



REDEMAT

REDE TEMÁTICA EM ENGENHARIA DE MATERIAIS

UFOP – CETEC – UEMG



Dissertação de Mestrado

"Redução do teor de estrôncio em carbonatos de cálcio utilizados em tratamento hemodialítico"



Autor: Susan Joyce Gomes de Oliveira
Orientador: Fernando Gabriel Araújo, Msc, Dr.
Co-orientador: Antônio Alves M. Filho, Msc, Dr.
Co-orientador: Vitor José P. Gouveia, Msc.

DEZEMBRO de 2011



REDEMAT

REDE TEMÁTICA EM ENGENHARIA DE MATERIAIS

UFOP – CETEC – UEMG

Susan Joyce Gomes de Oliveira

"Redução do teor de estrôncio em carbonatos de cálcio utilizados em tratamento hemodialítico "

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Materiais da REDEMAT, como parte integrante dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia de Materiais.

Área de concentração: Análise de Materiais

Orientador: Fernando Gabriel Araújo, MSc, Dr.

Co-orientador: Antônio Alves M. Filho, MSc, Dr.

Co-orientador: Vitor José P. Gouveia, MSc.

Ouro Preto, dezembro de 2011.

O482r Oliveira, Susan Joyce Gomes de.
Redução do teor de estrôncio em carbonatos de cálcio utilizados em tratamento hemodialítico [manuscrito] / Susan Joyce Gomes de Oliveira– 2011.
ix, 45f.: il. color.; graf., tabs.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gabriel Araújo.
Co-orientadores: Prof. Dr. Antônio Alves Mendes Filho.
Prof. Msc. Vitor José Pinto Gouveia.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Minas. Rede Temática em Engenharia de Materiais.

Área de concentração: Análise e Seleção de Materiais.

Catálogo: sisbin@sisbin.ufop.br



**“Redução do Teor de Estrôncio em Carbonatos
de Cálcio Utilizados em Tratamento
Hemodialítico”**

Autor: Susan Joyce Gomes de OLiveira

Dissertação defendida e aprovada, em 16 de dezembro de 2011, pela banca
examinadora constituída pelos professores:

Prof. Fernando Gabriel da Silva Araújo (Doutor) – Orientador
Universidade Federal de Ouro Preto / REDEMAT / DEFIS

Profª Vanessa de Freitas Cunha Lins (Doutora)
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Antônio Alves Mendes Filho (Doutor) – Co-Orientador
Fundação Centro Tecnológico de Minas Gerais

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por me dar força nas horas difíceis, e a todos que contribuíram, de forma direta ou indireta, para a realização deste trabalho e em especial:

- ao meu orientador Prof. Dr. Fernando Gabriel de Araújo e ao meu co-orientador Dr. Antônio Alves Mendes Filho pela grande oportunidade de crescimento, aprendizagem e pela confiança.

- ao colega e co-orientador Vitor José P. Gouveia do CETEC, sem o qual a realização deste trabalho se tornaria muito árdua.

- aos funcionários do STQ/CETEC, em especial ao Geraldo, onde as análises foram realizadas.

- à meu pai, aos meus familiares e amigos, agradeço pelo apoio e compreensão.

- aos colegas do Colégio Santa Maria, em especial a Izabel.

- aos professores da REDEMAT e a Ana Maria secretária do curso de pós-graduação da REDEMAT – UFOP.

Sumário

Lista de Figuras	vii
Lista de Tabelas.....	viii
Resumo.....	ix
Capítulo 1 – Introdução.....	1
Capítulo 2 - Objetivos	2
Capítulo 3 - Revisão Bibliográfica.....	3
3.1 – Diálise.....	3
3.2 – Estrôncio.....	10
3.4 – Hidroxiapatita.....	12
3.4.1 - Estrutura cristalina da hidroxiapatita e da fluorapatita.....	13
3.5 - O Osso.....	16
3.6 - Carbonato de Cálcio.....	21
3.7 - Técnicas de caracterização.....	23
3.7.1 Difractometria e Fluorescência de Raios X	23
3.7.2 Espectrometria de Emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES)	24
Capítulo 4 - Parte Experimental	25
4.1- Reagentes	25
4.2-Preparo da solução de eluição.....	25
4.3-Preparação das colunas	26
4.4- Redução do teor de estrôncio.....	27
4.5- Precipitação do Carbonato de cálcio.....	27
Capítulo 5 - Resultados e discussão	31
5.1- Redução do teor de estrôncio.....	32
5.2- Precipitação do carbonato de cálcio.....	35
Capítulo 6 - Conclusões	40
Capítulo 7 – Sugestões para trabalhos futuros	41
Capítulo 8 - Referências Bibliográficas	42

Lista de Figuras

Figura 3.1- Figura ilustrativa do processo de hemodiálise ^[11]	4
Figura 3.2 – Máquina que realiza o processo de hemodiálise[11].	5
Figura 3.3 – O rearranjo atômico da hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, em célula unitária hexagonal. Os íons de OH^- localizados nos cantos da célula unitária estão rodeados por dois grupos de Ca^{2+} arranjados em um triângulo nas posições $z=1/4$ e $z=3/4$; por dois grupos de tetraédro de PO_4 também arranjados em posições triangulares, e por um arranjo hexagonal de átomos de Ca^{2+} mais afastado ^[26]	14
Figura 3.4 - Foto de osso normal e osso com osteoporose[40].	19
Figura 3.5 - Cobertura de prótese – CAM Implants, por pulverização com plasma. Substitutos de ossos e implantes reabsorvíveis podem ser produzidos quando a hidroxiapatita e outras variantes de fosfato de cálcio são utilizadas na fase cerâmica ^[42]	21
Figura 3.6 --Difratograma típico de HA.	24
Figura 4.1 - Coluna de vidro conectada á bomba de vácuo e ao balão de vidro.	26
Figura 5.1 – Difratograma de raios-X da hidroxiapatita natural (HAN).	31
Figura 5.2 - Difratograma de raios-X da hidroxiapatita sintética (HAS).	32
Figura 5.3 – Difratograma de raios-X confirmando o teste de precipitação do CaCO_3 , identificando os picos de calcita e vaterita.	36
Figura 5.4 – Difratograma de raios-X do carbonato de cálcio precipitado sem passagem de CO_2 (série 1), com passagem de 5 minutos de CO_2 (série 2) e com passagem de 15 minutos de CO_2 (série 3).	37
Figura 5.5 - Ampliação dos difratogramas na região do pico característico que identifica o hidróxido de cálcio (ficha cristalográfica 84-1264).	37
Figura 5.6 – Gráfico mostrando a variação de pH em função do tempo de fluxo de CO_2	39

Lista de Tabelas

Tabela IV.1 - Massas de hidróxido de sódio, em gramas, testadas na precipitação do carbonato de cálcio.....	28
Tabela IV.2 - Tabela de registro da variação do pH em função do tempo de passagem de CO ₂ na solução de saída.....	30
tabela V.1: Tabela com valores de estrôncio inicial e adsorvido pelas colunas de HAS e HAN e a eficiência em porcentagem das mesmas.....	33
tabela V.2 - Resultados dos valores de estrôncio na solução inicial e do estrôncio adsorvido pela HAS e HAN, em micrograma por mL, primeira e segunda eluição.....	34
Tabela V.3 - Resultados da eficiência de 2 eluições de 3 colunas contendo Hidroxiapatita sintética.....	35
Tabela V.4 - Resultados da eficiência de 2 eluições de 2 colunas contendo Hidroxiapatita natural.....	35
Tabela V.5 - Tabela com valores de massa de NaOH e rendimento da reação.....	38

Resumo

A osteomalácia é o amolecimento dos ossos devido a mineralização anormal e carência da vitamina D. Atualmente, pesquisas indicam que a osteomalácia surge pelo acúmulo de estrôncio (Sr) no organismo em pacientes que fazem uso de diálise. A ênfase desse trabalho foi promover a redução do teor de estrôncio em carbonato de cálcio terapêutico. Para isto foram utilizadas hidroxiapatitas sintética (HAS) e natural (HAN), como meio adsorvedor do estrôncio. A quantificação deste efeito foi realizada com análises por EEA – Plasma (Espectroscopia de Emissão Atômica por Plasma Acoplado), sendo analisadas as soluções de entrada e saída da coluna. As colunas de hidroxiapatita natural apresentaram uma eficiência de aproximadamente 87% e as de hidroxiapatita sintética cerca de 92% de eficiência na retirada do estrôncio. Após esta redução do estrôncio no carbonato de cálcio fez-se a reprecipitação desse em meio básico, com passagem de dióxido de carbono, obtendo-se um rendimento próximo a 100%. O precipitado foi caracterizado por difração de raios X e por Espectroscopia de Emissão Atômica por Plasma Acoplado.

Capítulo 1 – Introdução

O carbonato de cálcio (CaCO_3) é utilizado diariamente para tratar a Hiperfosfatemia em pacientes com insuficiência renal, patologia caracterizada pela alteração da função dos rins, sendo estes incapazes de excretar as substâncias tóxicas do organismo de forma adequada.

A hiperfosfatemia é uma doença caracterizada por excesso de fósforo no corpo. A causa mais freqüente de hiperfosfatemia é a insuficiência renal. Com o aumento de fosfato no sangue há a precipitação de fosfato de cálcio nos tecido, causando a hipocalcemia (diminuição dos níveis de cálcio) ^[1,2].

A Osteomalácia de diálise é uma doença óssea causada pelo acúmulo de estrôncio (Sr) no organismo. Ela se caracteriza por um grave defeito da mineralização óssea devido à lentidão acentuada da deposição de cálcio na matriz óssea. Sua forma clássica exhibe grande acúmulo de matriz óssea não-mineralizada ^[3].

Existe uma correlação entre o acúmulo do íon de Sr no organismo dos pacientes que sofrem de Insuficiência Renal Crônica (IRC) em tratamento dialítico prolongado e a possibilidade de desenvolvimento de doença óssea ^[3].

O CaCO_3 ministrado aos pacientes que sofrem IRC contém, em geral, um máximo de Sr de 0,1% (100mg/100g), que é uma das fontes de estrôncio associadas ao tratamento e possível causa da osteomalácia de diálise. Uma explicação para o fenômeno é a similaridade dos raios iônicos do cálcio e do estrôncio, que permite que Sr substitua o cálcio (Ca) nas redes iônicas de suas espécies minerais.

Pesquisas concluíram que a hidroxiapatita tem uma alta capacidade para remover metais pesados divalentes da água ^[4]. Neste trabalho utilizou-se a Hidroxiapatita natural (HAN) e a Hidroxiapatita sintética (HAS), como trocador iônico, na redução do teor de estrôncio no carbonato de cálcio P.A., da marca Merk.

Capítulo 2 - Objetivos

- ✓ Reduzir o teor de estrôncio contido no carbonato de cálcio P.A. utilizado em pacientes que sofrem de IRC.
- ✓ Utilizar como meio absorvedor as hidroxiapatitas processadas no Laboratório de Materiais Ópticos e Eletrônicos da Fundação Centro Tecnológico de Minas Gerais.
- ✓ Precipitar o carbonato de cálcio purificado que possui baixo teor de estrôncio.
- ✓ Analisar o carbonato de cálcio re-precipitado utilizando as técnicas de Difração de raios X e Espectroscopia de Emissão Atômica por plasma acoplado.

Capítulo 3 - Revisão Bibliográfica

A insuficiência renal é a alteração da função dos rins, sendo estes incapazes de excretar as substâncias tóxicas do organismo de forma adequada. Algumas causas conduzem a uma rápida diminuição da função renal, a insuficiência renal aguda, enquanto outras conduzem a uma diminuição gradual desta função, que é insuficiência renal crônica.

A insuficiência renal crônica (IRC) é uma lenta e progressiva diminuição da função renal que evolui até a acumulação de produtos metabólicos de excreção no sangue, gerando, respectivamente, azotemia e uremia. Algumas ações são empregadas na correção da IRC que compreendem a correção dos desequilíbrios de sódio e de água, o equilíbrio ácido-base, a eliminação das substâncias tóxicas nos rins, além do tratamento de outras patologias, como a insuficiência cardíaca, a hipertensão arterial, as infecções, as concentrações elevadas de potássio ou de cálcio no sangue (hipercalcemia) e a obstrução do fluxo de urina^[5,6].

A IRC afeta o sangue por meio das concentrações aumentadas de ureia e de creatinina, da anemia, do aumento da acidez do sangue, da concentração diminuída de cálcio e aumento de fosfato, da concentração diminuída de vitamina **D** e da concentração normal ou ligeiramente aumentada de potássio.

A quantificação dos elementos considerados essenciais, como o cálcio, magnésio, ferro e outros já fazem parte da rotina de avaliação dos pacientes em hemodiálise.^[7] Porém, existe também o elemento estrôncio (Sr), que é atualmente objeto de estudos, e pode ser encontrado no dialisato. É possível que sua origem esteja no carbonato de cálcio, substância utilizada na manutenção dos níveis de fosfato sérico, junto com análogos da vitamina D nos pacientes com IRC, na tentativa de diminuir a hiperfosfatemia.

3.1 – Diálise

Uma das formas de tratamento que pessoas com IRC dispõem é a diálise, que pode ser de dois tipos: a hemodiálise e a diálise peritoneal^[6,8,9,10].

A *diálise peritoneal* é terapia de substituição da função renal para pacientes portadores de insuficiência renal aguda ou crônica. Ela é um processo de filtração do sangue onde ocorre a retirada do excesso de água e substâncias que não são mais aproveitadas pelo corpo e que deveriam ser eliminadas através da urina. Este tipo de diálise aproveita o revestimento interior do abdômen, chamado membrana peritoneal, para filtrar o sangue.

