UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ENERGIA NUCLEAR

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES (PROTEN)

EMPREGO DO MÉTODO DE ATIVAÇÃO NEUTRÔNICA PARA ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DE PACIENTES COM IRC SUBMETIDOS À DIÁLISE

Nandízia Fernanda Tavares dos Santos

RECIFE – PERNAMBUCO – BRASIL
ABRIL – 2007

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

Emprego do método de Ativação Neutrônica para acompanhamento clínico de pacientes com IRC submetidos à Diálise

Nandízia Fernanda Tavares dos Santos

EMPREGO DO MÉTODO DE ATIVAÇÃO NEUTRÔNICA PARA ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DE PACIENTES COM IRC SUBMETIDOS À DIÁLISE

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Tecnologias Energéticas e Nucleares, do Departamento de Energia Nuclear, da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Ciência, área de concentração: Dosimetria e Instrumentação Nuclear.

Orientador: Dr. Êudice Correia Vilela

Co-orientador: Drª. Fabiana Farias de Lima

RECIFE – PERNAMBUCO – BRASIL

ABRIL – 2007

S237e **Santos, Nandízia Fernanda Tavares dos**

Emprego do método de ativação neutrônica para acompanhamento de pacientes com IRC submetidos a diálise/ Nandízia Fernanda Tavares dos Santos. – Recife: O Autor, 2007.
x, 58 f., il., quadros, tabs.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CTG. Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Energéticas e Nucleares, 2007.

Inclui referências bibliográficas.

1. Energia nuclear – Dosimetria e Instrumentação. 2. Insuficiência Renal Crônica – Metabolismo. 3. Análise de Ativação de Nêutrons. I. Título.

617.461 CDD (22.ed.) **BCRCN**

EMPREGO DO MÉTODO DE ATIVAÇÃO NEUTRÔNICA PARA ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DE PACIENTES COM IRC SUBMETIDOS À DIÁLISE

Nandízia Fernanda Tavares dos Santos

APROVADA EM: 16.04.2007

ORIENTADOR: Prof. Dr. Êudice Correia Vilela
CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Fabiana Farias de Lima Guimarães

COMISSÃO EXAMINADORA:

Ana Maria Mendonça de A. Melo

Profa. Dra. Ana Maria Mendonça de Albuquerque Melo – DBR/UFPE

Maria Teresa Jansem de Almeida Catanho

Profa. Dra. Maria Teresa Jansem de Almeida Catanho – DBR/UFPE

Prof. Dr. Frederico Antônio Genezini – CRCN/CNEN-NE

Visto e permitida a impressão

Coordenador do PROTEN/DEN/UFPE

O temor do Senhor é o princípio da sabedoria, e a ciência do Santo a prudência. Prov. 9:10

AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus, por nunca deixar minha fé estremecer. Por transformar minhas "aparentes" derrotas em força para continuar minha caminhada. A quem consagro toda minha vitória e vida.

À minha família, por ser meu porto seguro, onde todos meus temores são abrandados.

Aos meus orientadores Dr. Eudice Vilela e Drª. Fabiana Lima pela orientação segura, paciência e compreensão nos momentos de turbulência.

À Drª. Cibele Zamboni do IPEN, que pessoalmente tornou minha estadia em SP o mais proveitoso e confortável possível.

As nefrologistas Drª. Sandra Neiva e Drª. Lucila por toda cooperação na realização deste trabalho.

A todo Departamento de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFPE por toda ajuda, também aos pacientes pela confiança e cooperação.

Aos meus amigos do CRCN: Joelan, Fernanda, Paula, Carol, Nadja e Alexandre, vocês tornaram esta caminhada mais doce. Sempre presentes e dispostos a ajudar.

O Ricardo, Igor e Sloana por me ajudarem nas coletas. Estar antes das 6 horas da manhã, em plena segunda-feira no hospital, passar um dia inteiro correndo atrás de pacientes e só conseguir uma amostra, é coisa só de amigo!

A Marília por mudar minha visão sobre a estatística e me ajudar no tratamento dos dados (em plena sexta à noite, coisa de amigo!).

A todo o pessoal da DIRAD pela amizade, em especial a Renata e George.

A todo pessoal da DIAMB pela ajuda, em especial ao Crescêncio pela persistência em ter êxito (ninguém pode negar que tivemos!), pelas longas conversas sobre as medidas que perduravam até tarde, também ao Dr. Frederico Genezini por toda paciência e grandeza em dividir sua sabedoria.

A todo Departamento de Energia Nuclear pela minha formação, em especial ao profº Dr. Brayner por sempre está disposto a ajudar.

A CAPES e a FACEPE pelo auxílio financeiro.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS i
LISTA DE TABELAS iii
LISTA DE QUADROS iv
RESUMO v
SUMMARY vi
1 INTRODUÇÃO 1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 3
2.1 Sistema Renal 3
2.2 Insuficiência Renal Crônica (IRC) 4
2.3 Diálise Artificial 8
2.3.1 Diálise Peritoneal (DP) 9
2.3.2 Hemodiálise 10
2.4 Eletrólitos 11
2.4.1 Sódio (Na) 12
2.4.2 Potássio (K) 14
2.4.3 Cloro (Cl) 16
2.4.4 Bromo (Br) 17
2.5 Metodologias para quantificação de elementos nos laboratórios clínicos 17
2.5.1 Metodologias para determinação de eletrólitos em amostras biológicas 17
2.5.1.1 Métodos Fotométricos 17
2.5.1.1.1 Espectrofotometria de Emissão Atômica (Fotometria de chama) 18
2.5.1.1.2 Espectrometria de Absorção Atômica. 19
2.5.1.1.2.1 Atomização por chama 20
2.5.1.1.2.2 Atomização eletrotérmica 20
2.5.1.2 Eletroquímica 21
2.5.1.2.1 Potenciometria 21
2.5.1.2.1.1 Eletródios Seletivos para Iontes (ESIs) 21
2.5.1.2.1.2 Coulometria 22
2.5.1.3 Análises por Ativação Neutrônica (AAN) 23
2.5.1.3.1 Espectroscopia da radiação gama 28
2.5.1.3.2 Instrumentação 28
3 METODOLOGIA 30
3.1 Seleção dos pacientes e coleta das amostras. 30
3.2 Irradiação das amostras e análise dos dados. 31
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO 35
4.1 Grupo 1: Pacientes com IRC em Tratamento Conservador(G-1). 35
4.2 Grupo 2: Pacientes com IRC que realizam Diálise Peritoneal 38
4.3 Grupo 3: Pacientes com IRC que realizam Diálise há mais de 5 anos 40
4.4 Grupo 4: Pacientes com IRC que realizam Hemodiálise. 42
4.5 Análise dos eletrólitos antes e pós diálise. 44
5 CONCLUSÕES 48
5.1 Conclusão 48
5.2 Perspectivas 48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 49

LISTA DE FIGURAS

Páginas

Figura 1 - Relação entre o néfron, os rins e o sistema excretor (STRASINGER, 2000).....3

Figura 2 - Princípio da Diálise Peritoneal.....10

Figura 3 - Princípio do rim artificial.....11

Figura 4 - Principais componentes de um espectrofotômetro (BURTIS, 1996).....18

Figura 5 - Componentes essenciais de um fotômetro de chama (BURTIS, 1996).....19

Figura 6 - Componentes essenciais de um espectrofotômetro de absorção atômica(BURTIS,1996).....20

Figura 7- Esquema de célula eletroquímica.....21

Figura 8 - (A): Amostra com vários elementos; (B) Amostra irradiada com nêutrons; (C) Raios gama emitidos.....24

Figura 9 - Instrumentação nuclear utilizada para ANAA.....29

Figura10 - Programa IDF para cálculo de área (GOUFFON, 1987).....33

Figura 11- Espectros de raios gama da amostra de sangue total irradiada. Os picos identificam os pontos de Bg, correspondente às radiações de fundo do laboratório.....34

Figura 12-A, B, C, D Concentração de Na, K, Cl e Br em sangue total de pacientes com IRC em Tratamento Conservador e o intervalo dos valores de referência; as barras de erro individuais representam a incerteza propagada associada a cada análise.....37

Figura 13- A, B, C, D Concentração de Na, K, Cl e Br em sangue total de pacientes com IRC em Diálise Peritoneal e o intervalo dos valores de referência; as barras de erro individuais representam a incerteza propagada associada a cada análise.....39

Figura 14 - A, B, C, D Concentração de Na, K, Cl e Br em sangue total de pacientes com IRC em Diálise há mais de 5 anos e o intervalo dos valores de referência; as barras de erro individuais representam a incerteza propagada associada a cada análise.....41

Figura 15 – A, B, C, D Concentração de Na, K, Cl e Br em sangue total de pacientes com IRC em hemodiálise e o intervalo dos valores de referência; as barras de erro individuais representam a incerteza propagada associada a cada análise.....43

Figura 16 – A, B, C, D - Concentração de Na, K, Cl e Br em sangue total de pacientes com IRC em hemodiálise antes e depois do tratamento e o intervalo dos valores de referência; as barras de erro individuais representam a incerteza propagada associada a cada análise.....45

LISTA DE TABELAS

Páginas
Tabela 1 - Composição da solução de diálise (RIELLA, 1996).....11
Tabela 2 - Parâmetros nucleares utilizados para análise.....32
Tabela 3 - Perfil dos pacientes do Grupo 1 – Tratamento Conservador.....35
Tabela 4 – Concentração média de eletrólitos em pacientes com IRC em Tratamento Conservador.....36
Tabela 5 – Perfil dos pacientes do Grupo 2 - Diálise Peritoneal.....38
Tabela 6 – Concentração média de eletrólitos em pacientes com IRC em DP.....39
Tabela 7 - Perfil dos pacientes do Grupo 3- Diálise há mais de 5anos.....40
Tabela 8 – Concentração média de eletrólitos em pacientes com IRC em Diálise há mais de 5 anos.....41
Tabela 9 – Perfil dos pacientes do Grupo 4- Hemodiálise.....42
Tabela 10 – Concentração média de eletrólitos em pacientes com IRC em Hemodiálise.....43
Tabela 11 - Perfil dos pacientes submetidos à Hemodiálise, coletados antes e após tratamento.....44

LISTA DE QUADROS

Páginas
Quadro 1 – Causas principais da insuficiência renal crônica (KRUPP, 1987).....5
Quadro 2 – Sinais, sintomas e principais complicações da IRC (KRUPP, 1987).....6
Quadro 3 – Sintomas que melhoram com o tratamento dialítico (KRUPP, 1987).....8
Quadro 4 - Situações clínicas freqüentes associadas a níveis baixos de sódio sérico(RAVEL,1997).....13
Quadro 5 - Situações clínicas freqüentes associadas a níveis elevados de sódio sérico (RAVEL,1997).....14
Quadro 6 - Situações clínicas comumente associadas à hipocalemia (RAVEL, 1997).....15
Quadro 7 - Situações clínicas comumente associadas à hipercalemia (RAVEL, 1997).....15
Quadro 8 - Situações clínicas associadas a alterações dos níveis séricos de cloro.....16

Emprego do método de Ativação Neutrônica para acompanhamento clínico de pacientes com IRC submetidos à Diálise

Autor: Nandízia Fernanda Tavares dos Santos

Orientação: Êudice Correia Vilela

Co-Orientação: Fabiana Farias de Lima

RESUMO

O conhecimento da composição química do organismo via análises laboratoriais é uma ferramenta importante para o diagnóstico e prognóstico de enfermidades; além de também ser útil na avaliação de tratamentos. Dentre os elementos analisados, estão os eletrólitos, cuja participação é fundamental em vários processos metabólicos, sendo a sua concentração alterada, a causa ou conseqüência de várias patologias. Os rins possuem um papel fundamental na composição química do corpo humano, através da sua participação na fisiologia hidroeletrolítica, portanto, é uma característica facilmente encontrada em pessoas que possuem o sistema renal debilitado (Insuficiência Renal Crônica-IRC), são valores anormais na concentração dos eletrólitos. Na fase mais avançada da doença, estes pacientes necessitam serem submetidos à diálise para substituição do sistema renal. Neste trabalho objetivou-se estabelecer e otimizar as condições para emprego do método semi-paramétrico de Análise por Ativação Neutrônica Absoluta-ANAA em sangue total, para determinação da concentração de eletrólitos (sódio-Na^+, potássio-K^+ , cloro-Cl^-, e bromo-br^+) essenciais ao equilíbrio hidroeletrolítico, de forma simultânea, visando o acompanhamento clínico de pacientes com disfunção renal, fornecendo informações que auxiliem no diagnóstico e terapia. Comparada às outras metodologias, o ANAA por ser uma metodologia absoluta, dispensa o uso de padrões, reduzindo gastos, utiliza quantidades significativamente menores de amostras biológicas (100µl) e é de rápida execução (1h em média). Foram coletados amostras de sangue total de pacientes com IRC, que são acompanhados e/ou fazem tratamento no Hospital das Clínicas da UFPE. Foram formados quatro grupos de acordo com o tipo de diálise e o tempo de tratamento, em: Tratamento conservador, Diálise Peritoneal, Diálise há mais de 5 anos (60 meses) e Hemodiálise. As amostras foram irradiadas no reator IEA-R1 IPEN/CNEN-SP, onde também foram obtidos os resultados de cada amostra através da utilização de programas computacionais adequados (IDF, *ATIVAÇÂO*). Devido ao fato da utilização de sangue total, os resultados foram comparados com valores de referência em sangue total, obtidos de doadores de sangue normais (OLIVEIRA, L.C. 2006). Não houve resultados diferentes entre os grupos estatísticamente relevantes, porém notou-se uma concentração elevada de Na que persistiu entre os grupos analisados. Também não houve estatísticamente, diferenças entre sexo, idade e tempo de tratamento. Porém a metodologia ainda necessita de ajustes na dosagem de alguns eletrólitos, pois a incerteza apresentou-se elevada.

Palavras – chave: Hemodiálise, Análise por ativação nêutronica, Eletrólitos.

Study of the method of Neutron Activation Analysis for clinical accompaniment of patients with CRI submitted to the Dialysis

Author: Nandízia Fernanda Tavares dos Santos

Adviser: Êudice Correia Vilela

Co-Adviser: Fabiana Farias de Lima

SUMMARY

The organism chemical composition knowlegment based on laboratorial analysis is an important tool for the diagnosis and prognostic of disease. Besides, it is useful for the treatment plan of some pathologies. Amongst the most usualy analyzed elements, the electrolytes, whose participation is essencial for some metabolic processes, when their concentration are modified, may become the cause of some diseases. The kidneys have a basic role in the human body chemical composition equilibrium, through its participation in the hydroelectrolyte physiology. It is observed that abnormal values in the concentration of eletrolytes in the blood is an easy found characteristic in people suffering of Chronicle Renal Insufficience-CRI, In a most advanced step of the illness, these patients need to be submitted to the dialysis for substitution of renal system function. In this work the conditions of the Absolute Neutron Activation Analysis (ANAA) method in total blood electrolytes concentration determination were investigated. Concetratration data of sodium-Na+, potassium-K+, chlorine-CL -, and bromine-Br+ that are essencial elements to the maintenance of the hidroeletrolytic balance of the organisms are shown. This work also intends to propose the ANAA alternative methodology for future clinical IRC patients accompaiment, collaborating with the supplying information to assist in the diagnosis and therapy of these patients. Compared with other methodologies, the ANAA exclude the use of standards, reducing expenses, employs significantly small amount of biological samples (100µl) and have fast execution (1h). Samples of total blood of patients with CRI had been collected at Hospital of the Clinics of the UFPE. Four groups of patients were selected and classified in accordance with the type of treatment, dialysis type and time they are submitted to the process. So that, the patients groups were as follows: Conservative Treatment, Peritoneal Dialysis, Dialysis with more than 5 years (60 months) of treatment and Hemodialysis. The samples were irradiated at the IEA-R1 IPEN/CNEN-SP. Qualification and quantification of the elements in the blood sample were performed by computational programs (IDF, ATIVAÇÂO). Due to the fact of this methodology for clinical analysis to be relatively new, obtained data were compared with the reference values already published elsewhere (OLIVEIRA, L.C. 2006). It had not been observed significantly differences in the concentrations of the different elements between the investigated groups. However a higher concetration of Na for all groups was observed. Dependence of the elements concentrations was not markedly notice when sex, age and time of treatment were taken into account by means of the T – Student test. Conclusion indicate the viability of this methodology for clinical analysis of CRI patients due to the fact that the concentrations variations of were easily justified by patients metabolism analysis. However this methodology needs adjustments before to be fully proposed as a tool in CRI patients clinical analyses.

Keywords: Hemodialysis, Neutron activation analysis, Electrolyte

1 INTRODUÇÃO

A obtenção de informações sobre a composição química do corpo através de testes laboratoriais, em conjunto com outros dados, pode auxiliar o médico no diagnóstico de enfermidades, no prognóstico destas e também na avaliação da eficácia do tratamento, além da triagem de doenças em indivíduos aparentemente saudáveis (NOGUEIRA *et al*, 1990; BURTIS,1996).

Eletrólitos são elementos presentes no corpo humano com funções múltiplas. Quase nenhum processo metabólico existe, que não seja dependente de eletrólitos ou afetado por eles. Portanto, níveis anormais desses elementos podem ser a causa ou a conseqüência de vários distúrbios, e a determinação deles é uma das mais importantes funções do laboratório clínico (BURTIS, 1996).

