerando a esterilização de produtos farmacêuticos por aquecimento e a vedação de ampolas por fusão da extremidade de vidro.

A adição desses modificadores e a própria composição do vidro pode levar a contaminação das soluções contidas nos recipientes de vidro. Bohrer et al. (2004) mediram não só a alcalinidade liberada, mas também a liberação de componentes de vidro: silicato, borato de sódio e alumínio, e também a liberação de algumas impurezas como o cobre e o chumbo. Os resultados mostraram que mesmo quando liberaram alcalinidade muito baixa, os vidros também desprenderam os seus constituintes, em níveis de concentração de 8,8 a 33 mg/L de silicato, 0,9 a 6,9 mg/L de borato, de 3 a 37 mg/L de sódio e 0,5 a 2,4 mg/L de alumínio. Resultados mais expressivos foram encontrados, no entanto, para a realização dos testes com as

soluções em vez de água pura. Soluções básicas de bicarbonato de sódio e gluconato apresentaram os níveis mais elevados de todos os componentes investigados, confirmando a capacidade de soluções básicas para atacar e dissolver a rede do vidro. Enquanto que o silicato, borato e sódio encontrados nessas soluções estavam em níveis semelhantes aos encontrados com água pura, o nível de alumínio, foi quase 20 vezes maior.

2.5.2. Material particulado em infusões parenterais

Segundo Bethune et al. (2001) as complicações mais comuns em NP são anormalidades metabólicas e infecções relacionadas a cateteres e relatos de mortes de pacientes que receberam NP contendo material particulado. Estudos experimentais têm demonstrado que a infusão de partículas estranhas de vários tamanhos e composições podem obstruir capilares e ter efeitos deletérios sobre os órgãos vitais, tais como o cérebro, pulmões, rins e fígado (SACKS, 1997).

Segundo Bethune et al. (2001) fluidos intravenosos, drogas e NP podem conter quantidades significativas de partículas, cada partícula infundida tem o potencial de causar uma reação adversa. A probabilidade de uma reação adversa ocorrer é proporcional ao número de partículas introduzidas. As reações adversas decorrentes da infusão de partículas são oclusão física, respostas inflamatórias, neoplásicas e antigênicas. É difícil provar que as soluções de infusão contendo significativa contaminação por partículas resultam diretamente em efeitos sistêmicos, pois estes efeitos podem ser disfarçados ou diagnosticados como parte da condição clínica do paciente.

Em 1994, após uma série de incidentes clínicos envolvendo a administração intravenosa de drogas contendo precipitados, a US Food and Drug Administration instituiu que filtros devem ser usados na administração de misturas para nutrição. Filtros de 1,2 μm devem ser usados para misturas lipídicas e filtros de 0,2 μm para misturas não-lipídicas (BALL et al., 2001).

A contaminação por partículas pode ser classificada como intrínseca ou extrínseca, dependendo de sua origem. Contaminantes intrínsecos surgem da fabricação, embalagem, transporte e armazenamento de soluções; contaminantes

extrínsecos são introduzidos ou gerados durante a reconstituição de drogas ou administração ao paciente. Ambas as fontes de contaminação devem ser consideradas potencialmente prejudiciais para o paciente (BETHUNE et al., 2001).

O Al e o Si podem ser considerados contaminantes intrínsecos, pois estudos já comprovaram que podem ser liberados das embalagens de vidro para as soluções neles contidas (BOHRER et al. 2004) ou são contaminantes das soluções de NP (ALVAREZ et al. 2004; BOHRER et al. 2008). O Al precipita em solução sob a forma de $\text{Al}(\text{OH})_3$ em pH próximos do fisiológico, e pode formar partículas através da aglomeração destas estruturas. O Si interage com estes compostos para formar hidroxialuminosilicatos, estruturas menores que as de hidróxido de alumínio. Portanto, torna-se necessário investigar em que proporção podem se formar partículas quando esses elementos estão presentes. Backhouse e Ball (1987 apud BETHUNE et al., 2001) contaram o número de partículas em soluções parenterais de pequeno e grande volume e encontraram grandes diferenças no total de partículas entre as drogas e também entre os diferentes lotes do mesmo medicamento. As amostras foram analisadas com microscopia eletrônica de varredura e espectrometria de emissão de raio-x, o que permitiu a identificação das partículas. Eles detectaram muitos elementos inorgânicos, como cálcio, silício, alumínio, chumbo, ferro e sugeriram que essas partículas se originam do processo de fabricação e embalagem.

Ball et al. (2001) examinaram partículas de soluções de nutrição parenteral. A maioria das partículas encontradas foi em faixas de tamanhos menores, até 0,4 μm . As misturas pediátricas foram as mais contaminadas. Com análises de microscopia de varredura eletrônica e espectroscopia de dispersão de energia encontraram partículas contendo silício, magnésio e oxigênio; silício, alumínio e oxigênio; e que continham elementos pesados. Sugeriram serem partículas de vidro, talco, e do plástico, respectivamente.

O precipitado de fosfato de cálcio é o mais provável de formar-se em misturas de NP. Ele é dependente principalmente da natureza do fosfato utilizado e do pH da solução. Cálcio como cloreto solúvel ou gluconato e fosfato de sódio ou de potássio são adicionados a muitas soluções nutritivas parenterais. Se o produto de solubilidade para um determinado sal de fosfato e cálcio é ultrapassado, vão ocorrer precipitações (MINTON et al., 1998).

Puntis et al. (1992 apud BETHUNE et al., 2001) analisou as partículas em soluções padrão de PN neonatal e descobriu que um bebê de 3 kg em NP por 1 dia receberia cerca de 37 000 partículas entre 2 e 100 μm , com 70% menores do que 5 μm e apenas 4% maiores do que 25 μm .

Devido à contaminação das soluções de NP com Al e Si, torna-se importante o estudo da interação desses elementos na presença dos componentes dessas soluções. Strekopytov e Exley (2005) concluíram, através da investigação da formação de HAS na presença equimolar de $\text{Si}(\text{OH})_4$ e fluoreto (F^-) ou fosfato (HPO_4^{2-}) em pH 6, que este último resulta na precipitação de hidroxifosfato de alumínio e inibe a formação de HAS, exceto quando a concentração de Al for significativamente superior a de HPO_4^{2-} , onde HAS_A foi co-precipitado. Entretanto, não foram encontrados na literatura estudos da formação da HAS voltados diretamente para a NP e suas características específicas, como pH, concentração dos constituintes e contaminantes.

A formação de HAS é um importante controle da disponibilidade biológica do Al. No entanto, parece que esse controle é principalmente de natureza geoquímica com HAS contribuindo para o controle da solubilidade do Al no ambiente natural Exley e Birchall (1993).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.2. Controle da contaminação

A água utilizada no preparo de todas as soluções foi destilada, deionizada e adicionalmente purificada no sistema Milli-Q.

Apenas material plástico utilizado no preparo e armazenagem das soluções para diminuir a contaminação com Si e Al, ambos constituintes do vidro na forma de SiO_2 e Al_2O_3 . Esse material foi deixado por pelo menos 24h mergulhado em solução etanólica de HNO_3 10% (v/v), sendo, após este período, lavado abundantemente com água purificada. Todas as etapas do preparo de soluções e manuseio das amostras foram conduzidas dentro da câmara de fluxo laminar classe 100, ligada meia hora antes do início dos ensaios.

3.3. Interação de Al com Si em solução aquosa

O método de filtração em membrana foi usado para investigar as mudanças no perfil de distribuição do tamanho de partículas de alumínio em solução com concentrações conhecidas de silício. Os tempos de retirada das alíquotas foram escolhidos buscando-se verificar este comportamento durante a armazenagem, respeitando o prazo de validade das soluções de nutrição parenteral, que segundo a ANVISA (1997) é de 24 meses. Entretanto, foi possível a retirada de alíquotas somente até 12 meses devido ao prazo de conclusão do trabalho.

Após o tempo apropriado as soluções foram filtradas e o alumínio e silício foram determinados por espectrometria de absorção atômica com forno de grafite (GF-AAS).

3.3.1. Instrumentação

- Espectrofotômetro de absorção atômica com forno de grafite Analytikjena, ZEE nit 600, com amostrador automático MPE 60.
- Balança analítica com quatro casas de precisão Sartorius, Goettingen, Alemanha.
- Sistema de purificação de água Milli-Q com resistividade $18,2 \text{ M}\Omega\cdot\text{cm}^{-1}$, Millipore, Bedford, MA, USA.
- pHmetro digital DM 20, Digimed, São Paulo, Brasil.
- Câmara de fluxo laminar classe 100, Trox, Curitiba, Brasil.
- Mufla, Heraeus Electronic.
- Destilador de ácidos, Berghof Subboiling, BSB-939-IR
- Unidades filtrantes para seringa: porosidade $0,1 \mu\text{m}$, Millex, 33 mm, PVDF; porosidade $0,2 \mu\text{m}$ Vertical Chromatography, 13 mm, PTFE; porosidade $0,45 \mu\text{m}$, Sartorius, 33 mm, celulose.
- Seringas de plástico com êmbolo sem borracha de 2 mL, MSH, Alemanha.
- Aparelho para medir tamanho de partículas Zetasizer Nano series, Malvern instruments.
- Microscópio eletrônico de varredura, Philips XL-30 operando a 20 kV.

3.3.2. Reagentes e Soluções

Todas as soluções foram preparadas com água ultrapura e armazenadas em recipientes plásticos previamente descontaminados.

As soluções de Al e Si utilizadas nas medidas por GF-AAS foram preparadas através da diluição correta do padrão 1 g/L Specsol dos respectivos elementos. A solução final de $50 \mu\text{g/L}$ de Al foi adicionada de $500 \mu\text{L}$ de ácido nítrico bidestilado antes de ser completado o volume com água milli-Q a 100 mL.

A solução de nitrato de paládio 2 g/L usada como modificador na medida de Si foi preparada adicionando-se $0,3 \text{ mL}$ de HNO_3 a $0,2 \text{ g}$ do reagente analítico Merck e diluindo-se a 100 mL em balão volumétrico com água ultrapura. O nitrato de

magnésio 1g/L foi preparado pela dissolução de 1,07 g do reagente hexahidratado, Merck, a 100 mL de água ultrapura. Já a solução de cloreto de cálcio 1% foi preparada através da dissolução de 0,5 g do reagente em 50 mL de água ultrapura.

A solução estoque de Si 280 mg/L para uso nos ensaios de interação com Al foi obtida através de decomposição alcalina em mufla. Foram aquecidos a 900°C 1,15 g do reagente Nucleosil 7OH, Macherey-Nagel D-5160 Düren, juntamente com 4 g de carbonato de sódio anidro, por aproximadamente duas horas. A solução de 10 mg/L de alumínio utilizada para esses ensaios em vitro foi preparada através da diluição do padrão 1g/L Specsol (padrões rastreáveis aos padrões NIST, USA).

Para o preparo da solução de KH_2PO_4 1 mol/L pesou-se 136 g do reagente analítico Merck e dissolveu-se e 1000 mL de água ultrapura, e para a solução de gluconato de Ca 2% pesou-se 10 g do reagente anidro Sigma-Aldrich e dissolveu-se em 500 mL de água ultrapura em balão volumétrico.

Para o ajuste do pH das soluções utilizou-se uma solução de hidróxido de sódio, preparada através da dissolução de 1 g do reagente p.a. Merck em 100 mL de água ultrapura, e ácido nítrico bidestilado, Merck, diluído 100 vezes.

Ampolas de plástico e vidro de Hypocálcio 10%, gluconato de Ca 100 mg/L, 10 mL, uso hospitalar, para infusão I.V., foram utilizadas para medida do tamanho de partículas.

3.3.3 Otimização do método para quantificação do Alumínio

Para a quantificação de alumínio utilizou-se a espectrometria de absorção atômica com forno de grafite (GF-AAS).

Conforme Schneider e Exley (2001), o ácido silícico ($\text{Si}(\text{OH})_4$) é um importante modificador do sinal de absorvância do alumínio medido por GF-AAS. Entretanto, esse efeito é saturado quando a concentração de $\text{Si}(\text{OH})_4$ é maior ou igual a 0,50 mmol/L (14 mg/L de Si).

Fez-se, então, uma curva de pirólise e atomização para o alumínio sem a utilização de modificador e outra utilizando-se uma solução de Si 15 mg/L (5 μL injetados juntamente com o padrão), em forno tipo parede, para verificar esse efeito e escolher a melhor temperatura de pirólise e atomização para determinação de Al

na presença de Si. Foi usada uma solução estoque de Al de 50 µg/L para a confecção das curvas.

3.3.4. Otimização do método para quantificação de silício

O absorvância do silício na quantificação por (GF-AAS) é muito baixa. Para a melhoria e aumento do sinal testou-se a utilização de alguns modificadores: Pd+Mg (2 µL de Pd(NO₃)₂ 2 g/L + 2 µL de Mg(NO₃)₂ 1g/L), somente Pd (5 µL de Pd(NO₃)₂ 2 g/L), CaCl₂ (5 µL de uma solução 1%) e Pd+Ca (2 µL de Pd(NO₃)₂ 2 g/L + 2 µL de CaCl₂ 1%) .

Fez-se, então, uma curva de pirólise e atomização para o Si sem a utilização de modificador e outra com utilização de modificador com melhor resultado em forno tipo parede, para escolher a melhor temperatura de pirólise e atomização para determinação de Si. Foi usada uma solução estoque de Si de 500 µg/L para a confecção das curvas.

3.3.5. Determinação de Alumínio e Silício

As medidas de alumínio e silício foram realizadas no espectrofotômetro de absorção atômica com forno de grafite Analytikjena. As leituras foram feitas com absorvância integrada, modo área do pico, correção de fundo Zeeman e com gás inerte argônio.

O programa de temperatura para a análise de Al e Si em GF-AAS estão relacionadas nas Tabela 1 e 2 respectivamente, foram utilizados fornos do tipo parede.

As medidas de Al foram feitas em comprimento de onda 309,3 nm, fenda 0,8 nm e corrente 6,0 mA e utilizou-se como modificador uma solução de Si 15 mg/L para diminuir o aumento de sinal que esse elemento causa na medida de Al. A curva de calibração foi confeccionada automaticamente pela diluição de um padrão estoque de 50 µg/L de Al.

As medidas de Si foram feitas em comprimento de onda 251,6 nm, fenda 0,2 nm e corrente 10 mA e utilizou-se como modificador de matriz uma solução de nitrato de paládio 2 g/L. A curva de calibração foi confeccionada automaticamente pela diluição de um padrão estoque de 500 µg/L de Si.

Tabela 1: Programa de temperatura de aquecimento do forno para medida de Al.

Nº	Tipo	Temp. (°C)	Taxa (°C/s)	Aquecimento (s)	Tempo (s)	Gás inerte (L/min)
1	Secagem	90	5	20	34,4	2
2	Secagem	105	3	20	25	2
3	Secagem	110	2	10	12,5	2
4	Pirólise	1500	250	10	13,2	2
5	AZ*	1500	0	4	4	Stop
6	Atomização	2600	FP	4	4,1	Stop
7	Limpeza	2650	500	4	4,1	2

*AZ- Auto-zero

Tabela 2: Programa de temperatura de aquecimento do forno para medida de Si.

Nº	Tipo	Temp. (°C)	Taxa (°C/s)	Aquecimento (s)	Tempo (s)	Gás inerte (L/min)
1	Secagem	90	5	20	34	2
2	Secagem	105	3	20	25	2
3	Secagem	110	2	10	12,5	2
4	Pirólise	1200	250	10	14,4	2
5	AZ*	1200	0	5	5	Stop
6	Atomização	2600	FP	3	3,9	Stop
7	Limpeza	2650	500	4	4,1	2

*AZ- Auto-zero

3.3.6. Ensaio da interação de Al na presença e ausência de Si em diferentes valores de pH

Foram preparadas soluções contendo 20 mg/L de Si e 0,5 mg/L de Al, adicionando-se 4,00 mL de uma solução padrão de 280 mg/L de Si, 0,250 mL de uma solução padrão 100 mg/L de Al e completando-se o volume a 50 mL com água ultrapura em frascos cônicos de plástico previamente descontaminados. Os pHs foram ajustados a valores muito próximos a 2, 4, 6, 7, 9 e 11 com ácido nítrico bidestilado ou hidróxido de sódio. Também foram preparadas soluções contendo somente 0,5 mg/L de Al nos mesmos pHs (branco).

Duas alíquotas de 2 mL foram retiradas de cada solução após 24 horas, 1 semana, 1 mês e 6 meses do preparo, uma foi filtrada em filtro de porosidade 0,45 μm e outra mantida sem filtrar.

