



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
GRUPO DE PESQUISA EM QUÍMICA ANALÍTICA**

Cristiane Pereira Neves

**ESTRATÉGIAS ANALÍTICAS PARA A DETERMINAÇÃO DE CONSTITUINTES
INORGÂNICOS EM MEDICAMENTOS E SUPLEMENTOS MINERAIS À BASE DE
MAGNÉSIO POR ESPECTROMETRIA DE EMISSÃO ÓPTICA COM PLASMA
INDUTIVAMENTE ACOPLADO**

Salvador
2015

Cristiane Pereira Neves

**ESTRATÉGIAS ANALÍTICAS PARA A DETERMINAÇÃO DE CONSTITUINTES
INORGÂNICOS EM MEDICAMENTOS E SUPLEMENTOS MINERAIS À BASE DE
MAGNÉSIO POR ESPECTROMETRIA DE EMISSÃO ÓPTICA COM PLASMA
INDUTIVAMENTE ACOPLADO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Bahia como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Maria das Graças Andrade Korn

Co-orientador: Prof. Dr. Gabriel Luiz dos Santos

Salvador
2015

Sistema de Bibliotecas – IQ/UFBA

Neves, Cristiane Pereira

Estratégias analíticas para a determinação de constituintes inorgânicos em medicamentos e suplementos minerais à base de magnésio por espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado. / Cristiane Pereira Neves. – 2015.

92 f. il.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Maria das Graças Andrade Korn

Co-orientador: Prof. Dr. Gabriel Luiz dos Santos

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de Química, Salvador, 2015

1. Medicamentos. 2. Suplementos minerais. 3. Magnésio. 4. Compostos inorgânicos. 5. Espectroscopia de emissão. I. Korn, Maria das Graças Andrade. II. Santos, Gabriel Luiz dos. III. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Química. IV. Título.

CDD –615.105


CDU – 543.62:615.02

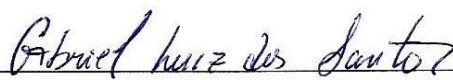
TERMO DE APROVAÇÃO

CRISTIANE PEREIRA NEVES

“Estratégias analíticas para a determinação de constituintes inorgânicos em medicamentos e suplementos minerais à base de magnésio por espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Profa. Dra. Maria das Graças Andrade Korn 
Doutorado em Química, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Gabriel Luiz dos Santos 
Doutorado em Química Analítica, Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Federal da Bahia

Prof.^a. Dr.^a. Lícia Passos dos Santos Cruz 
Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior 
Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade do Estado da Bahia

Salvador, 18 de junho de 2015.

Agradecimentos

A Deus por me permitir concluir essa etapa em minha vida e pela força que sempre tive Dele nos momentos em que mais precisei.

À minha família que é minha base e meu apoio, não me deixando cair principalmente em momentos de desânimo.

À Professora Dra. Maria das Graças Andrade Korn pela orientação no desenvolvimento do trabalho.

Aos membros da banca por aceitarem o convite para composição da banca deste trabalho.

A CAPES e ao programa de pós-graduação em Química da Universidade Federal da Bahia pela oportunidade de desenvolver o trabalho.

A todos os colegas do laboratório GPQA, especialmente à Larissa de São Bernardo de Carvalho pelas contribuições na execução do trabalho.

Reservo agradecimentos especiais à: Gabriel Luiz dos Santos pela co-orientação no desenvolvimento do trabalho e pela amizade. À Flávia dos Anjos Lomba pela amizade e apoio. Ambos foram fundamentais tornando essa fase mais leve e descontraída.

À B1 e B3 pela oportunidade de ser B2 com muito orgulho.

À GoT, TWD, PRS e FHS pelos momentos extremamente necessários de descontração principalmente ao longo do período de escrita.

Aos funcionários do IQ especialmente dona Margarida.

Aos colegas do GRPQQ e IDEIA.

Obrigada!!!