Em muitas síndromes comuns ou bem conhecidas envolvendo os eletrólitos, a anormalidade está estreitamente ligada ao papel desempenhado pelos rins na fisiologia hidroeletrolítica (RAVEL, 2000). O diagnóstico dos processos renais e a avaliação da função renal dependem de dados laboratoriais. Com a falência da função renal, esses dados proporcionam índices seguros quanto a sua capacidade de excretar, reabsorver e secretar, bem como quanto ao seu papel na manutenção da homeostase. (KRUPP, 1997).

A relevância deste estudo deve-se ao fato de que cerca de 70.872 pacientes brasileiros submetem-se à diálise; distribuídos em 619 centros em todo o país e a cada ano cerca de 21.000 brasileiros precisam iniciar algum tipo de tratamento para depuração extra-renal, porém apenas 2700 conseguem transplante renal (CENSO 2005/2006). Daí então a importância do monitoramento dos níveis de eletrólitos, justificando, assim, a busca por processos de análises clínicas que possam permitir um exame rápido, preciso e economicamente viável.

Este estudo faz parte de um projeto multidisciplinar denominado "*Estudo da distribuição de metais em amostras biológicas via metodologia nuclear",* atualmente em desenvolvimento no IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares-CNEN/SP) em colaboração com Universidades e Centros de Pesquisas de várias regiões do país. Este projeto tem dentre seus objetivos avaliar a utilização de ferramentas nucleares como alternativa economicamente viável e precisa para análise quali-quantitativa de materiais biológicos diversos (OLIVEIRA, 2003).

A presença de elementos no corpo humano *in vivo* pode ser aferida em análises laboratoriais de sangue e urina. Desde o início da década de 60, técnicas atômicas e nucleares, tais

como: Fluorescência de Raios-X (XRF-X-Ray Fluorescence), Análise por Ativação Neutrônica (NAA-Neutron Analysis Activation), Emissão de Raios-X induzida por Partículas (PIXE-Particle Induced X-Ray Emission) e outras, têm sido empregadas em pesquisas na área médica para detectar elementos sanguíneos com a finalidade de relacioná-los a possíveis disfunções. Nos últimos anos o Laboratório de Estrutura Nuclear (LEN) do IPEN também tem se dedicado a realizar pesquisas aplicadas em física nuclear junto à área médica (OLIVEIRA *et al*., 2003; ZAMBONI *et al*, 2000), visando um maior conhecimento sobre os processos de desenvolvimento de patologias diversas bem como a obtenção de diagnósticos mais rápidos.

Neste trabalho objetiva-se estabelecer as condições de otimização para emprego do método semi-paramétrico de Análise por Ativação Neutrônica Absoluta-ANAA em sangue total, para determinação da concentração de eletrólitos (Sódio-Na^+, Potássio-K^+ , Cloro-Cl^- e Bromo-Br) essenciais ao equilíbrio hidro-eletrolítico, de forma simultânea, visando o acompanhamento clínico de pacientes com disfunção renal, utilizando sangue total; fornecendo, assim, informações que auxiliem no diagnóstico e terapia, utilizando quantidades significativamente menores de amostras biológicas e de rápida execução.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Sistema Renal

Os rins são órgãos pares que lembram a forma de grãos de feijão, situados no espaço retroperitoneal, um de cada lado da coluna vertebral. A superfície de corte mostra duas regiões distintas: o córtex e a medula. A Figura 1 ilustra os componentes renais e o do sistema excretor.

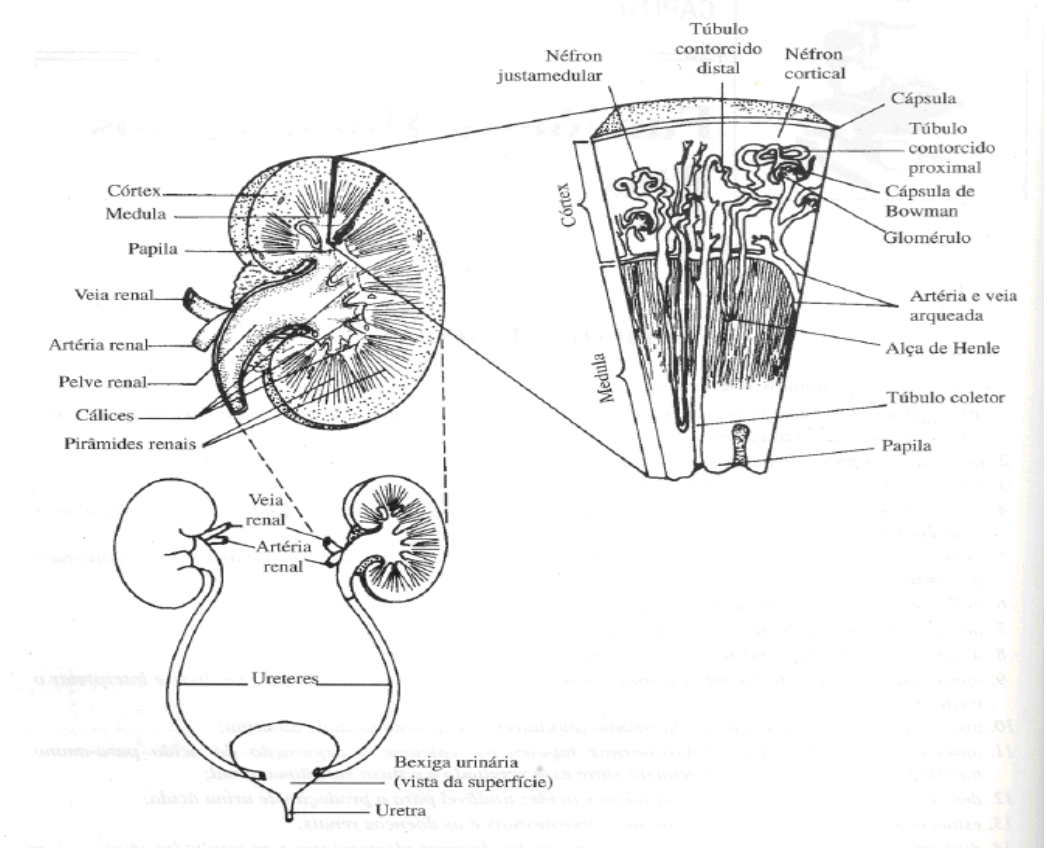


Figura 1:Relação entre o néfron, os rins e o sistema excretor (STRASINGER, 2000).

A unidade funcional do rim é o néfron, havendo aproximadamente 700.000 a 1,2 milhões em cada rim. O néfron constitui-se basicamente de um tufo glomerular (glomérulo), envolvido por uma cápsula (cápsula de Bowman) que se prolonga nos túbulos renais (túbulo proximal, alça de Henle, túbulo distal), os quais se unem para formar um sistema coletor. Cada segmento é constituído por epitélios especializados, dentro de um mesmo segmento distinguem-se várias porções com características funcionais próprias (RIELLA, 1996; PAOLUCCI, 1982).

O papel primário dos rins é eliminar água e produtos catabólitos, de forma a manter a homeostase do meio interno. Tal função é desempenhada através de uma seqüência complexa de eventos que compreende: a filtração de grandes quantidades de plasma, a reabsorção da maior parte deste filtrado glomerular e modificação da composição química do filtrado não absorvido,

por secreções e reabsorções seletivas nos túbulos renais (NOGUEIRA *et al,* 1988). As funções renais podem ser classificadas em: Excretora, reguladora e secretora.

Através da formação da *urina*, os rins eliminam substâncias tóxicas ou inúteis formadas no decorrer do metabolismo (função excretora) e regulam o volume, a osmalaridade e o pH do meio extracelular (função reguladora). As funções secretoras são responsáveis pela síntese de renina, eritropoietina e vitamina D ativa. A secreção de prostaglandinas e calicreínas é considerada também hormonal, mas com atuação apenas local (PAOLUCCI, 1982).

As substâncias que devem ser depuradas incluem, principalmente, os produtos terminais do metabolismo, como úréia, creatinina, ácido úrico e uratos. Além disso, várias outras substâncias, como os íons Sódio, Potássio, Cloretos, e Hidrogênio, tendem a se acumular no corpo em quantidades excessivas; é função do néfron também depurar o plasma desses excessos (GUYTON, 1992).

A manutenção do meio interno estável é essencial para a sobrevida dos seres vivos. Esta tarefa é bastante complexa e mantém, a cada momento, um balanço ideal entre o ganho e a perda de água e eletrólitos.

Além das funções de eliminação de toxinas, controle do balanço químico e de líquidos do corpo, a formação dos ossos sadios, a produção dos glóbulos vermelhos, o controle da pressão arterial sanguínea também são dependentes de uma função renal normal (NOGUEIRA *et al*, 1988; RIELLA, 1996). Então, as enfermidades renais podem comprometer todas as funções desempenhadas por esse órgão.

2.2 Insuficiência Renal Crônica (IRC)

A expressão IRC aplica-se a toda e qualquer perda da função renal que se instale e evolua gradualmente (PAOLUCCI, 1982). Constitui uma síndrome de etiologia variada (Quadro 1) cuja alteração fisiopatológica fundamental reside na diminuição progressiva do número de néfrons. Ocorrendo, portanto, queda irreversível da filtração glomerular que é o principal mecanismo de depuração de solutos efetuado pelos rins.

Quadro 1 – Causas principais da insuficiência renal crônica (KRUPP, 1987).

1. Glomérulo nefrites
Ex.: Glomerulonefrite membranoproliferativa,
Glomerulonefrite rapidamente progressiva.
2. Pielonefrite e nefrites intersticiais
Ex.: Pielonefrite crônica,
Pielonefrite analgésica, actínica etc.
3. Nefropatias obstrutivas crônicas
Ex.: Fibrose retroperitoneal,
Calculose renal.
4. Malformações renais e de vias excretoras
Ex.: Agenesias e hipoplasias renais e/ou de vias excretoras.
5. Doenças heredofamiliares
Ex.: Cistinose, síndrome de Alport, rins policísticos, nefronuftise.
6. Doenças metabólicas
Ex.: Gota, *diabetes mellitus*, amiloidose renal.
7. Doenças vasculares e hematológicas
Ex.: Hipertensão arterial acelerada e maligna, oclusões arteriais, tromboses venosas, coagulação intravascular, vasculites.
8. Doenças auto-imunes
Ex.: Lúpus eritematoso disseminado;
Poliarteride nodosa.

Há pelo menos duas conseqüências fisiopatológicas dessa progressiva redução nefrogênica. Em primeiro lugar, com a queda da filtração glomerular ocorrerá uma crescente retenção de solutos tóxicos no organismo, tipificados pelos aumentos plasmáticos de uréia, creatinina e de outros solutos que têm sido responsabilizados pelos sintomas que ocorrem na síndrome urêmica[1].

Diversas são as enfermidades que acometem os rins, comprometendo a função renal levando assim, à incapacidade do rim manter a homeostasia interna.

O ritmo de desenvolvimento depende da doença original e de causas agravantes. Muitas vezes a destruição renal progride pelo desconhecimento e descuido dos portadores das doenças renais. Qualquer que seja o mecanismo responsável pela IRC, os sintomas são os mais variados atingindo praticamente todos os órgãos e sistemas (Quadro 2).

---

1 O termo *uremia* significa *urina no sangue*, indicando, portanto, que certas substâncias (como a uréia), normalmente excretada na urina, são retidas na circulação.

Quadro – 2 Sinais, sintomas e principais complicações da IRC (KRUPP, 1987).

1. Neurológicos
-Centrais (encefalopatia urêmica)
a) Fadiga b) Distúrbios da atenção, sono e memória c) Irritabilidade muscular
d) Letargia, convulsões, coma
e) Dialysis dementia
- Periféricos (polineuropatia urêmica)
a) Fraqueza muscular b) Parestesias, paralisias

2. Psicológicos
a) Depressão, ansiedade b) Negatividade, psicoses

3. Gastroenterológicos
a) Anorexia, hálito urêmico b) Úlceras pépticas, parotidites c) Pancreatites, hepatites

4. Hematológicos
a) Anemia b) Sangramento

5. Endocrinológicos
a) Disfunção sexual, infertilidade b) Amenorréia ou polimenorragia c) Ginecomastia, galactorréia
d) Hiperparatireoidismo e) Disfunções tireoideanas

6. Oftalmológicos
a) Conjuntivites b) Ceratopatia em banda c) Retinopatias

7. Cardiovasculares e pulmonares
a) Edema, hipertensão arterial b) Insuficiência cardíaca congestiva c) Pericardite, miocardite, endocardites
d) Derrames pleurais, pulmão urêmico e) Edema agudo de pulmão

8. Dermatológicos
a) Palidez, hiperpigmentação b) Prurido, equimoses c) Neve urêmica

9. Urológicos
a) Infecções urinárias b) Pielonefrites, cistites

10. Metabólicos
a) Intolerância aos hidratos de carbono b) Hiperlipidemia, desnutrição c) Gota secundária

11. Osteoarticulares
a) Artites b) Dores ósseas c) Osteodistrofia renal

Didaticamente podemos dividir o curso da IRC em quatro fases de acordo com a evolução da doença (RIELLA, 1996).

A) Primeira fase:

Há diminuição da função renal. Embora haja uma redução da filtração glomerular (redução de 25%), não há habitualmente azotemia (elevação da uréia plasmática), os balanços de Sódio, Potássio, Cálcio, Fósforo e ácido-básico são mantidos graças a um aumento do processo funcional adaptativo dos néfrons remanescentes[2].

B) Segunda fase (*renal insufficency*):

Há uma redução da função renal de até 75% e o rim já não é capaz de manter a homeostasia interna. Ocorre anemia e moderada azotemia.

C) Terceira fase:

As anormalidades do meio interno são mais persistentes: azotemia intensa, anemia, acidose metabólica, hiperfosfatemia (aumento dos níveis de Fósforo), hipercalemia (aumento nos níveis de Potássio) e hiponatremia (aumento nos níveis de Sódio). A função renal geralmente está abaixo de 20% (*renal failure*).

D) Quarta fase:

É a fase terminal, em que predominam os sinais e sintomas da uremia (síndrome urêmica) indicando a necessidade de uma terapia substitutiva da função renal.

Se a doença continuar destruindo o rim até atingir 90% de sua atividade, os 10% restantes muito pouco poderão fazer para manter a saúde do paciente. Nesse momento, a dieta, os diuréticos, os anti-hipertensivos e outros medicamentos influenciam muito pouco. Torna-se necessário o uso da diálise e/ou o transplante renal.

No que diz respeito às alterações eletrolíticas, verifica-se um quadro que se assemelha ao da intoxicação aquosa, principalmente nos estágios mais avançados da insuficiência renal. Pode ocorrer hiponatremia (concentração reduzida de Na), hiperpotassemia (concentração elevada de K) e hipermagnesemia (concentração elevada de Mg). Essas alterações e outras são facilmente corrigidas pelos métodos dialíticos (Quadro 3).

---

2 Seres humanos podem manter-se vivos com 10% ou menos de sua função renal normal quando sua massa renal é drasticamente reduzida por processos mórbidos. Deve-se à propriedade básica do parênquima renal: os néfrons remanescentes que são capazes de adaptar-se à nova condição biológica, multiplicando em várias vezes seu ritmo de trabalho.

Quadro – 3 Sintomas que melhoram com o tratamento dialítico (KRUPP, 1987).

Hipervolemia
Hipertensão arterial
Edema
Alterações eletrolíticas e do equilíbrio acidobásico
Alterações decorrentes da retenção de substâncias tóxicas:
Alterações digestivas
Intolerância aos hidratos de carbono
Alterações neurológicas
Alterações hematológicas
Alterações dermatológicas

2.3 Diálise Artificial

Como resultado do intenso desenvolvimento científico pelo qual a nefrologia tem passado, os pacientes renais crônicos e aqueles que por qualquer motivo sofreram perda aguda e irreparável das funções renais, podem dispor de três métodos eficazes de tratamento para manter-se em vida: Diálise Peritoneal, Hemodiálise e Transplante Renal.

A utilização de um sistema extra corpóreo de tubos semipermeáveis para trocas de substâncias por difusão, foi descrita experimentalmente por Abel, Rowntree e Turner em 1914 (DRUKKER, 1989), usado primeiramente em animais. Em 1928, na Alemanha, Hass usou pela primeira vez diálise contínua em seres humanos (MCBRIDE, 1979). No Brasil, em 1949, um modelo experimental de "rim artificial" foi testado clinicamente por Ribeiro de Almeida (RIELLA, 1996).

Estima-se atualmente que 70.812 pacientes são mantidos em vida no Brasil através de métodos dialíticos. Embora o transplante renal permita melhores condições de vida aos pacientes, muitos optam livremente pela hemodiálise crônica, mantendo-se socialmente integrados e adaptando-se perfeitamente à nova condição de vida.

Os processos dialíticos realizam, portanto, a tarefa de eliminar o excesso de água e solutos que esses pacientes acumulam. No tratamento, o plasma urêmico é posto em contato com um banho de diálise. A diálise é essencialmente a difusão de partículas de um compartimento fluido para outro através de uma membrana semipermeável. Esta membrana possui poros que podem ser atravessados por íons e pequenas moléculas, porém, não permitem a passagem de elementos

figurados do sangue e moléculas de grandes dimensões, como as proteínas, tal como ocorre nos rins. Este processo de troca entre os lados da membrana é governado por duas forças: difusão e convecção (ultra filtração) (NOGUEIRA, 1982).