A *hemodiálise* é uma terapia renal substitutiva que auxilia a manutenção do equilíbrio homeostático de pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica. Consiste em um processo, onde o sangue do paciente com insuficiência renal passa por dentro de um filtro especial, durante uma sessão de circulação extracorpórea, oferecendo uma modificação da composição de solutos do plasma e a possibilidade de uma remoção mais rápida do excesso de água corporal, figuras 3.1 e 3.2.

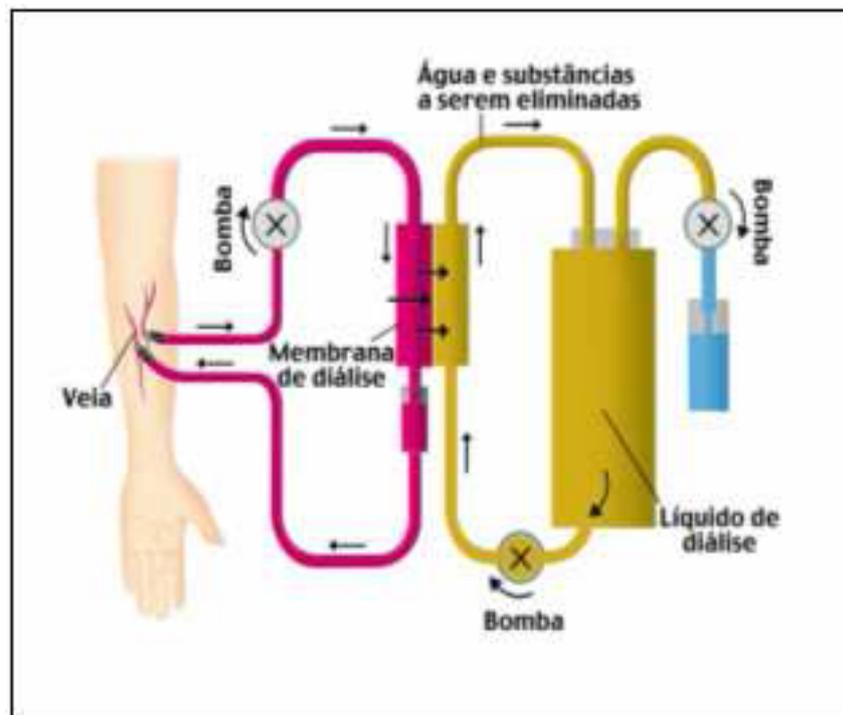


Figura 3.1- Figura ilustrativa do processo de hemodiálise^[11].



Figura 3.2 – Máquina que realiza o processo de hemodiálise^[11].

Os pacientes urêmicos, em tratamento por hemodiálise, são expostos de forma não seletiva a volumes de água que pode variar entre 18.000 a 36.000 litros por ano, através da membrana semipermeável do dialisador, conforme figura 3.2 acima. Desta forma, todas as substâncias de baixo peso molecular presentes na água tem acesso direto à corrente sanguínea do paciente^[10,12].

A água potável constitui-se na principal matéria-prima da hemodiálise, sendo sua qualidade e pureza essenciais para o bem estar dos pacientes. Portanto, se a água não for corretamente tratada, vários contaminantes químicos, bacteriológicos e tóxicos poderão ser transferidos aos pacientes^[13].

A portaria que determina o padrão de qualidade da água na preparação da solução para diálise é a Resolução – RDC 154/2004^[14]. Segundo esta, as diversas etapas do sistema de tratamento, armazenagem e distribuição da água para hemodiálise devem ser realizadas em sistemas especificados e dimensionados, de acordo com o volume do sistema de tratamento, armazenagem e distribuição da água para hemodiálise e características da água que abastece o serviço de diálise.

A água utilizada na preparação da solução para diálise deve ter a sua qualidade garantida em todas as etapas do seu tratamento, armazenagem e distribuição mediante o monitoramento dos parâmetros microbiológicos e físico-químicos, assim como dos próprios procedimentos de tratamento.

A água de abastecimento dos serviços de diálise proveniente da rede pública, de poços artesianos ou de outros mananciais deve ter o seu padrão de potabilidade em conformidade com o disposto na legislação.

Os surtos de infecções sistêmicas em unidades de hemodiálise são geralmente causados pela contaminação da água, seja durante o seu tratamento, a sua distribuição, ou ainda por erros no processamento dos dialisadores.

O pré-tratamento da água potável, antes da osmose reversa, é composto de filtros de areia e carvão ativado e abrandadores que servem para a remoção de cálcio, magnésio, ferro e manganês e também retém impurezas orgânicas e químicas, evitando danos às membranas de osmose reversa.

Os métodos mais modernos de tratamento da água para a hemodiálise são a deionização e a osmose reversa. Na deionização, a água a ser tratada atravessa filtros de areia e carvão ativado; membranas iônicas e filtro microporoso (5 μ). Este último tem por finalidade reter as partículas que porventura não ficarem retidas nas etapas anteriores.

A osmose é um fenômeno natural que ocorre quando duas soluções, de concentrações diferentes (exemplo: água pura e água salobra), são separadas por uma membrana semi-permeável, ou seja, permeável para solventes e impermeável para solutos. Haverá,

naturalmente, o fluxo de água pura para a água contaminada, até que o equilíbrio osmótico seja atingido. Na osmose reversa há a inversão do sentido de fluxo, mediante aplicação de uma pressão maior do que a pressão osmótica natural. Neste caso, a membrana permitirá apenas a passagem de solvente (água pura), retendo os solutos (sais dissolvidos e contaminantes). Embora os dois métodos sejam eficientes quanto ao tratamento da água, a osmose reversa oferece maior segurança em razão da sua capacidade de retenção de metais pesados e orgânicos dissolvidos na água.

Os principais contaminantes químicos e seus efeitos nos pacientes crônicos de hemodiálise são mostrados abaixo^[12]:

- ✓ Cálcio e magnésio → quando em excesso na água do dialisato (solução de hemodiálise) causam diminuição da sensibilidade da placa motora à acetilcolina (é um neurotransmissor, tanto no sistema nervoso periférico, quanto sistema nervoso central) e provoca bloqueio da transmissão neuro-muscular.
- ✓ Flúor e cloro → provocam complicações graves que podem levar à morte.
- ✓ Alumínio → os efeitos tóxicos são a Síndrome da Demência Progressiva e a deterioração neurológica, as quais frequentemente causam a morte por altas concentrações de alumínio no cérebro. Há também a doença óssea causada pela substituição do cálcio ósseo por alumínio, causando osteoporose.
- ✓ Chumbo → causa desordens mentais especialmente em crianças, danos nos rins, desordens sanguíneas, hipertensão, anemia hipocrômica, síndrome neuro-muscular (astemia, dores musculares e articulares), até a encefalopatia, que apresenta como sintomas de agitação e tremores, podendo evoluir para convulsões, coma e morte.
- ✓ Cobre → pode causar náusea, dor de cabeça, danos ao fígado e hemólise fatal.
- ✓ Sódio → é originado dos abrandadores, os quais utilizam o sódio para remover o cálcio e o magnésio da água. Em concentração elevada pode causar hipertensão, convulsão, vômito, taquicardia e dificuldades para respirar.
- ✓ Prata → a intoxicação crônica por prata leva à argirose cutânea, que se caracteriza por pele acinzentada e formação de uma linha acinzentada gengival.
- ✓ Cádmio → é um elemento extremamente tóxico, com efeito carcinogênico, que lesa túbulos renais e provoca doença óssea.

- ✓ Zinco → o zinco em excesso na água para hemodiálise pode levar ao aparecimento de anemia hemolítica, além de náuseas e vômitos. O acúmulo crônico está relacionado a casos de encefalopatia.
- ✓ Mercúrio → a grande lipossolubilidade do metal leva ao seu acúmulo no sistema nervoso central, causando tremores, paralisias e manifestações psiquiátricas.
- ✓ Estanho, arsênio e **estrôncio** → estando presentes na água de hemodiálise causam complicações nos pacientes por acúmulo tecidual. O arsênio ocasiona problemas digestivos, neurológicos e cutâneos, além de alterar o DNA, resultando num efeito cancerígeno.

Dentro do amplo espectro de substâncias que precisam ser controladas na hemodiálise, alguns metais merecem destaque. Esses elementos representam 74% do total de itens obrigatoriamente avaliados na água de diálise a cada semestre, sendo que 48% desse total são elementos classificados como elementos-traços^[15].

No estudo realizado por Jerônimo et al.^[15] foram examinados elementos-traço no soro de indivíduos normais (grupo controle), e de indivíduos com insuficiência renal em tratamento conservador e em hemodiálise inscritos em 7 unidades de diálise da Grande São Paulo. Também foram examinados o dialisato e a água utilizada para tratamento dialítico. Observou-se que não houve diferenças entre as médias das concentrações séricas de Al, Cu, Ni e Se entre os três grupos. Estrôncio e Mo estavam elevados nos grupos com tratamento conservador e dialítico em relação ao controle. Manganês e Zn estavam baixos nos grupos com tratamento conservador e dialítico em relação ao controle. Bário, no grupo em diálise, foi baixo em relação aos outros dois grupos. No dialisato, estavam abaixo do limite de quantificação: Be, Co, Se, Ag e Sb; níquel estava acima do limite de quantificação em apenas uma das Unidades de diálise de pacientes do grupo em tratamento hemodialítico e cobre e molibdênio em duas. Na água, estavam abaixo do limite de quantificação: Be, Ag e Sb. Manganês, Ni, Se e Sr foram detectados na água de todas as Unidades.

Sabendo-se da importância de se controlar o teor de estrôncio nos insumos para o tratamento de IRC, vê-se a necessidade de procedimentos que possam diminuir a concentração de íon de Sr no organismo de pacientes submetidos à diálise.

O efeito do estrôncio no metabolismo ósseo está sendo estudado com muito interesse, visto que altos teores desse metal têm sido relacionados a distúrbios clínicos nos sistemas músculo-esquelético, nervoso central e hematológico.

Estudos realizados por D'Haese^[16], Schrooten et al.^[17] e Cabrera et al.^[18] relacionam a presença do metal, no osso, com a osteomalácia de diálise (OM).

Ressalta-se que a manutenção da homeostase do organismo submetido à hemodiálise crônica é tarefa muito complexa, visto que nenhum componente essencial deve ser excessivamente eliminado e também nenhum contaminante seja incorporado durante o procedimento^[9].

Pacientes em programa de hemodiálise sofrem, com frequência, de anormalidades nutricionais. Sabe-se que os oligoelementos podem apresentar alterações em suas concentrações e provocar distúrbios biológicos, bioquímicos e/ou funcionais nesses pacientes.

O mecanismo que está envolvido no metabolismo anormal dos oligoelementos ainda não é muito bem esclarecido, porém as anormalidades observadas nos pacientes com relação aos minerais contribuem em parte para os sintomas urêmicos, como anemia por deficiência de ferro, disfunção imune e sexual por alterações nas concentrações do zinco, aumento da peroxidação lipídica por redução dos níveis de selênio e anormalidades ósseas por distúrbios do cálcio e fósforo, dentre outros sintomas causados pelo alterado metabolismo de alguns minerais^[19].

A prescrição dietética de cálcio para estes pacientes é individualizada, pois depende de vários fatores, e da gravidade da doença, sendo necessária, às vezes, até a suplementação. Dois suplementos são mais utilizados: o acetato e o carbonato de cálcio.

Os pacientes com insuficiência renal devem ingerir uma dose diária de carbonato de cálcio para repor o cálcio perdido, acarretando então uma maior ingestão de estrôncio, que está presente no medicamento ingerido.

O carbonato de cálcio é utilizado para tratar a hiperfosfatemia em pacientes insuficientes renais, pois se combina com o fosfato da dieta, formando complexos insolúveis que são excretados nas fezes. De acordo com a Portaria 856/2002 do Ministério da Saúde, são recomendados de 0,50 a 4,00 gramas de carbonato de cálcio por via oral a cada refeição, ajustado de acordo com os níveis séricos de fósforo e cálcio^[20,21].

A bula dos medicamentos sugere de 1 a 3 comprimidos do suplemento por dia. Cada comprimido contém aproximadamente 1,25 g de CaCO_3 , equivalente a 500,00mg de Ca (variando a quantidade de acordo com o fabricante).

Sabendo-se que o teor de estrôncio no CaCO_3 , utilizado diariamente para tratar a hiperfosfatemia em pacientes com IRC, contém cerca de 0,1% de Sr (100mg/100g), se um paciente ingerir 4g de CaCO_3 /dia, em 1 ano de tratamento ele estará ingerindo, aproximadamente, 1500mg de Sr.

Uma dieta com altas doses de estrôncio ($> 4\text{g/L}$) em água pode causar hipocalcemia pela inibição da síntese da 1,25 dihidroxivitamina D e da absorção intestinal do cálcio, afetando o metabolismo ósseo. Segundo estudos realizados por Cabrera et al.^[18], a administração de doses intermediárias (3g/L) de estrôncio em água determinou o aparecimento de osteomalácia (OM) em camundongos com disfunção renal, e segundo Rocha et al.^[22], existe uma correlação entre o acúmulo do metal no organismo dos pacientes em tratamento dialítico prolongado e a possibilidade de desenvolvimento de doença óssea relacionada ao estrôncio. Rocha et al.^[22] fizeram um estudo no qual relatam que no Grupo Controle (GC), indivíduos com função renal normal, o teor médio de estrôncio sérico encontrado foi de $(37 \pm 10\mu\text{g/L})$. Já a média de estrôncio sérico nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica em tratamento do hospital A $(245 \pm 48\mu\text{g/L})$ não foi significativamente diferente do hospital B $(244 \pm 32\mu\text{g/L})$.

3.2 – Estrôncio

O estrôncio é um elemento relativamente abundante na natureza, representando uma média de 0,034% de todas as rochas ígneas e é encontrado majoritariamente na forma de sulfato (celestita) e carbonato (estroncianita).