3.3.7. Ensaio em pH 7 com diferentes concentrações de Si

Para avaliar a interação entre Si e Al foram preparadas seis soluções, onde se adicionou volumes diferentes da solução estoque de Si 280 mg/L, 0,0; 0,4; 0,8; 4,0; 8,0 e 16,0 mL, e 0,1 mL da solução padrão 1g/L de Al a todas elas e completou-se o volume a 200 mL com água ultrapura em frascos de plástico de 200 mL. Estas soluções contêm 0,0; 0,560; 1,12; 5,60; 11,2 e 22,4 mg/L de Si respectivamente e 0,5 mg/L de Al. Todas as soluções tiveram o pH ajustado a aproximadamente 7,00 com solução diluída de ácido nítrico bidestilado ou de hidróxido de sódio.

Quatro alíquotas de 2 mL foram retiradas de cada solução após 24 horas, 1 semana, 1 mês, 6 e 12 meses do preparo, foram filtradas em filtros de porosidade 0,1; 0,2 e 0,45 μm e uma mantida sem filtrar.

3.3.8. Ensaio com gluconato de cálcio 2%

Foram preparadas 6 soluções, onde adicionou-se volumes diferentes da solução estoque de Si 280 mg/L, 0,0; 0,4; 0,8; 4,0; 8,0 e 16,0 mL, e 0,1 mL da solução padrão 1 g/L de Al a todas elas e completou-se o volume a 200 mL com gluconato de cálcio 2%. Estas soluções contêm 0,0; 0,560; 1,12; 5,60; 11,2 e 22,4 mg/L de Si respectivamente e 0,5 mg/L de Al. Todas as soluções tiveram o pH ajustado a aproximadamente 6,4, pH da solução de gluconato sem adição de Al (pH ácido) e Si (pH alcalino), com solução diluída de ácido nítrico bidestilado ou de hidróxido de sódio.

Na solução comercial de gluconato de cálcio a concentração é de 10%, não foi possível preparar a solução para o ensaio na mesma concentração devido à difícil solubilização do sal, já encontrada no preparo da solução de concentração 2%.

Três alíquotas de 2 mL foram retiradas de cada solução após 24 horas, 1 mês, 3 meses e 6 meses do preparo, uma foi filtrada em filtro de porosidade 0,2 μm , outra em filtro de porosidade 0,45 μm e outra mantida sem filtrar.

3.3.9. Ensaio com dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L

Foram preparadas 6 soluções, onde adicionou-se volumes diferentes da solução estoque de Si 280 mg/L, 0,0; 0,4; 0,8; 4,0; 8,0 e 16,0 mL, e 0,1 mL da solução padrão 1g/L de Al a todas elas e completou-se o volume a 200 mL com solução de dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L. Estas soluções contêm 0,0; 0,560; 1,12; 5,60; 11,2 e 22,4 mg/L de Si respectivamente e 0,5 mg/L de Al. Estas soluções não tiveram o pH ajustado, pois há a formação de uma solução tampão de pH 4,3.

Três alíquotas de 2 mL foram retiradas de cada solução após 24 horas, 1 mês, 3 meses e 6 meses do preparo, uma foi filtrada em filtro de porosidade 0,2 μm , outra em filtro de porosidade 0,45 μm e outra mantida sem filtrar.

3.3.10. Ensaio na presença e ausência de gluconato de cálcio em pH 4,3

Para comparar os resultados encontrados com a solução com e sem KH_2PO_4 e gluconato de cálcio, fez-se o ensaio na presença e ausência de gluconato de cálcio no mesmo pH do fosfato. Também para verificar a fração de Si que diminui em relação à concentração adicionada nesse pH, sem a influência do fosfato.

Adicionou-se 0,16 e 1,6 mL do padrão de Si 280 mg/L em 50 mL de solução de gluconato de cálcio 2% e 0,25 mL de solução de Al 0,1 g/L, para concentração 1 e 10 mg/L de Si, respectivamente e 0,5 mg/L de Al. O pH ajustado a aproximadamente 4,3 com solução diluída de ácido nítrico bidestilado ou de hidróxido de sódio.

Para o ensaio na ausência de gluconato de Ca repetiu-se o procedimento acima, completando-se o volume com água ultrapura.

Três alíquotas de 2 mL foram retiradas de cada solução após 24 horas e 1 mês do preparo, uma foi filtrada em filtro de porosidade 0,45 μm outra em filtro de 0,2 μm e outra mantida sem filtrar.

3.3.11. Avaliação da interação de Si e dihidrogenofosfato de potássio sem adição de Al

Para avaliar a formação de precipitados foram preparadas soluções de 50 mL de dihidrogenofosfato de potássio 1mol/L contendo 1 e 10 mg/L de Si, através da adição de 0,160 e 1,6 mL da solução padrão de Si 280 mg/L, respectivamente. O pH das soluções ficou próximo de 4,3.

Três alíquotas de 2 mL foram retiradas de cada solução após 24 horas e 1 mês do preparo, uma foi filtrada em filtro de porosidade 0,45 μm outra em filtro de 0,2 μm e outra mantida sem filtrar.

3.3.12. Ensaio com gluconato de sódio 2%

Fez um ensaio com gluconato de sódio para comparação com o do gluconato de cálcio e avaliação da interação de Al e Si com gluconato na presença de Ca e Na.

Adicionou-se 0,0, 0,16 e 1,6 mL do padrão de Si 280 mg/L em 50 mL de solução de gluconato de sódio 2% e 0,25 mL de solução de Al 0,1 g/L, para concentração 0, 1 e 10 mg/L de Si, respectivamente e 0,5 mg/L de Al. O pH ajustado a aproximadamente 6,40 (pH da solução de gluconato de cálcio) com solução diluída de ácido nítrico bidestilado ou de hidróxido de sódio.

Três alíquotas de 2 mL foram retiradas de cada solução após 24 horas do preparo, uma foi filtrada em filtro de porosidade 0,45 µm outra em filtro de 0,2 µm e outra mantida sem filtrar.

3.3.13. Medida do tamanho das partículas em solução

O tamanho de partícula e a intensidade de distribuição foram medidos em alíquotas de soluções:

- Com 0,5 mg/L de Al e 0,0, 1,0 e 20 mg/L de Si preparadas conforme item 2.4.2, após 24 horas e 6 meses do preparo;
- Dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L contendo 0,5 mg/L de Al e 0, 1 e 20 mg/L de Si, após 24 horas e 3 meses do preparo (item 2.4.3) e sem adição de Al e Si após 24 horas;
- Gluconato de Ca 2% contendo 0,5 mg/L de Al e 0, 1 e 20 mg/L de Si, após 24 horas e 2 meses do preparo (item 2.4.3), sem adição de Al e Si após 24 horas e em uma solução comercial de gluconato de Ca 10% armazenada em ampola de plástico e outra em ampola de vidro.

As medidas foram feitas nas soluções sem filtrar no aparelho Zetasizer Nano series.

3.3.14. Análise das membranas após filtração

Foram feitas imagens em Microscópio eletrônico de varredura das membranas de porosidade de 0,45 μm após a filtração de alíquotas das soluções:

- Com 0,5 mg/L de Al e 20 mg/L de Si preparadas conforme item 2.4.2, após 12 meses do preparo;
- Dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L contendo 0,5 mg/L de Al e 20 mg/L de Si, após 9 meses do preparo (item 2.4.3)
- Gluconato de Ca 2% contendo 0,5 mg/L de Al e 0, 1 e 20 mg/L de Si, após 12 meses do preparo (item 2.4.3).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Otimização do método para quantificação do Alumínio

A presença do Si em solução interfere na quantificação de alumínio por GF-AAS. Como mostrado na curva de pirólise e atomização para 50 µg/L de Alumínio, com a utilização de Si 15 mg/L como modificador pode-se verificar um aumento significativo na absorvância, podendo resultar em uma superestimação da concentração de Al nas amostras, Figura 4.

Como a influência do Si no aumento do sinal de Al é saturada em concentrações acima de 14 mg/L, conforme Schneider e Exley (2001), utilizou-se como modificador uma solução de Si 15 mg/L tornando o acréscimo na absorvância igual em todas as amostras e padrões medidos.

As maiores absorvâncias ocorreram em temperatura de pirólise de 1500°C e atomização 2600°C, sendo assim as temperaturas selecionadas para as medidas de Al.

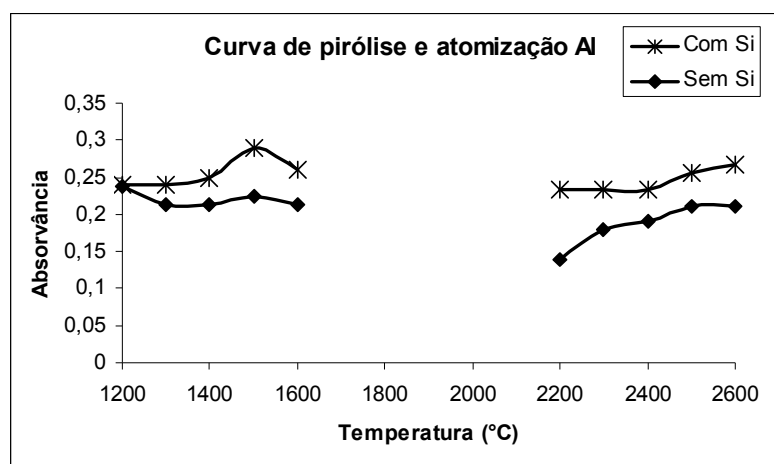
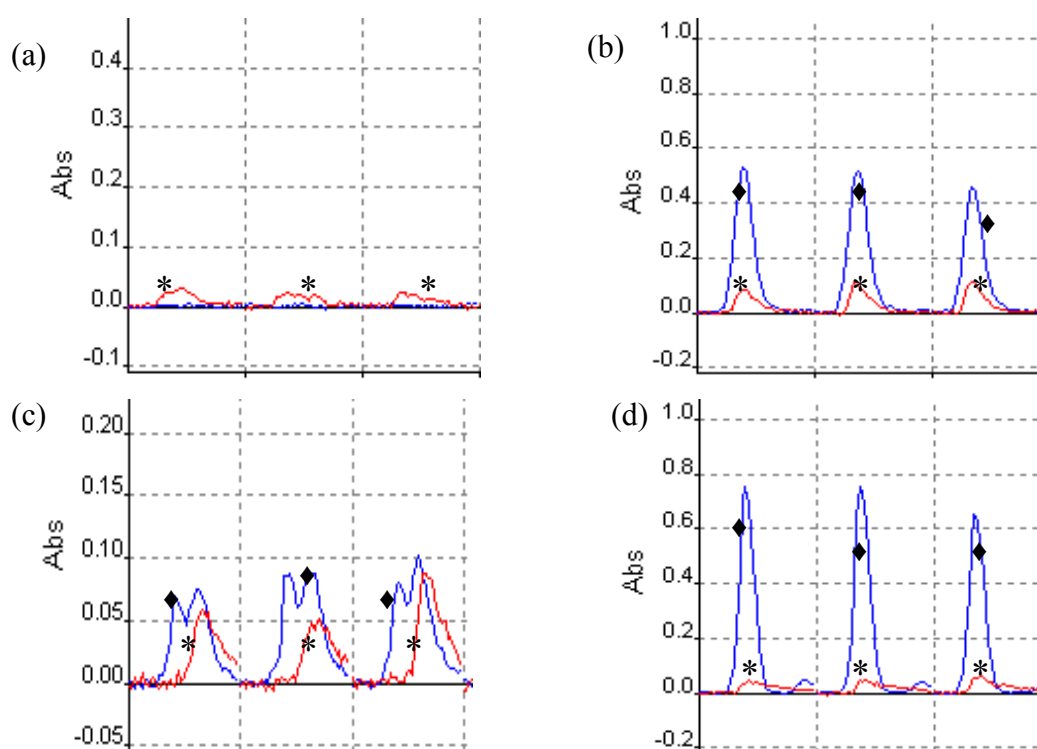


Figura 4: Curvas de pirólise e atomização para alumínio com e sem modificador de Si 15 mg/L.

4.2. Otimização do método para quantificação de silício

A química do Si no forno de grafite é bastante complexa e ainda não totalmente compreendida, apesar de algumas pesquisas já terem sido realizadas neste campo. A capacidade do silício para produzir óxidos de silício voláteis em temperaturas de 1300 °C a 1900 °C e carbetos refratários em altas temperaturas obviamente influenciam a sensibilidade e precisão da sua medida (LUGOWSKI et al., 1998).

O sinal de absorvância integrada do silício encontrado na quantificação por GF-AAS era muito pequeno e alargado sem uso de modificadores, Figura 5 (a). Além disso, havia uma diferença muito pequena entre os valores de absorvância entre os pontos da curva de calibração, podendo resultar em um grande erro com um pequeno desvio em uma medida.



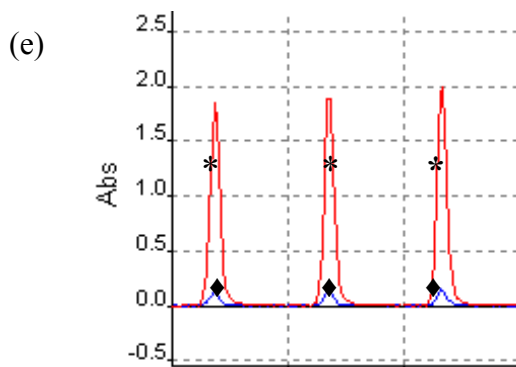


Figura 5: Sinais de absorvância de uma solução padrão de 500 mg/L Si sem uso de modificador químico (a), com modificador CaCl_2 1% (b), Pd+Ca (c), Pd+Mg (d) e somente Pd (e) utilizando-se temperatura de pirólise de 1200°C e atomização de 2600°C . (♦) sinal de correção de fundo e (*) sinal de absorvância do Si.

O uso dos modificadores combinados Pd+Ca, Figura 5 (c), e Pd+Mg, Figura 5(d), não levaram a um aumento do sinal e apresentaram um grande sinal de fundo. A utilização de CaCl_2 tornou o sinal mais definido quando comparado ao do sem modificador, entretanto o sinal de fundo ainda foi elevado, Figura 5 (b). Mas, a melhoria e aumento do sinal mais significativo ocorreram com o uso de somente $5\ \mu\text{L}$ de $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$. Os sinais ficaram mais altos e bem estreitos Figura 5 (e), resultando em intervalos maiores entre as absorvâncias dos pontos da curva de calibração.

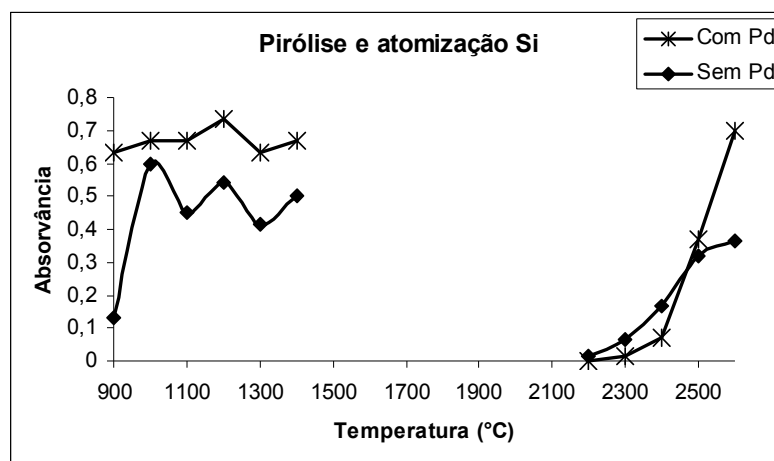


Figura 6: Curvas de pirólise e atomização para silício com e sem modificador de Pd 2 g/L.

Na curva de pirólise e atomização para o Si, Figura 6, pode-se notar o aumento significativo na absorvância com o uso do modificador de Pd. As maiores absorvâncias ocorreram em temperatura de pirólise de 1200°C e atomização 2600°C, sendo assim as temperaturas selecionadas para as medidas de Si.

4.3. Interação de silício e alumínio em solução aquosa

Os experimentos foram planejados com a intenção de testar a hipótese da interação de Si e Al em solução com a formação de hidroxialuminossilicatos (HAS) e no caso da formação de partículas identificá-las pelo tamanho. A filtração em membranas foi utilizada como método para fracionamento e a espectrometria de absorção atômica com forno de grafite o método utilizado para determinar o alumínio e silício antes e após as alíquotas serem filtradas, com o intuito de estabelecer a razão Si:Al que há a formação de HAS e o tamanho das partículas formadas.