A transferência de solutos por difusão (ou condução) constitui o principal processo de troca, sendo dependente da área da membrana, do tamanho da molécula do soluto relacionado ao tamanho do poro da membrana (coeficiente de permeabilidade), da diferença entre as concentrações do soluto no plasma urêmico e no banho de diálise. Por esse processo, portanto, todas as toxinas urêmicas que estiverem em maior concentração no plasma urêmico passarão para o banho de diálise segundo a diferença de concentração delas no plasma e no banho.

A transferência de solutos por ultrafiltração (ou convecção) ocorre no momento em que a água plasmática é ultrafiltrada do sangue para o banho de diálise, carregando juntamente com ela os solutos passíveis de ultrapassarem os poros da membrana. A ultrafiltração é de fundamental importância para a eliminação do excesso de água e sal dos pacientes urêmicos.

2.3.1 Diálise Peritoneal (DP)

A DP, em sua versão ambulatorial contínua (CAPD), é o segundo método dialítico, em ordem de freqüência no Brasil. Em muitas situações tem sido preferida em relação à hemodiálise, como, por exemplo, em crianças pequenas e moradores em áreas distantes dos centros de diálise (ABENSUR,1996). No Brasil, dos tratamentos extra-renal 9,3% são de DP (CENSO 2005/2006).

A DP utiliza o peritôneo (membrana peritoneal que reveste o abdômen), como membrana semipermeável capaz de promover trocas de solutos entre o sangue trazido pela microcirculação e o dialisato, introduzido na cavidade peritoneal por um cateter colocado na parede abdominal. Líquidos, resíduos e substâncias químicas passam de minúsculos vasos de sangue da membrana peritoneal para o dialisato e, depois de várias horas, a solução restante é escoada do abdômen, levando os resíduos sanguíneos. A seguir, novamente se enche o abdômen de dialisato fresco e o processo de limpeza recomeça. Para tal procedimento se coloca um cateter permanente no abdômen para transportar o dialisato para a cavidade peritoneal e vice-versa (RIELLA, 1996; CASTRO, 2000). A Figura 2 ilustra o princípio da DP.

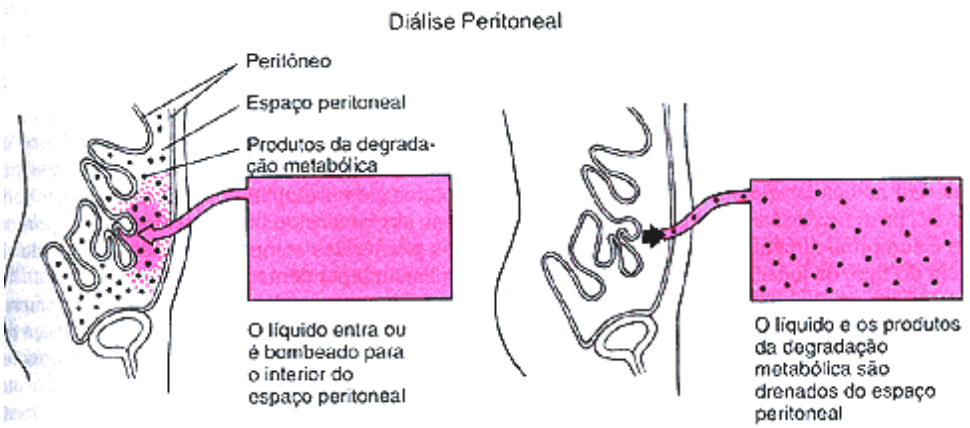


Figura 2: Princípio da Diálise Peritoneal

A DP deve ser uma escolha do paciente e da equipe de saúde, avaliando-se, é claro, a autonomia e motivação do paciente.

Pacientes com perda completa e irreversível do acesso vascular, pacientes que apresentam ganho excessivo de peso entre as diálises ou que são severamente hipertensivos, são indicados a fazerem DP.

A DP oferece resultados superiores à hemodiálise em diabéticos, cardiopatas isquêmicos, com doenças crônicas (anemia, imunodeficiência adquirida, hepatite) e em crianças.

Há contra-indicação formal à DP se a cavidade for inadequada (por aderência cirúrgica ou doença inflamatória). São também, fatores restritivos: a presença de hérnia, neuropatias progressivas, lombalgia importante e recorrente, problemas emocionais ou sociais importantes e imunossupressão (RIELA, 1996).

2.3.2 Hemodiálise

É um processo terapêutico destinado a remover os catabólitos do organismo e a corrigir as alterações do meio interno, por intermédio da circulação do sangue em um aparelho especialmente construído para este fim. O método consiste essencialmente na circulação extra corpórea do sangue em tubos ou compartimentos feitos de uma membrana semipermeável, sendo constantemente banhados por uma solução eletrolítica apropriada denominada solução de diálise ou banho cuja composição encontra-se disposta na Tabela 1, que é a mesma para ambos processos terapêuticos, a DP e a Hemodiálise (RIELLA, 1996; CASTRO, 2000).

A Hemodiálise no Brasil é o método dialítico mais freqüente-90,7%-(CENSO 2005/2006). A Figura 3 ilustra o princípio do rim artificial, onde o sangue é bombeado para o dialisador, local em que ocorrerá a remoção das excretas, retornando para o paciente livre de excretas.

Tabela 1 - Composição da solução de diálise (RIELLA, 1996).

Componentes	mEq/l
Sódio	130 - 140
Potássio	1,5 - 2,5
Cloro	95 - 103
Magnésio	0,5 - 1,5
Cálcio	2,5 - 3,5
Bicarbonato/ Acetato	37
Glicose	0 - 200%

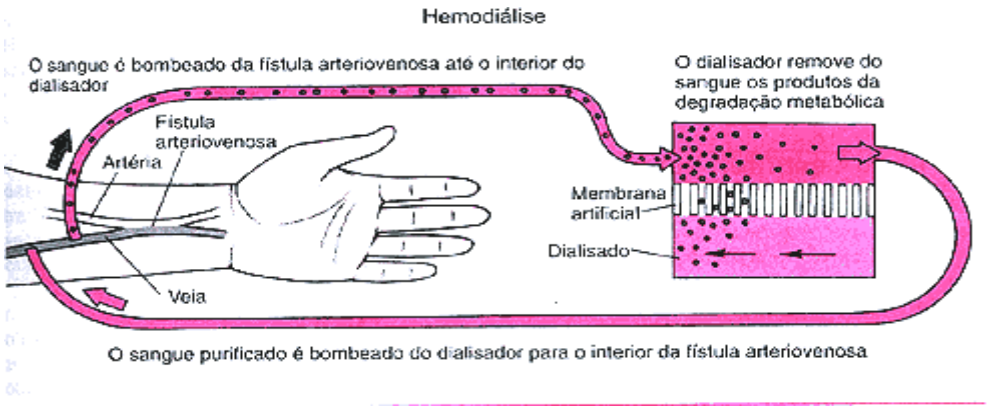


Figura 3 - Princípio do rim artificial

A freqüência com que um paciente precisa ser submetido à diálise depende da gravidade de sua doença renal, porém a maioria dos pacientes renais crônicos precisa de 2 a 4 sessões semanais, cada uma com duração de 2 a 4 horas.

2.4 Eletrólitos

Os eletrólitos são ânions ou cátions, dependendo de se moverem em um campo elétrico para o ânodo ou o cátodo, isto é, de terem uma carga positiva ou negativa. Os principais eletrólitos ocorrem primariamente como íons livres, são eles: Na^{+}, K^{+}, Ca^{++}, Mg^{++}, Cl^{-}, ânions orgânicos e elementos vestigiais.

As necessidades de eletrólitos na dieta variam muito; alguns só precisam ser consumidos

em pequenas quantidades ou a raros intervalos, sendo retidos quando seu suprimento é escasso. Outros, como cálcio, potássio e fósforo, são excretados continuamente e têm de ser ingeridos regularmente, para evitar a deficiência (BURTIS, 1996).

Entre as funções dos eletrólitos, estão a manutenção da pressão osmótica, da distribuição de água nos vários compartimentos líquidos do organismo, manutenção do pH adequado, regulação da função apropriada do coração e de outros músculos, envolvimento em reações de oxidorredução (transferência de elétrons) e participação em catálise como cofatores de enzimas. A seguir serão descritas as propriedades dos eletrólitos analisados neste trabalho.

2.4.1 Sódio (Na)

Os íons sódio são os principais cátions do líquido extracelular representando aproximadamente, 90% dos cátions inorgânicos por litro de plasma (BURTIS, 1996).

Para indivíduo adulto, a ingestão diária de sódio, na forma de cloreto de sódio (NaCl), gira em torno de 5 a 15g e cerca de 95% do sódio perdido pelo corpo passa através dos rins (SACKHEIM *et al*, 2001). Como a necessidade do organismo é de apenas 0,038 a 0,11g por dia, o excesso é excretado pelos rins, que são, portanto, os reguladores finais da quantidade de Na^+ no organismo.

As principais funções biológicas do íon sódio são:

1) Manter a pressão osmótica do fluido extracelular;
2) Controlar a retenção de água nos espaços tissulares;
3) Auxiliar na manutenção da pressão sangüínea;
4) Manter o balanço ácido-base do corpo participando do sistema-tampão bicarbonato;
5) Regular a irritabilidade dos nervos e tecidos musculares e do coração.

Uma concentração sérica de íons sódio menor que o normal -*Hiponatremia*- pode ocorrer devido a vários fatores (Quadro 4), incluindo a insuficiência renal. Os sintomas clínicos da hiponatremia são: frio, extremidades mórbidas, baixa pressão arterial, pulso rápido e fraco, oligúria, fraqueza muscular e cianose (uma coloração púrpura escura da pele e das membranas mucosas, decorrente da redução do nível de oxigenação do sangue) (SACKHEIM *et al*, 2001).

Quadro 4 - Situações clínicas freqüentes associadas a níveis baixos de sódio sérico (RAVEL,1997).

A. Depleção de sódio e de água (hiponatremia por defict)

1. Perda de secreções gastrintestinais (GI) com reposição de líquidos, mas não de eletrólitos
   a. Vômito b. Diarréia c.Drenagem com sondas
2. Perda da pele com reposição de líquidos, mas não de eletrólitos
   a. Sudorese excessiva b. Queimaduras extensas
3. Perda renal
   a. Diuréticos b. Insuficiência renal crônica (uremia) com acidose
4. Perda metabólica
   a. Inanição com acidose b. Acidose diabética
5. Perda endócrina
   a. Doença de Addison b. Suspensão súbita de esteroidoterapia a longo prazo
6. Perda iatrogênica de cavidades serosas
   a. Paracentese ou toracocentese

B. Água excessiva (hiponatremia dilucional)

1. Administração excessiva de água 2. Insuficiência cardíaca congestiva 3. Cirrose
4. Síndrome nefrótica 5. Hipoalbuminemia (grave) 6. Insuficiência renal aguda com oligúria

C. Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH)D. Perda intracelular (síndrome do reajuste osmostático)

E. Hiponatremia falsa (na realidade, efeito dilucional)

1. Hipertrigliceridemia acentuada 2. Hiperproteinemia acentuada 3. Hiperglicemia grave

Uma concentração de íons sódio maior que o normal -*Hipernatremia*- pode ocorrer devido a variadas causas (Quadro 5). Os sintomas clínicos da hipernatremia são: membranas mucosas secas e irritadas, sede intensa, oligúria ou anúria, língua rugosa e seca, e elevação da temperatura. Em caso extremo de hipernatremia, aparecem como sintomas taquicardia, edema e distúrbios cerebrais.

Quadro 5 - Situações clínicas freqüentes associadas a níveis elevados de sódio sérico (RAVEL, 1997).

A desidratação constitui o achado clínico global mais freqüente na hipernatremia.
1. Ingestão deficiente de água (por via oral ou intravenosa)
2. Débito renal excessivo de água (diabetes insípido, diurese osmótica)
3. Débito excessivo de água pela pele (sudorese excessiva, perda por queimaduras)
4. Débito excessivo do trato gastrintestinal (vômitos ou diarréia intensos e prolongados, sem terapia com líquidos)
5. Superdosagem acidental de sódio
6. Alimentações com alto teor protéico por sondas

2.4.2 Potássio (K)

O potássio é o cátion intracelular mais abundante e sua influência se faz sentir em vários processos metabólicos da célula. A variação extracelular do potássio é pequena. As repercussões clínicas de pequenas variações nesta concentração extracelular de K são, no entanto, dramáticas. Cabe ao rim grande parte da responsabilidade pelo controle da concentração desse eletrólito e, em vista da pequena excreção cutânea e intestinal do K, é óbvio que a maior responsabilidade pela excreção é do rim (RIELA, 1996).

A necessidade de K para o organismo é satisfeita por uma ingestão de 1,9 a 5,7g por dia. Ele, filtrado nos glomérulos, é quase completamente reabsorvido nos túbulos proximais, sendo depois secretado nos túbulos distais. Os fatores que regulam a secreção de K^+ pelo túbulo distal são: a ingestão de Na e K, o fluxo de água nos túbulos distais, o nível plasmático de mineralcorticóides e o equilíbrio ácido-base. A diminuição da taxa de filtração glomerular é típica da insuficiência renal, sendo um fator importante na sua retenção (BURTIS, 1996).

As principais funções dos íons K no corpo relacionam-se com a manutenção de:

1) Pressão osmótica das células;
2) Potencial elétrico das células;
3) Tamanho das células;
4) Contração adequada do coração;
5)Transmissão adequada dos impulsos nervosos (SACKHEIM *et al*, 2001).

Em geral, a hipocalemia, ocorre mais freqüentemente em conjunção com alguma outra condição patológica. Os sintomas gerais são: sensação de mal-estar, falta de energia, fraqueza muscular, entorpecimento dos dedos das mãos e dos pés, apatia, tontura ao levantar-se e cãibras,

particularmente nos músculos da panturrilha (SACKHEIM *et al*, 2001). O Quadro 6 relata as causa que conduzem à hipocalemia.

Quadro 6 - Situações clínicas comumente associadas à hipocalemia (RAVEL, 1997).

1. Ingestão inadequada (caqueixa ou qualquer tipo de doença grave)
2. Infusão intravenosa de líquidos isentos de potássio
3. Perda renal (diuréticos, aldosteronismo primário)
4. Perda GI (vômitos prolongados; diarréia grave e prolongada; drenagem GI)
5. Traumatismo grave
6. Tratamento de acidose diabética sem suplemento de potássio
7. Tratamento com grandes doses de hormônio corticotrópico; síndrome de Cushing
8. Cirrose, alguns casos de aldosteronismo secundário.

A hipercalemia (aumento dos níveis séricos de K) pode ocorrer devido a vários fatores (Quadro 7). Os sintomas são em geral: mal-estar, fraqueza muscular, apatia, confusão mental, batimentos cardíacos mais lentos, bradicardia e, finalmente, parada cardíaca (SACKHEIM *et al*, 2001).

Quadro 7 - Situações clínicas comumente associadas à hipercalemia (RAVEL, 1997).

1. Insuficiência renal
2. Desidratação
3. Administração parenteral excessiva de potássio
4. Hemólise da amostra sanguínea causada por artefato
5. Síndrome de lise tumoral
6. Hiperaldoteronismo hiporreninêmico
7. Terapia com espironolactona
8. Doença de Addison e hiperplasia supra-renal congênita com perda de sal
9. Trombocitopenia

2.4.3 Cloro (Cl)

O cloreto é o principal ânion extracelular e representa a maior fração da concentração total de ânions inorgânicos do plasma, de aproximadamente 154mmol/l (BURTIS, 1996). Em geral, o cloreto é afetado pelas mesmas condições que afetam o sódio (que é o cátion extracelular mais abundante) e aproximadamente no mesmo grau (RAVEL, 1995; SACKHEIM *et al*, 2001).

Uma das principais funções do Cl^- é como um componente do ácido clorídrico gástrico. O íon cloreto desempenha também uma importante função no transporte de oxigênio e dióxido de carbono no sangue (SACKHEIM *et al*, 2001). Também está significativamente envolvido na manutenção da distribuição de água, da pressão osmótica e do equilíbrio entre aniontes e cationtes, no compartimento líquido extracelular.

Os iontes cloreto no alimento são quase completamente absorvidos no tubo digestivo. São filtrados do plasma pelos glomérulos e sofrem reabsorção passiva, junto com Na^+, nos túbulos proximais. No ramo ascendente espesso da alça de Henle, ele sofre reabsorção ativa pela *bomba de cloreto,* cuja ação é, também, promover a reabsorção de sódio. O Cl^- em excesso é excretado na urina (BURTIS,1996).

A hipocloremia e hipercloremia (concentração diminuída e concentração elevada de Cl^- no plasma) podem ser observadas em vários eventos (Quadro 8).

Quadro 8 - Situações clínicas associadas a alterações dos níveis séricos de cloro.