Sabe-se que o estrôncio é o 15º elemento químico em abundância na crosta terrestre, onde é encontrado em concentrações de até 450mg/kg. É um dos constituintes de apatitas, onde a concentração do metal pode chegar a 73g/kg.

Em água do mar o estrôncio é o elemento traço mais abundante, alcançando valores de até 8mg/L. Em águas naturais é encontrado em concentrações variando de 0,021mg/L até 0,375mg/L. É um dos constituintes naturais de alimentos e bebidas, sendo que carne, aves,

vegetais e frutas contêm baixas concentrações do elemento, variando de 0,3 a 5,1mg/kg, enquanto que em cereais pode estar presente em concentrações de até 25mg/kg. O teor do elemento na dieta humana varia de acordo com a área geográfica e o tipo de alimento consumido, Rocha et al.^[22]

Segundo Freitas et al.^[23], a similaridade dos raios iônicos do cálcio e estrôncio permite que este substitua o primeiro nas redes iônicas de suas espécies minerais, o que provoca a grande distribuição do estrôncio. Considerando-se isso, a primeira fase deste trabalho baseia-se na troca iônica do Ca^{2+} pelo Sr^{2+} .

3.3 - Troca iônica

A troca iônica ^[24] é a transferência de íons específicos, de uma solução aquosa pouco concentrada para outra (mais concentrada), por meio de uma resina (o processo utiliza como base o fenômeno de uma resina ser capaz de trocar seus íons fracamente ligados por outros, provindos da solução aquosa, quando a resina e a solução aquosa são postas em contato).

A troca iônica consiste na troca de íons de mesmo sinal entre uma solução e um corpo sólido, trocador de íons, muito insolúvel.

À semelhança da extração por solvente, a troca iônica é executada para se atingir o objetivo de separação. Por ser capaz de extrair da solução aquosa (lixívia) apenas o íon do metal de valor, a troca iônica também é um processo levado em consideração sempre que o objetivo de separação é importante. Esse processo também abre a possibilidade de se efetuar o enriquecimento de soluções diluídas.

A resina é escolhida por ser uma substância onde somente os íons desejados possuem alta afinidade; como resultado – tomando-se os cuidados para que a solução aquosa final seja de pequeno volume – obtém-se uma solução com uma concentração maior dos íons do metal de valor e (idealmente) livre de íons nocivos.

Geralmente a purificação do carbonato de cálcio comercial usado em tratamento hemodialítico é feita com resina de troca iônica.

As resinas de troca iônica são aplicadas em várias áreas de atuação:

- ✓ Tratamento de águas
- ✓ Resíduos nucleares
- ✓ Indústria Alimentícia
- ✓ Indústria Farmacêutica

- ✓ Agricultura
- ✓ Metalúrgica

3.4 – Hidroxiapatita

A hidroxiapatita (HA), um composto de fosfato de cálcio, é o principal constituinte inorgânico dos ossos e dentes. Pesquisas concluíram que a hidroxiapatita tem uma alta capacidade para remover metais pesados divalentes da água^[4].

As apatitas fazem parte de um grupo de minerais da maior importância como fonte de fósforo, e se apresentam com a fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH},\text{Cl})$, podendo ocorrer diversas substituições atômicas.

A HA ocorre raramente na crosta terrestre, porém sua estrutura é similar a fluorapatita (com o OH^- ocupando os sítios do F^-)^[4]. Estes minerais, por sua vez, ocorrem como constituintes de várias rochas ígneas e metamórficas, especialmente em calcários cristalinos ^[25].

Os fosfatos de cálcio que compõem a classe das apatitas e que possuem especial interesse na área médica e na área da biologia oral são o fosfato de cálcio amorfo (ACP), o fosfato dicálcio dihidratado ou bruscita (DCPD – $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), o fosfato dicálcio anidro ou monetita (DCP – CaHPO_4), o fosfato octacálcio (OCP – $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), o fosfato cálcio ou “whitlockita” ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), sendo que este fosfato está normalmente com magnésio (β -TCMP – $(\text{Ca},\text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$), e a hidroxiapatita – HA, com a fórmula idealizada de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ^[25,26].

O pirofosfato de cálcio (CPPD – $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$) ocorre em calcificação patológica, mas a sua presença em sistemas biológicos não foi ainda divulgada^[27]. Outros compostos de cálcio com interesse na biologia oral são o fluoreto de cálcio e a calcita, a qual é uma forma do carbonato de cálcio (CaCO_3)^[27].

Os interesses pelas apatitas são devidos a sua ocorrência normal no corpo humano, como no esmalte, na dentina, na cementação, nos ossos e nas ocorrências patológicas, como em cálculos dentário e urinário, cristais salivares e calcificações em geral^[26].

3.4.1 - Estrutura cristalina da hidroxiapatita e da fluorapatita

A HA pertence ao sistema hexagonal, com um grupo espacial $P6_3/m$, que é caracterizado por um sistema de coordenadas de seis eixos c perpendiculares a um sistema de três eixos a equivalentes (a_1, a_2, a_3), com ângulos entre si de 120° .

A célula unitária contém 10 Ca, 6 PO_4^- e dois grupos de OH^- . O arranjo atômico na célula unitária mostra uma organização espacial dos átomos de Ca, tetraedros de PO_4^- e grupos de OH^- com respeito um ao outro, conforme é mostrado na figura 3.3.

Os íons de OH^- localizados nos cantos da célula unitária estão rodeados por grupos de átomos de Ca(II) arranjados no padrão triangular em níveis $z = 1/4$ e $3/4$; por dois grupos de tetraedros também dispostos em ordem triangular em níveis $z = 1/4$ e $3/4$, e por um arranjo hexagonal de átomos de Ca em uma distância. Os dez átomos são descritos por Ca(I) e Ca(II); quatro átomos de Ca(I) ocupam posições em níveis $z = 0$ e $z = 1/2$; seis átomos de Ca(II) ocupam posições em níveis $x = 1/4$ e $x = 3/4$ em grupos de três.

Os grupos de OH^- , mostrados como uma única unidade, estão na realidade situados entre triângulos imaginários de cálcio em um arranjo linear de O-H-O-H paralelo ao eixo c .

As dimensões dos eixos a -, b - e c - de uma célula da hidroxiapatita tanto mineral como processada, pelos métodos de reação de estado sólido ou por precipitação, sinterizadas a $1100^\circ C$, são 0,9422nm para os dois primeiros eixos e de 0,6880nm para c [26,27,28,29].

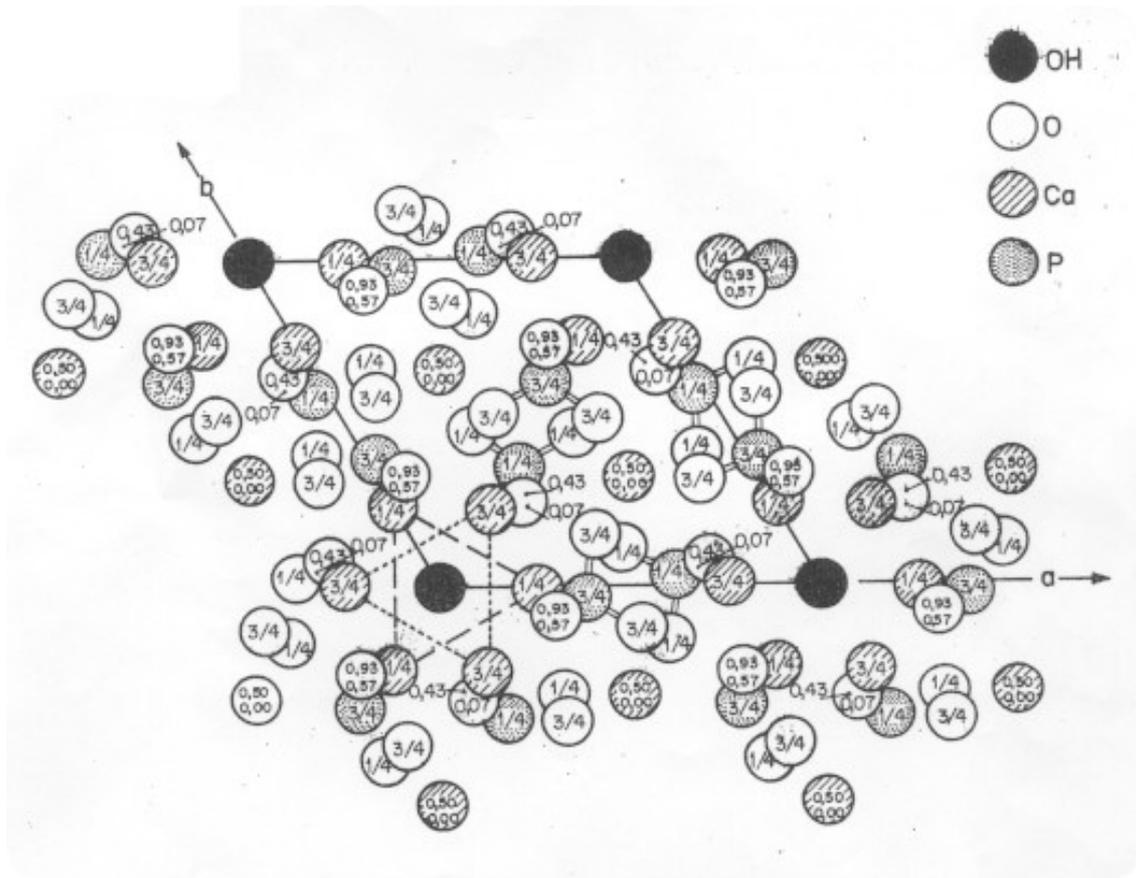


Figura 3.3 – O rearranjo atômico da hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, em célula unitária hexagonal. Os íons de OH^- localizados nos cantos da célula unitária estão rodeados por dois grupos de Ca^{2+} arranjados em um triângulo nas posições $z=1/4$ e $z=3/4$; por dois grupos de tetraédro de PO_4 também arranjados em posições triangulares, e por um arranjo hexagonal de átomos de Ca^{2+} mais afastado^[26].

O urânio, terras raras, estrôncio e sódio podem substituir o cálcio. O carbono, silício, vanádio, alumínio e enxofre podem entrar nas posições do fósforo; enquanto o cloro, carbonatos e hidroxilas no lugar do flúor. Os minerais de apatita com maior importância econômica são a fluorapatita, carbonatoapatita (dahlita), carbonatofluorapatita (francolita) e a hidroxiapatita^[29].

A fluorapatita ocorre preferencialmente nas rochas ígneas, enquanto a francolita é mais comum nos depósitos primários de fósforo (fosforitos). A fluorapatita é o mineral primário predominante nos depósitos fosfáticos brasileiros de origem ígnea, além desta, há ocorrência também das variedades carbonatofluorapatita e carbonatoapatita^[30,31,32].

Santos^[20] comprovou a teoria de Boivin et al.,^[33] que a relação Sr/Ca tende a um valor de um íon Sr para cada 10 íons de Ca em hidroxiapatitas formadas *in vitro*. Para altas concentrações de Sr no meio de cultura óssea (33µg Sr/L de meio) a razão Sr/Ca aparentemente cai para menor que 0,1. A provável hipótese, segundo Santos^[20], para este comportamento é uma possível mudança metabólica causada pelo excesso de estrôncio no meio intracelular, causando o mal funcionamento das células osteoblásticas, já que o estrôncio ocupa todas as mesmas funções que o cálcio^[32,33].

Durante as investigações sobre as propriedades superficiais da hidroxiapatita, Suzuki et al.^[34] verificaram que íons cálcio e outros metais em solução aquosa são fortemente sorvidos por sua superfície, e que este comportamento não seria simplesmente devido a um mecanismo de troca iônica entre os cátions da solução e os íons Ca²⁺ das hidroxiapatitas. Esta propriedade despertou grande interesse na área ambiental, pois a HA poderia ser utilizada como captadora de íons poluentes em esgotos e na indústria. Pesquisas foram realizadas para testar o efeito da presença de metais tais como o Zn, Cd, Ni, Cu, Fe²⁺ e Al na imobilização de Pb pela hidroxiapatita. Os pesquisadores demonstraram que esses metais não só tiveram insignificante efeito na imobilização do Pb como também foram removidos pela hidroxiapatita^[4].

Segundo Mavropoulos^[4], foi examinada a possibilidade de empregar as apatitas como um novo trocador catiônico para o tratamento de cátions metálicos em solução aquosa. Utilizou-se o método de coluna e de batelada e verificou-se que a hidroxiapatita sintética tem maior seletividade por cátions metálicos. A HA foi colocada em soluções contendo diferentes íons metálicos tais como Pb²⁺, Mn²⁺, Co²⁺ e Cu²⁺. Foi observado que a eficiência da sorção seguia a ordem: Pb²⁺ > Cu²⁺ > Mn²⁺ > Co²⁺. O íon Pb²⁺ foi rapidamente removido pela HA, sugerindo ser ela, HA, um ótimo capturador de íons Pb²⁺. A seletividade da HA por cátions metálicos foi explicada considerando-se o raio iônico e a eletronegatividade dos íons. Segundo LeGeros et al.^[35], cátions com raio iônico maior que o do cálcio, poderiam ser incorporados na estrutura da apatita mais facilmente dos que os de menor raio iônico.

Em estudos sobre o efeito da substituição parcial do Ca²⁺ por cátions na formação e estabilidade da HA, foi investigado o uso de amostras contendo de 0% a 10% molar de cada cátion substituinte. Os cátions investigados, juntamente com o raio iônico, foram: Sr²⁺ (r = 0.112 nm), Ba²⁺ (r = 0,134 nm), Pb²⁺ (r = 0.120 nm), Mg²⁺ (r = 0.066 nm), Cd²⁺ (r = 0.097

nm), Cu^{2+} ($r = 0.072$ nm), Fe^{2+} (0.074 nm), Mn^{2+} ($r = 0.080$ nm), Co^{2+} ($r = 0.072$ nm), Ni^{2+} ($r = 0.069$ nm), Sn^{2+} ($r = 0.093$ nm) e Zn^{2+} ($r = 0.074$ nm)^[34,35].