Segundo Bohrer et al. (2002, 2008) uma das formulações comerciais que continham altos teores de Si e Al em solução foi o gluconato de Ca 10%. Entre os reagentes farmacopêicos, o dihidrogenofosfato de potássio foi o que apresentou uma maior concentração de Al e também altos teores de Si. Alvarez et al. (2007) também encontraram maior contaminação de Al nesses dois componentes individuais das soluções de nutrição parenteral. Em vista disso, os ensaios foram feitos na presença e ausência destes constituintes: gluconato de Ca 10% e dihidrogenofosfato de potássio 1M.

4.3.1. Influência do pH

Já é conhecida a ocorrência formação de precipitados de hidróxido de alumínio e o comportamento deste metal em solução em pH próximos da neutralidade (MARTIN apud NICOLINI et al.,1991). Mas, para iniciar o estudo da interação do Al com Si, avaliou-se o comportamento deste metal na concentração de 0,5 mg/L nos diferentes pH, na presença e ausência de Si em solução (20 mg/L).

Exley e Birchall (1993) confirmaram que o ácido silícico diminui o tamanho e a agregação de hidróxido de alumínio em soluções contendo concentrações de Si(OH)_4 maiores que 500 $\mu\text{mol/L}$ (14 mg/L de Si) e 4 $\mu\text{mol/L}$ (aproximadamente 100 $\mu\text{g/L}$ de Al) em pH entre 5,5 e 7,5. Desta forma, os ensaios foram realizados com concentração de Si 20 mg/L para verificar essa diminuição em uma concentração de alumínio (0,5 mg/L), já que conforme Bohrer et al., (2002) e Alvarez et al., (2007) a maioria das soluções de nutrição parenteral apresentam teores de Al nessa faixa ou maiores.

A determinação de Al por GF-AAS antes e após a filtração em membrana de porosidade 0,45 μm possibilitou a visualização de que a concentração de Al entre os pH 6 e 9 é baixa, principalmente depois de filtrado, devido a formação do precipitado de hidróxido de alumínio. Entretanto, nos ensaios onde o Si foi adicionado, o Al permanece em maior concentração na solução (mesmo após ser filtrado) em todos os pH, com exceção do pH 6 (Figura 7), evidenciando a tendência do Si em competir na formação dos agregados de hidróxido de alumínio para formar os hidroxialuminossilicatos (HAS).

Como mostrado na Figura 2, a formação do precipitado de Al(OH)_3 é máxima em pH 6 e devido a este fato ocorre uma grande diminuição da concentração de Al, que permanece pequena mesmo na presença de Si em solução. Em pH entre 4 e 9, com exceção do 6, a espécie Al(OH)_3 está presente, mas, devido a maior fração de espécies solúveis, permanece em solução ou ocorre uma menor aglomeração dessa espécie, facilitando a interação com o Si.

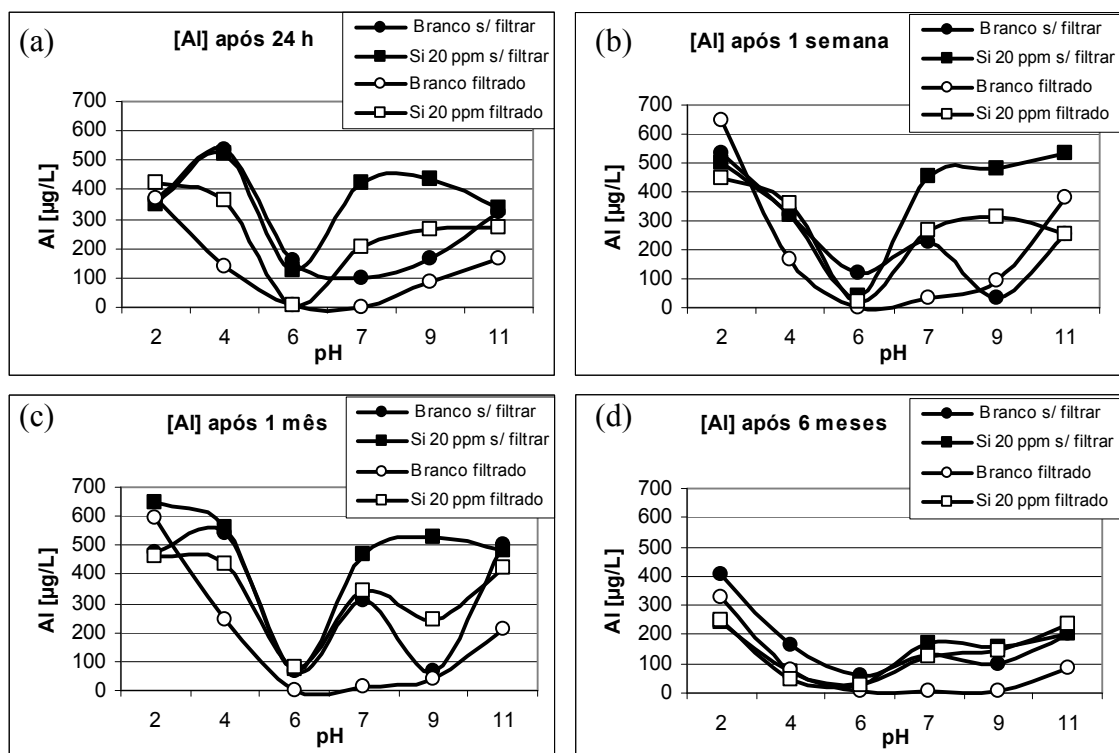


Figura 7: Concentração de alumínio em solução mantida em repouso e em temperatura ambiente após 24 horas (a), 1 semana (b), 1 mês (c) e 6 meses (d) em função do pH de uma solução aquosa na ausência (branco) e presença de silício (20 mg/L). Concentração inicial de Al em todas as soluções: 0,5 mg/L.

Pode-se observar através das medidas de Al em diferentes tempos de preparo da solução que a concentração de Al tem uma grande diminuição com o tempo e que foi significativamente maior após 6 meses, Figura 7 (d).

4.3.2. Ensaio em pH 7 com diferentes concentrações de Si

O ensaio na ausência de gluconato de Ca ou dihidrogenofosfato em solução, além de servir para observar como ocorre a interação do alumínio e silício em pH fisiológico sem a influência de outro ânion ou molécula, pode ser usado com um “padrão” para comparação entre os ensaios.

Conforme mostrado no ensaio com soluções em vários pH, a presença de 20 mg/L de Si em solução diminui a fração de Al que fica retida no filtro de 0,45 µm. O

preparo de soluções variando as concentrações de Si (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L) com 0,5 mg/L de Al e a filtração em membranas de diferentes porosidades (0,1, 0,2 e 0,45 μm) serviu para verificar em que razão de Si:Al ocorre essa diminuição e qual a distribuição das partículas em relação ao tamanho pela comparação da concentração de Al em alíquotas filtradas e sem filtrar.

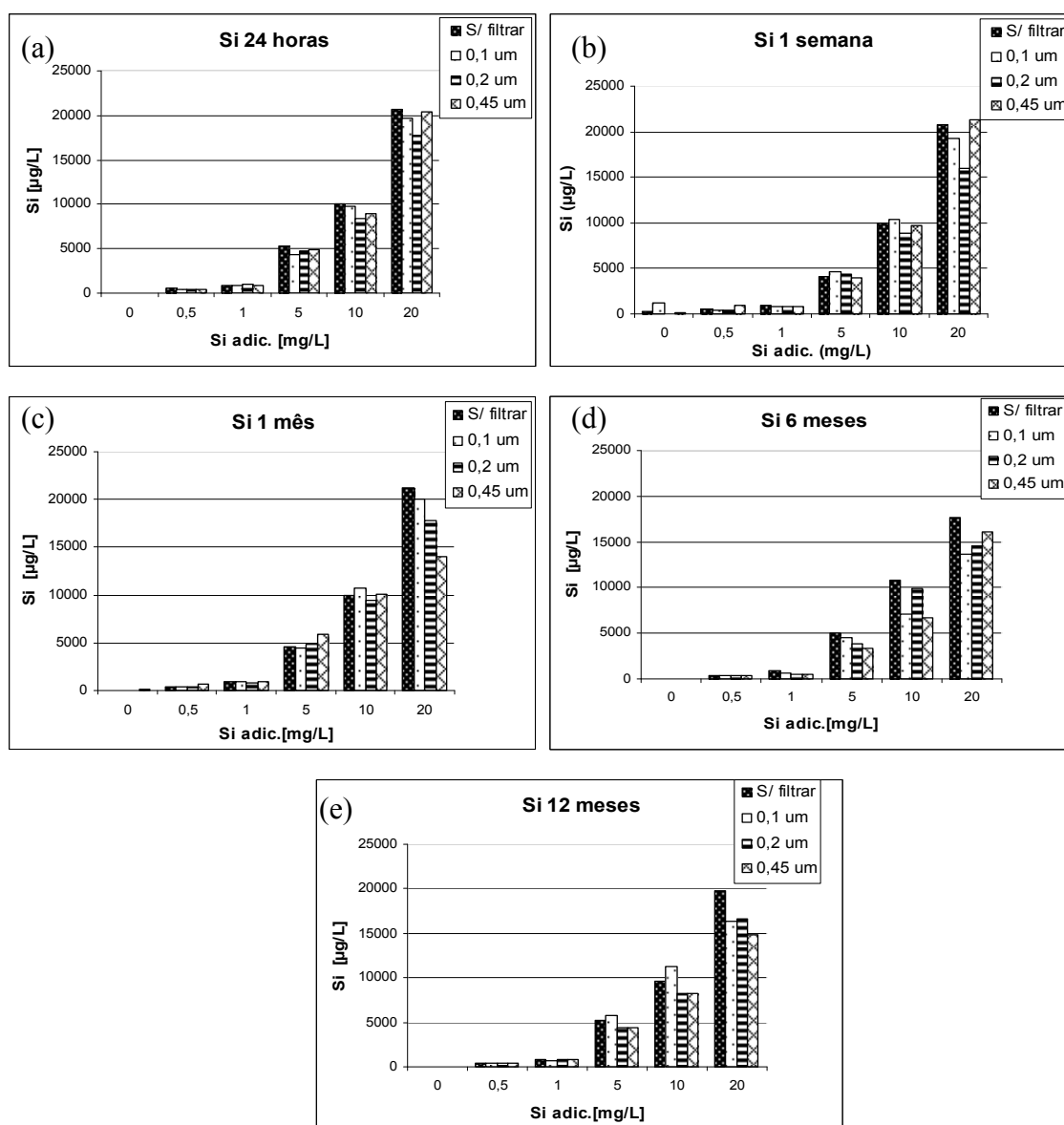
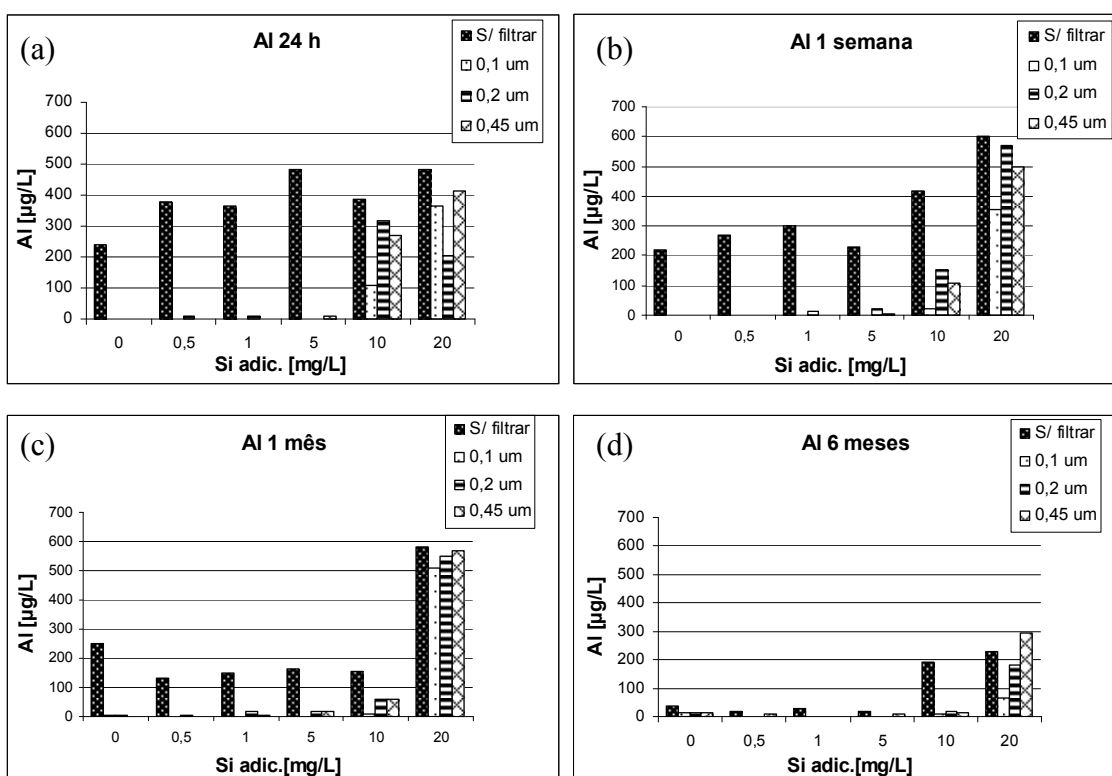


Figura 8: Concentração de silício em solução mantida em repouso e em temperatura ambiente após 24 horas (a), 1 semana (b), 1 mês (c), 6 meses (d) e 12 meses (e), sem filtrar e filtrado em filtros de 0,1; 0,2 e 0,45 μm , em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L). Concentração de Al adicionado: 0,5 mg/L.

Analisando-se os gráficos acima, Figura 8, pode-se notar que não há uma diferença significativa entre a concentração de Si medida e a adicionada e, nem mesmo, entre as alíquotas que foram filtradas e as mantidas sem filtrar. Portanto, o silício não interage com o alumínio para formar estruturas de tamanho maior que 0,1 μm .

O Al, diferentemente do que acontece com Si, fica praticamente todo retido no filtro, não importando a porosidade, quando as concentrações de Si em solução são de 0, 0,5, 1 e 5 mg/L, Figura 9. Talvez isso aconteça porque essas concentrações baixas de Si não sejam suficientes para interagir e impedir a nucleação do hidróxido de Al, considerando que todas as soluções estão em pH 7 no qual, como mostrado no ensaio da influência do pH, o Al precipita em solução.

Quando a concentração de Si em solução é aumentada para 10 e 20 mg/L o Al começa a passar pelos filtros, isso pode ter ocorrido devido à formação dos hidroxialuminossilicatos, que são partículas menores que as de hidróxido de alumínio. Estes resultados reforçam a idéia de que quando o Si participa da formação de partículas ou estruturas com o Al elas são de tamanho menor que a porosidade dos filtros.



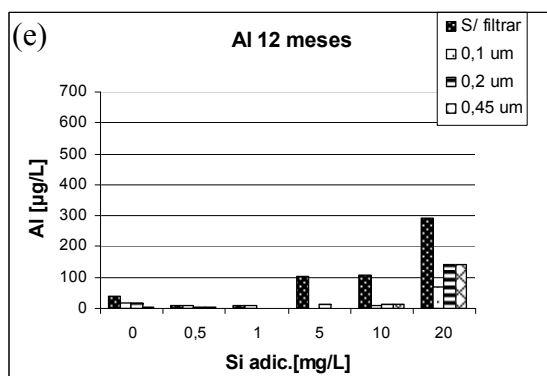


Figura 9: Concentração de alumínio em solução mantida em repouso e em temperatura ambiente após 24 horas (a), 1 semana (b), 1 mês (c) 6 meses (d) e 12 meses (e), sem filtrar e filtrado em filtros de 0,1; 0,2 e 0,45 µm, em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L). Concentração de Al inicial: 0,5 mg/L.

Segundo Exley e Birchall (1993) quando Si(OH)_4 está presente em soluções em que $\text{Al(OH)}_{3(s)}$ está sendo formado ele reage com os primeiros precursores da fase sólida para abrandar o seu crescimento e precipitação na solução ou reage com a fase sólida já formada dividindo os agregados em pequenas unidades individuais. Portanto, o ácido silícico impede o crescimento e agregação do hidróxido de alumínio. A cinética foi dependente tanto do pH ($5,5 < \text{pH} < 7,5$) quanto da concentração de ácido silícico ($[\text{Si(OH)}_4] > 500 \mu\text{mol/L}$ ou $\text{Si} > 14 \text{ mg/L}$) em solução.