I. Hipocloremia
1. Nefrite
2. Pielonefrite crônica
3. Doença de Addison
4. Cetoacidose diabética
5. Insuficiência renal
II. Hipercloremia
1. Desidratação
2. Acidose tubular renal
3. Insuficiência renal
4. Hiperfunção adrenocortical
5. Diarréia prolongada

2.4.4 Bromo (Br)

O Bromo é encontrado em níveis de traço em humanos. É considerado um elemento químico essencial, entretanto ainda não se conhece exatamente as funções que realiza. Muitos compostos de bromo têm uma ação fisiológica importante, por isso são utilizados como sedativos, anestésicos e anti-sépticos.

2.5 Metodologias para quantificação de elementos nos laboratórios clínicos

Várias são as técnicas utilizadas em laboratórios clínicos hoje em dia. A escolha depende muitas vezes do analito pesquisado, pois, quando sua concentração é elevada, técnicas menos sensíveis são satisfatórias; no entanto, para elementos de reduzida concentração, se faz necessário técnicas mais apuradas.

2.5.1 Metodologias para determinação de eletrólitos em amostras biológicas

Os métodos para medidas dos eletrólitos nos laboratórios clínicos, incluem as técnicas de Fotometria (Espectrofotometria de Emissão Atômica e Espectrofotometria de Absorção Atômica) e de Eletroquímica (Potenciometria).

2.5.1.1 Métodos Fotométricos

O termo *medida fotométrica* foi definido originalmente como o processo de determinação da intensidade da luz, independente do comprimento de onda. Atualmente existem meios de isolar intervalos estreitas de comprimento de onda do espectro. Os instrumentos que usam filtros para esse propósito são referidos como *fotômetros de filtro,* e os que usam prismas ou grades para selecionar os comprimentos de onda específicos são chamados *espectrofotômetros.*

Para medidas de concentração, considera-se um feixe de luz incidente com intensidade I_0 passando por uma cubeta contendo uma solução de um composto que absorve luz de certo comprimento de onda (λ). A intensidade do feixe de luz transmitido através da amostra (I_A) será menor do que I_0, e definimos a transmitância (T) da luz como I_A/I_0. À medida que aumentamos a concentração do composto em solução, a transmitância varia em relação inversa com o logaritmo da concentração. Em conseqüência, define-se um novo termo, *absorbância* (A), que será proporcional

à concentração pesquisada. Portanto:

$$A = -\log T = \log 1/T \qquad \{ 1 \}$$

Os principais componentes de um espectrofotômetro estão mostrados esquematicamente na Figura 4. Um feixe de luz passa por um monocromador, onde ocorrerá a seleção da região desejada do espectro a ser usada para as medidas. Fendas (colimadores) isolam um feixe estreito da luz e melhoram sua pureza cromática. A luz passa em seguida através de uma cubeta, na qual uma porção da energia radiante é absorvida, dependendo da concentração da solução. Qualquer luz que não seja absorvida é transmitida a um detector, que transforma a energia luminosa em um pulso elétrico, que será registrada e servirá para quantificação do analito pesquisado.

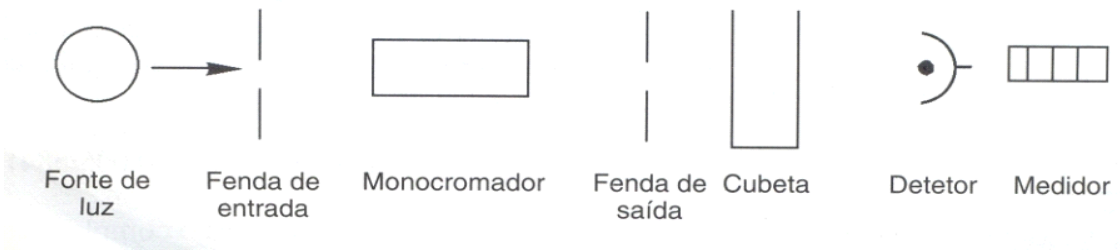


Figura 4: Principais componentes de um espectrofotômetro (BURTIS, 1996)

2.5.1.1.1 Espectrofotometria de Emissão Atômica (Fotometria de chama)

O princípio dessa metodologia se baseia em que átomos de muitos elementos metálicos, quando recebem energia suficiente - como aquela aplicada por uma chama quente - emitem tal energia em comprimentos de onda característicos para cada elemento. Uma quantidade específica, ou *quantum,* de energia térmica é absorvido por um elétron num orbital, elevando-o a um estado excitado; no retorno ao seu estado basal, liberando seu excesso de energia como fótons de um comprimento de onda particular a cada elemento.

A intensidade da luz do comprimento de onda característico produzido é diretamente proporcional ao número de átomos que estão emitindo energia, o que, por sua vez, é diretamente proporcional à concentração da substância de interesse na amostra.

Nem todos os iontes metálicos são facilmente excitáveis numa chama, necessitando de temperaturas mais elevadas.

Os componentes essenciais de um fotômetro de chama são ilustrados na Figura 5.

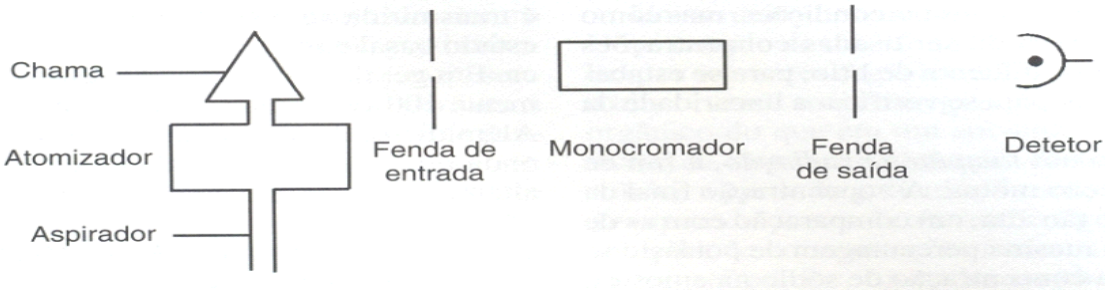


Figura 5: Componentes essenciais de um fotômetro de chama (BURTIS, 1996)

2.5.1.1.2 Espectrometria de Absorção Atômica.

A Espectrometria de Absorção Atômica é amplamente utilizada em laboratório clínico para determinação de metais. Na determinação através da AAS, a absorbância é mensurada e relacionada com a concentração do analito, segundo a lei de Lambert-Beer, onde a concentração de uma substância é diretamente proporcional à quantidade de energia radiante absorvida (WILLARD et al, 1988; SKOOG *et al*, 1980; KAPLAN, 1986).

Os constituintes da amostra, primeiramente, devem ser convertidos em aerossol e posteriormente, em átomos gasosos ou átomos ionizados; o processo pelo qual a amostra é convertida em um vapor atômico é chamado de *atomização* (SKOOG *et al*, 1980).

A absorção da radiação pelas partículas no seu estado fundamental promove-as a um estado excitado de maior energia e de acordo com a teoria quântica, átomos, íons ou moléculas têm somente um número limitado de níveis de energia discretos. Para que a absorção da radiação ocorra, a energia do fóton de excitação deve ser *exatamente* igual à diferença de energia entre o estado fundamental e um estado excitado da amostra absorvedora. Uma vez que essa diferença de energia é única para cada espécie, um estudo das freqüências da radiação absorvida fornece um meio de caracterizar os constituintes de uma amostra da matéria. Para isso, determina-se um gráfico de absorbância em função do comprimento de onda, ou da freqüência (WILLARD et al, 1988; SKOOG *et al*, 1980).

Métodos de absorção atômica são mais sensíveis que os de emissão de chama. A Figura 6 mostra os componentes de um espectrofotômetro de absorção atômica (BURTIS, 1996).

Figura 6: Componentes essenciais de um espectrofotômetro de absorção atômica (BURTIS,1996).

As duas técnicas mais comuns de atomização na AAS são: atômização por chama e atômização eletrotérmica (WILLARD et al, 1988; SKOOG *et al*, 1980).

2.5.1.1.2.1 Atomização por chama

A solução da amostra após ser misturada com uma substância oxidante e um combustível, é levada à chama onde ocorrerá a atomização. A temperatura alcançada por essa técnica é de 1700 a 3150ºC.

O FAAS necessita de uma grande quantidade da amostra (2ml) para formação do aerossol na chama; este aerossol deve ter um tamanho de gotícula determinado. Isto reduz a quantidade da amostra que realmente é introduzida na chama a 5%, os 95% restantes é constituído de gotículas muito grandes para que posam ser analisadas com precisão (WILLARD *et al*, 1988; SKOOG *et al*, 1980).

2.5.1.1.2.2 Atomização eletrotérmica

O método consiste em colocar a amostra diluída dentro de um tubo (cubeta de grafite), tendo sua temperatura elevada por uma resistência elétrica. A temperatura de atomização se encontra no intervalo de 2400 a 2600ºC. O volume necessário da amostra é de 2 a 100□ml. A pesquisa na AAS, em ambos os casos, é feita a partir do soro, e as concentrações obtidas através da utilização de padrões (WILLARD *et al*, 1988; SKOOG *et al*, 1980).

Vale salientar que as técnicas fotométricas não analisam cloro, devido ao fato da metodologia determinar metais a partir das características inerente a esses elementos, de absorver ou emitir luz quando estimulados. Porém o cloro não é classificado como metal.

As técnicas a seguir descritas são utilizadas para a análise do cloro e dos outros eletrólitos aqui estudados.

2.5.1.2 Eletroquímica

Vários tipos de métodos analíticos, baseados em fenômenos eletroquímicos, têm sido aplicados em procedimentos de química clínica. Os mais utilizados são: Potenciometria (Eletródio Seletivo para Iontes) e Coulometria.

2.5.1.2.1 Potenciometria

Potenciometria é a medida da diferença de potencial elétrico entre dois eletródios. Uma célula (galvânica) é constituída sempre de dois eletródios (condutores de elétrons ou metálicos), conectados por uma solução de eletródios (condutores de iontes).

Um *eletrodo,* ou *meia-célula*, consiste em um único condutor metálico que está em contato com uma solução de um eletrólito (solução desconhecida ou em teste). A medida potenciométrica na amostra propicia um meio de determinar a concentração da atividade do ionte. A partir da atividade do ionte se obtém a concentração destes. A Figura 7 ilustra um esquema de célula eletroquímica.

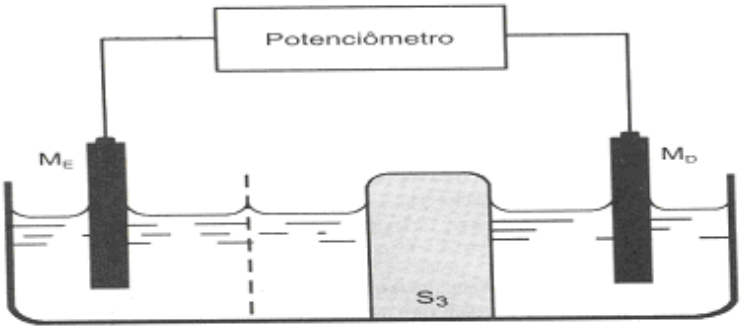


Figura 7: Esquema de célula eletroquímica.

2.5.1.2.1.1 Eletródios Seletivos para Iontes (ESIs)

Os analisadores com ESIs contém geralmente eletródios para Na^+ com membrana de vidro, e para K^+com membranas líquidas de troca iônica com valinomicina incorporada. Os princípios da potenciometria podem ser enuciados de modo simples, como a determinação da mudança de força eletromotriz (E, potencial) no circuito de medida de potencial entre um eletrodo de medida (o ESI)

e um eletródio de referência, quando o ionte selecionado interage com a membrana do ESI. O sistema de medida é calibrado com soluções contendo Na^+ e K^+, e a concentração do desconhecido é interpolada de seus potenciais medidos.

Podem ser distinguidos dois tipos de métodos com ESI. Nos *métodos indiretos*, onde a amostra é introduzida na câmara de medidas, e misturada com um volume razoavelmente grande de diluente de alta força iônica. Nos *métodos diretos,* a amostra é apresentada aos eletródios sem diluição.

As vantagens dos ESIs são que eles não degradam as amostras, introduzem contaminações desprezíveis, o tempo de resposta pode variar entre segundos e minutos e a cor e turbidez do meio não prejudica o funcionamento dos eletrodos (HARRIS, 2005).

Os erros observados no uso de ESIs caem em duas categorias. Uma inclui os erros óbvios devido à falta de seletividade resultante do revestimento da membrana sensível ao ionte por proteínas; ou à contaminação da membrana por iontes que competem ou reagem com o ionte selecionado, alterando, assim, a resposta a este. A segunda categoria, o *efeito de exclusão do solvente*, aplica-se, principalmente, aos métodos indiretos. Os erros nesta categoria são principalmente devidos às altas concentrações extremas de lipídeos e proteínas na amostra.

2.5.1.2.1.2 Coulometria

A coulometria é uma técnica de análise química que se fundamenta na medida do número de elétrons transferidos em uma determinada reação (HARRIS, 2005).

A análise coulométrica é uma aplicação da lei de Faraday da eletrólise que é utilizada para determinar a quantidade de substância química originalmente presente na amostra. Segundo a lei de Faraday, há uma proporcionalidade direta entre a quantidade de carga elétrica e o número de mols que se reduzem ou oxidam, quando da passagem de corrente através de uma célula eletroquímica (HENRY, 1999).

A coulometria é um método de análise que utiliza a quantidade de carga elétrica (elétrons) para converter quantitativamente uma amostra de um analito a um diferente estado de oxidação. O material a ser analisado é colocado em uma célula eletroquímica e ele é, conforme o caso, neutralizado, oxidado, reduzido ou precipitado através de uma quantidade de carga elétrica aplicada e medida. Desta medição, as leis de Faraday da eletrólise são usadas para determinar a quantidade da substância originalmente presente na amostra. Os resultados são baseados em padrões físicos, *i.e.* tensão, resistência, tempo, cujos valores facilmente podem ser obtidos com exatidão nos laboratórios (HARRIS, 2005).

As titulações coulométricas podem ser classificadas conforme a reação do eletrodo influenciar diretamente ou indiretamente a composição da solução. Na análise coulométrica direta, a substância que se está determinando entra diretamente em reação num dos eletródios, como na eletroposição de metais; na indireta, a reação num dos eletrodos consome ou libera uma substância que não será propriamente determinada, porém pode estar relacionada quantitativamente à substância a ser determinada (HENRY, 1999).

A titulação coulometrica é utilizada para determinação do íon cloreto em fluidos biológicos. Esta metodologia é muito utilizada e necessita de volumes pequenos de amostras (HENRY, 1999).

2.5.1.3 Análises por Ativação Neutrônica (AAN)

O valor da análise por ativação como um poderoso instrumento de pesquisa foi reconhecido quase que imediatamente à descoberta da radioatividade artificial. A primeira experiência com análise por ativação foi execultada por Heversy e Levi em 1936, seu maior desenvolvimento se deve a dois equipamentos necessários para sua execução: uma fonte de radiação e equipamentos para contagem e análise da radiação gama emitida. Atualmente, a AAN tem sido usada por pesquisadores no campo biológico e médico por todo mundo.

A Análise por Ativação pode ser definida como um método para qualificação e quantificação da concentração de constituintes em uma dada amostra, através da análise das características da radiação emitida por um radionuclídeo, resultante de uma selecionada transformação nuclear (KOCH *et al*, 1960).

Em geral, a metodologia consiste nos passos seguintes:

→ A seleção da reação nuclear:

Várias são as reações que podem ser utilizadas para identificação de um analito. A escolha da reação amplificará a presença do elemento pesquisado e suprirá a ativação dos outros. Os elementos possuem diferentes seções de choque[3] para nêutrons térmicos, nêutrons rápidos, prótons e raios gama. Os elementos que são abundantes em amostras biológicas são ativados mais facilmente por nêutrons térmicos.

→Escolha da adequada irradiação:

Depois de selecionar a reação nuclear mais adequada, deve-se obter uma apropriada fonte de nêutrons. Há três tipos de fontes de nêutrons disponíveis: reatores nucleares (fornecem altos

3 Seção de choque é proporcional à probabilidade que a partícula usada para ativação irá ativar o núcleo alvo.

fluxos de nêutrons); aceleradores de partículas (com fluxo de nêutrons intermediário) e fontes radioativas

(baixo fluxo de nêutrons). Altos fluxos de nêutrons aumentam a sensibilidade da análise.

→Preparo das amostras para irradiação:

Cuidados especiais devem ser dados à manipulação da amostra para evitar contaminação. Em certos tipos de análise por ativação se faz necessário um tratamento prévio da amostra, também a amostra necessita estar em determinado estado físico (sólido).

→A irradiação:

Nesta etapa, a amostra é exposta à fonte de nêutrons escolhida. O tempo de exposição dependerá da sensibilidade desejada, da seção de choque do elemento analisado, do fluxo neutrônico e da meia-vida do radioisótopo pesquisado. Assim, átomo com decaimento rápido, faz-se necessário uma exposição e análise rápida.

→Análise pós irradiação:

A amostra após ser irradiada é colocada um contador de radiação gama, o qual registra o número e a energia da radiação gama liberada.

→ Avaliação dos dados experimentais.

O uso de amostras com composição bem conhecida (padrão) pode ser utilizado para comparação e obtenção da concentrarão do elemento pesquisado. Se o fluxo e a seção de choque são bem conhecidos, a concentração pode ser obtida sem a ajudo de padrões.

A energia do raio- γ emitido é uma característica inerente de cada elemento, servindo assim como "impressão digital" destes (CORLISS, 1968; WILLARD *et al*, 1988). A Figura 8 ilustra o processo.