Para os íons Sr^{2+} , Ba^{2+} , Pb^{2+} e Fe^{2+} houve uma expansão em ambos os parâmetros a e c , enquanto que para o Cd^{2+} e o Mn^{2+} houve uma contração em a e c . Na HA dopada com Sr^{2+} não observou-se mudança. A presença de Sr^{2+} na HA afeta a solubilidade do material tornando-o mais solúvel.^[34,35]

3.5 - O Osso

O esqueleto é um tecido vivo, composto por ossos e cartilagens. O sistema esquelético desempenha várias funções importantes, tais como: sustentação dos tecidos moles de nosso corpo, proteção de nossos órgãos (um exemplo é a caixa torácica que protege o coração e os pulmões). Além disso, os ossos em conjunto com os músculos são responsáveis pelos movimentos, armazenamento e liberação de vários minerais no sangue, produção de células sanguíneas (hemácias, leucócitos e plaquetas) e armazenamento de triglicerídeos (reserva de energia)^[35,36].

Os ossos são classificados de acordo com a sua forma em:

- ✓ **Longos:** têm duas extremidades ou epífises; o corpo do osso é a diáfise; entre a diáfise e cada epífise fica a metáfise. A diáfise é formada por tecido ósseo compacto, enquanto a epífise e a metáfise, por tecido ósseo esponjoso. Exemplos: fêmur, úmero.
- ✓ **Curto:** têm as três porções praticamente equivalentes e são encontrados nas mãos e nos pés. São constituídos por tecido ósseo esponjoso. Exemplos: calcâneo, tarsos, carpos.
- ✓ **Planos ou Chatos:** são formados por duas camadas de tecido ósseo compacto, tendo entre elas uma camada de tecido ósseo esponjoso e de medula óssea. Exemplos: esterno, ossos do crânio, ossos da bacia, escápula.

O osso possui funções vitais para a manutenção e equilíbrio do corpo humano. Ele é formado a partir de um processo conhecido como ossificação, esta pode ser intramembranosa (dentro das membranas do tecido conjuntivo) ou endocondral (formação sobre

um molde de cartilagem). Contudo, ambas as formas seguem os mesmos princípios: o osso é formado a partir de membrana de tecido conjuntivo (periósteo).

Um outro dado importante, a saber, a respeito dos ossos, é que o cálcio, sob a forma de carbonato ou fosfato, é o principal material inorgânico que forma o osso, sendo responsável por 2/3 de seu peso. Cerca de 97 a 99% do cálcio do corpo encontra-se nos ossos.

Da mesma forma, cerca de 70 a 85% do fósforo é encontrado no osso. A matriz orgânica do osso consiste em osteóides, sendo o colágeno seu principal componente. Os cristais de fosfato de cálcio, principalmente sob a forma de hidroxiapatita, são depositados no osteóide, transformando-o em matriz óssea dura^[36].

O esqueleto humano tem a capacidade de crescer e se renovar. Os ossos crescem rapidamente em tamanho e densidade na infância e adolescência. Na fase adulta o crescimento torna-se mais lento, mas há uma constante renovação, com aumento de densidade e massa, por vários anos.

Como resultante da grande deposição de massa óssea, conseqüente de ação dos hormônios pubertários, temos ao redor dos 20 a 30 anos o pico de massa óssea. Este pico ser elevado é fundamental para que, mesmo havendo perdas de massa em idades mais avançadas, principalmente na pós-menopausa, o indivíduo mantenha uma densidade mineral óssea suficiente para evitar fraturas osteoporóticas.

O cálcio participa de uma série de funções vitais e precisa ter uma concentração no sangue constante, mesmo a custa de massa óssea. Há vários fatores que modulam a remodelação óssea e a relação cálcio e fósforo, entre eles temos a ação das citocinas, interleucina 6, fatores de crescimento esquelético, vitamina D, vários hormônios como o hormônio paratireoidiano, tireoidiano, corticosteróides, calcitonina, hormônios gonadais (particularmente estrógeno e progesterona) e atividade física.

Quando os ossos sofrem algum tipo de fratura, eles se reconstituem graças às células osteoprogenitoras do periósteo e do endósteo.

A osteoporose é a mais comum das doenças ósseas e é resultante do processo de remodelação óssea em adultos, uma condição de menor densidade óssea, com menor conteúdo mineral e aumentado risco de fraturas^[37,38].

O osso é uma forma especializada de tecido conjuntivo que, como outros tecidos conjuntivos, é constituído por células e matriz extracelular; a característica que o distingue é a mineralização da matriz.

A matriz óssea é constituída por uma parte inorgânica, que representa 50% do seu peso e por uma parte orgânica, que é formada por fibras colágenas, sendo que 95% dessas fibras são constituídas de colágeno do tipo I e os restantes 5% de células proteoglicanas e glicoproteínas^[39].

As células que compõem a matriz óssea são ^[39]:

- ✓ Osteócitos, que se situam em cavidades ou lacunas no interior da matriz e são essenciais para a manutenção da matriz óssea;
- ✓ Osteoblastos, que produzem a parte orgânica da matriz;
- ✓ Osteoclastos, que são células gigantes, móveis e multinucleadas, que reabsorvem o tecido ósseo, participando dos processos de remodelação dos ossos;
- ✓ Osteogênicas, que são células formadoras dos ossos que se localizam no perióstio e no endóstio.

Mas os dois tipos principais de células no osso são os osteoclastos, que destroem o osso, e os osteoblastos, que produzem osso novo. Ambos têm origem na medula óssea. Quando envelhecemos, os osteoclastos ficam mais ativos e os osteoblastos, menos, assim, uma quantidade maior de ossos é removida e uma quantidade menor é formada havendo uma perda geral de massa óssea^[39,40].

Na osteoporose, a quantidade de osso, tanto o compacto como o esponjoso, diminui. O adelgaçamento da camada externa do osso compacto reduz enormemente sua resistência, aumentando a possibilidade de fratura, figura 3.4. Quando a perda do osso ocorre no osso esponjoso, as placas espessas e trabéculas se adelgamam e a continuidade da estrutura se perde. Estas mudanças contribuem ainda mais para o enfraquecimento do osso, motivado pelo adelgaçamento da camada compacta que o circunda ^[40].

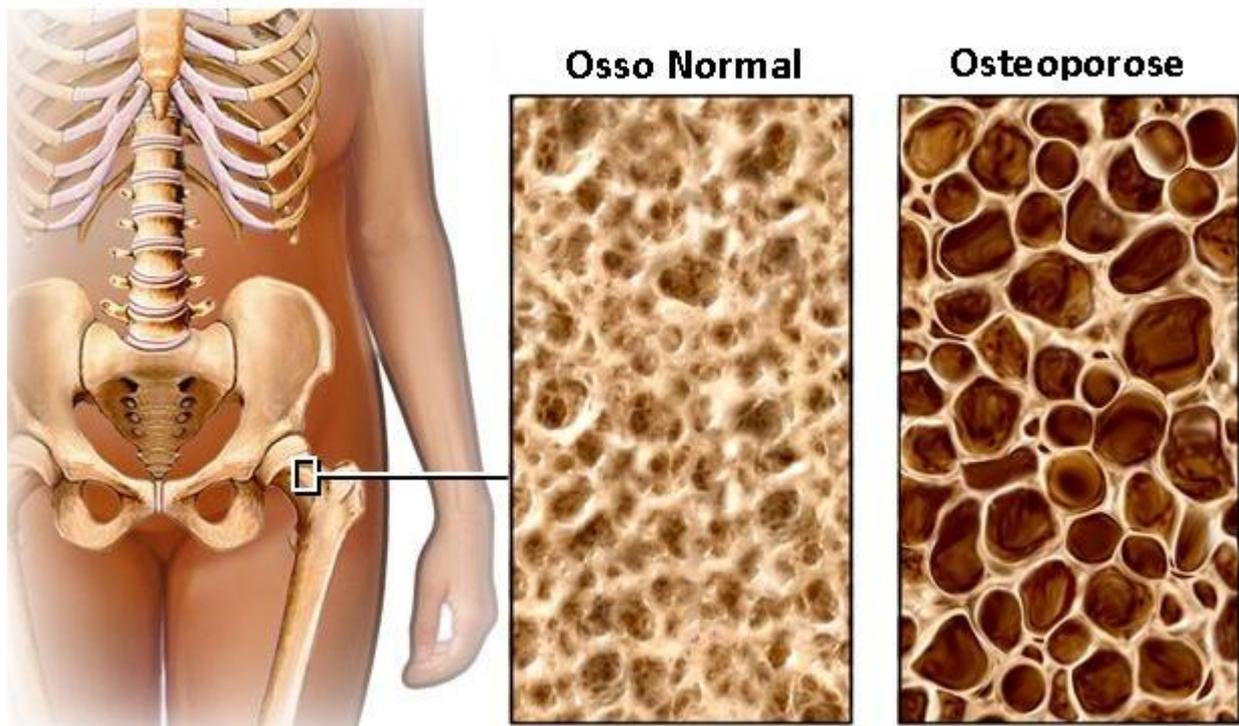


Figura 3.4 - Foto de osso normal e osso com osteoporose[40].

Sabe-se que a medicina tem investido em pesquisas de materiais que possam substituir de forma adequada os ossos danificados. Em casos de acidentes, doenças ou por desgaste, os ossos podem vir a perder sua funcionalidade e, neste caso, na busca pela melhoria da qualidade de vida, a ciência desenvolveu os biomateriais e dentre eles está a biocerâmica.

As cerâmicas empregadas no corpo humano podem ser divididas nas três classificações de biomateriais: inerte, biodegradável e bioativo. Os materiais inertes (mais estritamente quase inertes) causam resposta de tecidos mínima ou nula. Materiais ativos estimulam a ligação de tecido vizinho com, por exemplo, estímulo de novo crescimento ósseo. Materiais degradáveis, ou reabsorvíveis, são incorporados no tecido vizinho, ou podem até mesmo ser completamente dissolvidos após certo período de tempo^[41].

As biocerâmicas satisfazem necessidades tão diversas quanto: baixos coeficientes de atrito para a lubrificação de próteses de juntas, superfícies de válvulas de coração que evitam coagulação do sangue, materiais que estimulem o crescimento ósseo e aqueles que podem prender espécies radioativas para tratamentos terapêuticos^[41].

Materiais que podem ser classificados como biocerâmicas incluem alumina, zircônia, fosfatos de cálcio, vidros ou vidros cerâmicos a base de sílica, carbonos pirolíticos^[41,42].

A primeira cerâmica utilizada como substituto de parte do osso foi o gesso, em 1894. Como esse material apresenta muito baixa resistência mecânica e é completamente reabsorvido pelo organismo, resultando em fragmentação e degradação do implante, foi inviabilizada a sua utilização como biomaterial^[27].

Uma das primeiras cerâmicas utilizadas em próteses ortopédicas foi $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$, que apresenta boa biocompatibilidade e alta resistência mecânica^[27]. O primeiro reparo de defeito ósseo com fosfato de cálcio feito com sucesso foi noticiado em 1920, por Albee. Cinquenta anos depois, foi intensificado o desenvolvimento do possível uso de cerâmicas de apatitas em aplicações médicas e dentárias. Nessa mesma época, desenvolveu-se um método de preparação de uma cerâmica de fosfato de cálcio a partir do mineral fluorapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ^[27].

Azevedo et al.^[42] relata que ao contrário dos outros fosfatos de cálcio, a hidroxiapatita não quebra sob condições fisiológicas, é termodinamicamente estável em pH fisiológico e participa ativamente na ligação óssea, formando ligações químicas fortes com os ossos em volta. Esta propriedade tem sido explorada para recuperação óssea rápida após traumas mais complexos ou cirurgia.

As propriedades mecânicas da hidroxiapatita não a tornam apropriada para aplicações de resistência à carga, como em ortopedia. Porém, é utilizada como cobertura em materiais como titânio e ligas de titânio, onde suas propriedades bioativas contribuem efetivamente para que haja uma maior osseointegração entre o metal e osso. Neste caso, o componente metálico contribui com a resistência mecânica suportando o peso. Estas coberturas usando hidroxiapatita são aplicadas por pulverização de plasma^[42]. A Figura 3.5 ilustra a preparação de prótese com biocerâmica.



Figura 3.5 - Cobertura de prótese – CAM Implants, por pulverização com plasma. Substitutos de ossos e implantes reabsorvíveis podem ser produzidos quando a hidroxiapatita e outras variantes de fosfato de cálcio são utilizadas na fase cerâmica ^[42].

3.6 - Carbonato de Cálcio

O Carbonato de cálcio é um sólido branco, amorfo, inodoro, de peso molecular 100,09 g/mol, praticamente insolúvel em água ^[43].

Sabe-se que o Estrôncio e o Cálcio pertencem ao grupo dos Metais Alcalinos Terrosos, tem propriedades semelhantes, que são devidas às suas configurações eletrônicas similares. Cálcio, estrôncio e bário formam carbonatos insolúveis em solução alcalina ^[44].

Um adulto normal apresenta cerca de 1.000 a 1.500 mg de cálcio, sendo 99% deste em forma de hidroxiapatita no esqueleto e 1% no compartimento extracelular e tecidos moles.

O cálcio apresenta dois papéis fisiológicos importantes no organismo: nos ossos, confere integridade fisiológica e resistência ao esqueleto; já no compartimento extracelular, é responsável pela manutenção e pelo controle de vários processos bioquímicos ^[45].

O cálcio é um íon que predomina no compartimento extracelular e seus níveis séricos são mantidos por alguns hormônios reguladores, como o paratormônio (PTH), a vitamina D e a calcitonina. O objetivo destes hormônios reguladores é manter a calcemia dentro da normalidade (8,5 a 10,5 mg/dL) ^[45].