Após seis meses do preparo da solução ocorreu uma grande diminuição da concentração de Al, possivelmente pela formação de agregados, não só de hidróxido de alumínio como de HAS.

Os gráficos abaixo, Figura 10, mostram de uma maneira mais clara que não há grande diferença na concentração de Si para alíquotas filtradas e não filtradas, e a semelhança no comportamento do Si em solução em concentrações bem distintas. Tanto em concentração de 20 mg/L, na qual provavelmente ocorre a formação de HAS, quanto de 1 mg/L a concentração de Si medida permanece muito próxima da adicionada, mesmo nas alíquotas filtradas a diferença é pequena, evidenciando que este elemento não participa da formação de estruturas de tamanho maior que a porosidade dos filtros.

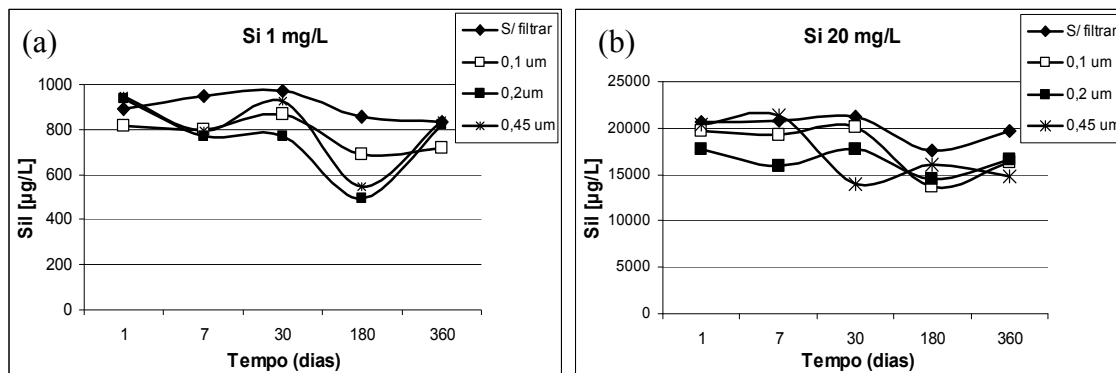


Figura 10: Variação da concentração de Si em função do tempo de preparo das soluções, mantidas em repouso e em temperatura ambiente, contendo 0,5 mg/L de Al e 1 mg/L (a) ou 20 mg/L (b) de Si adicionado, após terem sido filtradas em filtros de porosidade 0,1; 0,2 e 0,45 μm ou não.

Pode-se perceber, analisando-se a Figura 11, a grande semelhança no comportamento do Al na ausência e na presença de 1 mg/L de Si em solução, praticamente todo o Al fica retido no filtro. Já na concentração mais alta, de 20 mg/L de Si, o Al permanece em solução, sendo capaz de atravessar os poros das membranas.

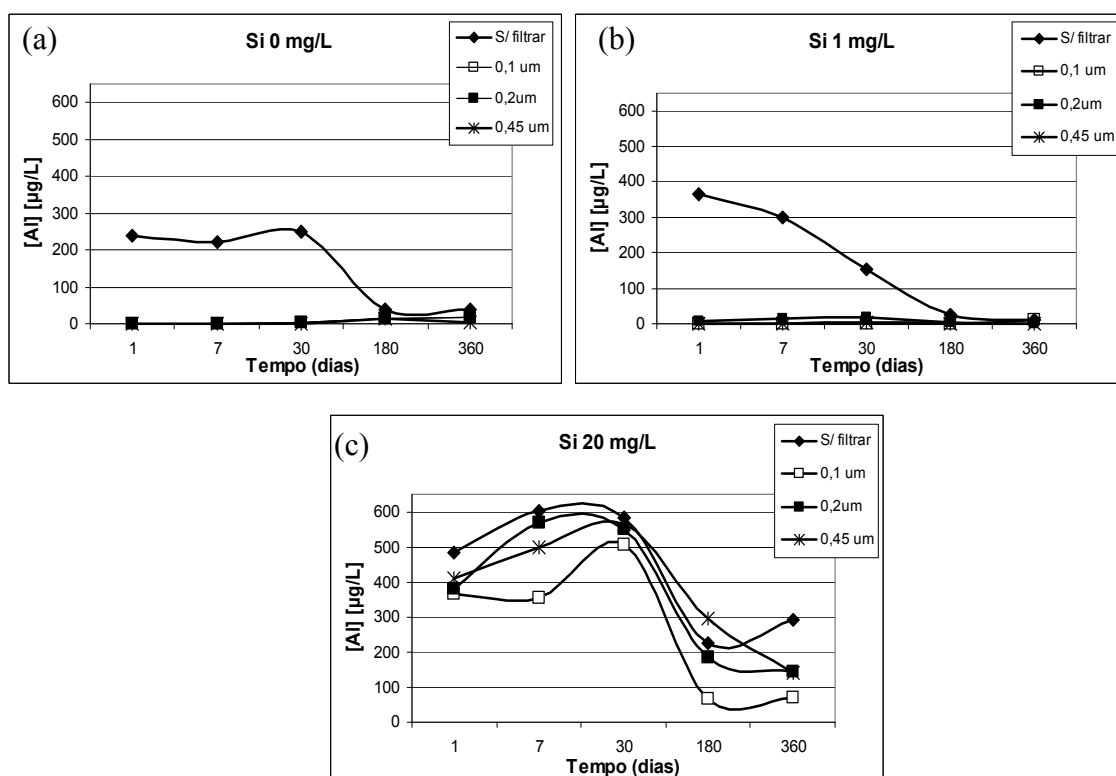


Figura 11: Variação da concentração de alumínio em função do tempo de preparo das soluções, mantidas em repouso e em temperatura ambiente, com adição de 0,5 mg/L de Al, após terem sido filtradas em filtros de porosidade 0,1; 0,2 e 0,45 μm ou não. Si adicionado: (a) 0 mg/L, (b) 1 mg/L e (c) 20 mg/L .

Estes resultados reforçam a hipótese de que o silício em concentrações superiores a 10 mg/L impede a nucleação do hidróxido de alumínio através da substituição nos pontos de crescimento dos aglomerados (EXLEY et al., 2002).

4.3.3. Ensaio com gluconato de cálcio 2%

Conforme já citado no item 3.3, um dos componentes das soluções de nutrição parenteral mais contaminados com Al e Si é o gluconato de Ca 10%, por isso foi um dos escolhidos para realização destes ensaios. Entretanto, não foi possível a solubilização completa do gluconato de Ca nessa concentração por simples dissolução, utilizando-se soluções de concentração 2% para realização dos experimentos.

Como nos ensaios anteriores com soluções na ausência de gluconato de Ca e dihidrogenofosfato de potássio não houve diferenciação significativa na concentração do Al e Si medida após as alíquotas serem filtradas nas diferentes porosidades, optou-se por não utilizar os filtros de membrana de 0,1 μm para reduzir o número de alíquotas.

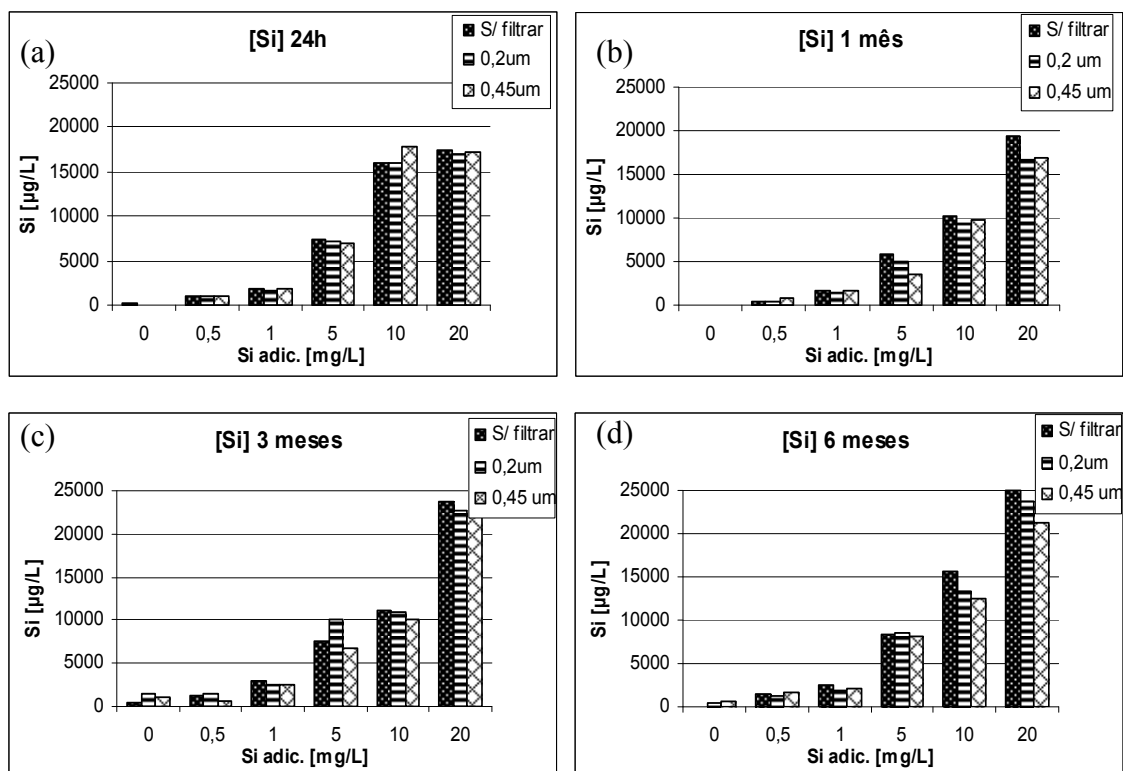


Figura 12: Concentração de silício em solução de gluconato de Ca 2%, mantidas em repouso e em temperatura ambiente, após 24 horas (a), 1 mês (b), 3 meses (c) e 6 meses (d), em alíquotas sem filtrar e filtradas em filtros de 0,2 e 0,45 µm, em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L).

Na presença de gluconato de Ca 2% o Si também permaneceu em solução, Figura 12, não havendo diminuição da concentração nem mesmo após a filtração e entre as porosidades de membrana dos filtros.

A concentração de alumínio medida teve uma grande diminuição já após 24 h e em todas as concentrações de Si em solução, Figura 13, indicando que deve existir uma interação com o gluconato, pois não há aumento da passagem de Al pelas membranas dos filtros em concentrações de Si maiores que 10 mg/L.

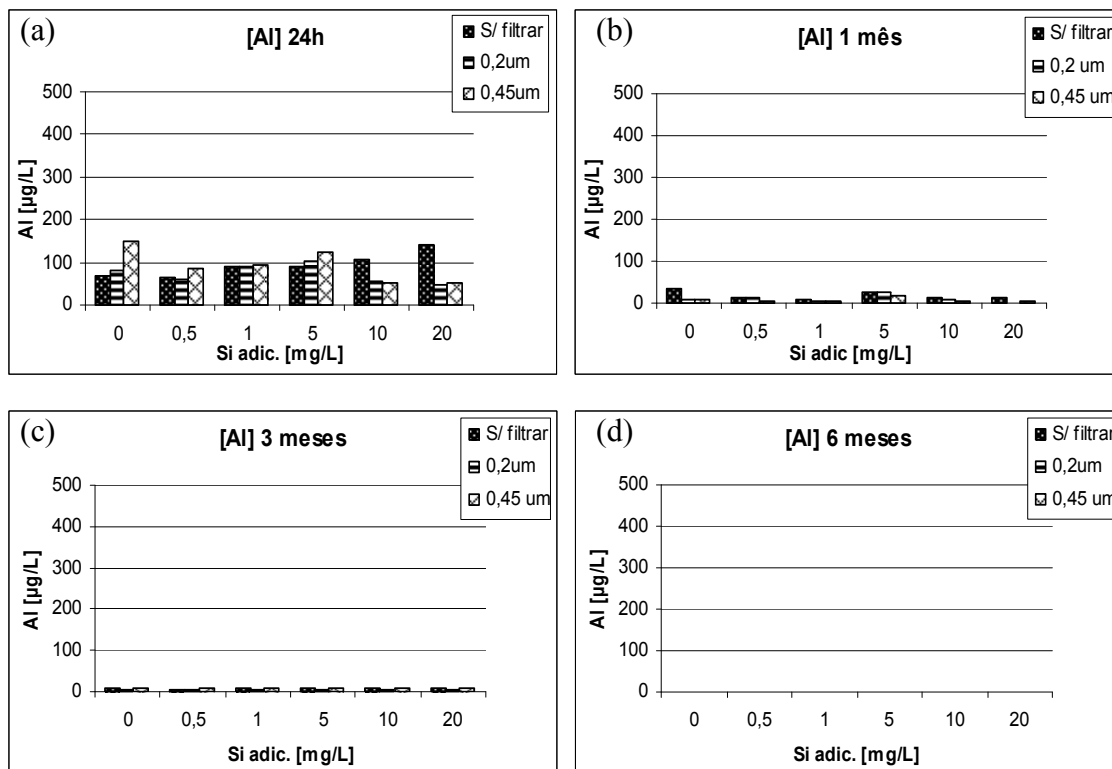


Figura 13: Concentração de alumínio em solução de gluconato de Ca 2%, mantidas em repouso e em temperatura ambiente, após 24 horas (a), 1 mês (b), 3 meses (c) e 6 meses (d), sem filtrar e filtrado em filtros de 0,2 e 0,45 µm, em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L).

Também pode-se inferir que ocorreu a formação de estruturas de tamanho maiores pela interação com o gluconato, considerando não ter ocorrido diminuição na concentração de Si nas soluções. Também, pode não haver impedimento da formação de hidróxido de alumínio, já que o pH da solução foi ajustado a 6,4 para possível comparação com as soluções comerciais. Como mostrado na Figura 7, em pH 6 a presença de Si em solução não aumentou a concentração de alumínio em solução, provavelmente devido a máxima formação de aglomerados de $\text{Al}(\text{OH})_3$.

A concentração de alumínio diminui com o tempo de preparo da solução até tornar-se nula, após 6 meses, Figura 13(d), provavelmente devido à aglomeração das partículas ou estruturas formadas entre o alumínio e o gluconato.

4.3.4. Ensaio com dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L

Assim como no gluconato de Ca, formulações comerciais de dihidrogenofosfato de potássio 1M apresentaram altos teores de Al e Si (BOHRER et al., 2002 e 2008), por isso também foram realizados ensaios com soluções deste sal.

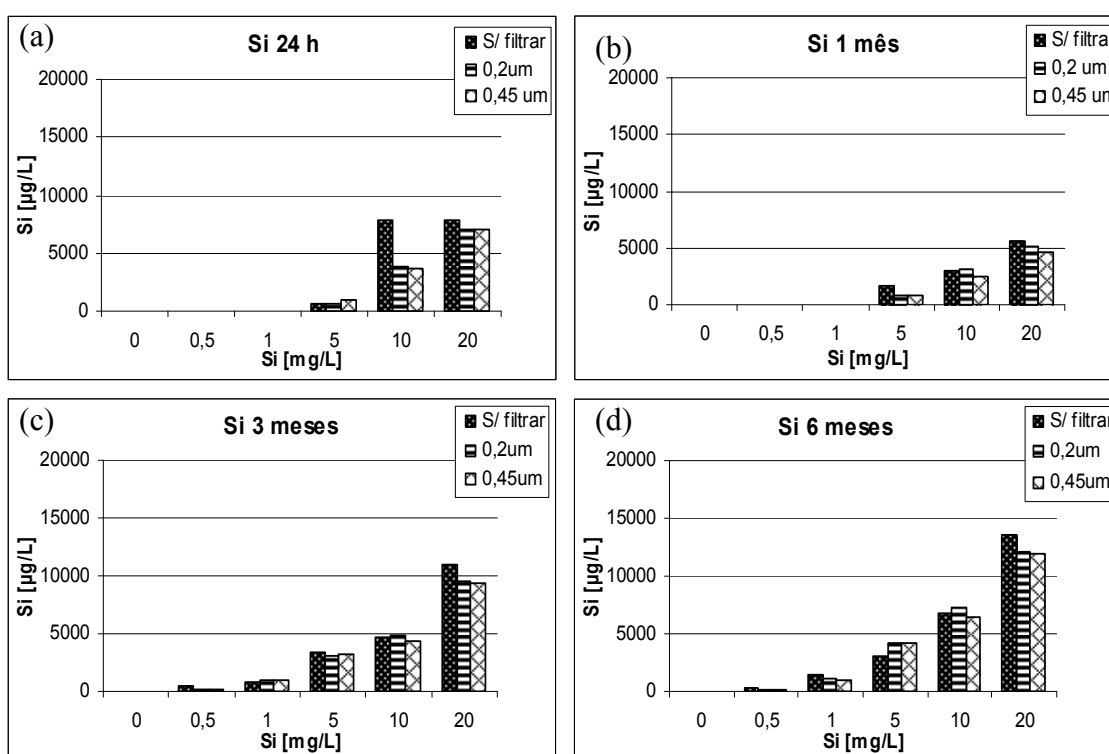


Figura 14: Concentração de silício em solução de dihidrogenofosfato de potássio, mantidas em repouso e em temperatura ambiente, após 24 horas (a), 1 mês (b), 3 meses (c) e 6 meses (d), sem filtrar e filtrado em filtros de 0,2 e 0,45 µm, em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L).