RESUMO

O presente trabalho propõe estratégias analíticas para determinação de constituintes inorgânicos em medicamentos e suplementos minerais à base de magnésio empregando espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES). Inicialmente foi avaliado o efeito de matriz causado pela alta concentração de Mg nos espectros dos elementos As, Ba, Cd, Co, Fe, K, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, V e Zn e nas curvas analíticas de calibração. As linhas selecionadas para cada elemento de acordo com o estudo dos espectros foram, em nm: As (I) 193,696, Ba (I) 455,403, Cd (II) 226,502, Co (II) 238,892, Fe (II) 238,204, K (I) 766,491, Mn (II) 257,610, Mo (I) 202,032, Na (II) 589,592, Ni (II) 216,55, P (I) 213,618, Pb (II) 220,353, Sb (I) 206,834, Se (II) 203,985, Sn (II) 189,927, Sr (II) 407,771, V (II) 311,837 e Zn (I) 213,857. Foram realizados estudos para correção dos efeitos de matriz empregando os seguintes padrões interno (PI): Y (II) 360,074, Sc (II) 361,383 e Be (II) 313,042. A utilização do Be (II) 313,042 como PI mostrou resultados satisfatórios para correção do efeito de matriz para Ba, Cd, Co, Mn, Ni e Pb. Dois métodos foram propostos empregando decomposição em bloco digestor e em forno de micro-ondas com cavidade cujas condições foram selecionadas com base no carbono residual e na acidez residual. A validação foi realizada avaliando-se os limites de detecção (LOD) e de quantificação (LOQ), análise do material certificado FO-01/2012 USP *Brachiaria Brizantha cv Marandu* enriquecido com Mg, ensaios de adição e recuperação de analitos e precisão. O procedimento empregando forno de micro-ondas com cavidade foi mais eficiente de acordo com os resultados da validação e dos teores de carbono residual quando comparado com a decomposição utilizando bloco digestor. O método proposto foi aplicado nas amostras de suplemento minerais à base de magnésio e leite de magnésia. As faixas de concentração para os elementos determinados em mg g⁻¹ foram: As (0,080-0,099), Ba (0,089-0,097), Ni (0,040-0,046), Pb (0,036-0,042), Cd (0,029-0,033) e Co (0,039-0,045), Sn (0,095-0,246), Se (0,093-0,107), Fe (0,111-4,52), Na (0,132-0,462), K (0,136-2,13), Mn (0,034-0,614), P (0,202-0,928) e Zn (0,092-0,194). Os teores bioacessíveis em % para esses elementos foram Na (79-92), Fe (48-53), K (32-48), P (48-51) e Zn (39-41). De acordo com os resultados encontrados Na foi o elemento que se mostrou mais bioacessível para essas matrizes. As amostras de suplemento minerais à base de magnésio apresentaram teores bioacessíveis para o Mg na faixa de 68-70%. A contribuição deste trabalho está relacionada às estratégias que viabilizaram a avaliação da composição em termos de constituintes inorgânicos em medicamento e suplementos com alto teor de magnésio.