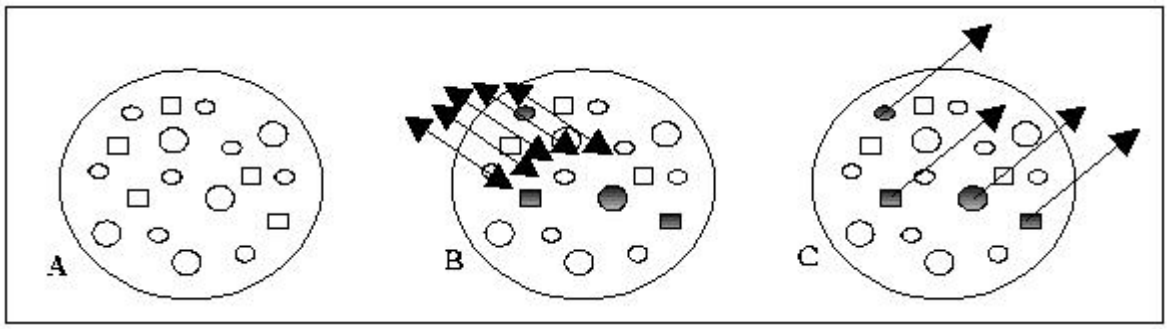


Figura 8: (A): Amostra com vários elementos; (B) Amostra irradiada com nêutrons; (C) Raios gama emitidos pelos átomos atingidos.

O tipo mais usual de ativação é feito com nêutrons térmicos ou epitérmicos em um reator nuclear, de acordo com a reação:

$$^{A}X_{Z}\ (n, \gamma)\ ^{A+1}X_{Z} \qquad [2]$$

Há duas categorias que utilizam nêutrons para análise por ativação: Análise por Ativação Neutrônica Radioquímica (RNAA), onde separações são aplicadas para eliminar as interferências da matriz; enquanto que a análise por Ativação Neutrônica Instrumental (INAA), não envolve nenhum tratamento químico, isto é, as amostras são irradiadas e contadas para obter a informação desejada sobre os elementos de interesse.

Há duas técnicas de irradiação com nêutrons por Ativação Neutrônica Instrumental, que são comumente referidas como: Técnica Comparativa e Técnica Absoluta.

A Técnica Comparativa utiliza padrões, os quais são irradiados simultaneamente com as amostras e analisados da mesma maneira.

A Técnica Absoluta necessita que alguns parâmetros sejam bem conhecidos, como os dados nucleares e o fluxo de nêutrons ao qual a amostra está sendo exposta. Neste tipo de técnica, o uso de monitores de fluxo é recomendado (KOCH, 1960).

A técnica utilizada neste trabalho foi a Absoluta. Então, se fez necessário o uso de monitores para o conhecimento do fluxo neutrônico. Isto se deve ao fato de que os reatores existem nêutrons de variadas energias e a ativação é feita com nêutrons de energia específica classificados como nêutrons térmicos ($E_n \geq 0{,}025$eV). Sendo a maior parcela de nêutrons que chegam até a amostra de térmicos e epitérmicos, é necessária a determinação de fluxo desses tipos de nêutrons. Para determinação do fluxo de nêutrons térmicos o Ouro (Au) é o recomendado (KNOLL,1979). Entretanto, quando o Ouro é irradiado em um dado fluxo de nêutrons a atividade resultante tem tanto a contribuição de nêutrons térmicos como epitérmicos; descrita por

(YORIYAZ *et al*, 2000):

$$\mathbf{A_{Au} = A_{th} + A_{ep}} \qquad \mathbf{[3]}$$

Onde:

$\mathbf{A_{Au}}$ Atividade de saturação no detector de ativação de Au

$\mathbf{A_{th}}$ Atividade de saturação devido aos nêutrons térmico

$\mathbf{A_{ep}}$ Atividade de saturação devido aos nêutrons epitérmicos

Isto significa que ambas as contribuições precisam ser obtidas. Para esta finalidade utiliza-se a técnica da *Razão de Cádmio.* Esta técnica consiste em irradiar, nas mesmas condições, folhas de

Au nua juntamente com folhas de Au coberta com Cd, de tal forma que se obtenha a razão:

$$\mathbf{R_{cd}=A_{Au} / A_{cd}} \qquad \mathbf{[4]}$$

Onde:

$\mathbf{A_{Au}}$ Atividade de saturação da folha de Au nua

$\mathbf{A_{cd}}$ Atividade de saturação de Au coberta com Cd

Embora o Cd seja um excelente filtro para nêutrons térmicos ele não é totalmente transparente a nêutrons epitérmicos (RANT,1987), então é usual introduzir um fator de correção $\mathbf{F_{cd}}$, que depende da espessura de Cd bem como das características do detector de ativação (BROWN, 1966; MUECK, 1973). Dessa forma,

$$\mathbf{A_{ep}= A_{cd}\, F_{cd}} \qquad \mathbf{[5]}$$

$$\mathbf{A_{th}= A_{Au}\, (1- F_{cd} / R_{cd})} \qquad \mathbf{[6]}$$

Onde:

$\mathbf{A_{cd}}$ Atividade de saturação de Au coberta com Cd

$\mathbf{F_{cd}}$ Fator de Cd tabelado (MUECK, 1973)

$\mathbf{A_{Au}}$ Atividade de saturação da folha de Au nua

$\mathbf{R_{cd}}$ Razão obtida experimentalmente pela irradiação das folhas de Au (nua e com Cd)

A utilização deste procedimento permite a determinação do fluxo de nêutrons pela expressão:

$$\square_n = A_{A_u} \square M (1- F_{cd} / R_{cd}) / m \square N_A \square \square \square K_t \qquad [7]$$

Onde:

A_{Au} atividade de saturação do detector de ativação

M peso atômico do detector de ativação (tabelado)

F_{cd} fator de Cádmio (tabelado) (MUECK; BENSCH,1973)

R_{cd} razão obtida experimentalmente pela radiação do detector de radiação (nu e com cobertura de Cd).

m massa do detector de ativação

N_A número de Avogadro

□ **s**eção de choque de ativação (tabelado)

K_t fator de perturbação do fluxo (MESTINICK, 1978; MCLEROY *et al*, 1967).

Outro aspecto relevante na medida do fluxo de nêutrons diz respeito ao cálculo da atividade saturada. A equação geral que fornece a atividade induzida por um fluxo de nêutrons, é expressa por:

$$A_0 = N_A \bullet \square \bullet \square \bullet m \bullet f \bullet F \bullet (1 - e^{-\square Ti}) / M \qquad [8]$$

Onde:

N_A Número de Avogrado

□ Fluxo de nêutrons

□ Secção de choque

m Massa da amostra

f Fração do isótopo que irá sofrer a ativação

F Fração do elemento ativado

□ Constante de decaimento

Ti Tempo de irradiação

M Massa atômica do elemento

Considerando que há um intervalo de tempo decorrente entre o final da irradiação e o

início da contagem, a atividade induzida na amostra deve ser corrigida segundo a lei do decaimento radioativo:

$$A = A_0 e^{-\square Te} \qquad [9]$$

Onde:

A_0 Atividade inicial

□ Constante de decaimento

Te Tempo de espera entre o fim da irradiação e início da contagem

Portanto, a equação [7] passa a ser expressa por:

$$A_0 = N_A . \square . \square . m . f . F . (1-e^{-\square Ti}) . (e^{-\square Te}) / M \qquad [10]$$

A medida da atividade pode ser obtida por um sistema de contagem conhecendo-se a eficiência de detecção da transição gama de interesse usando a expressão:

$$A = C_{\square} \square \square / \varepsilon_{\gamma} \square I_{\gamma} \square (1-e^{-\square Ti}) \square e^{-\square Te} \square (1 - e^{-\square Tc}) \qquad [11]$$

Onde:

$C_{\square}$ área de transição gama discriminada

□ constante de desintegração

ε_{γ} eficiência de detecção na energia da transição gama discriminada

I_{γ} intensidade da transição gama discriminada

Ti tempo de irradiação

Te tempo de espera (intervalo de tempo que decorre entre o final da irradiação e o início da contagem)

Tc tempo de contagem

Desta forma, a fração de cada elemento ativado (F) pelo fluxo de nêutrons, na amostra biológica em questão, pode ser expressa por (KNOLL, 1979):

$$F = \square \square M \square C_{\square} / m \square N_A \square \varepsilon_{\gamma} \square \square \square \square \square I_{\square} \square (1 - e^{-\square Ti}) \square e^{-\square Te} \square (1 - e^{-\square Tc}) \qquad [12]$$

2.5.1.3.1 Espectroscopia da radiação gama

A espectroscopia gama consiste na aquisição de espectros gama proveniente de um núcleo radioativo e a partir deste espectro, poderem-se identificar os radioisótopos formados por meio de suas propriedades nucleares. Como a atividade induzida é diretamente proporcional à quantidade do nuclídeo existente na amostra, a concentração do elemento pode ser obtida pelo cálculo da área do fotopico associado ao radionuclídeo (formado na ativação) permitindo sua avaliação quantitativa.

2.5.1.3.2 Instrumentação

A instrumentação nuclear utilizada na aquisição dos espectros em energia da radiação gama constitui-se de um espectrômetro gama, um sistema eletrônico e um sistema de aquisição de dados descritos a seguir.

O espectrômetro gama pode ser constituído por detector semicondutor do tipo Ge(Li), HPGe e Si(Li) ou até cintiladores do tipo NaI(Tl) e NE 102, montado no interior de uma blindagem de chumbo. A amostra deve ser posicionada a uma distância que atenue os efeitos secundários de detecção como soma e empilhamento, causados pelas transições gama mais intensas. Entre a fonte e o detector deve-se evitar a presença de qualquer material, para evitar efeitos devido a absorção e/ou espalhamento da radiação.

A eletrônica associada é formada por um sistema de aquisição de dados: detector, para medida da radiação gama; um amplificador, uma fonte de alimentação, um multicanal controlado por um microcomputador. Um diagrama de blocos deste sistema eletrônico é apresentado na Figura 9.

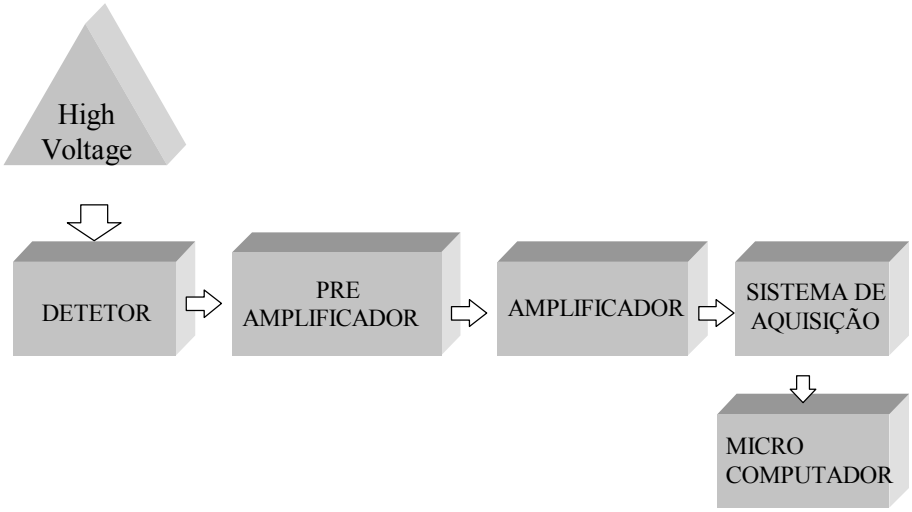


Figura 9: Instrumentação nuclear utilizada para ANAA.

3 METODOLOGIA

3.1 Seleção dos pacientes e coleta das amostras.

Foram analisados pacientes com diagnóstico de IRC e que eram acompanhados e/ou faziam tratamento no Hospital das Clínicas da UFPE. Foram formados quatro grupos de pacientes, com seis pacientes em cada. Os grupos foram divididos de acordo com o método de depuração extra-renal a que estão submetidos e ao tempo de tratamento, sendo eles:

1- Tratamento Conservador;

2- Diálise Peritoneal;

3- Diálise há mais de 5 anos (60 meses);

4- Hemodiálise

Foram coletadas amostras de sangue total venoso, em tubo seco (VACUTAINER), isento de anticoagulante ou qualquer outra substâncias que poderiam interferir nos resultados das análises. Um volume de 5ml foi coletado, onde destes, 100µl± 0,5µl de sangue foi pipetado (Eppendorf Research) para papel de filtro (WHATMAN 41) imediatamente após a coleta para evitar a coagulação sanguínea. Foi posteriormente exposto ao infravermelho (PHILIPS-infravemelha-250 watt/220volt) para secagem, seguido de armazenamento em recipiente apropriado, também isento de qualquer substância (tubo seco - VACUTAINER). Na metodologia proposta, não há necessidade de armazenamento sob refrigeração. Vale salientar que todas as amostras foram preparadas em duplicata.

A coleta das amostras de sangue total foi realizada no próprio hospital, foram coletados 30 pacientes com distribuição nos grupos citados.

A coleta do Grupo 1 (Tratamento Conservador) foi realizada durante a consulta, pois este grupo de pacientes não era submetido à diálise por possuir as funções renais residuais ainda satisfatórias.

A coleta do Grupo 2 e 4 (DP e Hemodiálise) foram realizadas imediatamente antes do início do tratamento.

Os pacientes que compõem o Grupo 3 (diálise há mais de 5 anos) foram coletados durante a consulta, após a diálise, pois os pacientes são instruídos a fazerem a diálise antes da consulta.

Também foi feita coleta de 6 pacientes submetidos à Hemodiálise, antes e depois do tratamento para verificação da sensibilidade da técnica em relação à variação da concentração dos eletrólitos na metodologia proposta.

Para medida do fluxo de nêutrons foram utilizadas folhas de Ouro, confeccionadas em

duplicata para a obtenção do espectro gama da fonte de ^{197}Au nua e coberta com Cádmio.

O trabalho foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em humanos cujo número do protocolo é 184/2005-CEP/CCS.

3.2 Irradiação das amostras e análise dos dados.

Após coleta, as amostras seguiram para a etapa de irradiação, realizadas no reator IEA-R1 situado no IPEN/CNEN-SP.

As amostras foram acondicionadas em recipientes plásticos juntamente com amostras de ouro (nua e com Cd). Foram então, submetidas à irradiação, no caroço do reator IEA-R1 com um fluxo de neutrons médio de $(4 \pm 1)\ 10^{12}$ n/cm^2 s, por 10 minutos o que permitiu a ativação simultânea dos elementos de interesse.

Após a irradiação, as amostras de ouro foram submetidas à contagem no espectrômetro gama (detetor semicondutor do tipo HPGe) por 1 hora, para aquisição dos espectros.

O espectrômetro gama é constituído por um detector semicondutor HPGe - 98cm^3 montado no interior de uma blindagem de chumbo. Este tipo de blindagem é necessário para minimizar a radiação de fundo do laboratório. Um suporte circular de lucite centralizado sobre a face do detector sustenta a fonte a uma distância que atenua efeitos secundários de detecção como soma e empilhamento, causados pelas transições gama mais intensas. Entre a fonte e o detector não há nenhum tipo de absorvedor, o que minimiza os efeitos de absorção e espalhamento.

A eletrônica associada consiste de uma fonte de alimentação para o detector, um amplificador e um multicanal ADCAM (ORTEC - 918 - A) controlado por um microcomputador (padrão PC - 486).

Com a instrumentação descrita acima, foi obtida a curva de calibração em energia do espectrômetro gama, utilizando-se fontes padrão (IAEA, 1991) de: Co-60, Cd-109 Ba- 133, Cs-137 e Eu-152, com a finalidade de associar a posição dos fotopicos do espectro resultantes ao longo dos 4096 canais, com suas respectivas energias. A curva de eficiência do detector, na geometria de detecção, pôde ser obtida a partir de dados provenientes das fontes padrão (IAEA,1991) que possuem valores de intensidades de suas transições gama bem determinadas.

Toda aparelhagem e material necessário para o desenvolvimento da pesquisa foram utilizados nas dependências do IPEN/CNEN-SP onde se encontra o reator IEA-R1 necessário para irradiação das amostras e todos os materiais posteriores para determinação e quantificação dos elementos. Na Tabela 2 é apresentada a relação de energias e principais características nucleares

utilizadas para a análise dos elementos.

Tabela 2 - Parâmetros nucleares utilizados para análise.

Nuclídeo (T½)	Composição Isotópica (%)	Produção via Ativação Nuclear c/ Nêutrons	Energia da transição gama de interesse (keV)	Seção de choque (b)
^{24}Na (15h)	100	^{23}Na (n,□) ^{24}Na	1368	0,54
^{38}Cl (37min)	24,23	^{37}Cl (n,□) ^{38}Cl	1642	0,43
^{42}K (12,2h)	6,7	^{41}K (n,□) ^{42}K	1525	1,57
^{80}Br (17min)	9,5	^{79}Br (n,□) ^{80}Br	616	11,1

A partir da obtenção dos espectros, estes foram analisados pelo programa Idefix-IDF(GOUFFON, 1987), que permitiu a identificação e o cálculo da área da transição gama de 411 keV do ^{197}Au para determinação do fluxo de nêutrons. Da mesma forma, cada amostra biológica foi também submetida à contagem no espectrômetro gama, permitindo a identificação e cálculo das áreas de transição gama de 1642 keV para o ^{37}Cl, 1525 keV para o ^{41}K, 1368 keV para o ^{23}Na e 616 keV para o ^{79}Br. A Figura 10 ilustra o programa IDF.