Em meio dihidrogenofosfato de potássio houve um decréscimo na concentração do silício medido em relação ao adicionado, provavelmente pela sua interação com o dihidrogenofosfato e formação de um precipitado, já que esse decréscimo ocorreu até mesmo nas soluções que não foram filtradas e havia partículas visíveis em solução. Com o tempo, como se pode observar na Figura

14(c) e (d), a concentração de silício em solução aumenta, talvez devido a degradação, pois as soluções foram mantidas em temperatura ambiente e a partir de 2 meses observou-se a presença de fungos que podem ter afetado a estabilidade das partículas formadas entre o dihidrogenofosfato de potássio e este elemento.

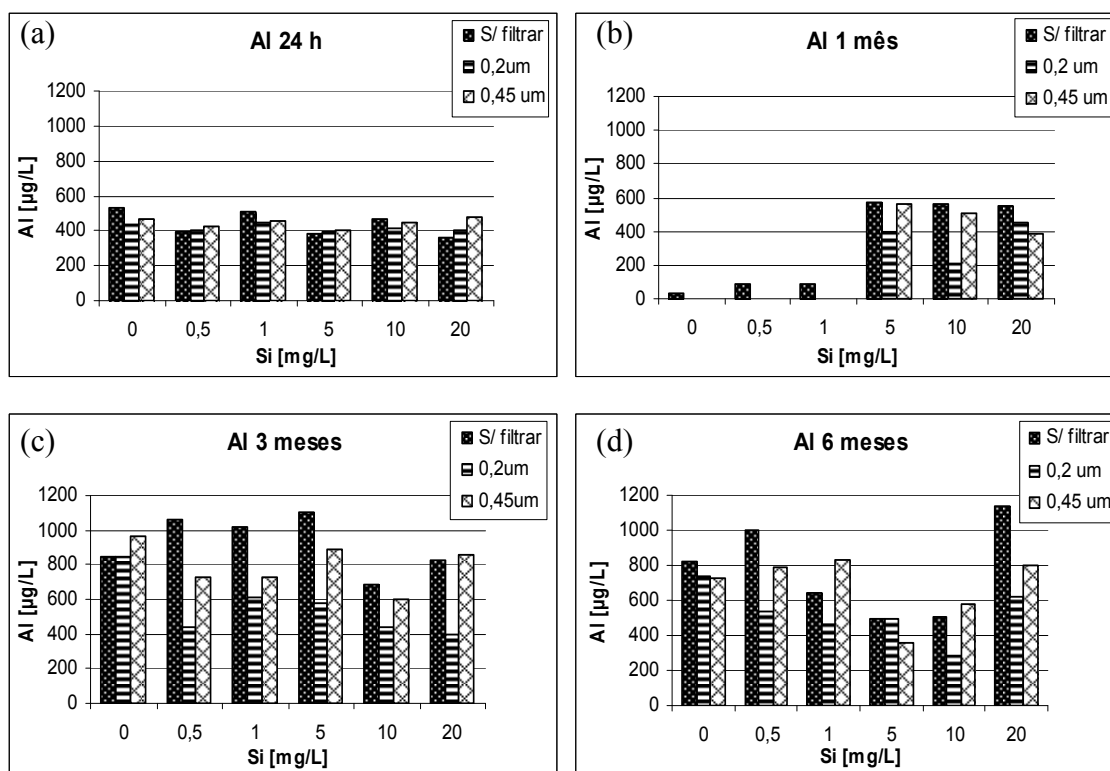


Figura 15: Concentração de alumínio em solução de dihidrogenofosfato de potássio, mantidas em repouso e em temperatura ambiente, após 24 horas (a), 1 mês (b), 3 meses (c) e 6 meses (d), sem filtrar e filtrado em filtros de 0,2 e 0,45 µm, em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L). Concentração inicial de Al: 0,5 mg/L.

É conhecida a existência de uma afinidade original entre os óxidos de alumínio e silício, que surge por causa da natureza isoestrutural dos íons $(\text{SiO}_4)^{-4}$ e $(\text{AlO}_4)^{-5}$. Tem sido demonstrado que espécies de HAS insolúveis e biologicamente inertes podem se formar em soluções contendo alumínio em níveis quase fisiológicos quando o pH está acima de 4,5 (EXLEY E BIRCHALL, 1992). Em soluções com pH abaixo de 5 o Al(III) está presente em solução na forma octaédrica hexahidratada, $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$, abreviada usualmente como Al^{3+} (MARTIN apud

NICOLINI et al., 1991), mas Sttrekopytov et al. (2006) demonstraram que a presença de $\text{Al(OH)}_{3(s)}$ é um pré-requisito para a formação de HAS.

Isso explica a não diminuição do alumínio nas soluções de dihidrogenofosfato de potássio, Figura 15, pois o pH é baixo ($\text{pH} = 4,3$) e neste pH não haveria a formação de HAS em solução, nem mesmo em concentrações maiores de Si, pois a forma $\text{Al(OH)}_{3(s)}$ não está presente. Em pH próximo do 4, como mostrado na Figura 2, a forma de Al predominantemente presente em solução é a espécie solúvel Al^{3+} . Também pode-se explicar o aumento da concentração de alumínio em solução, além do adicionado, pela extração do metal presente nas embalagens de armazenamento devido ao pH mais baixo dessas soluções.

A partir desses resultados pode-se supor que em meio dihidrogenofosfato de potássio não há formação de hidroxialuminosilicatos, porque provavelmente o silício se liga ao fosfato.

4.3.5. Comparação entre os ensaios na ausência e na presença de gluconato de Ca e dihidrogenofosfato de potássio

Podemos observar na Figura 16 (a) e (b) que o comportamento do Si em solução aquosa na ausência e na presença de gluconato de Ca após 24 h do preparo da solução é semelhante, ou seja, não há diminuição considerável da concentração, nem mesmo após a filtração. Entretanto, em meio dihidrogenofosfato de potássio a concentração de Si medido cai para praticamente metade do adicionado, sendo ainda menor na alíquota que foi filtrada.

Após 6 meses do preparo das soluções, Figura 16 (c) e (d), houve um pequeno aumento na concentração de Si em solução de gluconato de Ca, entretanto em solução na ausência de gluconato de Ca e dihidrogenofosfato de potássio esta permanece inalterada ou com pequeno decréscimo em algumas alíquotas medidas. Já nas soluções de dihidrogenofosfato de potássio houve um aumento da concentração de Si em solução quando comparado a medida em 24 h após o preparo, passando a ser comparável com a encontrada nas soluções na ausência de gluconato de Ca e dihidrogenofosfato de potássio.

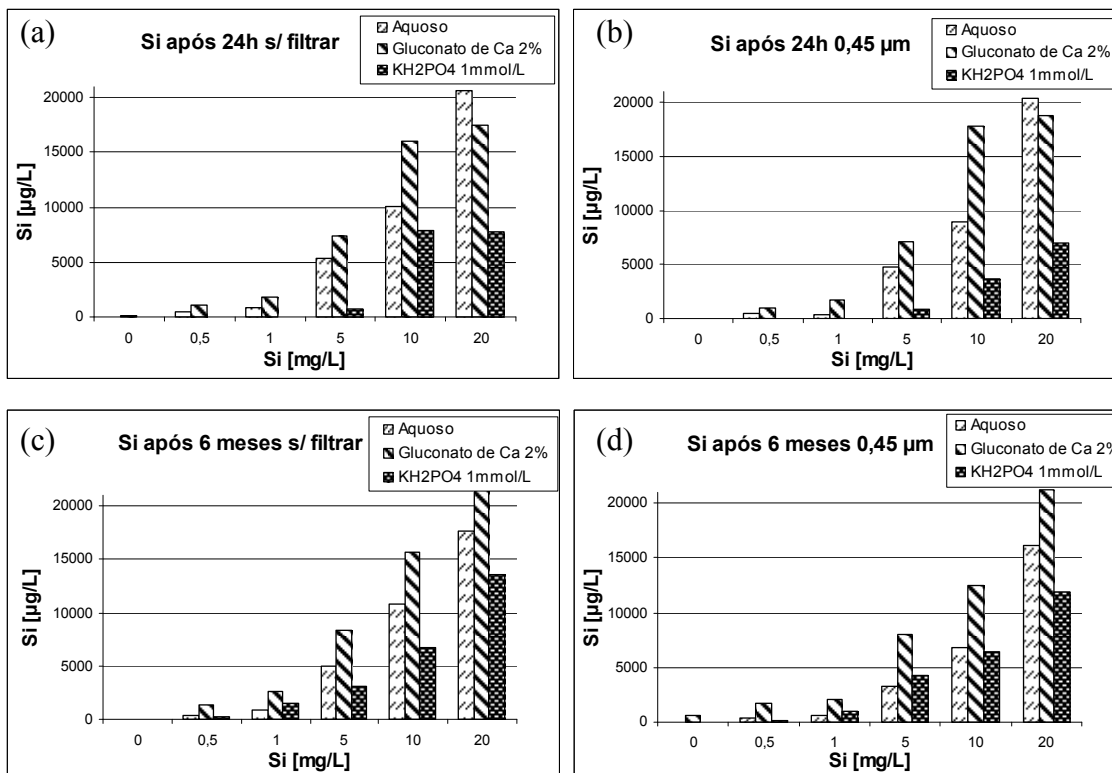


Figura 16: Concentração de silício em soluções na ausência e na presença de gluconato de Ca 2% e dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L, após 24 horas sem filtrar (a), 24 horas filtrado em filtro de porosidade 0,45 µm (b), 6 meses sem filtrar (c) e 6 meses filtrado em filtro de porosidade 0,45 µm (d), em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L).

A Figura 17 (a) mostra que para o Al a semelhança de comportamento ocorre entre as soluções na ausência e presença de dihidrogenofosfato de potássio, após 24 h do preparo a concentração permanece próxima da adicionada. Mas, enquanto que em meio aquoso na ausência de gluconato de Ca e dihidrogenofosfato de potássio a concentração diminui após a filtração, Figura 17 (b), principalmente nas soluções onde a concentração de Si é menor que 10 mg/L, em meio KH₂PO₄ o Al permanece em solução, independente da alíquota ter sido filtrada ou não. Em meio gluconato de Ca não há grande diferença entre o Al medido nas alíquotas filtradas e sem filtrar, ocorrendo um decréscimo de até 5 vezes da concentração adicionada.

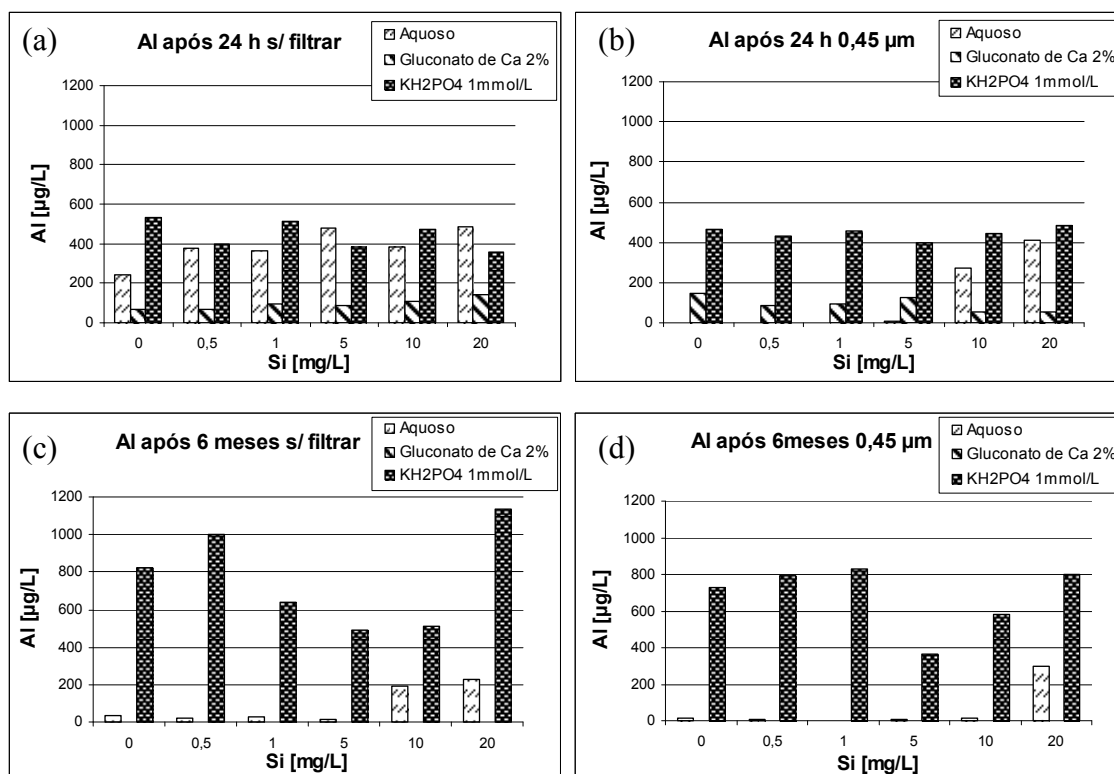


Figura 17: Concentração de alumínio em soluções na ausência e na presença de gluconato de Ca 2% e dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L, após 24 horas sem filtrar (a), 24 horas filtrado em filtro de porosidade 0,45 µm (b), 6 meses sem filtrar (c) e 6 meses filtrado em filtro de porosidade 0,45 µm (d), em função da concentração de Si adicionado (0, 0,5, 1, 5, 10 e 20 mg/L). Concentração inicial de Al: 0,5 mg/L.

Transcorridos 6 meses do preparo das soluções, ainda há uma semelhança no comportamento do Al em meio aquoso na ausência e na presença de gluconato de Ca, diferenciando somente em concentrações de Si maiores de 10 mg/L em solução onde aparece uma pequena fração do Al adicionado em meio aquoso na ausência de gluconato de Ca e dihidrogenofosfato de potássio. Em meio KH₂PO₄, por outro lado, pode-se observar um aumento da concentração de Al em quase todas as alíquotas, provavelmente devido ao pH baixo e sua maior solubilidade.

Não há como afirmar que ocorra a formação de HAS em meio gluconato de Ca, principalmente porque o comportamento do Al em solução muda em relação ao meio aquoso na sua ausência, não ocorrendo diferenciação entre as alíquotas filtradas e sem filtrar e também não havendo aumento da concentração do metal em solução em [Si] ≥ 10 mg/L.

Já em meio KH_2PO_4 pode-se dizer que não há a formação de HAS em solução devido a não ter ocorrido a diminuição do Al em solução.

4.3.6. Ensaio na ausência e presença de gluconato de cálcio em pH 4,3

Para verificar se a precipitação de Si ocorre devido somente ao pH mais baixo da solução de dihidrogenofosfato de potássio, ou se é também devido a alguma interação entre estas duas espécies, preparou-se duas soluções com a mesma concentração de alumínio e duas concentrações de Si em meio aquoso na ausência e na presença de gluconato de Ca no pH da solução de KH_2PO_4 (pH 4,3).