Palavras Chaves: Medicamentos, suplementos minerais, magnésio, efeito de matriz,

ICP OES

ABSTRACT

This paper proposes analytical strategies for the determination of inorganic constituents in medicines and minerals magnesium supplements using optical emission spectrometry with inductively coupled plasma (ICP OES). Initially it evaluated the matrix effect caused by high concentration of Mg in the spectra of the elements As, Ba, Cd, Co, Fe, K, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, V and Zn and the analytical calibration curves. The lines selected for each element according to the study of the spectra were: As (I) 193.696, Ba (I) 455.403, Cd (II) 226.502, Co (II) 238.892, Fe (II) 238.204, K (I) 766.491, Mn (II) 257.610, Mo (I) 202.032, Na (II) 589.592, Ni (II) 216.55, P (I) 213.618, Pb (II) 220.353, Sb (I) 206.834, Se (II) 203.985, Sn (II) 189.927, Sr (II) 407.771, V (II) 311.837 e Zn (I) 213.857. Studies were performed to correct for matrix effects using the following internal standards (IS): Y (II) 360.074, Sc (II) 361.383 and Be (II) 313.042. The use of Be (II) 313.042 as IS showed satisfactory results for correction of matrix effect for Ba, Cd, Co, Mn, Ni and Pb. Two methods have been proposed employing decomposition block digester and microwave oven cavity whose conditions were selected based on the residual carbon and residual acidity. The validation was performed evaluating the limits of detection (LOD) and quantification (LOQ), analysis of certified material FO-01/2012 USP *Brachiaria Brizantha cv Marandu* enriched with Mg, addition and recovery test analytes and accuracy. The procedure employing microwave oven with cavity was more efficient in accordance with the results of the validation and the residual carbon content as compared with the decomposition using digester block. The proposed method was applied to mineral magnesium supplement samples and milk of magnesia. The concentration ranges for the elements determined in mg g⁻¹ were: As (0.080-0.099), Ba (0.089-0.097), Ni (0.040-0.046), Pb (0.036-0.042), Cd (0.029-0.033) e Co (0.039-0.045), Sn (0.095-0.246), Se (0.093-0.107), Fe (0.111-4.52), Na (0.132-0.462), K (0.136-2.13), Mn (0.034-0.614), P (0.202-0.928) and Zn (0.092-0.194). The bioaccessibility content in % for those elements were Na (79-92), Fe (48-53), K (32-48), P (48-51) e Zn (39-41). According to the results, the Na was the element that was more bioaccessible for these matrices. The mineral magnesium supplement samples were bioaccessibility for Mg levels in the range of 68-70%. The contribution of this work is related to the strategies that enabled the evaluation of the composition in terms of inorganic constituents in medicine and supplements with high magnesium content.

Keywords: Drugs, mineral supplements, magnesium, matrix effects, ICP OES.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição do Mg no organismo humano.....	15
Figura 2. Metabolismo do Mg em um indivíduo adulto	17
Figura 3. Suplementos minerais à base de magnésio encontrados facilmente no mercado.....	18
Figura 4. Formulas estruturais para a molécula quelada do zinco bisglicinato (duas moléculas de Glicina com o íon de Zn).....	20
Figura 5. Suplemento mineral de magnésio dispensado de registro na ANVISA.	22
Figura 6. Bloco digestor (esquerda) e forno de micro-ondas com cavidade (direita). ...	35
Figura 7. Incubadora refrigerada com agitação	35
Figura 8. Espectrômetro de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES).	36
Figura 9. Espectros para as linhas de emissão de As 193,696 nm, Ba 455,403 nm e Cd 226,502 nm sob influência de diferentes concentrações de Mg.	46
Figura 10. Espectros para as linhas de emissão de Co 238,892 nm, Fe 238,204 nm e K 766,491 nm sob influência de diferentes concentrações de Mg.	47
Figura 11. Espectros para as linhas de emissão de Mn 257,610 nm, Mo 202,032 nm e Na 589,592 nm sob influência de diferentes concentrações de Mg.....	48
Figura 12. Espectros para as linhas de emissão de Ni 216,555 nm, P 213,618 nm e Pb 220,353 nm sob influência de diferentes concentrações de Mg.	49
Figura 13. Espectros para as linhas de emissão de Sb 206,834 nm, Se 203,985 nm e Sr 407,771 nm sob influência de diferentes concentrações de Mg.	50
Figura 14. Espectros para as linhas de emissão de Sn 189,927 nm, V 311,837 nm e Zn 213,857 nm sob influência de diferentes concentrações de Mg.	51
Figura 15. Curvas analíticas de calibração para As 193,696 nm e Ba 455,403 nm com e sem adição de Mg.....	52
Figura 16. Curvas analíticas de calibração para Cd 226,502 nm, Co 238,892 nm, K 766,491 nm, Fe 238,204 nm, Mn 257,610 nm e Mo 202,032 nm, Na 589,592 nm e Ni 216,555 nm com e sem adição de Mg.....	53