A contribuição de fundo foi avaliada em todos os espectros, bem como a correção de ângulo sólido e tamanho da fonte (CRUZ, 2001).

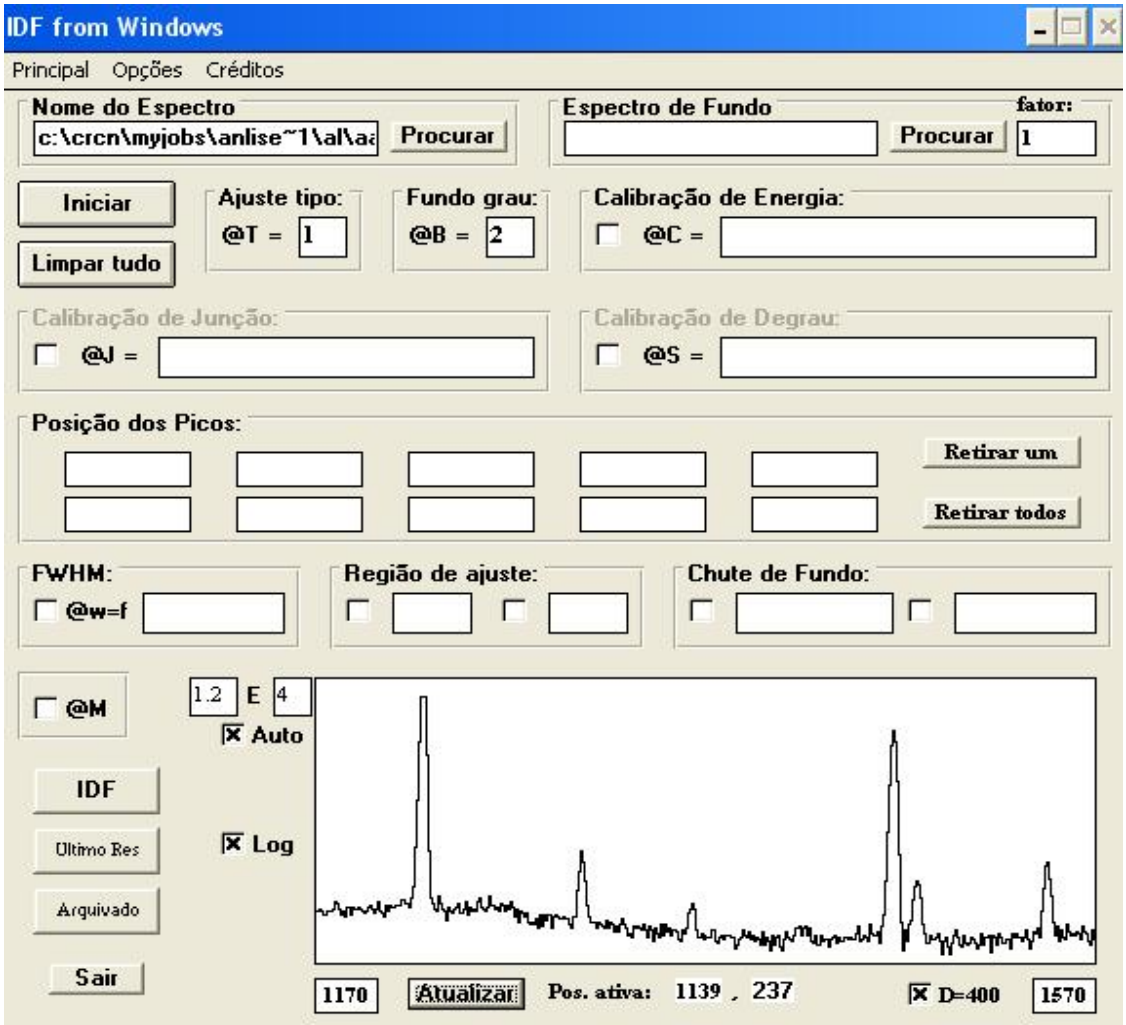


Figura10 : Programa IDF para cálculo de área (GOUFFON, 1987).

De posse da curva de eficiência do espectrômetro gama, do valor do fluxo de nêutrons, da área de transição-□ de cada elemento, obteve-se a concentração dos elementos de interesse por meio da equação [3]. Com a utilização do software desenvolvido por Medeiros denominado *ATIVAÇÃO* (MEDEIROS, 2002), realizou-se os cálculos das áreas e identificam-se os elementos automaticamente, aplicando os procedimentos de análise de dados anteriormente apresentados (tópico 2.5.1.3).

As incertezas associadas aos dados apresentados, foram obtidas pela propagação convencional de erros associados aos diversos parâmetros que envolvem a análise.

Na Figura 11, ilustra-se um espectro gama parcial de uma amostra de sangue total ativada obtido utilizando o procedimento descrito anteriormente.

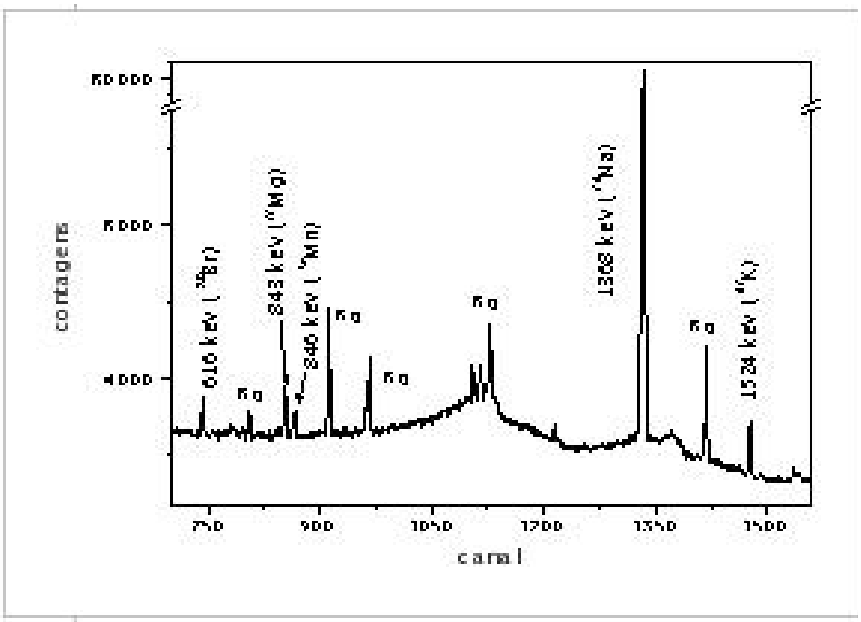


Figura 11: Espectros de raios gama da amostra de sangue total irradiada. Os picos identificam os pontos de Bg, correspondente às radiações de fundo do laboratório.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Seguiram-se os procedimentos de coleta, preparo, irradiação das amostras e obtenção dos dados descritos na seção 3. Os resultados obtidos são apresentados por grupo.

Já que os processos dialíticos realizam a tarefa de eliminar substâncias que estão em excesso nos pacientes com IRC, deixando os níveis de eletrólitos normais, o esperado é que estes níveis sejam equivalentes aos níveis de referências.

Devido ao fato da utilização de uma amostra não convencional (sangue total), não se pôde utilizar os valores de referências encontrados na literatura, pois eles são referentes às amostras de soro ou plasma (amostras eleitas para minimizar as interferências nas metodologias utilizadas). Para tanto foram utilizados valores referências obtidos a partir de sangue total, de indivíduos doadores em hemocentros, considerados normais, de ambos os sexos, idade entre 25 e 60 anos e massa entre 50-85 kg (OLIVEIRA, L.C. 2006). Estes valores foram obtidos através do mesmo método e comparados com os resultados das análises bioquímicas de Na, K, Cl e Br.

4.1 Grupo 1: Pacientes com IRC em Tratamento Conservador(G-1).

O grupo G-1 é constituído por pacientes com IRC que não realizam diálise, pois ainda possuem função renal residual satisfatória, encontrando-se apenas em terapia conservadora. Dos pacientes analisados, 33% são do sexo masculino e 66% do sexo feminino; com idade média de 61±15 anos, com tempo de acompanhamento médio de 17±12 meses, estes dados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Perfil dos pacientes do Grupo 1 - Tratamento Conservador

Paciente	Idade (ano)	Sexo	Tempo de acompanhamento (meses)
1-01	78	F	9
1-02	55	M	29
1-03	58	M	6
1-04	78	F	18
1-05	39	F	6

As concentrações médias dos elementos em estudo estão dispostas e os valores individuais, juntamente com os valores de referência para cada elemento analisado, podem ser observados na Figura 12.

Tabela 4 - Concentração média de eletrólitos em pacientes com IRC em Tratamento Conservador.

Eletrólito	Concentração Média (g/l)
Na	2,3±0,2
Cl	3,5±0,4
K	1,5±0,2
Br	0,03±0,01

A Figura 12 apresenta os valores de concentração de Na, K , Cl e Br dos pacientes do Grupo 1 e os valores de referência para cada elemento analisado.

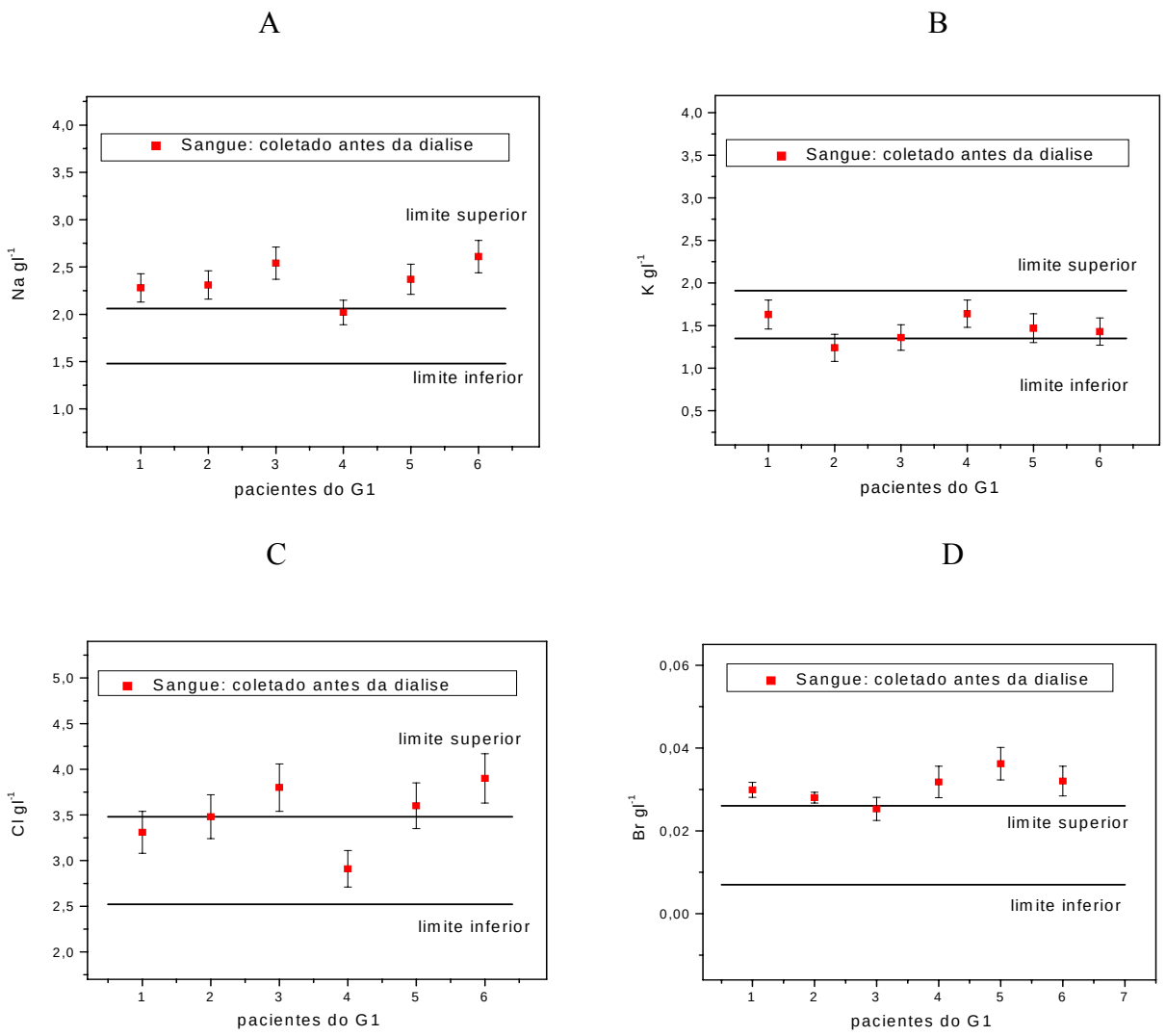


Figura 12-A,B,C,D Concentração de Na, K, Cl e Br em sangue total de pacientes com IRC em Tratamento Conservador e o intervalo dos valores de referência; as barras de erro individuais representam a incerteza propagada associada a cada análise.

Foi observado que 17% dos pacientes apresentaram níveis de Na dentro dos valores de referência. Os que apresentaram a concentração elevada, estavam, em média, 16,3% acima do limite superior. Nenhum paciente apresentou níveis elevados de K.

No caso do Cl, apenas 33% dos pacientes apresentaram valores superiores (em torno de 7,4%) ao limite de referência. Já com relação aos níveis de Br, apenas 1 paciente estava dentro dos limites de normalidade.

Observa-se também que os valores de Na e Cl neste grupo, apresentaram uma certa sincronia, ressaltando que deve existir uma forte relação entre eles. Os pacientes 1-03, 1-05 e 1-06 apresentaram estes dois eletrólitos elevados. Vale ressaltar que, um deles está em acompanhamento há 32 meses e, talvez, esteja necessitando iniciar diálise. Os outros dois estão em acompanhamento há menos tempo (6 meses), podendo indicar uma rápida progressão da IRC.

4.2 Grupo 2: Pacientes com IRC que realizam Diálise Peritoneal.

Este grupo é composto por pacientes submetidos à Diálise Peritoneal, com uma média de tempo de tratamento de 22±18 meses. Dos pacientes analisados, 67% são do sexo feminino, e 33% do sexo masculino, com média de idade de 42±17 anos. A Tabela 5 fornece o perfil destes pacientes analisados.

Tabela 5 - Perfil dos pacientes do Grupo 2 - Diálise Peritoneal

Paciente	Idade (ano)	Sexo	Tempo de tratamento (meses)
2-01	45	F	41
2-02	55	F	12
2-03	62	F	14
2-04	24	M	12
2-05	49	M	48
2-06	19	F	3

As concentrações médias dos elementos obtidas neste grupo estão dispostas na Tabela 6 e os valores individuais, juntamente com os valores de referência para cada elemento analisado, podem ser observadas na Figura 13.

Tabela 6 - Concentrações médias de eletrólitos em pacientes com IRC em Diálise Peritoneal.

Eletrólito	Concentração média (g/l)
Na	2,3 ± 0,2
Cl	3,4 ± 0,4
K	1,3 ± 0,3
Br	0,02 ± 0,01

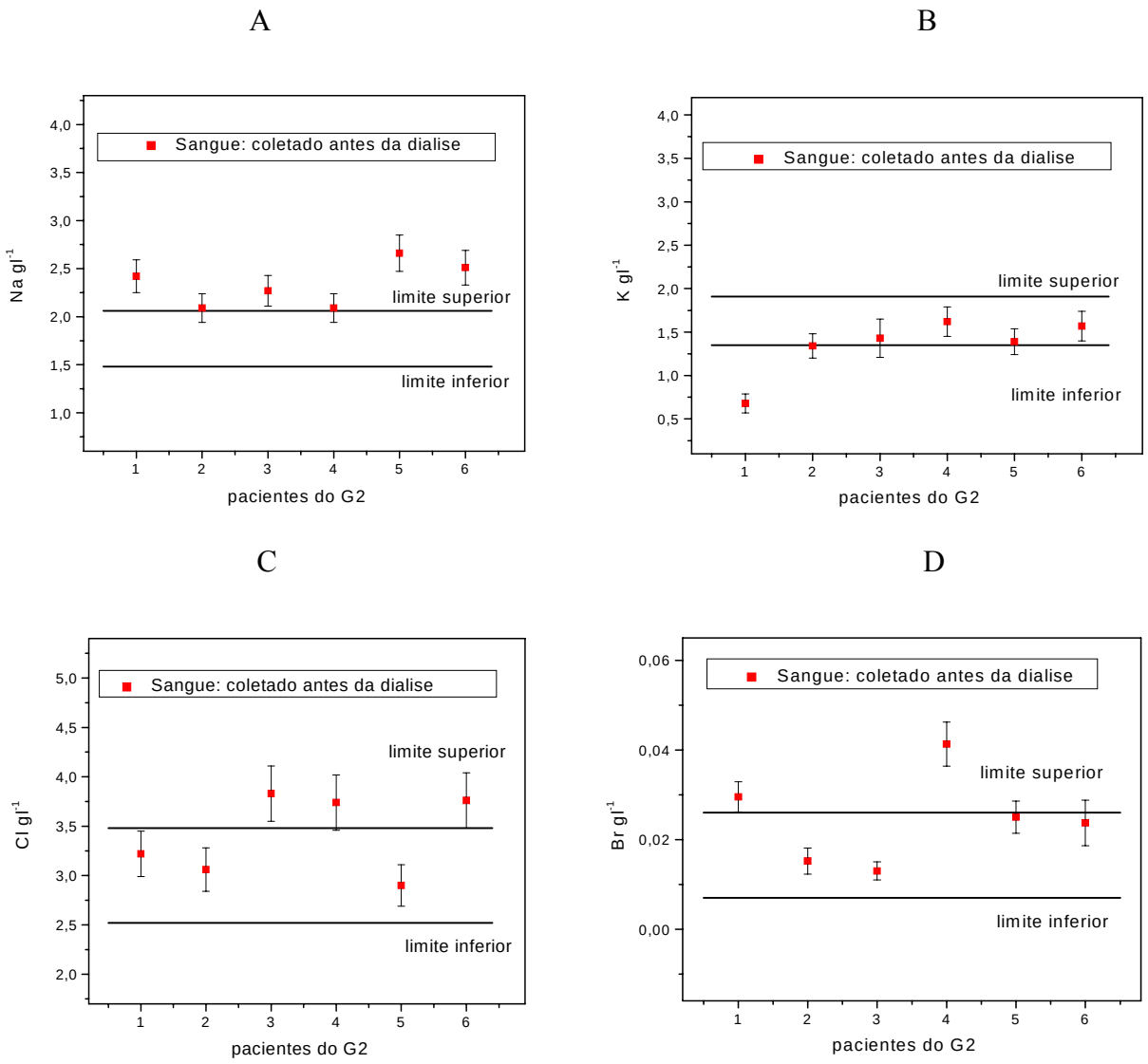


Figura 13- A, B, C, D Concentração de Na, K, Cl e Br em sangue total de pacientes com IRC em Diálise Peritoneal e o intervalo dos valores de referência; as barras de erro individuais representam a incerteza propagada associada a cada análise.