Tabela 3: Concentração de Si em solução de gluconato de cálcio 2%, pH 4,3

Si adicionado (mg/L)	Tempo	Si medido ($\mu\text{g/L}$)		
		S/ filtrar	0,2 μm	0,45 μm
1	24 h	905	665	734
10	24 h	9495	7415	9130
1	1 mês	1869	1385	1652
10	1 mês	12340	10510	11225

Tabela 4: Concentração de Si em solução aquosa, pH 4,3

Si adicionado (mg/L)	Tempo	Si medido ($\mu\text{g/L}$)		
		S/ filtrar	0,2 μm	0,45 μm
1	24 h	958	840	1035
10	24 h	9785	9100	9650
1	1 mês	1078	1033	1007
10	1 mês	4002	3794	3562

Pode-se observar na Tabela 3 que não ocorre diminuição da concentração do Si medido em relação ao adicionado em solução de gluconato de Ca, mesmo em pH

mais baixo. Somente após 24 h, em solução contendo 1 mg/L de Si, uma pequena fração do Si adicionado fica retido nos filtros, que não é tão significativa quanto em meio KH_2PO_4 .

Em meio aquoso na ausência de gluconato de Ca e dihidrogenofosfato de potássio a diminuição ocorre somente em concentração de Si adicionado de 10 mg/L com um mês de preparo da solução, Tabela 4. Essa diminuição deve ter ocorrido pela formação de um precipitado, pois até mesmo na alíquota que não foi filtrada ocorreu a diminuição do Si medido.

4.3.7. Avaliação da interação de Si em dihidrogenofosfato de potássio sem adição de Al em solução

Através do ensaio com diferentes concentrações de Si em meio KH_2PO_4 sem adição de Al em solução, pode-se concluir que o Si interage com o KH_2PO_4 em 24h de preparo, já que ocorre a mesma diminuição do Si medido independente da presença ou não de Al, Tabela 5. Também pode-se chegar a essa conclusão observando-se os resultados da interação do Si na presença e ausência de gluconato de Ca em solução, Tabelas 3 e 4, onde a concentração de Si medida continuou muito próxima da adicionada, mesmo em pH 4,3.

Tabela 5: Concentração de Si em solução de dihidrogenofosfato de potássio sem adição de alumínio

Si adicionado (mg/L)	Tempo	Si medido ($\mu\text{g/L}$)		
		S/ filtrar	0,2 μm	0,45 μm
1	24 h	574	180	452
10	24 h	5444	2372	5254
1	1 mês	224	53	70
10	1 mês	6855	7310	6540

Já em tempo de 1 mês não é possível afirmar que a diminuição ocorra somente pela interação com KH_2PO_4 , pois em meio aquoso também houve o decréscimo da concentração de Si.

4.3.8. Ensaio com gluconato de sódio 2%

Em meio gluconato de Ca 2%, como já mostrado, o Al medido compreende uma pequena fração do adicionado em solução, Figura 13. O ensaio com gluconato de Na serviu para verificar se esse comportamento é mantido independente do cátion ligado ao gluconato.

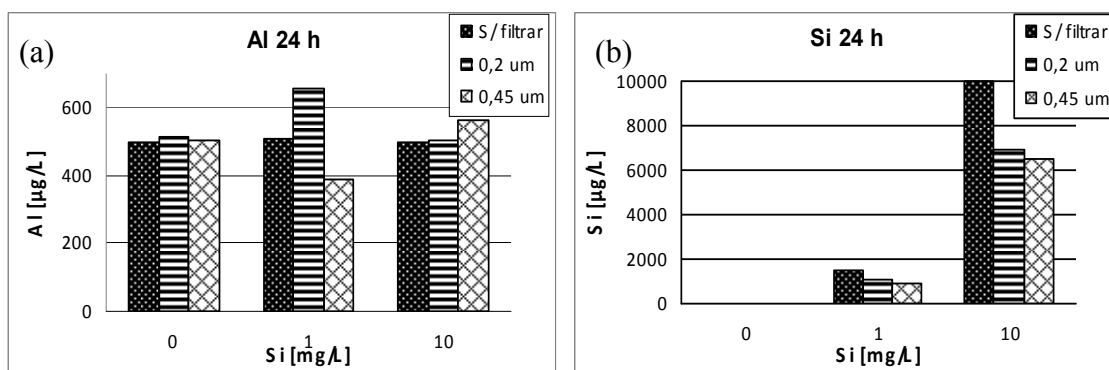


Figura 18: Concentração após 24 horas de alumínio (a) e silício (b) em alíquotas sem filtrar e filtradas em filtros de porosidade 0,2 e 0,45 μm. Concentração inicial de Al: 0,5 mg/L; e de Si: 0, 1 e 10 mg/L.

Pode-se observar na Figura 18 (a) que em meio gluconato de Na 2% o Al permanece em solução, não existindo diferença significativa entre a concentração medida e adicionada mesmo nas alíquotas filtradas.

A diferença de concentração de Si medida nas amostras filtradas em relação as sem filtrar indica que deve ocorrer a formação de estruturas maiores entre o gluconato de Na e este elemento, Figura 18 (b), diferentemente do que acontece na presença de gluconato de Ca onde não há diminuição da concentração de Si nas alíquotas medidas, Figura 12 (a).

Os resultados mostram que o comportamento do Al e Si em solução é dependente do cátion ligado ao gluconato.

4.3.9. Medida do tamanho das partículas em solução

O método de filtração com membranas permite a verificação da formação de estruturas ou partículas quando parte do analito fica retido e não é determinado ou aparece em concentração menor do que a adicionada em solução. Entretanto não é possível determinar o tamanho das partículas de menor e maior tamanho que a porosidade do filtro.

A medida da distribuição das partículas pelo tamanho em solução permite a verificação da presença de partículas de todos os tamanhos, servindo para comparar e melhorar o entendimento dos resultados obtidos com o método de filtração com membranas.

Também é de grande importância o conhecimento do tamanho e a porcentagem das partículas presentes em soluções para administração intravenosa, visto que, se presentes em tamanho maior que o recomendado, podem causar sérias complicações ao paciente e a probabilidade de uma reação adversa ocorrer é proporcional ao número de partículas introduzidas (BETHUNE et al., 2001).

A ANVISA (1997) diz que os injetáveis de grande volume para infusão de uma dose cumprem com os requisitos do ensaio se contém até 50 partículas por mL que sejam iguais ou maiores de 10 μm e até 5 partículas por mL que sejam iguais ou maiores de 25 μm em sua dimensão linear efetiva.

4.3.9.1. Meio aquoso na ausência de gluconato de Ca e dihidrogenofosfato de potássio

Os valores de tamanho de partículas em soluções contendo 0 e 1mg/L de Si estão entre 0,1 e 0,5 μm (Figura 19 (a) e (b)), ficando retidas nos filtros como mostrado nos gráficos de concentração de Al (Figura 9). Já na solução contendo

20mg/L de Si há uma proporção de partículas de tamanho menor (entre 11 e 100 nm) que passam pelo filtro, que aumenta para 100% após 6 meses do preparo da solução. Pode-se notar que com 1 mg/L de Si (Figura 19 (b)) já aparecem partículas de tamanho menor (formação de hidroxialuminossilicatos) que não existiam em solução somente com Al (Figura 19 (a)).

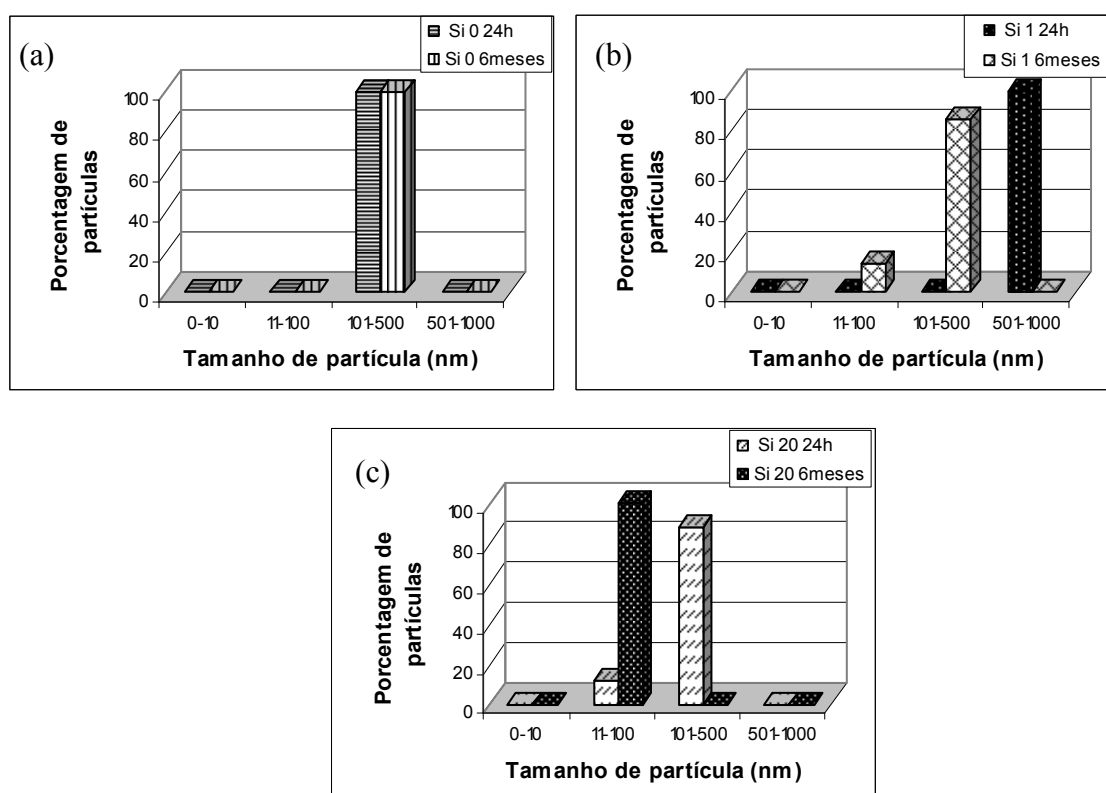


Figura 19: Porcentagem de tamanho de partículas em solução aquosa, mantida em repouso e em temperatura ambiente, com 0,5 mg/L de Al em diferentes concentrações de Si: 0 (a), 1 (b) e 20 mg/L (c) após 24 h e 6 meses de contato.

Esses resultados concordam com os encontrados no método de filtração em membrana, comprovando que concentrações maiores que 10 mg/L de Si diminuem o tamanho de partícula em solução, fazendo com que o Al não fique retido nas membranas dos filtros.

4.3.9.2. Dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L

O ensaio com KH_2PO_4 mostrou que em um primeiro momento há uma diminuição considerável da concentração de Si em solução, Figura 14 (a) e (b), que aumenta com o passar do tempo, Figura 14 (c) e (d). Já o alumínio aparece em quase todas as determinações com concentração muito próxima da adicionada, Figura 15.

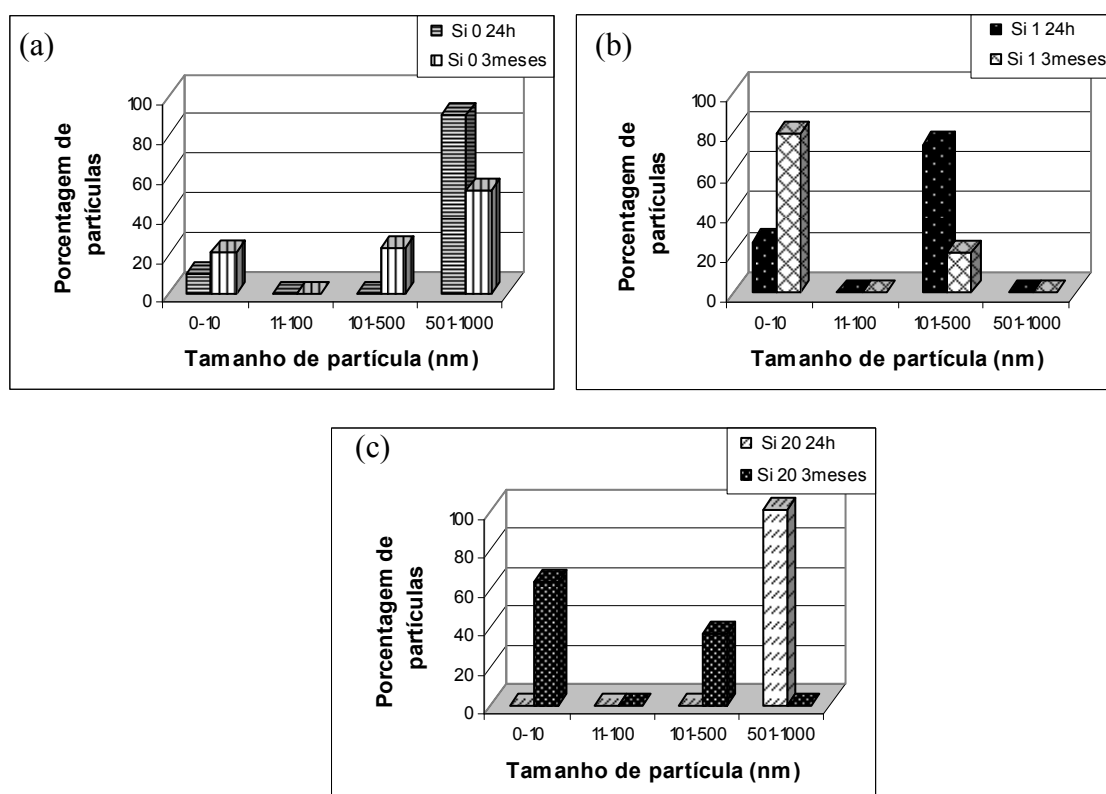


Figura 20: Porcentagem de tamanho de partículas em solução de dihidrogenofosfato de potássio, mantida em repouso e em temperatura ambiente, sem adição de Al e Si e com 0,5 mg/L de Al em diferentes concentrações de Si: 0 (a), 1 (b) e 20 mg/L (c) após 24 h e 3 meses de contato.

O tamanho de partícula é maior para todas as concentrações de Si adicionadas, após 24 h do preparo da solução quando comparado com as formadas em 3 meses. Isso pode confirmar a hipótese de que o Si tenha aumentado em solução devido à degradação de estruturas de KH_2PO_4 . O Si, quando presente,

poderia participar da formação destas estruturas, explicando a diminuição da sua concentração, pois em 24 h as partículas formadas são, em sua maioria, de tamanhos que ficam retidos nas membranas dos filtros (101-1000 nm). As partículas em 3 meses do preparo da solução já possuem parte de sua distribuição em tamanhos menores (0-10 nm) que passam pelas membranas dos filtros e tornam a concentração de Si maior em solução, Figura 20.

4.3.9.3 Gluconato de Ca 2%

Pode-se observar na Figura 21 o predomínio de partículas grandes, maioria com tamanho entre 101-500 e 501-1000 nm, que ficam retidas nos filtros utilizados. Essas partículas são provavelmente de alumínio ligado ao gluconato, confirmando os resultados mostrados anteriormente, Figura 13, onde nota-se a diminuição da concentração deste metal e não de silício. É possível supor que, em meio de gluconato de Ca, não exista ou ocorra em pequena proporção, a formação de hidroxialuminossilicatos, pois não importando a concentração de Si em solução as partículas formadas continuam sendo, em sua maioria, de tamanho grande.

O tamanho das partículas medidas em maior tempo de preparo da solução (2 meses) é maior comparado com as formadas em 24 h, devido à provável formação de aglomerados de hidróxido de alumínio.