Figura 17. Curvas analíticas de calibração para P 213,618 nm, Pb 220,353 nm, Sb 206,834 nm, Se 203,985 nm, Sn 189,927 nm, Sr 407,771 nm, V 311,837 nm e Zn 213,857 nm com e sem adição de Mg.....	54
Figura 18. Aspecto visual da decomposição de suplemento mineral de Mg (esquerda) e leite de magnésia (direita) em HNO ₃ 2,0 mol L ⁻¹ utilizando o bloco digestor.....	56
Figura 19. Resultados de acidez residual para os digeridos finais da decomposição das amostras de suplemento de magnésio nas concentrações ácidas de 2,0, 4,0 e 6,0 mol L ⁻¹	57
Figura 20. Curvas analíticas para Ba 455,403 nm, Cd 226,502 nm e Co 238,892 nm com e sem adição de Mg na presença e na ausência de Y (II) 360,074 como PI.	60
Figura 21. Curvas analíticas para Mn 257,610 nm, Ni 216,555 nm e Pb 220,353 nm com e sem adição de Mg na presença e na ausência de Y (II) 360,074 como PI.	61
Figura 22. Curvas analíticas para Ba 455,403 nm, Cd 226,502 nm e Co 238,892 nm com e sem adição de Mg na presença e na ausência de Sc (II) 361,383 como PI.	63
Figura 23. Curvas analíticas para Mn 257,610 nm, Ni 216,555 nm e Pb 220,353 nm com e sem adição de Mg na presença e na ausência de Sc (II) 361,383 como PI.	64
Figura 24. Curvas analíticas para Ba 455,403 nm, Cd 226,502 nm e Co 238,892 nm com e sem adição de Mg na presença e na ausência de Be (II) 313,042 como PI.....	66
Figura 25. Curvas analíticas para Mn 257,610 nm, Ni 216,555 nm e Pb 220,353 nm com e sem adição de Mg na presença e na ausência de Be (II) 313,042 como PI.....	67
Figura 26. Coeficiente de variação para os procedimentos usando bloco digestor e forno de micro-ondas com cavidade na matriz de suplemento de magnésio.....	76
Figura 27. Coeficiente de variação para os procedimentos usando bloco digestor e forno de micro-ondas com cavidade na matriz de leite de magnésia.	76
Figura 28. Concentração (mg g ⁻¹) ± desvio padrão (n=3) para os elementos quantificados para amostra de suplemento mineral à base de magnésio.	78
Figura 29. Concentração (mg g ⁻¹) ± desvio padrão (n=3) para os elementos quantificados para amostra de leite de magnésia.	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Ingestão diária recomendada (IDR) de Mg de acordo com faixa etária.	16
Tabela 2. Excipientes comumente usados na indústria farmacêutica.....	23
Tabela 3. Composição elementar média de um adulto normal de 70 kg.....	25
Tabela 4. Amostras analisada e suas respectivas composições informadas pelos fabricantes.....	34
Tabela 5. Parâmetros operacionais do ICP OES empregados neste trabalho.	36
Tabela 6. Rampa de aquecimento para digestão no forno de micro-ondas com cavidade.....	38
Tabela 7. Linhas de emissão investigadas para cada elemento por ICP OES.....	39
Tabela 8. Equação das curvas analíticas sem Mg e em 2000 mg L ⁻¹ de Mg sem adição de PI e razão entre coeficientes angulares das curvas.....	55
Tabela 9. Porcentagem de carbono residual para digestão no bloco digestor nas três concentrações de HNO ₃	56
Tabela 10. Carbono residual nas amostras digeridas usando bloco digestor e forno de micro-ondas com cavidade.....	57
Tabela 11. Linhas de emissão estudadas para serem utilizadas como padrão interno. 58	
Tabela 12. Equações das curvas analíticas sem Mg e com 2000 mg L ⁻¹ de Mg adicionando Y (II) 360,074 como PI e razões entres os coeficientes angulares das curvas.....	59
Tabela 13. Equações das curvas analíticas sem Mg e com 2000 mg L ⁻¹ de Mg adicionando Sc(II) 361,383 como PI e razões entres os coeficientes angulares das curvas.....	62
Tabela 14. Equações das curvas analíticas sem Mg e com 2000 mg L ⁻¹ de Mg adicionando Be (II) 313,042 como PI e razões entres os coeficientes angulares das curvas.....	65
Tabela 15. Resultados obtidos para Cd e Mn no material certificado FO-01/2012 com e sem adição de Be como PI no procedimento aplicando forno de micro-ondas com cavidade.....	68