Foi observado que 67% e 50% dos pacientes apresentaram níveis de Na e Cl, respectivamente, estando estes valores, em média, 18,3% e 7,75% acima do limite de referência. Vale ressaltar que a coleta foi realizada antes da diálise, justificando, provavelmente os valores alterados destes eletrólitos.

De um modo geral, o grupo apresentou níveis de K e Br dentro dos limites de referência.

Com relação a este último, observa-se uma diferença com relação ao grupo 1, onde todos os pacientes apresentam níveis acima dos de referência. Isto já era esperado, uma vez que, segundo Chychul e colaboradores (1991), o Br facilmente atravessa a membrana peritoneal, uma vez que eles encontraram altos níveis deste elemento no dialisato, e, eventualmente, isto deveria resultar numa redução deste elemento no organismo.

4.3 Grupo 3: Pacientes com IRC que realizam Diálise há mais de 5 anos

O grupo foi composto por pacientes com IRC que realizam Diálise há mais de 5 anos (60 meses), dos pacientes analisados, todos são do sexo feminino; com média de idade de 43±14 anos, com tempo médio de tratamento de 7,5±3 anos(90±27 meses). A Tabela 7 fornece o perfil dos pacientes analisados desse grupo.

Tabela 7 - Perfil dos pacientes do Grupo 3 - Diálise há mais de 5 anos

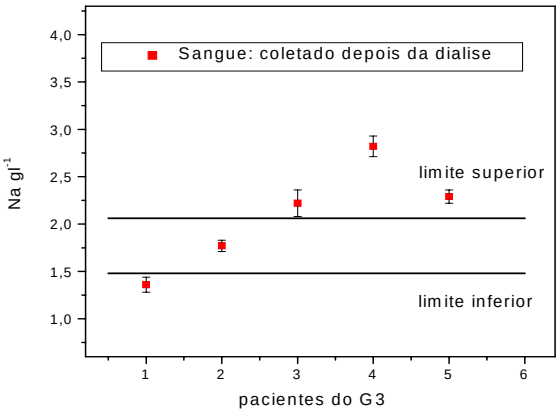
Paciente	Idade (ano)	Sexo	Tempo de tratamento (meses)
3-01	30	F	72
3-02	50	F	96
3-03	60	F	72
3-04	38	F	60
3-05	56	F	108
3-06	27	F	132

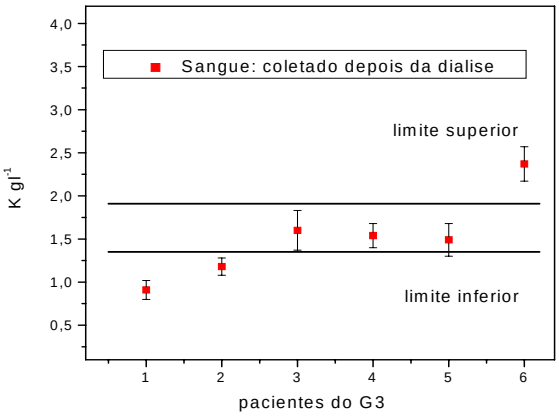
As concentrações médias dos elementos obtidas neste grupo estão dispostas na Tabela 8 e os valores individuais, juntamente com os valores de referência para cada elemento analisado, podem ser observados na Figura 14.

Tabela 8 - Concentrações médias de eletrólitos em pacientes com IRC em Diálise há mais de 5anos.

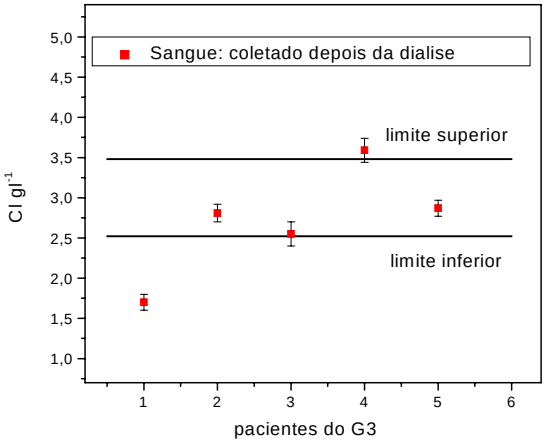
Eletrólito	Concentração média (g/l)
Na	2,7±0,7
Cl	1,3±0,3
K	2,1±0,6
Br	0,007±0,001

A B





C D



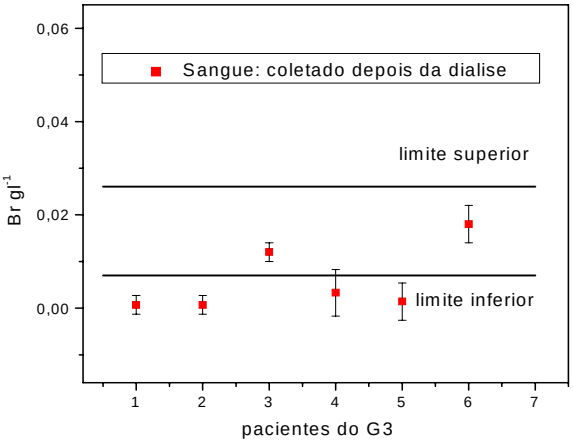


Figura 14 - A, B, C, D Concentração de Na, K, Cl e Br em sangue total de pacientes com IRC em Diálise há mais de 5 anos e o intervalo dos valores de referência; as barras de erro individuais representam a incerteza propagada associada a cada análise.

Destes pacientes, 50% apresentaram níveis de Na acima dos valores de referência, sendo o valor médio 17,3% acima do nível de referência.

Tanto o Cl quanto o K, apenas 17% dos pacientes apresentaram níveis elevados.

É interessante observar que neste grupo apenas 33% dos pacientes estudados apresentam níveis de Br dentro dos limites de referência; o restante encontrou-se, em média, 6% abaixo do limite inferior.

Vale ressaltar que a coleta das amostras deste grupo foi realizada após diálise. Isto provavelmente, justifica os níveis baixos na maioria dos elementos, inclusive níveis normais de K e Cl.

4.4 Grupo 4: Pacientes com IRC que realizam Hemodiálise.

Este grupo foi composto por pacientes com IRC que realizam Hemodiálise, onde 17% são do sexo masculino e 83% são do sexo feminino; com média de idade de 52±17 anos, com tempo médio de tratamento de23±20 meses. A Tabela 9 fornece o perfil dos pacientes que compõem este grupo.

Tabela 9 - Perfil dos pacientes do Grupo 4 - Hemodiálise

PACIENTE	IDADE (ANO)	SEXO	TEMPO DE TRATAMENTO (MESES)
4-01	37	F	48
4-02	34	F	12
4-03	65	F	12
4-04	38	F	8
4-05	65	F	48
4-06	71	M	8

As concentrações médias dos elementos obtidas neste grupo estão dispostas na Tabela 10 e os valores individuais, juntamente com os valores de referência para cada elemento analisado, podem ser observados na Figura 15.

Tabela 10 - Concentrações médias de eletrólitos em pacientes com IRC em Hemodiálise.

Eletrólito	Concentração média (g/l)
Na	2,4± 0,3
Cl	3,4±0,2
K	1,6±0,3
Br	0,02±0,01

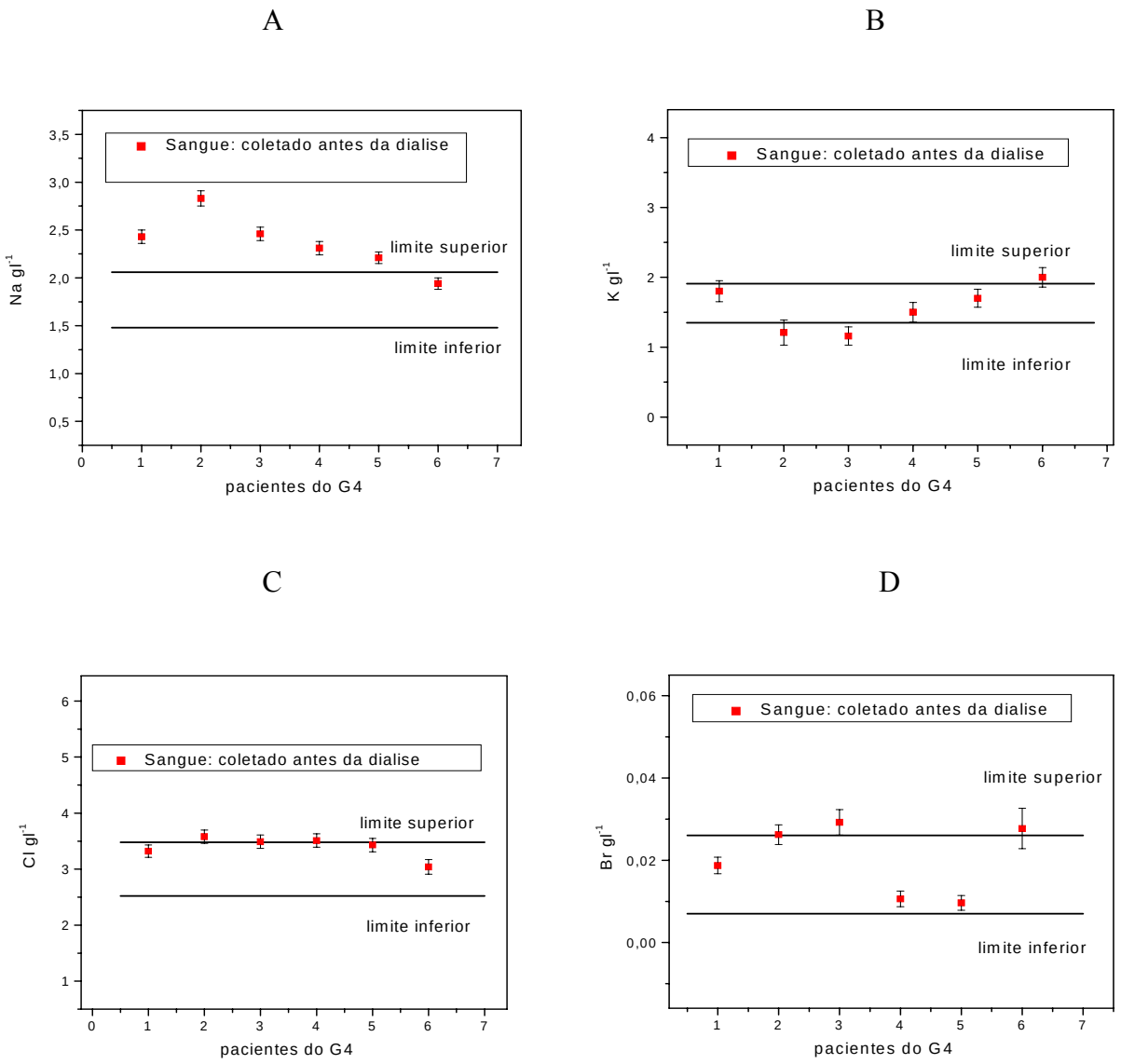


Figura 15 – A, B, C, D Concentração de Na, K, Cl e Br em sangue total de pacientes com IRC em hemodiálise e o intervalo dos valores de referência; as barras de erro individuais representam a incerteza propagada associada a cada análise.

Os dados mostram que, em torno de 83% dos pacientes estavam com níveis de Na elevados, valores estes 17,3% acima dos valores de referência.

Com relação aos outros elementos, todos os pacientes estavam dentro da faixa de normalidade, mesmo a coleta tendo sido realizada imediatamente antes da Hemodiálise.

4.5 Análise dos eletrólitos antes e pós diálise.

Foi também verificada a possibilidade de investigação da eficiência do procedimento de Hemodiálise, analisando-se os níveis eletrolíticos antes e depois do tratamento dialítico, composto por pacientes que são submetidos à Hemodiálise. Inclusive, Blumberg *et al* (1997) aconselha que pacientes com hipercalemia sejam monitorados logo após a diálise.

Neste grupo, composto por pacientes com IRC que realizam Hemodiálise, 50% dos pacientes são do sexo masculino e 50% são do sexo feminino; com média de idade de 48±10 anos, com tempo médio de tratamento de 36±15 meses. A Tabela 11 fornece o perfil dos pacientes que compõe este grupo.

Tabela 11 - Perfil dos pacientes submetidos à Hemodiálise, coletados antes e após tratamento

PACIENTE	IDADE (ANO)	SEXO	TEMPO DE TRATAMENTO (MESES)
4-01	37	F	48
4-02	34	F	12
4-03	65	F	12
4-04	38	F	8
4-05	65	F	48
4-06	71	M	8

Na Figura 16 podem ser observados os valores individuais, juntamente com os valores de referência para cada elemento analisado.

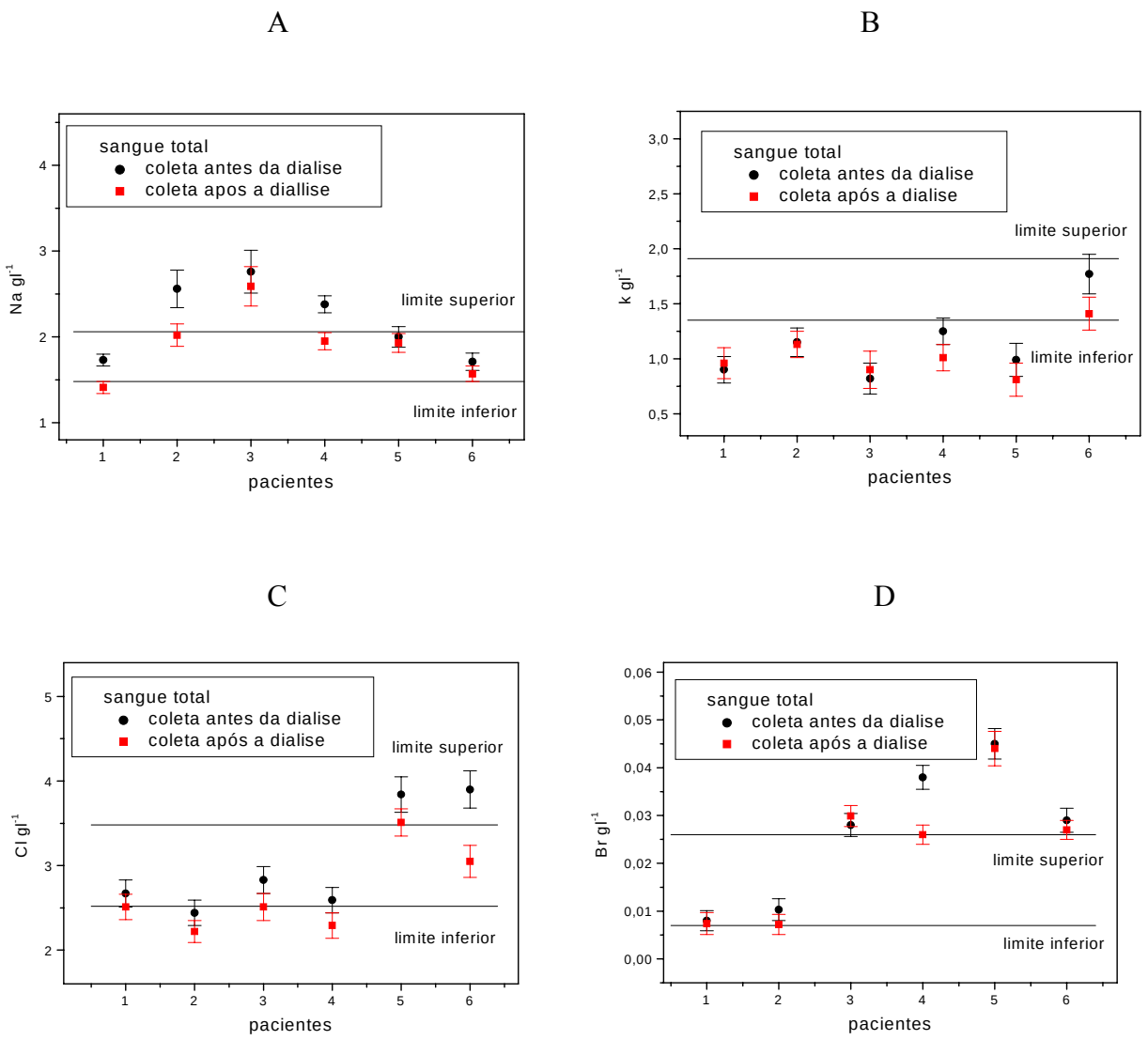


Figura 16 – A, B, C, D Concentração de Na, K, Cl e Br em sangue total de pacientes com IRC em hemodiálise antes e depois do tratamento e o intervalo dos valores de referência; as barras de erro individuais representam a incerteza propagada associada a cada análise.