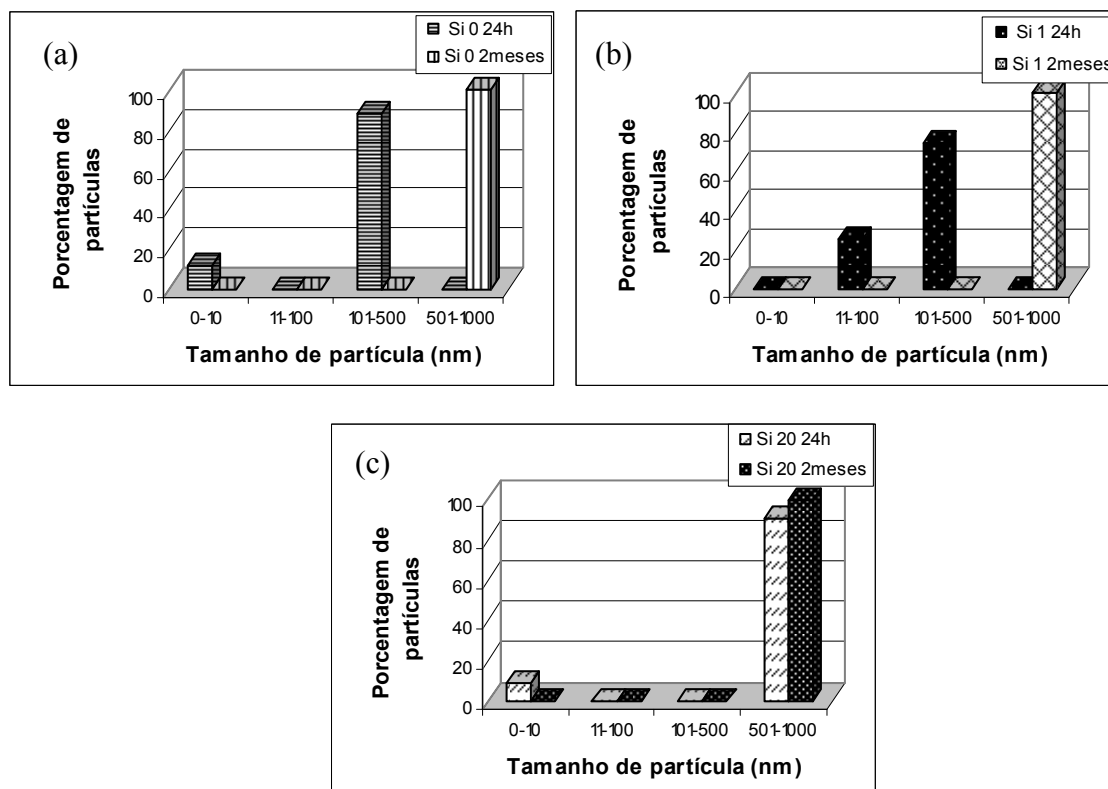


Figura 21: Porcentagem de tamanho de partículas em solução de gluconato, mantida em repouso e em temperatura ambiente, sem adição de Al e Si, com 0,5 mg/L de Al em diferentes concentrações de Si: 0 (a), 1 (b) e 20 mg/L (c) após 24 h e 2 meses de contato.

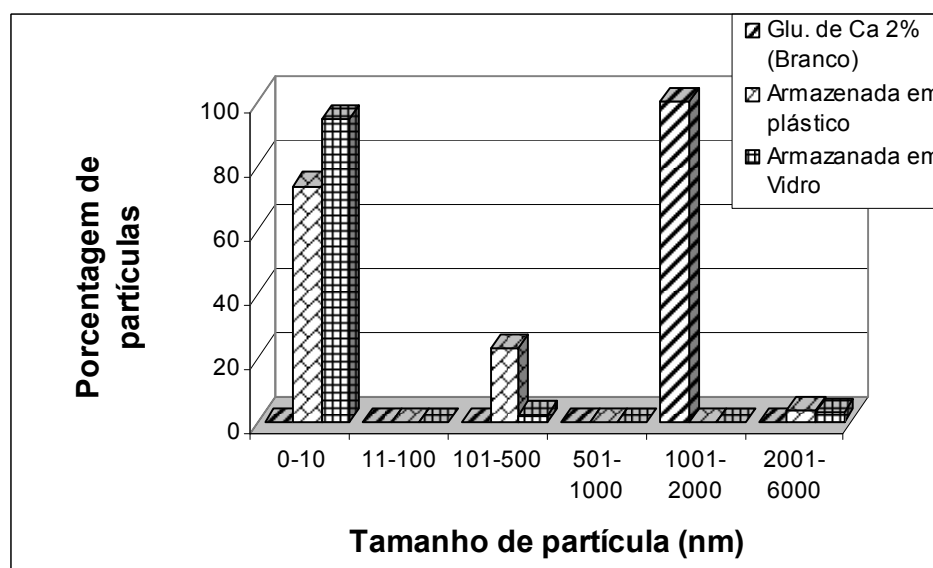


Figura 22: Porcentagem de tamanho de partículas em solução de gluconato de Ca 2% sem adição de Al e Si após 24 h do preparo (branco) e em solução comercial armazenada em ampola de vidro e plástico.

Os tamanhos das partículas encontradas nas soluções comerciais armazenadas em ampolas de vidro e plástico não tiveram diferença significativa entre si, ambas as soluções apresentaram grande parte das partículas de tamanho muito pequeno. Entretanto, pode-se observar na Figura 22 a formação de partículas em escala de μm (2001-6000 nm), mas que ainda estão abaixo do limite estabelecido pela ANVISA (1997).

A solução “branco” de gluconato de Ca 2%, preparada sem a adição de alumínio e silício, apresentou partículas de tamanho considerável provavelmente devido a dificuldade de solubilização do sal.

4.3.10. Análise das membranas após a filtração

A análise das membranas por microscopia de varredura eletrônica proporciona a visualização das partículas, quando formadas em solução, e a confirmação dos resultados encontrados nos métodos de filtração em membrana e posterior determinação por GF-AAS e de medida de tamanho e distribuição das partículas pelo tamanho.

4.3.10.1. Meio aquoso na ausência de gluconato de Ca e dihidrogenofosfato de potássio

As imagens confirmam que não há formação de partículas de tamanhos próximos ou maiores que $5 \mu\text{m}$ e $10 \mu\text{m}$, Figura 23 (a) e (b) em soluções contendo concentrações maiores de Si em solução (20 mg/L neste caso), concordando com os resultados encontradas nas medidas dos tamanhos de partícula em solução.

Na imagem com resolução de $100 \mu\text{m}$, Figura 23 (c), pode-se observar a presença de alguns aglomerados, provavelmente de hidróxido de alumínio ou de HAS. Como já relatado nos experimentos com filtração em membrana e determinação por GF-AAS ocorre uma diminuição da concentração de Al em solução após 6 meses do preparo das soluções.

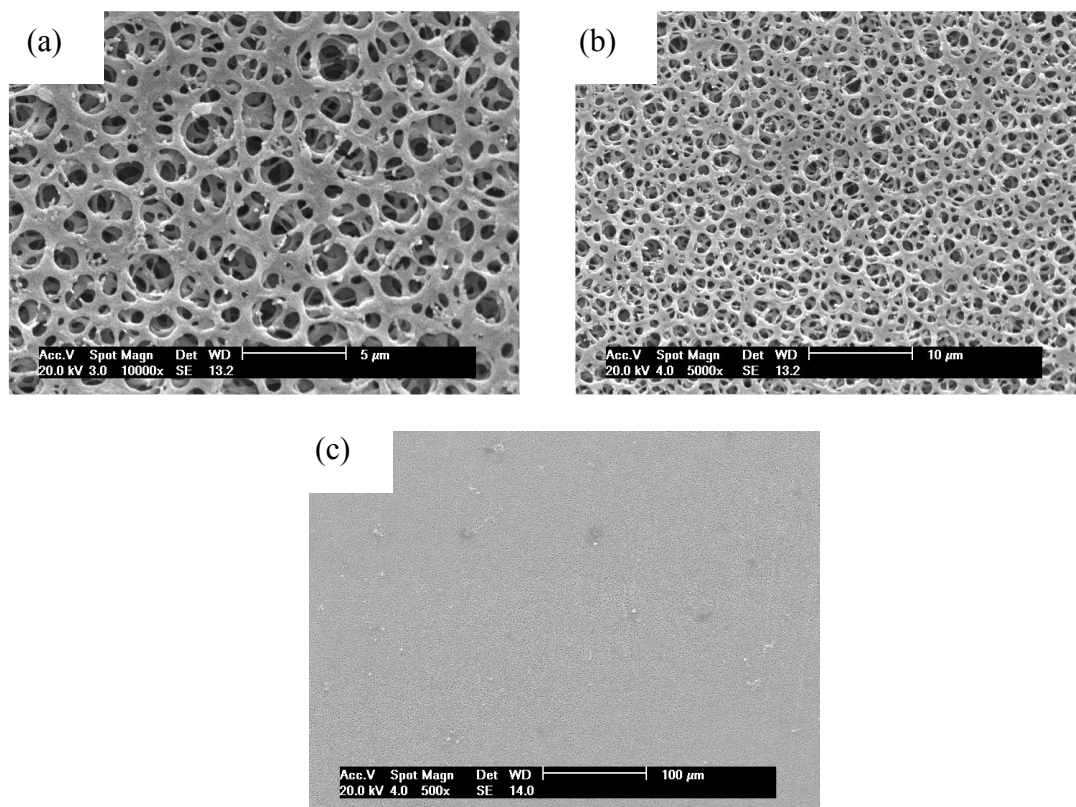


Figura 23: Imagens das membranas após filtração das soluções contendo 0,5 mg/L de Al e 20mg/L de Si após 12 meses do preparo. Resolução de 5 µm (a), 10 µm (b) e 100 µm (c).

4.3.10.2. Dihidrogenofosfato de potássio 1 mol/L

Partículas de dihidrogenofosfato de potássio de tamanho maiores que os recomendados pela ANVISA (1997) podem ser observadas nas imagens feitas nas membranas após a filtração dessa solução contendo 0,5 mg/L de Al e 20 mg/L de Si. Formações maiores que 10 µm e até que 25 µm aparecem na Figura 24. O ensaio de medida de tamanho de partículas em solução não acusou a presença de partículas de tamanho maior que 0,1 µm, portanto essas estruturas maiores devem ter se formado após 3 meses do preparo, tempo no qual essas medidas foram feitas.

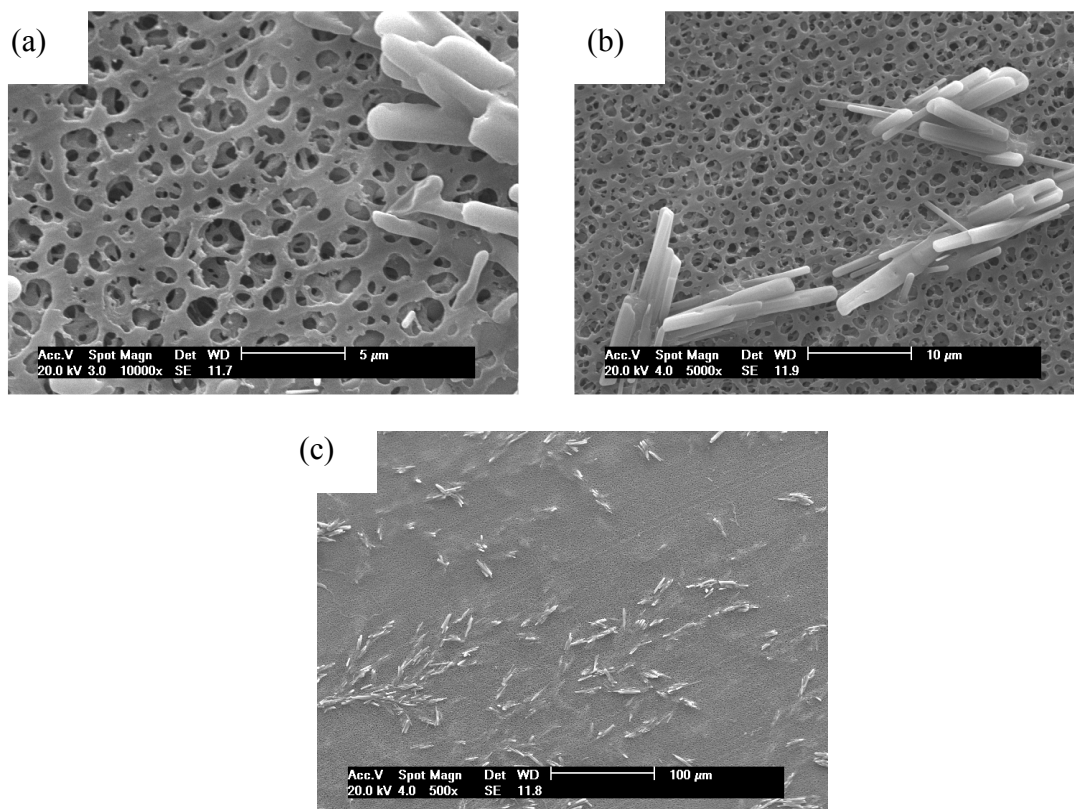


Figura 24: Imagens das membranas após filtração das soluções de dihidrogenofosfato de potássio 1M contendo 0,5 mg/L de Al e 20mg/L de Si após 12 meses do preparo. Resolução de 5 μm (a), 10 μm (b) e 100 μm (c).

Em meio dihidrogenofosfato de potássio houve um decréscimo na concentração do silício medido em relação ao adicionado, provavelmente pela sua interação com o dihidrogenofosfato e formação de um precipitado. As imagens acima confirmam a formação desse precipitado, que pode ser visualizado até mesmo na imagem com resolução de 100 μm, Figura 24 (c).

4.3.10.3. Gluconato de Ca 2%

No ensaio de medida de partículas observou-se o predomínio de partículas grandes, maioria com tamanho entre 101-500 e 501-1000 nm, que são provavelmente de alumínio ligado ao gluconato, pois houve a diminuição da concentração deste metal nas soluções de gluconato de Ca 2%.

A formação destas partículas também pode ser observada nas imagens abaixo, foram encontrados aglomerados que podem ser visualizados tanto com resolução de 10 μm como de 100 μm Figura 25 (b) e (c). Deve ocorrer, além disso, a formação de um precipitado amorfo, pois há um maior fechamento dos poros da membrana, Figura 25 (a).

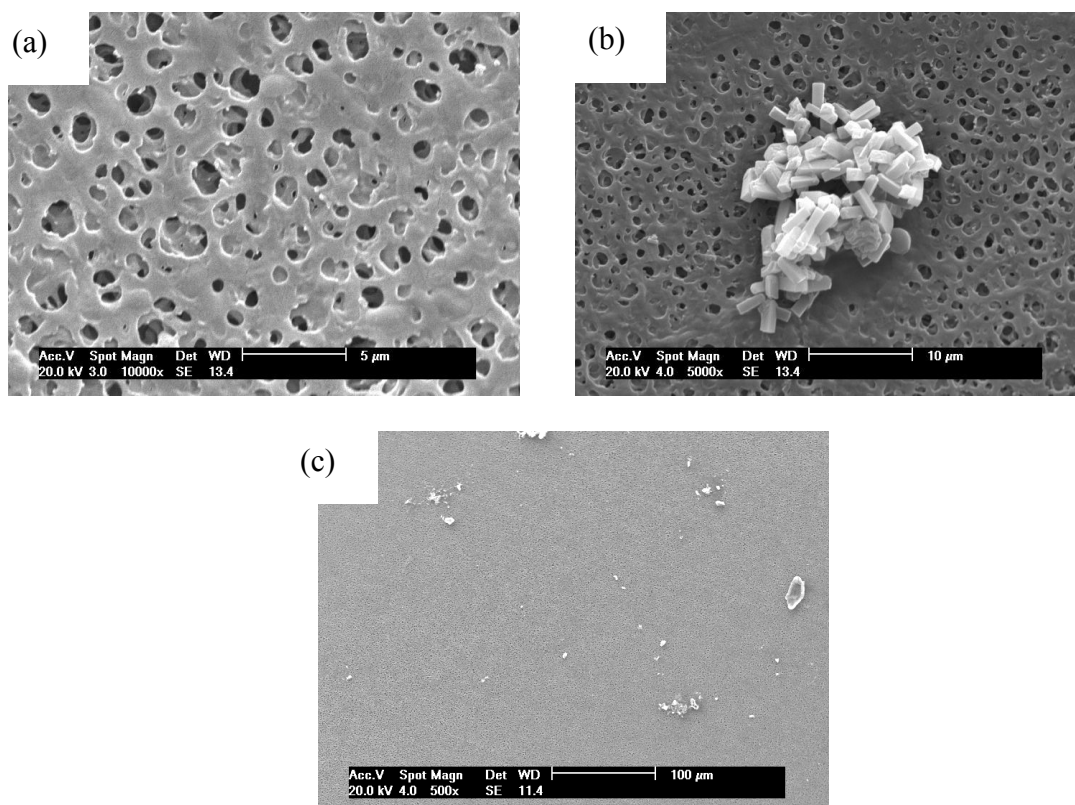


Figura 25: Imagens das membranas após filtração das soluções de gluconato de Ca 2% contendo 0,5 mg/L de Al e 20mg/L de Si após 8 meses do preparo. Resolução de 5 μm (a), 10 μm (b) e 100 μm (c).

No esquema abaixo, Figura 26, está representado o resumo dos resultados encontrados, nas diferentes soluções e a possível causa da formação ou não dos hidroxialuminossilicatos.