A ingestão diária de cálcio recomendada pelo grupo *National Institute of Health Consensus Development Conference Statement* ^[46] para homens e mulheres adultos é de 1000 mg/dia e, para mulheres em pós-menopausa e que não recebem reposição hormonal, é de 1500 mg/dia. Cerca de 30% deste cálcio são absorvidos pelo intestino. O cálcio é absorvido por mecanismo ativo, por meio de metabólitos da vitamina D, principalmente a 1,25 hidroxid3, e passivo, por mecanismo paracelular pela ATPase cálcio-dependente.

A hipocalcemia é definida por cálcio total menor que 8,5 mg/dL ou 2,2 mM, ou cálcio ionizado inferior aos limites da normalidade^[45,46].

Segundo médicos de Emergências Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP as principais causas em pronto-socorro de hipocalcemia são hipoparatiroidismo, deficiência ou metabolismo anormal da vitamina D, insuficiência renal e hipomagnesemia. As estatísticas também mostram que é muito comum hipocalcemia em pacientes com IRC. Nestes pacientes, os níveis de 25 hidroxivitamina D estão usualmente normais, mas a 1,25 hidroxivitamina D está diminuída.

O tratamento para pacientes com Ca^{+2} acima de 3,2 mg/dL ou Ca total entre 8-8,5mg/dL é a reposição de cálcio pela dieta ou por meio de ingestão de cálcio via oral.

A suplementação de cálcio pode ser feita com carbonato de cálcio ou citrato de cálcio, sendo preferível o carbonato, pois o último apresenta aumento da absorção intestinal de alumínio^[46].

Quando o cálcio ionizado é menor que 2,8 mg/dL ou o cálcio total é menor que 7 mg/dL o tratamento é emergencial com cálcio endovenoso repondo 100 a 200 mg de cálcio elementar (equivalente a 1 a 2 g de gluconato de cálcio)^[45,46].

Após a reposição inicial emergencial de cálcio, esta infusão será progressivamente diminuída com a normalização do cálcio, sendo instituída reposição de cálcio por via oral.

A dosagem oral de Cálcio é ministrada de acordo com o tipo e a gravidade da doença do paciente.

O principal objetivo do tratamento com cálcio nos pacientes de IRC é prevenir a doença óssea e não corrigir a hipocalcemia. Como a osteomalácia é causada pelo acúmulo de Sr no organismo, vê-se a necessidade de reduzir o teor deste íon no carbonato de cálcio ministrado aos pacientes de IRC. Esse trabalho visa à redução do Sr contido no carbonato de cálcio em solução tentando diminuir o possível surgimento da osteomalácia causada pelo estrôncio.

Um processo muito utilizado na indústria para a precipitação do carbonato de cálcio é o chamado de carbonatação. Neste processo o calcário é calcinado e se decompõe em óxido de cálcio e dióxido de carbono. O óxido de cálcio é hidratado e se transforma em hidróxido de

cálcio, que é reagido com dióxido de carbono e se transforma em carbonato de cálcio precipitado^[42,47].

Segundo Oliveira^[48], a precipitação do carbonato ocorre em meio básico, em uma atmosfera saturada de dióxido de carbono, CO₂. Já Bessler^[49] usou essas condições anteriormente descritas, precipitando o bicarbonato de cálcio, e após aquecimento, acima de 80°C, alcançou a precipitação do carbonato.

3.7 - Técnicas de caracterização

3.7.1 Difratomia e Fluorescência de Raios X

Como os raios X são ondas eletromagnéticas da mesma natureza que a luz, podem-se difratar de modo semelhante a ela. Esses, ao incidir sobre um material cristalino são espalhados pelos átomos do material. Neste processo de espalhamento as ondas sofrem interferências construtivas e destrutivas dependendo da posição espacial dos átomos espalhadores. A condição para que a intensidade do espalhamento seja máxima é dada pela lei de Bragg:

$$n\lambda = 2d \sin\theta \quad (3.1)$$

onde λ é o comprimento de onda, θ é o ângulo de Bragg, d é o espaçamento entre os planos cristalinos e n qualquer número inteiro.

O equipamento utilizado para caracterizar as HAS, HAN e o carbonato precipitado foi um difratômetro Shimadzu modelo XRD-6000 equipado com tubo de cobre, $\lambda = 1,5490$ angstroms, do Setor de Análises Químicas do CETEC. Um difratograma típico da HA é mostrado na figura 3.6. Neste trabalho a fluorescência de raios X foi empregada apenas inicialmente para determinar, qualitativamente, os elementos presentes nas amostras de hidroxiapatita, sendo útil também na confirmação do teor de impurezas presentes nas amostras. O espectrômetro empregado nas análises foi um Shimadzu EDX-800, com detector de Si e tubo de Ródio, do Setor de Análises Químicas do CETEC, e para isso as amostras foram prensadas na forma de pastilhas, e a análise foi realizada à vácuo.

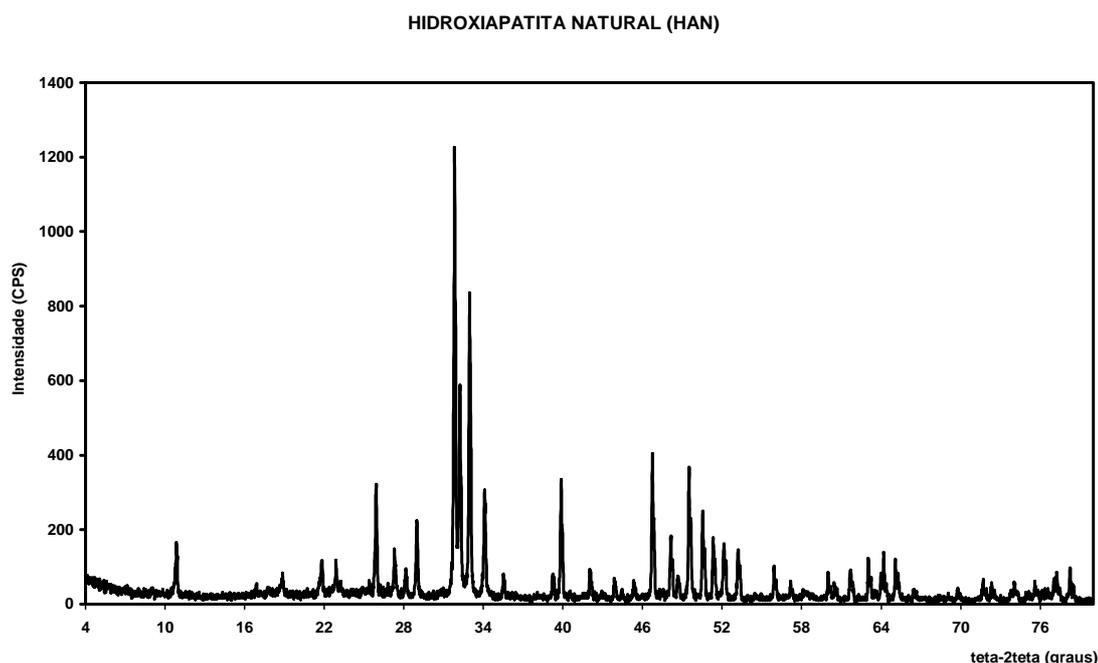


Figura 3.6. - Difratoograma típico de Hidroxiapatita sintética processadas no Laboratório de Materiais Ópticos e Eletrônicos da Fundação Centro Tecnológico de Minas Gerais.

3.7.2 Espectrometria de Emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES)

A Espectrometria de Emissão por Plasma ocupa um importante espaço no campo da análise química instrumental. Capaz de determinar quantitativamente cada um dos elementos que compõem uma amostra, desde os níveis de subtraços e traços até macroelementos, o uso desta técnica tem aumentado nas mais diversas áreas de aplicação face à simplicidade de operação associada ao seu potencial analítico.

O equipamento utilizado para caracterizar as amostras foi um Optima 3000 Perkin Elmer do Setor de Análises Químicas do CETEC. O fluxo do gás plasma foi 15L/minuto, o gás auxiliar 0,5L/minuto, o nebulizador 0,75L/minuto e a razão do fluxo de amostra 1,5L/minuto. A potência utilizada foi 1400W.

Capítulo 4 - Parte Experimental

4.1- Reagentes

Para este trabalho, utilizaram-se hidroxiapatitas sintética (HAS) e natural (HAN) como meio purificador. A HAS utilizada foi desenvolvida pelo SDO-CETEC que está em fase de pedido de patente, grau reagente. A HAN foi produzida no Setor de Materiais Ópticos e Eletrônicos/SDO da Fundação Centro Tecnológico de Minas Gerais – CETEC e obtida por uma rota alternativa a baixo custo, sob pedido de patente número PI 0800337-8. Para este trabalho a HAN foi calcinada a 1100°C por 3 horas. As HA's foram caracterizadas por difração de raios X.

O carbonato de cálcio utilizado para o estudo de redução do Sr, foi o da marca Merck, grau reagente, teor máximo de Sr 0,1%, segundo o fabricante. O ácido clorídrico 37% puríssimo utilizado foi da marca Merck, foi utilizado dióxido de carbono com grau de pureza > 99,998% e o hidróxido de sódio utilizado foi em grânulos de pureza 98% também da marca Merck. Utilizou-se água destilada e deionizada em todos os procedimentos.

4.2-Preparo da solução de eluição

Mavropoulos^[4] fez um estudo e constatou que a solubilidade da HA aumenta com o decréscimo de pH, segundo a equação 4.1:



Foi feito um estudo sobre a condição de dissolução dos materiais de partida em meio ácido. Verificou-se que as HA(s) utilizadas são pouco solúveis em HCl 10% v/v.

As soluções de eluição foram preparadas dissolvendo-se aproximadamente 7g de CaCO₃ em HCl 10% v/v, avolumando com água deionizada em balão de 100 mL.

4.3-Preparação das colunas

As colunas de vidro foram recheadas com HAS e HAN e, depois compactadas a vácuo e condicionadas com 10,0 mL de HCl 10%v/v.

A figura 4.1 abaixo ilustra a montagem da coluna, conectada à bomba de vácuo e a um erlenmeyer no qual a solução eluída foi recolhida.

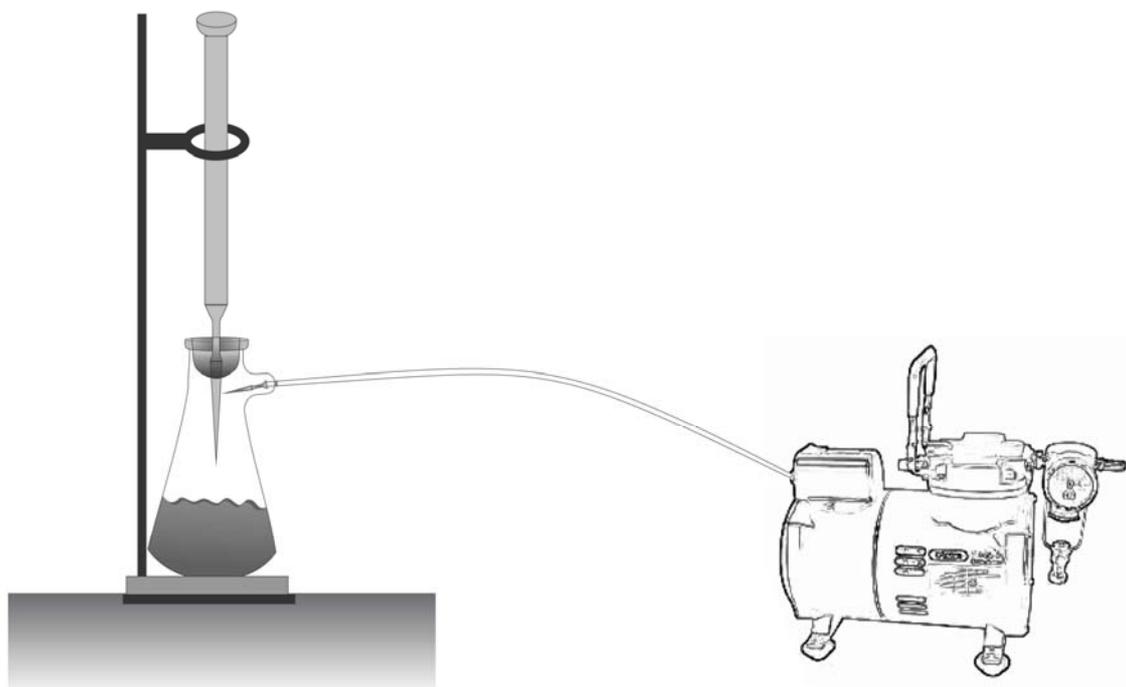


Figura 4.1 - Coluna de vidro conectada à bomba de vácuo e ao balão de vidro.

Para testar a eficiência da hidroxiapatita como trocadora de íons Sr^{2+} variou-se a HA do preenchimento das colunas. Usou-se HAN sintetizada a partir de osso bovino pelo processo hidrotérmico [27], calcinada a 1100°C , por 3 h. A HAS foi calcinada a 800°C por 5 h. Testes foram realizados em colunas recheadas com massas de 5,00, 10,00, 15,00 e 20,00 gramas de HAN e HAS para verificar a melhor condição de eluição para a retirada do Sr. O procedimento foi o mesmo já descrito acima e concluiu-se que a melhor massa foi de 5,00 gramas.

4.4- Redução do teor de estrôncio

Nesta primeira etapa do trabalho foi estudada a eficiência da redução do teor de estrôncio na solução de carbonato de cálcio, P.A.. Para isso pesou-se aproximadamente 5,00 g de HAN e de HAS utilizadas para recheio das colunas de vidro. Estas foram compactadas, a seco, manualmente e sob vácuo, sendo executados 21 experimentos utilizando-se como preenchimento das colunas HAS e 19 experimentos com preenchimento de HAN.