Como se pode observar, os valores de concentração dos elementos não foram reduzidos de forma significativa após a Hemodiálise. Libório *et al* (2006) em um estudo com 17 pacientes, também observaram, através de análises bioquímicas, que os níveis de Cl e Na não reduziram significativamente. Na realidade, acreditam que isto se deve ao fato da concentração destes elementos no dialisato serem próximas ao valor fisiológico normal.

É válido ressaltar a metodologia utilizada necessita de uma otimização o que poderia reduzir a incerteza associada aos valores obtidos e assim uma melhor discriminação entre os resultados obtidos.

No caso do K, Ahmed e Weisberg (2001) mencionam que um procedimento de 6 horas de tratamento, a redução do nível de K atinge, aproximadamente, 70%. Em nosso estudo, não foi

observada uma redução tão significativa deste elemento. Entretanto, vale salientar, que o procedimento ao qual os pacientes foram submetidos neste trabalho foi de apenas 4 horas.

De um modo geral, a concentração do K apresentou-se dentro dos limites de referência, em todos os grupos. Este fato pode ser justificado pelo fato da ANVISA exigir a monitoração mensal deste elemento em pacientes submetidos à diálise, através da Resolução-RDC Nº154, de 15 de junho de 2004. Dentre os elementos analisados, somente o K tem sua monitoração mensal recomendada.

De uma forma geral, observa-se que o Na se encontra elevado na maioria dos pacientes, independente da conduta terapêutica adotada. É possível que o incremento na concentração seja devido a própria concentração do íon no dialisato que é a mesma para todos os pacientes. Com base nisso, Agarwal (2006) sugere que o dialisato seja personalizado.

É importante ressaltar que a quantidade de Na no corpo controla o volume extracelular e, com o avanço dos problemas renais, o balanço se torna positivo, ou seja, o paciente retém mais este elemento, e ocorre uma expansão do volume extracelular. Isto conduz à hipertensão e doenças cardiovasculares em pacientes submetidos à diálise (Charra, 2007). Devido a isto, alguns autores (Charra e Chazot, 2003; Charra *et al*, 2004; Agarwal, 2006) advertem sobre a importância da monitoração alimentar de pacientes com IRC em relação ao consumo de cloreto de sódio, que poderia ser a causa de valores elevados deste elemento.

Quanto ao K, Ahmed e Weiberg (2001) afirma que é comum a hipercalemia em 10% dos pacienetes em Hemodiálise. Este fato não foi observado neste trabalho. Também foi relatado por Morduchowicz e colaboradores (1992) que a hipercalemia é responsável por 5% das mortes de pacientes submetidos à Hemodiálise, principalmente em pacientes com idade inferior a 50 anos.

Com relação ao Br, seu comportamento foi variado nos diversos grupos. De modo geral, apresentou-se elevado no grupo de Tratamento Conservador e reduzido no grupo de Diálise há mais de 5 anos. Segundo Canavese (2006), níveis de Br deveriam ser monitorados, devido ao fato de pacientes submetidos à diálise por longos períodos, tenderem a uma concentração reduzida deste elemento. Como seu papel fisiológico está relacionado ao sono, muitos pacientes que apresentam quadro de insônia (comum a IRC) teriam este elemento alterado.

Visando corroborar estatísticamente, os resultados obtidos para os diferentes níveis de íons para os diferentes grupos investigados, a seguinte estratégia de comparação foi realizada, utilizando o teste T Student considerando-se como uma diferença significativa p□0,05. Compararam-se os valores obtidos para o grupo de Tratamento Conservador, pacientes que ainda apresentam atividade renal satisfatória, com os demais grupos. Observou-se que:

-O Br foi o elemento que apresentou maiores diferenças entre o grupo 1 e os demais, com

p□0,021 para o grupo de Hemodiálise; e p=0 para os pacientes em Diálise há mais de 5 anos.

-Em relação ao Cl, o grupo de Diálise há mais de 5 anos apresentou um tendência de redução com p□0,06.

-Os elementos Na e K não apresentaram diferenças estatísticamente relevantes, com comportamento semelhante entre os grupos de Tratamento Conservador e os demais grupos.

Na segunda etapa, foram confrontadas as concentrações de cada elemento entre todos os grupos que compõem este trabalho.

Em relação ao Br, o grupo de Diálise há mais de 5 anos apresentou diferenças entre o grupo de Hemodiálise e DP, ambos com p□0,03.

-Como o grupo de Hemodiálise e DP apresentaram comportamento semelhante em relação ao Cl e Na, foram unidos em um só grupo e comparados com o restante. Porém, só observou-se uma tendência em relação ao Cl comparado com Diálise há mais de 5 anos (p□0,08). Em relação ao Na, entre hemodiálise/DP em comparação a Diálise há mais de 5anos encontrou-se um p□0,3.

Quando comparados os valores obtidos relacionados à idade do paciente e tempo de tratamento, observou-se que:

-A concentração de Cl tende a diminuir com a idade do paciente. Isto poderia ser justificado pelo fato desses pacientes tenderem a apresentar hipertensão com o aumento da idade, submetendo-se a restrição alimentar desse elemento.

-Também foi observada uma tendência de redução da concentração de K com o aumento da idade.

-Em relação ao tempo de tratamento, foi verificada uma tendência de redução da concentração de Na e Br com o aumento do tempo de tratamento.

5 CONCLUSÕES

5.1 Conclusão

A metodologia estabelecida utilizando ANAA demonstrou-se viável com relação a sua utilização para acompanhamento clínico de pacientes com IRC.

Os valores para os níveis dos íons Na, Cl, K e Br obtidos na aplicação da técnica levaram a resultados que foram corroborados pela literatura existente sobre o assunto.

Para a aplicação da técnica em rotina de laboratórios, entretanto, será necessário um aumento do número de amostras para obtenção de dados estatísticos mais significativos.

Durante a investigação dos níveis do elemento Br, os resultados obtidos indicam a necessidade de um aprofundamento no conhecimento deste elemento no metabolismo humano, uma vez que pouco existe na literatura a seu respeito. Foi demonstrada neste trabalho que, a sua presença no organismo de pacientes com IRC sofre alterações que poderiam levar a alguma patologia.

5.2 Perspectivas

A análise por ativação neutrônica é um método já bem estabelecido; sua versão absoluta e em sangue total proposto pelo grupo de pesquisa está em fase de desenvolvimento e ainda necessita de alguns ajustes. No presente trabalho foi demonstrado a viabilidade de sua utilização no acompanhamento de pacientes com IRC. Estudos mais aprofundados que aumentem a sua significância estatística e a probabilidade de ampliar o número de elementos analisados simultaneamente o tornaria uma ferramenta poderosa para aplicação em rotina desta metodologia no acompanhamento clínico de pacientes com IRC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABENSUR, H. **Avaliação da Eficiência Dialítica da Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua.** In: Atualidades em Nefrologia. V. 4 São Paulo. ED. Savier 1996. cap. 25, p.197-99.

AHMED, J., WEIBERG, L. **Hyperkalemia in Dialysis Patients**. Seminars in Dialysis, 14,5. Sep-Oct 2001. 348-356.

AGARWAL, R. **Management of hypertension in hemodialysis patients**. Hemodialysis International 2006; 10:241-248.

BLUMBERG, A.; ROSER, H. C.; ZEHDER, C.; MULLER-BRAND, J. **Plasma potassium in patients with terminal renal failure during and after haemodialysis; relactionship with dialytic potassium removal and total body potassium**. Nephrol Dial Transplant, 1997. 12: 1629-1634.

BROWN, JR. M. L.; CONNOLY, J. J. **Cadmium cutoff energies for ressonance absorbes and reactivity measurements**. Nucl Sci Eng. 26, 6-17, 1960.

BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R. **Tietz Fundamentos de Química Clínica.** 4ª ed. Rio de Janeiro: ED. Guanabara Koogan, 1996.836p.

CANAVESE, C.; CONSTANZI, E. D.; STRATTA, P. **A Role for bromine deficiency in sleep disturbances of long-term dialysis patients**. Am. J. Kidney. 2006 Dec 48 (6): 1018-9.

CASTRO, M. C. M. **Novas Técnicas de Prescrição em Hemodiálise na virada do milênio.** In:Atualidades em Nefrologia. V. 4 São Paulo. ED. Savier 1996. cap. 25, p.197-99.

CRUZ, J.; BARROS, R. T.;CRUZ, H. M. **Atualidades em Nefrologia.** V.6 São Paulo. ED. Savier. 2000. cap. 39, p.338-42.

CHARRA, B.; CHAZOT, C. **The neglect of sodium restriction in dialysis patients: a short review**. Hemodial Int. 2003, 7(4); 342-347.

CHARRA, B.; JEAN, G.; CHAZOT, C.; HUROT, J. M.; LEARRAT, J. C.; VANEL, I.;

LORRIAUX, C.; VOVAN, C. **Intensive dialysis and blood pressure control: a review**. Hemodial International 2004; 8: 51-60.

CHARRA, B. **Fluid balance, dry weight and blood pressure in dialysis**. Hemodial Int. 2007; 11(1):21-31.

CHYCHUL, L. M.; BASU, T. K.; DASGUPTA, M. K. **Continuas Ambulatory Peritoneal Dialysis and Micronutrients: a review**. Nutrition rearch, vol. 11, pp. 513-525, 1991.

CORLISS,W.R. **Neutron Activation Analysis**.U. S. Atomic Commission/ Division of Technical Information. Tennessee, 1968.

CRUZ. M. T. F. Universidade de São Paulo, Instituto de Física. São Paulo, 2001. Comunicação interna.

DRUKKER, W. **Hemodialysis: a historical review**. In: Maher, J.F. Replacement of Renal Function by dialysis. 3ª ed. DORDRECHT, KLUWER Academic Publishers, 20-86, 1989.

GOUFFON, P. **Manual do Programa Idefix**. Universidade de São Paulo, Instituto de Física, Laboratório do Acelerador Linear, São Paulo, 1987.

GUYTON, A. C. **Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças**. 5ª ed. Rio de Janeiro. ED. Guanabara-Koogan, 1993. 575p.

HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**. 6.ed. Rio de Janeiro: LTC editora, 2005.

HENRY,J. B. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais**. 19º edição. São Paulo: Manole, 1999.

KAPLAN, L. **Quimica Clinica: Técnicas de Laboratório, Fisiopatologia, Métodos de Analisis, Teoria, Analisis y Correlacion.** Medica Panamericana, Buenos Aires. 1986. 1739p.

KNOLL, G. F. **Radiation detection and measurements**. New York, NY, Wiley, 1979.

KOCH, C. R.; CORRYELL, C. D. **Activation Analysis Handbook.** New York. Academic Press. 1960. 219p.

KRUPP, M. A.; CHATTON, M. J.; WERDEGAR,D. **Diagnóstico e Tratamento.** São Paulo: ED Atheneu, 1997.

LIBÓRIO, A. B.; ALEXANDRE, C. S.; MIROTOMI, D. T.; ANDRADE, L.; SEGURO, A. C. **Impacto f chroride in acidosis control: the Stewart approach in hemodialysis critically ill patients**. Journal of Critical Care, 2006. 21, 333-338.

MCBRIDE, P. T. **Genesis of the Artifical Kidney**. Deerfield, Travenol Laboratoire, Inc. 1979.

MCLEROY, W. N.; BERG, S.; CROCKETT, T.; HAWKINS, R.G. **Sand II - a computer-automated interactive method for neutron flux-cetra determination by foil activation.** AFWL-67-41, September. 1967.

\

MEDEIROS, J.A.G. Private communication, 2002.

MESTINICK, F. J. **A distribuição espacial de fluxo de nêutrons no núcleo do reator IEA -R1, obtida por meio de ativação de folhas.** 1978. Dissertação (Mestrado) Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1978.

MORDUCHOWICZ, G.; WINKLER, J.; DERAZNE, E.; VAN, D.; WITTIENBERG, C.; ZABLUDOWISKI, J. R.; SHOHAT, J.; ROSENFELD, B. J.; BONER, G. **Causes of death in patients with end-stage renal disease treated by dialysis in center in Israel**. Irs J Med Sci 1992; 28: 776-779.

MUCECK, K.; BENSCH, F. **Cadmium correction factores of several thermal neutron foil detectors.** Journal Nuclear Eng., v. 27. P. 677-88, 1973

MUGHABGHAB, S. F.; DIVACLEENAM, M. **Nêutron Cross Section**, vol. 1. Ed. Academic Press. New York. 1984.

NOGUEIRA, A. J.; SANTOS, O. R. **Doenças dos Rins: Estudo Clínico e Tratamento.** São Paulo: Fundo Editorial BYK, 1988. Cap. 1, 13-89.

NOGUEIRA, D. M.; STRUFALDI, B.; HARATA, H.; ABDALLA, P. S. D.; HIRATA,R. D. C. **Método de Bioquímica Clínica- Técnicas e Interpretação.** São Paulo: ED. Pancast, 1990.

OLIVEIRA, L.C.; **Desenvolvimento de metodologia nuclear para análises clínicas.** 2003. 58f. Dissertação (mestrado). Instituto de Pesquisas Energéticas e nucleares - IPEN, São Paulo, 2003.

OLIVEIRA, L.C.; ZAMBONI, C.B.; ZAHN, G.S.; MASCHIO, M.A.; FIGUEIREDO, A.M.G.; ZEVALLOS-CHÁVES, J.Y.; CRUZ, M.T.F.; CESTARI, A.C. **The Cadmium Ratio Technique for studying biological function of mamariam submitted to Uranium ingestion.** In: REUNIÃO DE TRABALHO SOBRE FÌSICA NUCLEAR NO BRASIL. Agosto/Setembro 31-4, 2002, São Pedro.

PAOLUCCI, A. A.; **Nefrologia**. Rio de Janeiro: ED. Guanabara Koogan, 1982. Cap. 1, 2, 21, p. 1-27, 338-61.

RANT, J. **Measurements of neutron flux distruction by activation detectors**. In: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Application of small computers to research reactor operation: international training course. Ljubljana, 1-26, Jun., 1987.

RAVEL, R. **Laboratório Clínico** . 6ª ed. Rio de Janeiro ED. Guanabara-Koogan, 1995. p.376.

RESOLUÇÃO-RDC Nº 154, De 15 de junho de 2004. Disponível em: < http://elegis.anvisa.gov.br/leisref/plublic/showAct.php?id=11539 >

RIELLA, M. C.; **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos**.3ª. ed. Rio de Janeiro: ED. Guanabara Koogan, 1996. 740p.

SACKHEIM, G. I.; LEHMAN, D. D. **Química e Bioquímica para Ciências Biomédicas**. 8ª ed. ED. Manole. 2001 São Paulo. 644p.

SKOOG, D. A.; WEST, D. M. **Principle of Instrumental Analysis.** 2ª ed. Philadelphia. Saunders

College, 1980. 769p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. CENSO 2005/2006. Disponível em: <http://sbn.org.br/censo/2006/censoSBN2006.ppt>

STRASINGER, S. K.; **Uroanálise: Fluidos Biológicos**. 3ª. ed. São Paulo: ED. Premier, 2000. Cap. 2, p.14.

WILLARD, H. H.; MERRITT, L. L. J.; DEAN, J. A.; SETTLE, F. A. J. **Instrumental Methods of Analysis.** 7ª ed. California. Wadsworth Publishing Company, 1988. 895p.

YORIYAZ, H.; FANARO, L. C. C. B.; DINIZ, R.; JEREZ, R. **Methodology for evaluation and experimenta measurements of parameters of the core of reseach reactor IEA-R1 using the Monte Carlo method.** IAEA Report. Progress Report 2, October, 2000.

ZAMBONI, C.B.; MEDEIROS, I.M.M. A.; GENEZINI, F.A.; CESTARI, A.C.; ARRUDA NETO, J.T.; **Nuclear methodology to study kidney anomalies.** In: ENCONTRO NACIONAL DE APLICAÇÕES NUCLEARES, Outubro 15-20, 2000, Rio de Janeiro.

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