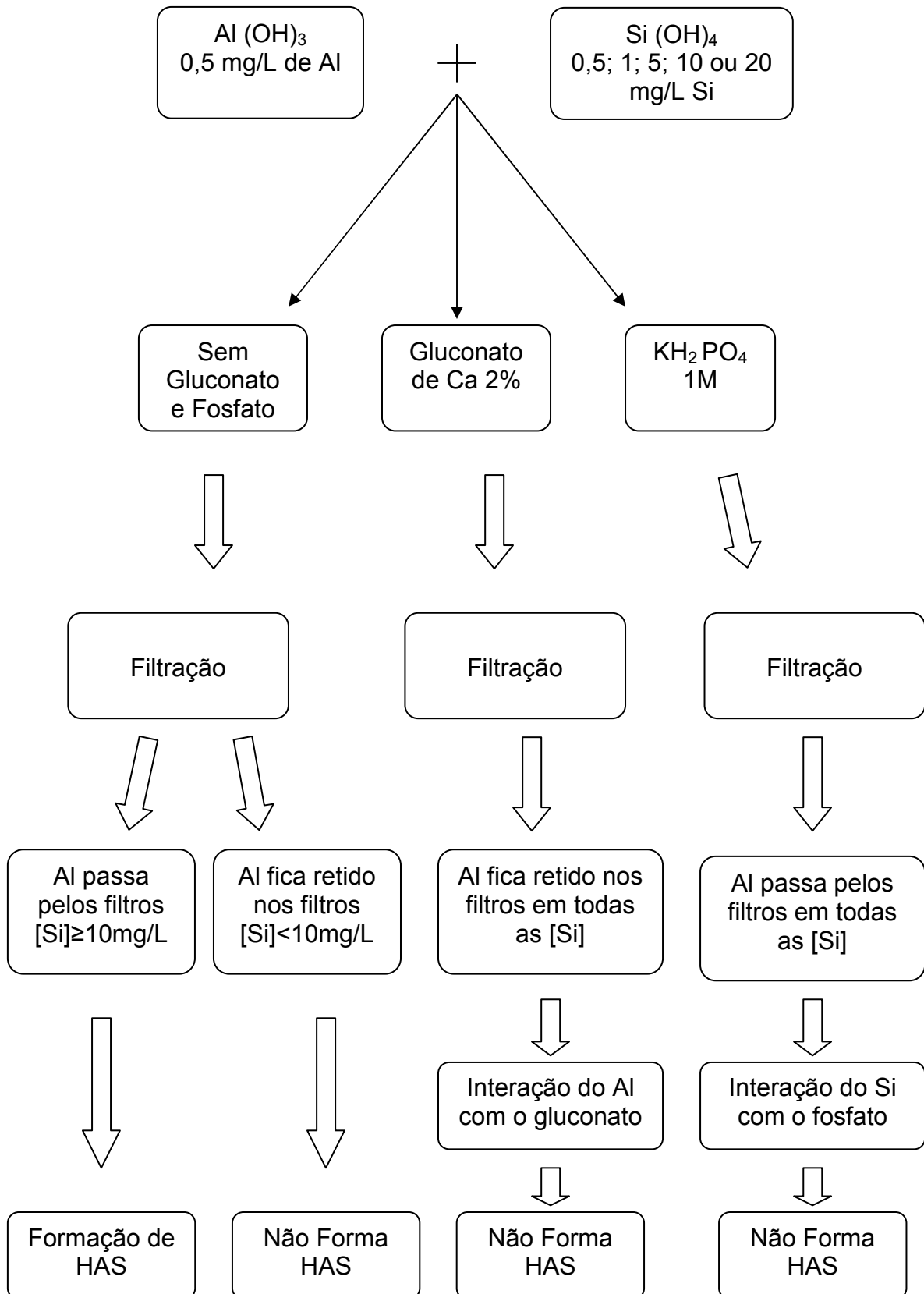


Figura 26: Esquema dos resultados encontrados.

5. CONCLUSÃO

A determinação de Al e Si por GF-AAS antes e após a filtração em membrana possibilitou a percepção de que o Si em concentrações maiores que 10 mg/L impede a formação de aglomerados de hidróxido de alumínio pela formação de hidroxialuminossilicatos, pois a concentração de Al medido aumenta em solução nas alíquotas filtradas. A concentração de Si permanece muito próxima da adicionada, pois quando participa da formação de partículas (HAS) elas são de tamanhos menores que as membranas dos filtros.

A concentração de Al diminui com o tempo, principalmente após 6 meses do preparo da solução, possivelmente pela formação de agregados, não só de hidróxido de alumínio como de HAS.

Não há como afirmar que ocorra a formação de HAS em meio gluconato de Ca, principalmente porque o comportamento do Al em solução diferencia do meio aquoso na ausência de gluconato, não ocorrendo diferenciação entre as alíquotas filtradas e sem filtrar e também não havendo aumento da concentração do metal em solução em $[Si] \geq 10$ mg/L. A interação deve ocorrer entre o Al e o gluconato, não possibilitando a interação deste metal com o Si.

Já em meio KH_2PO_4 pode-se dizer que não há a formação de HAS em solução devido a não diminuição do Al em solução e ao pH baixo da solução (pH 4,3). O Si deve interação com o KH_2PO_4 , pois diminui em solução.

A medida da distribuição de partículas pelo tamanho confirma os resultados encontrados pelo método de filtração em membranas. Partículas formadas em concentração maior de Si (20 mg/L) são menores que na sua ausência ou com 1mg/L.

Em solução de dihidrogenofosfato de potássio a distribuição das partículas formadas pelo tamanho confirma a interação do Si com este, já que as partículas formadas em um primeiro momento são de tamanhos que ficam retidas nas membranas dos filtros e a concentração de Si medida também é pequena. As partículas em 3 meses do preparo da solução já possuem parte de sua distribuição em tamanhos menores que passam pelas membranas dos filtros e tornam a

concentração de Si maior em solução, provavelmente devido à degradação de estruturas com KH_2PO_4 .

Em gluconato de Ca observou-se o predomínio de partículas grandes, maioria com tamanho entre 101-500 e 501-1000 nm, que ficam retidas nos filtros utilizados. Essas partículas são provavelmente de alumínio ligado ao gluconato. Nas soluções comerciais armazenadas em ampolas de vidro e plástico foram encontradas partículas em escala de μm (2001-6000 nm).

Pode-se inferir, através dos resultados encontrados, que o Si através da formação de hidroxialuminossilicatos, além de diminuir a disponibilidade do alumínio, também impede a formação de partículas de tamanho maior que 0,45 μm em solução, que poderiam causar efeitos adversos em pacientes, se presentes em soluções de nutrição parenteral.

Entretanto, a presença de componentes da nutrição parenteral (gluconato e fosfato), altera a interação Al-silicato e o potencial do Si em reduzir a disponibilidade do Al.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVAREZ, L. et al. Electrothermal atomic absorption spectrometry determination of aluminium in parenteral nutrition and its components. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 21, n. 1, p. 29-30, 2007.

ANVISA-Regulamento técnico-soluções parenterais de grande volume. Portaria nº 500/MS/SNVS, de 9 de outubro de 1997, disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/500_97.htm. Acesso em: 22 nov. 2009.

BALL, P. A. et al. Particulate Contamination in Parenteral Nutrition Solutions: Still a Cause for Concern? **Nutrition**, v. 17, p. 926-929, 2001.

BETHUNE, K.; ALLWOOD, M.; GRAINGER, C.; WORMLEIGHTON, C. Use of Filters During the Preparation and Administration of Parenteral Nutrition: Position Paper and Guidelines Prepared by a British Pharmaceutical Nutrition Group Working Party. **Nutrition**, v. 17, p. 403-408, 2001.

BIRCHALL, J. D.; EXLEY, C.; CHAPPELL, J. S., PHILLIPS, M. J. Acute toxicity of aluminium to fish eliminated in silicon-rich acid waters. **Nature**, v. 338, p. 146-148, 1989.

BIRCHALL, J.D.; BELLIA, J.P.; ROBERTS, N.B. On the mechanisms underlying the essentiality of silicon-interactions with aluminium and copper. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 149, p. 231-240, 1996.

BISSÉ, E. et al. Reference values for serum silicon in adults. **Analytical Biochemistry**, v. 337, p. 130-135, 2005.

BOHRER, D. et al. Contribution of the Raw Material to the Aluminum Contamination In Parenterals. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 26, n. 6, p. 382-388, 2002.

BOHRER, D. et al. Critical Evaluation of the Standard Hydrolytic Resistance Test for Glasses Used for Containers for Blood and Parenteral Formulations. **Journal Of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 58, n. 2, p. 96-105, 2004.

BOHRER, D. et al. Silicate release from glass for pharmaceutical preparations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 355, p. 174-183, 2008.

BOHRER, D. et al. Tissue digestion for aluminum determination in experimental animal studies. **Analytical Biochemistry**, v. 377, p. 120-127, 2008.

BOHRER, D.; BORTOLUZZI, F.; NASCIMENTO, P.C.; CARVALHO, L. M.; RAMIREZ, A. G. Silicate release from glass for pharmaceutical preparations. **International Journal of Pharmaceutics**, v.355, p. 174-183, 2008.

BOHRER, D.; NASCIMENTO, P. C.; MARTINS, P.; BINOTTO, R. Availability of aluminum from glass and an Al form ion exchanger in the presence of complexing agents and amino acids. **Analytica Chimica Acta**, v. 459, p. 267-276, 2002.

BUCHMAN, A. L.; MOUKARZEL, A. Metabolic bone disease associated with total parenteral nutrition. **Clinical Nutrition**, v. 19, n. 4, p. 217-231, 2000.

DAVID, M.R.; JUGDAOHSINGH, R.; THOMPSON, R.P.H.; POWELL, J.J. Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in man and effects on aluminium excretion. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 76, p. 141-147, 1999.

DAYDE, S. et al. Aluminum speciation studies in biological fluids Part 9. A quantitative investigation of aluminum(III)–glutamate complex equilibria and their potential implications for aluminum metabolism and toxicity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 97, p. 104-117, 2003.

DOUCET, F.J. et al. The formation of hydroxyaluminosilicates of geochemical and biological significance. **Geochimica Cosmochimica Acta**, v. 65, p. 2461-2467, 2001.

DOUCET, F.J.; ROTOV, M.E.; EXLEY, C. Direct and indirect identification of the formation of hydroxyaluminosilicates (HAS) in acidic solutions. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 87, p. 71-79, 2001.

DUAN, J.; GREGORY, J. The influence of silicic acid on aluminium hydroxide precipitation and flocculation by aluminium salts. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 69, p. 193-201, 1998.

EDWARDSON, J. A. et al. Effect of silicon on gastrointestinal absorption of aluminium. **Lancet**, v. 342, p. 211-212, 1993.

EXLEY, C.; BIRCHALL, J.D. A mechanism of hydroxyaluminosilicate formation. **Polyhedron**, v. 12, p.1007-1017, 1993.

EXLEY, C.; BIRCHALL, J.D. Hydroxyaluminosilicate formation in solutions of low total aluminium concentration. **Polyhedron**, v. 11, p. 1901-1907, 1992.

EXLEY, C.; PINNEGAR, J. K.; TAYLOR, H. Hydroxyaluminosilicates and Acute Aluminium Toxicity in Fish. **Journal of Theoretical Biology**, v.189, p. 133-139, 1997.

EXLEY, C.; SCHNEIDER, C.; DOUCET, F.J. The reaction of aluminium with silicic acid in acidic solution: An important mechanism in controlling the biological availability of aluminium ? **Coordination Chemistry Reviews**, v. 228, p. 127-135, 2002.

FERREIRA, P.C.; PIAI, K.A.; TAKAYANAGUI, A.M.M.; SEGURA-MUÑOZ, S.I. Aluminum as a risk factor for Alzheimer's disease. **Revista Latino-am Enfermagem**, v. 16, n.1, p. 151-157, 2008.

FIEJKA, M.; FIEJKA, E.; DLUGASZEK, M. Effect of Aluminium Hydroxide Administration on Normal Mice: Tissue Distribution and Ultrastructural Localization of Aluminium in Liver. **Pharmacology & Toxicology**, v. 78, p. 123-128, 1996.

HUANG, Z. Determination of silicon in serum and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry. **Spectrochimica Acta Part B**, v. 50, p. 1383-1393, 1995.

IGLESIAS, S.S. et al. Analysis of brain regional distribution of aluminium in rats via oral and intraperitoneal administration. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 21, n. 1, p. 31-34, 2007.

JUGDAOHSINGH, R. et al. Dietary Silicon Intake Is Positively Associated With Bone Mineral Density in Men and Premenopausal Women of the Framingham Offspring Cohort. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 19, n. 2, p. 297-307, 2004.

JUGDAOHSINGH, R. et al. Oligomeric but not monomeric silica prevents aluminum absorption in humans. **American Journal Clinical Nutrition**, v. 71, p. 944-949, 2000.

LEUNG, F.Y. Trace Elements in Parenteral Micronutrition. **Clinical Biochemistry**, v. 28, n. 6, p. 561-566, 1995.

LLOPIS, L. S.; DÍEZ, F. B. Revisión de los Estudios sobre Exposición Al Aluminio y Enfermedad De Alzheimer. **Revista Esp Salud Pública**, v. 76, p. 645-658, 2002.

LUGOWSKI, S. J. et al. A review of silicon and silicone determination in tissue and body fluids - a need for standard reference materials. **Fresenius Journal Analytical Chemistry**, v. 360, p. 486-488, 1998.

MARTIN, R.B. Aluminum in Biological Systems. In: NICOLINI, M.; ZATTA, P.F.; CORAIN, B. **Aluminum in Chemistry Biology and Medicine**, Ed. Cortina International-Verona. Padova, 1991, p. 3-20.

MEDEL, A.S.; FAIRMAN, B.; WRÓBEL, K. Aluminum and silicon speciation in biological materials of clinical relevance. In: CAROLI, S. **Element Speciation in Bioinorganic Chemistry**, v. 135, Ed. Series, Roma, 1996, cap. 7, p. 223-247.

MINTON, A.R.; BARNETT, M. I.; COSSLETT, A.G. Detection of Particulate Material in Parenteral Nutrition Admixtures. **Nutrition**, v. 14, n. 2, p.251-252, 1998.

MUKHTAR, A.; LIMBECK, A. A new approach for the determination of silicon in airborne particulate matter using electrothermal atomic absorption spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, v.646, p. 17-22, 2009.

NIELSEN, F.H. Micronutrients in Parenteral Nutrition: Boron, Silicon, and Fluoride. **Gastroenterology**, v. 137, p. 55-60, 2009.

PERRY, C. C.; KEELING-TUCKER, T. Aspects of the bioinorganic chemistry of silicon in conjunction with the biometals calcium, iron and aluminium. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 69, p.181-191, 1998.

RADEMEYER, C.J.; VERMAAK, I. Atomization Mechanisms of Silicon in a Graphite Furnace Atomizer. **Journal of Analytical Atomic Spectrometry**, v. 7, p. 347-351, 1992.

RAGGI, M. A. et al. Spectrophotometric determination of silicate traces in hemodialysis solutions. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 20, p. 335-342, 1999.

RONDEAU, V. et al. Aluminum and Silica in Drinking Water and the Risk of Alzheimer's Disease or Cognitive Decline: Findings From 15-Year Follow-up of the PAQUID Cohort. **American Journal of Epidemiology**, p. 1-8. 2008.

SACKS, G.S. Filtration of Parenteral Nutrition Admixtures: Friend or Foe. **Nutrition**, v. 13, n. 10, p. 936-937, 1997.

SCHETINGER, M.R.C. et al. Effects of aluminum sulfate on delta-aminolevulinic acid dehydratase from kidney, brain, and liver of adult mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, p. 761-766, 1999.

SCHNEIDER, C.; DOUCET, F.; STREKOPYTOV, S.; EXLEY, C. The solubility of an hydroxyaluminosilicate. **Polyhedron**, v. 23, p. 3185-3191, 2004.

SCHNEIDER, C.; EXLEY, C. Silicic acid (Si(OH)_4) is a significant influence upon the atomic absorption signal of aluminium measured by graphite furnace atomic absorption spectrometry (GFAAS). **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 87, p. 45-50, 2001.

STREKOPYTOV, S.; EXLEY, C. The formation, precipitation and structural characterisation of hydroxyaluminosilicates formed in the presence of fluoride and phosphate. **Polyhedron**, v.24, p. 1585-1592, 2005.

STREKOPYTOV, S.; JARRY, E.; EXLEY, C. Further insight into the mechanism of formation of Hydroxyaluminosilicates. **Polyhedron**, v. 25, p. 3399-3404, 2006.

US Pharmacopeia XXX, **US Pharmacopeial convention**, Rockville, MD, 661, Containers, 2008.

WELZ, B.; SPERLING, M. **Atomic Absorption Spectrometry**, 3^a ed. Ed. Wiley-VCH, Weinheim, 1999.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)