A compactação das colunas foi realizada eluindo-se, em sequência, 10,0mL de água e 10,0mL HCl 10% v/v.

Após a preparação da coluna, foram percolados 20,0 mL da solução de eluição, descrita no item 4.2 (Preparo da solução de eluição), à vácuo, nas colunas recheadas com HAN e HAS.

A eficiência da coluna foi testada, fazendo-se 2 eluições na mesma coluna, sendo estas denominadas de 1^a, e 2^a eluição.

A eficiência da remoção do Sr foi verificada através das soluções eluídas. Todas as soluções foram analisadas quanto ao teor de Sr por Espectrometria de Emissão Atômica por Plasma.

As HA(s) foram caracterizadas por difração de raios X para verificação do padrão cristalográfico.

4.5- Precipitação do Carbonato de cálcio

A segunda etapa foi a precipitação do CaCO_3 , com baixo teor de Sr, contido na solução eluída nas colunas de hidroxiapatitas..

Para se garantir que todo o cálcio da solução eluída fosse precipitado como hidróxido de cálcio e posteriormente a carbonato de cálcio, mantendo um fluxo contínuo de CO_2 , durante 15 minutos, foram realizadas diversos experimentos nos quais variava-se a massa de NaOH P.A. adicionada a 40,0 mL da solução eluída, de acordo com a tabela IV.1 abaixo:

Tabela IV.1 - Massas de hidróxido de sódio, em gramas, testadas na precipitação do carbonato de cálcio.

Amostra	Massa NaOH (g)
1	2,30
2	2,55
3	2,70
4	2,80
5	2,90
6	3,10
7	3,60
8	3,70
9	4,00
10	5,00
11	7,10

Com o objetivo de se encontrar as condições para a precipitação do carbonato, testes foram realizados inicialmente com o pH neutro a básico, passando-se um fluxo de CO₂ nesta solução, de modo que precipitasse o cálcio na forma de carbonato. O fluxo de passagem de CO₂ estabelecido foi de 160NL/hora.

A figura 4.2 abaixo é um esquema da montagem feita para a precipitação do carbonato.

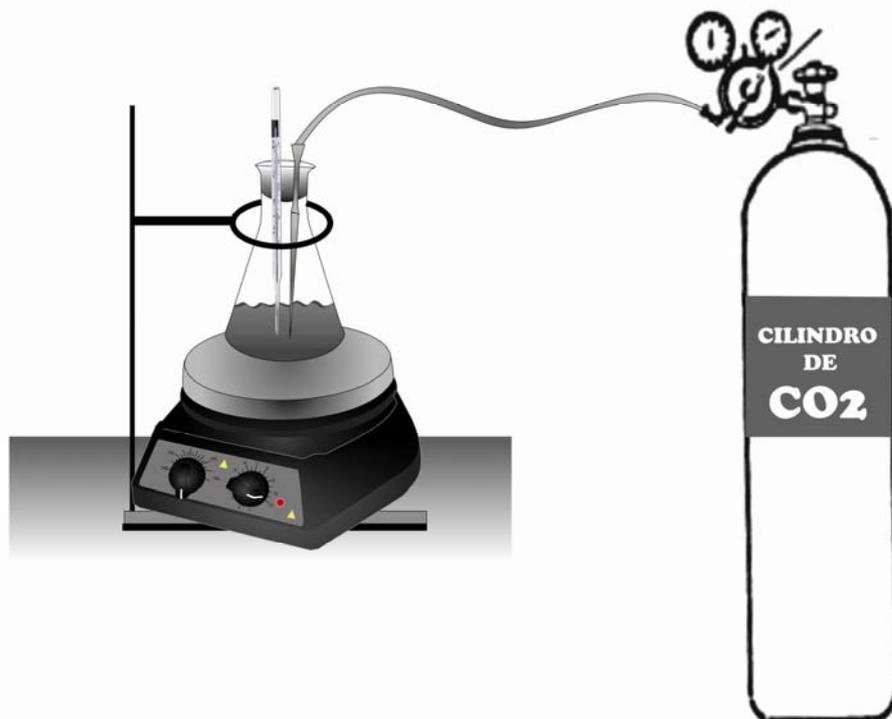


Figura 4.2 - Esquema ilustrando a montagem para a precipitação do carbonato de cálcio.

Após estes testes, ficou estabelecido que o procedimento adequado seria a precipitação de todo o cálcio na forma de hidróxido e passagem do fluxo de CO_2 até que a solução voltasse a neutralidade.

Para se determinar o tempo de reação de precipitação acompanhou-se a variação do pH com a passagem o fluxo de CO_2 . O pH inicial foi de 14 até estabilizar em 7. Inicialmente as medidas foram feitas de minuto em minuto e depois de 2 em 2 minutos após a estabilização do pH. O fluxo mantido por mais 15 minutos para acompanhar o comportamento do pH. Os resultados estão registrados na tabela 4.2 abaixo.

Tabela IV.2 - Tabela de registro da variação do pH em função do tempo de passagem de CO₂ na solução de saída.

Tempo de passagem de CO₂(minutos)	pH
0	14
1	14
2	14
3	14
4	14
5	14
6	14
7	9
8	8
9	8
10	7
12	7
15	7
20	7
25	7

Todas as amostras foram secas em estufa à temperatura aproximada de 60°C, filtradas em cadinho de vidro borossilicato, à vácuo, aferidas para um volume de 100,0mL e analisadas pela Difração de Raios X e Espectrômetro de Emissão Atômica por Plasma.

Capítulo 5 - Resultados e discussão

A técnica de raios-X permite a identificação das fases cristalógraficas presentes no material sintetizado. A análise dos difratogramas de raios-X das HAN (figura 5.1) e HAS (figura 5.2) utilizadas revelou que não há nenhuma diferença significativa entre as fases cristalinas e que essas hidroxiapatitas se equivalem estruturalmente.

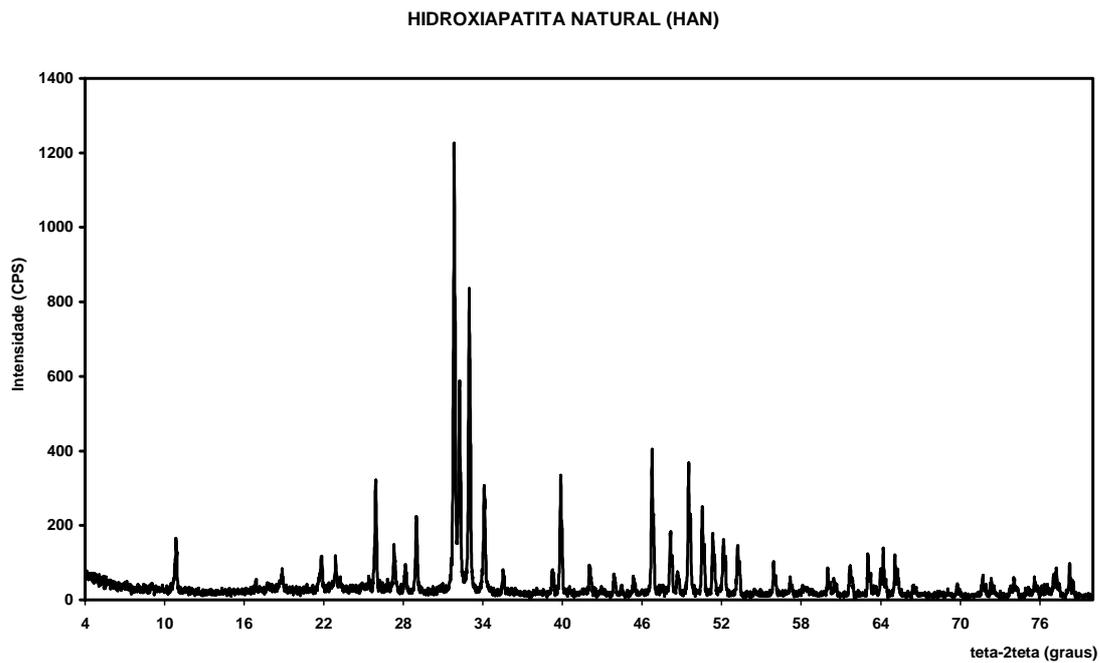


Figura 5.1 – Difratograma de raios-X da hidroxiapatita natural (HAN).

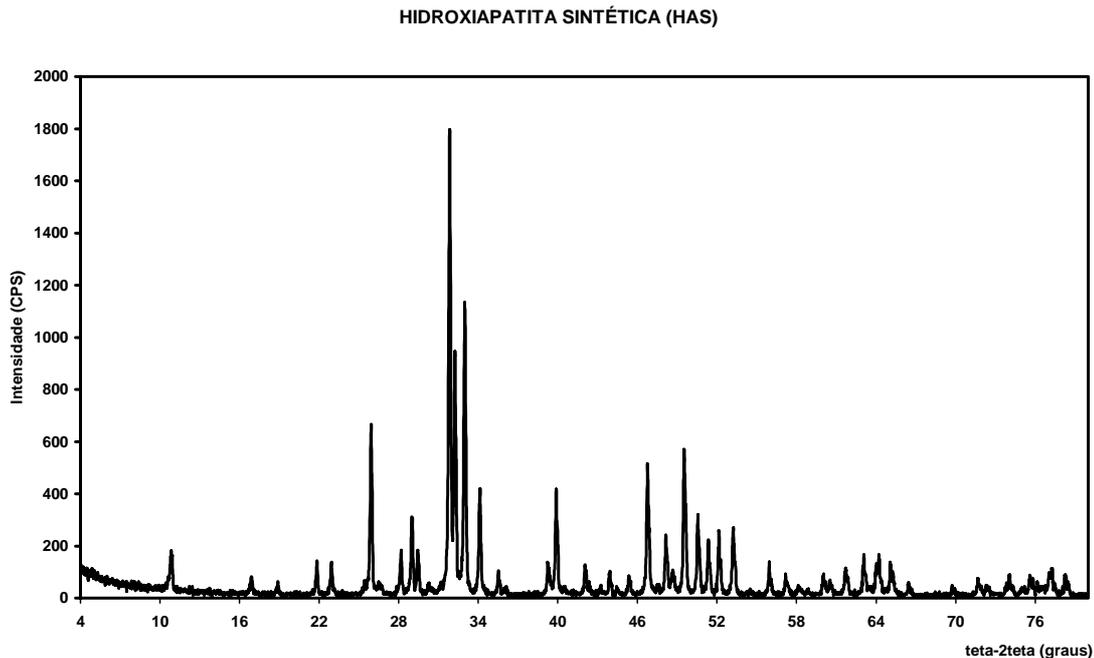


Figura 5.2 - Difratoograma de raios-X da hidroxiapatita sintética (HAS).

Para verificar qual a melhor condição de purificação realizaram-se estudos com colunas de 5,00, 10,00, 15,00 e 20,00 gramas de HA. As colunas com massas de 10,00 a 20,00 g apresentaram maior dificuldade na compactação, maior volume morto e menor velocidade de eluição.

A eluição na coluna preenchida com 5,00 gramas mostrou-se mais eficiente para os testes já que é mais rápida e gera um volume morto menor, portanto, utilizou-se esta massa para desenvolvimento do trabalho.

5.1- Redução do teor de estrôncio

As soluções recolhidas das colunas foram analisadas por ICP-AES e mostraram que o teor de Sr nestas soluções diminuiu em relação ao teor das soluções iniciais, conforme a tabela V.1.

De acordo com o resultado das análises das soluções de entrada e eluída dos experimentos realizados (demonstrado na tabela V.1) foi calculada a eficiência na remoção do estrôncio tanto na HAS quanto na HAN. Estes valores representam valores médios dos experimentos realizados.

Tabela V.I: Tabela com valores de estrôncio inicial e adsorvido pelas colunas de HAS e HAN e a eficiência em porcentagem das mesmas colunas com 5g.

Experimentos	HAS		Eficiência	HAN		Eficiência
	Sr inicial ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Sr final ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	%	Sr inicial ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Sr final ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	%
1	70,47	4,76	93	70,12	8,83	87
2	70,47	5,13	93	70,12	9,19	87
3	70,47	4,92	93	58,9	8,97	85
4	70,12	6,84	90	56,1	9,11	84
5	70,12	6,89	90	70,12	7,56	86
6	70,12	7,18	90	70,12	8,48	85
7	70,62	7,25	91	70,53	6,05	91
8	70,62	4,18	94	70,53	5,95	92
9	70,62	6,31	91	70,53	4,89	93
10	70,62	6,89	90	70,53	5,13	93
11	70,62	4,48	94	70,53	5,11	93

A hidroxiapatita sintética apresentou uma eficiência média de 92% e a natural apresentou eficiência média aproximada de 89% na purificação quanto ao teor de Sr. As variações no preenchimento das colunas não apresentaram modificações consideráveis quanto à eficiência na retirada do íon Sr^{2+} .

As colunas inicialmente, do 1º ao 6º experimento, foram compactadas a seco e sob vácuo e condicionadas com $\text{HCl}_{(\text{aq})} 10\% \text{ v/v}$, também sob vácuo. Foi observada na coluna de HAN uma “cimentação” da hidroxiapatita requerendo um tempo de condicionamento e eluição das soluções na coluna superior a 24 horas. Esta “cimentação” pode ser devida a distribuição granulométrica das partículas da HAN, que é irregular, e possivelmente formaram poros na coluna nos quais possuíam uma superfície de contato maior com o ácido clorídrico levando a dissolução da HA. Esta talvez seja uma possível causa da menor eficiência da HAN.