Tabela 16. Comparações entre as concentrações dos elementos com e sem Be nas amostras MAGCH e CMPA digeridas em forno de micro-ondas com cavidade.....	68
Tabela 17. Valores obtidos para LOD e LOQ em mg g ⁻¹ por ICP OES	69
Tabela 18. Resultados dos testes de adição e recuperação no forno de micro-ondas com cavidade para a matriz suplemento mineral à base de magnésio.....	71
Tabela 19. Resultados dos testes de adição e recuperação no bloco digestor para a matriz suplemento mineral à base de magnésio.	72
Tabela 20. Resultados dos testes de adição e recuperação no forno de micro-ondas com cavidade para a matriz leite de magnésia	73
Tabela 21. Resultados dos testes de adição e recuperação no bloco digestor para a matriz leite de magnésia	74
Tabela 22. Resultados obtidos para o material certificado FO-01/2012 submetido aos procedimentos de digestão usando bloco digestor e forno de micro-ondas com cavidade.....	75
Tabela 23. Concentrações média (mg g ⁻¹) ± desvio padrão (n=3) dos analitos em amostras de suplemento minerais à base de magnésio digeridas em forno de micro-ondas com cavidade após medida por ICP OES.	79
Tabela 24. Concentrações média (mg g ⁻¹) ± desvio padrão (n=3) dos analitos em amostras de leite de magnésia digeridas em forno de micro-ondas com cavidade após medida por ICP OES.....	80
Tabela 25. Resultados do teor bioacessível de Fe, K, Na, P e Zn (mg g ⁻¹) (média ± desvio padrão, n=3) para as amostras de suplemento mineral à base de magnésio a partir do método <i>in vitro</i> SBET após determinação por ICP OES.	82
Tabela 26. Teor bioacessível de Fe, K, Na, P e Zn (mg g ⁻¹) (média ± desvio padrão, n=3) para as amostras de leite de magnésia a partir do método <i>in vitro</i> SBET após determinação por ICP OES.....	83
Tabela 27. Teor bioacessível para Mg (mg g ⁻¹) (média ± desvio padrão, n=3) para as amostras de suplementos de magnésio a partir do método <i>in vitro</i> SBET após determinação por ICP OES.....	83

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CV: Coeficiente de variação.

F AAS: Espectrometria de absorção atômica em chama (do inglês: *Flame atomic absorption spectrometry*).

GF AAS: Espectrometria de absorção atômica em forno de grafite (do inglês: *Graphite furnace atomic absorption spectrometry*).

ICP-MS: Espectrometria de massa com plasma acoplado indutivamente (do inglês: *Inductively coupled plasma mass spectrometry*).

ICP OES: Espectrometria de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente (do inglês: *Inductively coupled plasma optical emission spectrometry*).

IDR: Ingestão Diária Recomendada.

IMETRO: Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial.

LDL: Lipoproteínas de baixa densidade (do inglês: *Low Density Lipoprotein*).

LOD: Limite de detecção (do inglês: *Limit of detection*).

LOQ: Limite de quantificação (do inglês: *Limit of quantification*).

PBET: Teste de extração baseado na fisiologia (do inglês: *Physiologically Based Extraction Test*).

pH: Potencial Hidrogeniônico (do inglês: *Potential of hydrogen*).

PI: Padrão Interno.

SBET: Teste simples de bioacessibilidade por extração (do inglês: *Simple Bioaccessibility Extraction Test*).

SD: Desvio padrão (do inglês: *Standard deviation*).