Verificou-se também que quando a HAN ficou mais tempo em contato com a solução ácida, ocorreu uma pequena dissolução da coluna – observou-se na solução eluída partículas de HA. Por isso, a partir do 7º experimento a compactação foi feita a seco, sob vácuo e o condicionamento com HCl_(aq)10% v/v sob pressão ambiente. As soluções dos experimentos de número 7 ao 11 continuaram sendo eluídas sob vácuo. Isso resultou num tempo de eluição de 08 a 14 horas e um aumento na eficiência da coluna (dados registrado na tabela V.1). Isso pode ser explicado visto que o tempo de contato do HCl 10% v/v com a hidroxiapatita diminuiu e com isso diminui a quantidade de dissolução da coluna, que carregava junto o íon Sr nela adsorvido.

Para verificar a saturação das colunas usadas (5,00g), uma segunda eluição foi realizada nas mesmas colunas. Em ambas, HAS e HAN, houve uma redução do estrôncio nesta segunda eluição. Os resultados estão apresentados na tabela V.2, que mostra os valores de estrôncio na solução inicial e do estrôncio adsorvido pela HAS e HAN.

Tabela V.2 - Resultados dos valores de estrôncio na solução inicial e do estrôncio adsorvido pela HAS e HAN, em micrograma por mL, primeira e segunda eluição.

Preenchimento da Coluna	1a eluição		2a eluição	
	Sr inicial (µg /mL)	Sr adsorvido (µg /mL)	Sr inicial (µg /mL)	Sr adsorvido (µg /mL)
HAS	70,47	65,71	70,12	63,28
	70,47	65,34	70,12	63,23
HAN	70,12	61,29	58,9	49,93
	70,12	60,93	56,1	46,99

A tabela V.3 mostra a eficiência de 2 eluições em 3 colunas contendo hidroxiapatita sintética.

Tabela V.3 - Resultados da eficiência de 2 eluições de 3 colunas contendo Hidroxiapatita sintética.

COLUNA	EFICIÊNCIA (%)	
	HAS 1a eluição	HAS 2a eluição
1	93	90
2	93	90
3	93	90

A tabela V.4 mostra a eficiência de 2 eluições em 2 colunas contendo hidroxiapatita natural.

Tabela V.4 - Resultados da eficiência de 2 eluições de 2 colunas contendo Hidroxiapatita natural.

COLUNA	EFICIÊNCIA (%)	
	HAN 1a eluição	HAN 2a eluição
4	87	85
5	87	84

5.2- Precipitação do carbonato de cálcio

Após a redução do nível de estrôncio na solução de CaCO_3 , seguiu-se a sua precipitação.

As referências sobre carbonato de cálcio e sua precipitação, relataram uso de uma matriz de leite de cal como matéria-prima^[43,47] e enfocaram comparações do carbonato de cálcio precipitado com o carbonato de cálcio natural. O modo de precipitação utilizado não se adequou diretamente ao trabalho e foi adaptado para a re-precipitação do carbonato de cálcio.

As referências relataram que o pH de precipitação deveria estar de neutro a básico, entre 7 e 8^[43,47,48,49].

Uma solução de NaOH 0,1 mol/L foi sendo gotejada na solução de 40mL de carbonato de cálcio enquanto havia a passagem de CO_2 . Após 30 minutos, verificou-se a formação do precipitado, mas este era dissolvido novamente. Aumentou-se então a concentração do NaOH gradativamente, até que se chegou em uma massa de 2,3g de NaOH/40mL (1,4 mol/L) de solução de carbonato, ocorrendo, então a estabilização do precipitado de CaCO_3 .

O sólido formado foi analisado pela difração de raios-X e a figura 5.3 confirma que este sólido era de carbonato de cálcio na forma de calcita (ficha cristalográfica 47-1743) e vaterita (ficha cristalográfica 33-0268). Quanto maior o pH verificava-se que havia a formação de mais calcita do que vaterita.

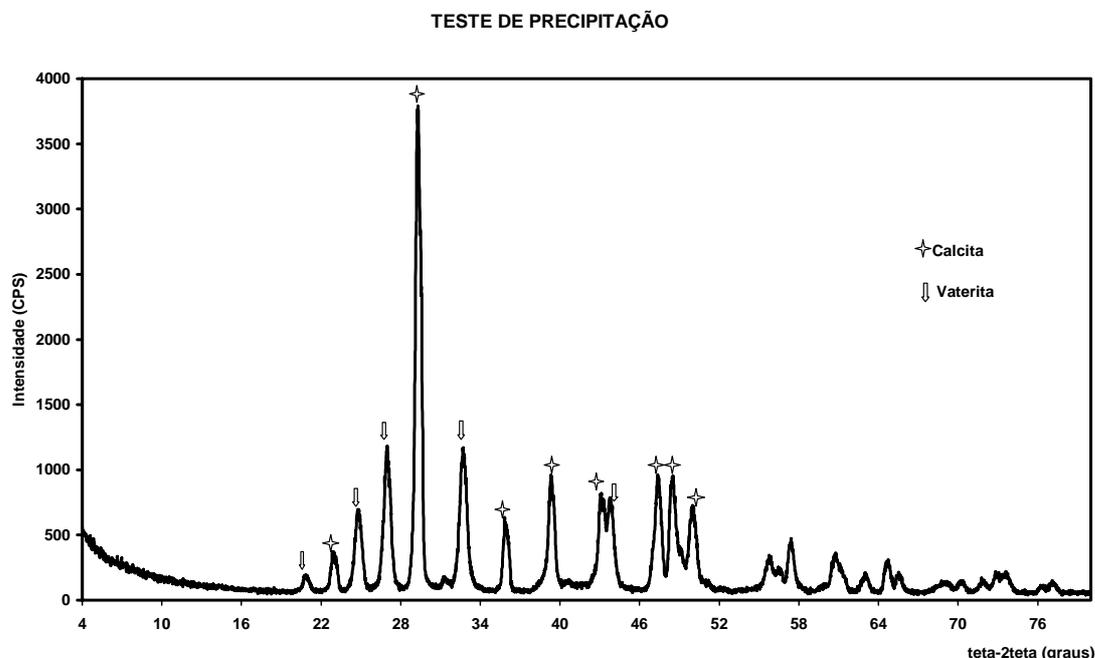


Figura 5.3 – Difratoograma de raios-X confirmando o teste de precipitação do CaCO_3 , identificando os picos de calcita e vaterita.

O tempo de passagem de CO_2 foi estabelecido analisando-se as soluções, de 5 em 5 minutos, com a passagem do gás simultânea. O difratograma 5.4 mostra que no início, série (1), o precipitado era de hidróxido de cálcio (ficha cristalográfica 84-1264). Após 5 minutos de passagem de CO_2 série (2), observa-se a diminuição dos picos indicativos de hidróxido de cálcio e identifica-se os picos de CaCO_3 , mas ainda restava um pouco de Ca(OH)_2 . Após 15 minutos de passagem de CO_2 série (3), constatou-se que todo hidróxido de cálcio foi convertido a CaCO_3 , mostrado na superposição, dos espectros das séries, na figura 5.4 abaixo:

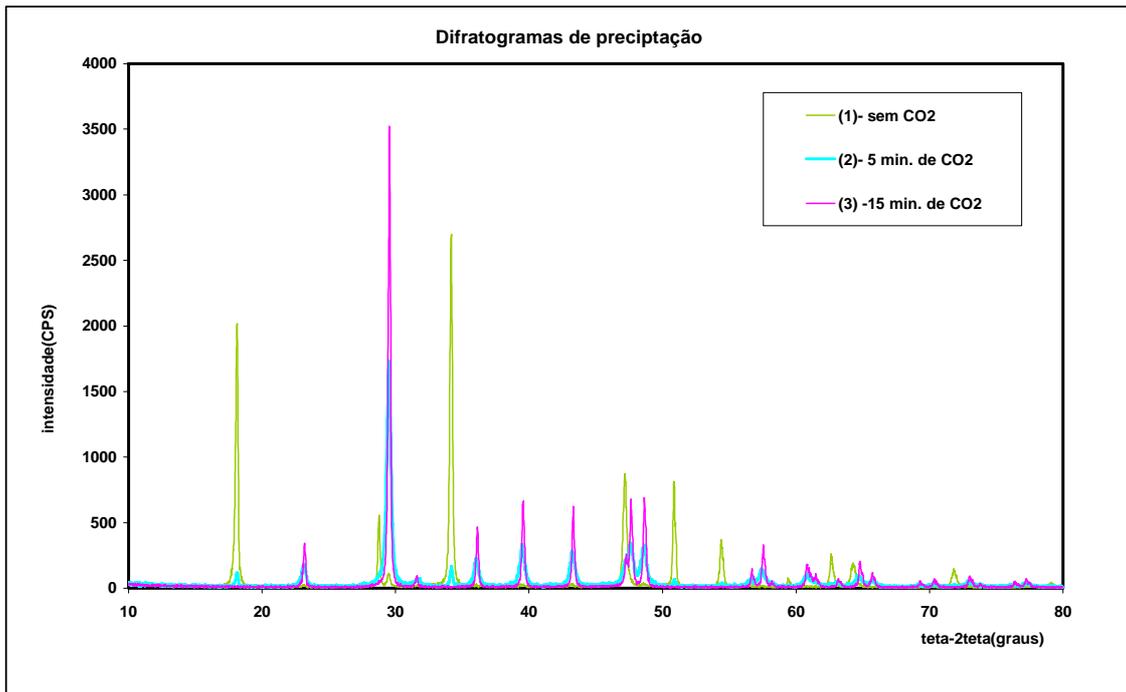


Figura 5.4 – Difratograma de raios-X do carbonato de cálcio precipitado sem passagem de CO₂ (série 1), com passagem de 5 minutos de CO₂ (série 2) e com passagem de 15 minutos de CO₂ (série 3).

Uma ampliação do difratograma da figura 5.4, na região do pico característico que identifica o hidróxido de cálcio, foi realizada e comprova-se que o mesmo não contaminou o precipitado de carbonato, conforme mostra a figura 5.5 abaixo.

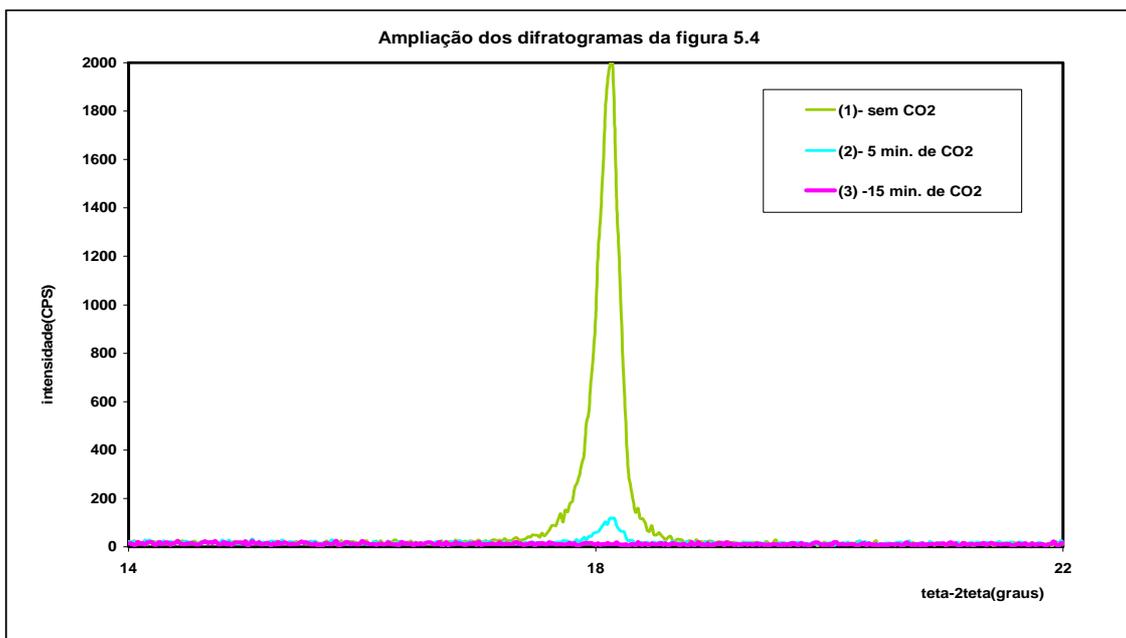
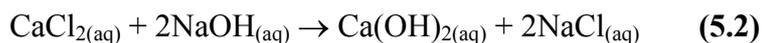


Figura 5.5 - Ampliação dos difratogramas na região do pico característico que identifica o hidróxido de cálcio (ficha cristalográfica 84-1264).

Após a precipitação do cálcio testes foram realizados com as soluções de carbonato de cálcio variando-se a massa de hidróxido, para verificar a eficiência do processo. De acordo com as equações abaixo (Equação 5.1, 5.2 e 5.3), calculou-se a massa mínima de NaOH para que o rendimento da reação fosse o mais eficiente possível.



Concluiu-se que era necessário uma massa mínima de aproximadamente 3,70g de NaOH para a quantidade de carbonato de cálcio (2,80g) usado nestes testes experimentais. Com uma massa menor, o processo não foi tão eficiente. Já em testes realizados com uma massa maior que 3,70g de NaOH, todos apresentaram rendimento satisfatório. Os resultados do rendimento da reação estão na tabela V.5 abaixo.

Tabela V.5 - Tabela com valores de massa de NaOH e rendimento da reação.

Amostra	Massa NaOH (g)	Rendimento %
1	2,30	75
2	2,55	86
3	2,70	96
4	2,80	76
5	2,90	75
6	3,10	81
7	3,60	96
8	3,70	101
9	4,00	101
10	5,00	105
11	7,10	104

Não foi detectado hidróxido de sódio contaminando o produto em nenhum dos carbonatos precipitados nestes testes, conforme se observou nos espectros da difração de raios X.

Neste trabalho verificou-se que o produto resultante de um tempo de injeção de CO₂ maior que 15 minutos apresentava visualmente um pó muito fino, e isso, conseqüentemente, aumentava muito o tempo de filtração.

A escolha do tempo de 15 minutos foi feita para garantir que o pH se manteria neutro (figura 5.6) e maior rapidez na filtração. Esta observação está de acordo com Souto^[42], que relatou que quando utiliza-se altos valores de concentração de CO₂ e Ca(OH)₂ na reação haverá uma indução da formação de cristais durante a fase de nucleação, o que fará com que essa seja predominante em relação a fase de crescimento, por isso as partículas formadas serão menores. As amostras de 8 a 11 apresentaram um rendimento acima de 100% que possivelmente pode ser explicado por uma pequena diluição da coluna de HA, pois as amostras estão em meio HCl 10% v/v.

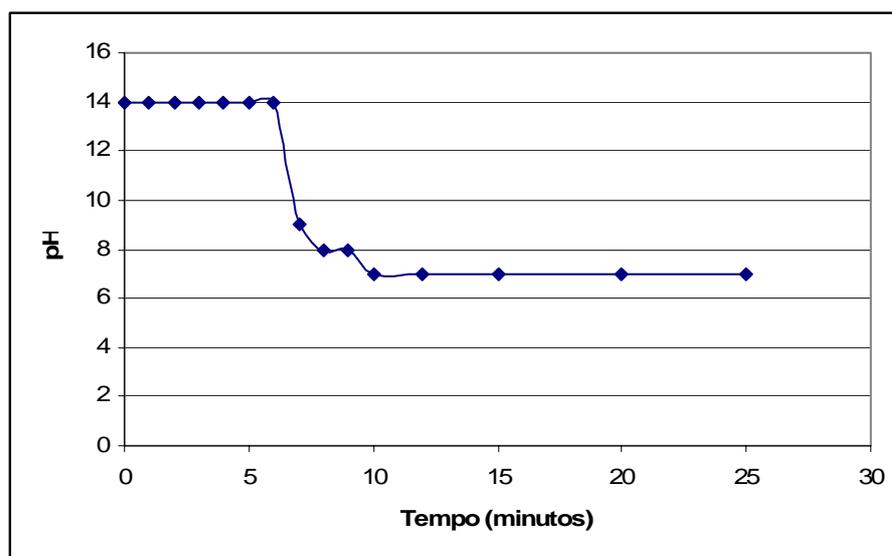


Figura 5.6 – Gráfico mostrando a variação de pH em função do tempo de fluxo de CO₂.

Capítulo 6 - Conclusões

Concluiu-se que a hidroxiapatita natural e sintética são grandes absorvedoras de estrôncio. O teor de estrôncio no carbonato de cálcio diminuiu cerca de 90% após a troca iônica nas colunas preenchidas com HA.

Este resultado é de grande relevância, pois, um carbonato com menor quantidade de estrôncio pode evitar o acúmulo desse íon no organismo de pacientes que sofrem diálise. Por exemplo, em um ano de tratamento, ao invés do paciente ingerir 1500mg de estrôncio (proveniente da ingestão de 4g de CaCO_3 /dia), ele estará ingerindo apenas cerca de 150mg deste íon, evitando assim o possível surgimento de osteomalácia ligada ao estrôncio.

O carbonato de cálcio com baixo teor de estrôncio que foi precipitado foi equivalente estruturalmente ao carbonato comercial de acordo com o difratograma de raios X.

Esta metodologia está em processo de pedido de patente, quer seja para retirada do estrôncio, quer seja para a re-precipitação do carbonato de sódio.

Capítulo 7 – Sugestões para trabalhos futuros

- 1- Testar o método de batelada para a redução do teor de estrôncio no carbonato de cálcio, visando à rapidez e simplicidade da metodologia.
- 2- Utilizar a hidroxiapatita sintética nesta metodologia variando-se a proporção cálcio/fósforo.
- 3- Testar um novo método de obtenção de vaterita.

Capítulo 8 - Referências Bibliográficas

- [1] Portaria nº 845 de 06 de novembro de 2002 – Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Hiperfosfatemia na insuficiência renal crônica/ carbonato de cálcio acetato de cálcio, hidróxido de alumínio, cloridrato de sevelamer;
- [2] SESSO, R.; FERRAZ, M.B. – Avaliação crítica do sevelamer no tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com insuficiência renal crônica. Rev. Assoc. Méd. Brás. 2003; 49(1): 103-8.
- [3] D’HAESE, P.C; SCHROOTEN. I; GOODMAN. W.G; CABRERA, W.E; LAMBERTS, L.V; ELSEVIER’S, M.M; et al. – Increased bone strontium levels in hemodialysis patients with osteomalacia. Kidney Int 2000; 57:1107-47.
- [4] MAVROPOULOS, Elena. A hidroxiapatita como absorvedor de metais.1999. Tese de Mestrado- Fundação Oswaldo Cruz-ENSP; 105 folhas, 1999.
- [5] CASTRO, M.C.M.–Atualização em diálise: Complicações agudas em hemodiálise. J. Brás. Nefrol. 2001; 23(2):108-13.
- [6] CRUZ, E.A.S.; LUGON, J.R. Revisão/Atualização em diálise: Prevenção e tratamento da osteodistrofia renal. J. Bras. Nefrol. 1996; 18(3):295-301.
- [7] Portaria nº 82/GM em 03 de janeiro de 2000 – Regulamento técnico para o funcionamento dos serviços de diálise;
- [8] SILVA, A.M.M.; MARTINS, C. T. B.; FERRABOLI, R.; JORGETTI, V.; ROMÃO Jr., J. E. Revisão/Atualização em diálise: Água para hemodiálise. J. Bras. Nefrol. 1996; 18(2):180-88.
- [9] VALENZUELA, R. G. V; GIFFONI, A. G; CUPPARI, L.; CANZIANI, M. E. F. Estado nutricional de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise no Amazonas. Revista da Associação Médica Brasileira. Vol.49 no.1 São Paulo Jan./Mar. 2003.
- [10] Manual merck para família, www.manualmerck.net/ – acesso em 13 de março de 2009.
- [11] PEGORARO, Leandro Andrade. Validação de metodologia analítica aplicada ao controle da qualidade de água para hemodiálise para fins de credenciamento junto ao Inmetro. Projeto Hemotec II. Curitiba: Tecpar; Finep, 2005.

- [12] COIMBRA, I.K.S; HIGASKINO, C.E; et al.. Qualidade da água de hemodiálise/Dossiê Técnico, TECPAR 2007;
- [13] Portaria nº 518 de 25 de março de 2004 - Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, e dá outras providências.
- [14] RESOLUÇÃO-RDC Nº 154, DE 15 DE JUNHO DE 2004. Estabelece o Regulamento Técnico para o funcionamento dos Serviços de Diálise.
- [15] JERONYMO, S.; BARROS, S.B.M.; SESSO, R. Aplicação da técnica de ICP/MS na determinação de elementos-traço em água, em líquido de diálise e em soro de pacientes renais crônicos submetidos a tratamento de hemodiálise. J. Brás. Nefrol. 2005; XXVII; 3:138-45.
- [16] D'HAESE, P.C; COUTTENYE, M.M; GOODMAN, W.G; LEMONIATOU; E.; DIGENIS, P.; SOTORNIK, I.; et al. – Use of the low-dose desferrioxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminum-related bone disease, increased risk for aluminium toxicity, or aluminum overload. Nephrol. Dial. Transplant 1995; 10:1874-84.
- [17] SCHROOTEN, I.; CABRERA, W; GOODMAN, W.G; DAUWE, S; LAMBERTS, L.V; MARYNISSEM, D.W; et al. – Strontium causes osteomalacia in chronic renal failure rats, Kidney Int ,1998;54, p.448-456.
- [18] CABRERA, W.E; SCHROOTEN, I.; DE BROE, M.E; D'HAESE, P.C. Strontium and bone. J. Bone Miner Res 1999; v.14, p. 661-8.
- [19] MAFRA, Denise. Revisão: Minerais e doença renal crônica. Jornal Brasileiro de Nefrologia. Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN) da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, v.1, p.17-24, 2003.
- [20] SANTOS, Priscila Ribeiro dos. A Razão Sr/Ca em Hidroxiapatita Produzida a Partir de Células Ósseas Humanas em Ambientes com Diferentes Concentrações de Estrôncio. 2008. 89 folhas. Tese (Mestrado em Física) IF/ USP, 2008.
- [21] KOVALSKI, V.; MADALOZZO, J.B.; VOLPATO, M.A. Fracionamento de Medicamentos para Pacientes que recebem acompanhamento Farmacêutico no NEFROMED-UEPG, 2003.
- [22] ROCHA, O.G.F., LIMA, E.M., OLIVEIRA, A.S.; REIS, F.A.; LEITE, E.M.A. Teores de estrôncio sérico em pacientes portadores de insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico. J. Bras. Nefrol. 2005; V. XXVII;N.1, pag.15-21.

- [23] FREITAS, J.S.; SALOMÃO, G.C.; GOMES, M.F.T. Remoção de íons metálicos de soluções aquosas, por apatitas sintéticas, usando o método de troca iônica em coluna. *Eclética Química*, V.25, N 001, p.1-14, 2000.
- [24] <http://www.ct.ufrgs.br/ntcm/graduacao/ENG06631/TrocaIonica.pdf>, acessado dia 27 de agosto de 2011.
- [25] ELLIOT, J.C., HOLCOMB, D.W., YOUNG, R.A. *Calcif. Tissue Int.* **37**, p. 372-75, 1985.
- [26] SCHROEDER, L. W, DICKENS, B, BROWN, W. E. J. *Solid. State Chem.*, V.22, p. 253- 262, 1977.
- [27] FILHO, Antônio Alves Mendes. Síntese e Caracterização de Hidroxiapatita e Compósitos a partir de Matéria-Prima Reciclada. 2006. 204 folhas. Tese (Doutorado em Engenharia de Materiais da REDEMAT) UFOP,2006.
- [28] NARAY-SZABO, S. – *Z. Kristallogr.* 75, p. 387-398, 1930.
- [29] BEEVERS, C. A., MCINTYRE, D. B. – *Miner. Mag.* 27, 254-259, 1956.
- [30] KAY, M. I., YOUNG, R. A., POSNER, A. S. – *Nature*, 204, 1050-53, 1964.
- [31] YOUNG, R. A., ELLIOTT, J. C. – *Archs Oral Biol.* 11, 699-707, 1966.
- [32] SILVA, V.V., LAMEIRAS, F.S., DOMINGUES, R.Z. *Composites Sci. and Technol.*, 61, 301-310, 2001.
- [33] G. Boivin et al., *J. Bone Miner. Res.*, 11, 1302-1311 (1996).
- [34] SUZUKI, T., HATSUSHIKA, T., E HAYAKAWA, Y., *Chem. Synthetic Hydroxyapatites Employed as Inorganic Cation-Exchangers.* 1981 *J. Chem. Soc. Faraday Trans.I*, vol 77, p. 1059-1062.
- [35] LEGEROS, R.Z. et al.. Formation and stability of apatite: Effects of some cationic substituents. In: *Proc. 2nd International Congress on Phosphorus Compounds.*, 1980, Boston,p. 89-103.
- [36] LEGEROS, R.Z. e LEGEROS, J.P. Phosphate Minerals in Human Tissues. In: *Phosphate Minerals*, (J.O Niagru and P.B. Moore.Eds.) 1984.p. 351-385.
- [37] INUZUKA, M., NAKAMURA, S. KISHI, S., YOSHIDA, K., HASHIMOTO, K., TODA, Y., YAMASHITA, K. – *Solid State Ionics*, 172, 509-13, 2004.
- [38] LANGER, A. L. Osteoporose. Conceito geral e importância nos quadros de miopatias. <http://www.distrofiamuscular.net/osteoporose.htm>, acessado em 12 de setembro de 2011.
- [39] DELMEZ J, Kay J: Doença óssea. In: Daugirdas J, Blake P, Ing T. *Manual de Diálise*, 3a. ed., Belo Horizonte, Medsi, 2003

- [40] JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J. – Histologia Básica, 8^o ed., Editora Guanabara Koogan, 1995.
- [41] VAZ, Gerson José de Oliveira. Propriedades de biocerâmicas porosas de fosfato de cálcio obtidas com matérias-primas de origem orgânica e sintética. 2007. 92 folhas. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais) REDEMAT/UFOP.2007
Biocerâmica. Universidade de São Paulo. Maio de 2003.
- [42] AZEVEDO ,V. V. C. ; CHAVES, S. A.; BEZERRA, D. C.; COSTA, A. C. F. M.. Materiais cerâmicos utilizados para implantes. Revista Eletrônica de Materiais e Processos, Universidade Federal de Campina v.2.3, 35-42, 2007.
- [43] SOUTO, E. C. S., Estudo de condições operacionais para obtenção de carbonato de cálcio precipitado.79 folhas. Dissertação em Engenharia Química da Universidade Federal de Uberlândia, 2008.
- [44]<http://www.ebah.com.br/analises-qualitativas-bario-estroncio-e-calcio-doc-a30014.html>, acessado em 15 de maio de 2011.
- [45]http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1639/disturbios_do_calcio.htm acessado em 14 de setembro de 2011.
- [46] NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL ON OPTIMAL CALCIUM INTAKE – Optimal calcium intake. JAMA, 272(24): 1942-1948, 1994
- [47]<http://www.patentesonline.com.br/processo-de-sintese-de-carbonato-de-calcio-produto-obtido-95315.html#resumo>, acessado em 10 de janeiro de 2011.
- [48] OLIVEIRA, F. V.,Martins, A. H., Precipitação de carbonato de cálcio para aplicação industrial. Revista Escola de Minas; V. 62, N 2, p. 175-183, 2009.
- [49] BESSLER, Karl E, RODRIGUES, Laécio C. OS POLIMORFOS DE CARBONATO DE CÁLCIO – UMA SÍNTESE FÁCIL DE ARAGONITA. *Quim. Nova*, Vol. 31, No. 1, 178-180, 2008.