USP: United States Pharmacopeia.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	13
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1	MAGNÉSIO	14
2.2	IMPORTÂNCIA DO MAGNÉSIO PARA O ORGANISMO HUMANO	14
2.2.1	Metabolismo do magnésio.....	16
2.3	USO DE SUPLEMENTOS MINERAIS À BASE DE MAGNÉSIO	17
2.3.1	Outras finalidades do magnésio	19
2.4	BIODISPONIBILIDADE E BIOACESSIBILIDADE.....	19
2.4.1	Quelação de minerais e biodisponibilidade	20
2.5	ANVISA E REGULAMENTAÇÃO PARA SUPLEMENTOS MINERAIS.....	21
2.6	FORMULAÇÃO DOS SUPLEMENTOS MINERAIS	22
2.7	CONTAMINAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	24
2.8	ELEMENTOS-TRAÇO E O ORGANISMO HUMANO.....	24
2.9	DETERMINAÇÃO DE ELEMENTOS-TRAÇO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	26
2.10	DECOMPOSIÇÃO DE AMOSTRAS.....	27
2.10.1	Carbono Residual.....	29
2.11	ESPECTROMETRIA DE EMISSÃO ÓPTICA COM PLASMA INDUTIVAMENTE ACOPLADO (ICP OES)	29
2.11.1	Uso de padrão interno (PI) para corrigir interferências da matriz	30
3.	OBJETIVO GERAL.....	32
3.1	Objetivos específicos.....	32
4.	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	33
4.1	REAGENTES E SOLUÇÕES	33
4.2	AMOSTRAS.....	33
4.3	INSTRUMENTAÇÃO.....	34
4.3.1	Decomposição das amostras.....	34
4.3.2	Bioacessibilidade	35
4.3.3	Determinação dos analitos.....	35
4.4	PROCEDIMENTOS PARA DIGESTÃO DAS AMOSTRAS.....	37
4.4.1	Decomposição utilizando o bloco digestor.....	37
4.4.2	Decomposição utilizando forno de micro-ondas com cavidade	37
4.4.3	Bioacessibilidade método <i>in vitro</i> SBET.....	38

4.4.4	Influência do magnésio nos espectros dos analitos por ICP OES.....	38
4.5	VALIDAÇÃO DO MÉTODO.....	40
4.5.1	Limites de detecção (LOD) e de quantificação (LOQ).....	40
4.5.2	Faixa Linear de trabalho.....	41
4.5.3	Exatidão.....	41
4.5.4	Precisão.....	42
5.	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	42
5.1	Seleção das linhas de emissão para os analitos de acordo com a influencia de diferentes concentrações de Mg.....	42
5.1.1	Avaliação do efeito de matriz nas curvas analíticas de calibração.....	52
5.2	OTIMIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE DECOMPOSIÇÃO DAS AMOSTRAS.....	55
5.2.1	Resultados para carbono residual nos procedimentos propostos.....	57
5.3	ESTUDO DO PADRÃO INTERNO.....	58
5.4	VALIDAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS PROPOSTOS NO BLOCO DIGESTOR E NO FORNO DE MICRO-ONDAS COM CAVIDADE.....	69
5.4.1	Limites de detecção (LOD) e quantificação (LOQ).....	69
5.4.2	Exatidão do método.....	70
5.4.2.1	Testes de adição e recuperação.....	70
5.4.2.2	Análise do material certificado.....	75
5.4.3	Precisão do método.....	76
5.5	APLICAÇÃO DO MÉTODO.....	77
5.6	BIOACESSIBILIDADE.....	81
5.6.1	Bioacessibilidade do Mg.....	83
6.	CONCLUSÕES.....	84
7.	REFERÊNCIAS.....	85

1. INTRODUÇÃO

Os suplementos são definidos como um produto usado para completar a dieta alimentar e seu consumo vem aumentando nos últimos anos. Estes compostos são considerados como alternativas de drogas por uma variedade de razões, como custo relativamente baixo, segurança e eficácia percebida. Os suplementos podem ser, entre outros, vitamínicos, minerais, com aminoácidos combinados na fórmula ou não (MARRERO *et al.* 2013).

Os suplementos podem ser considerados como uma fonte potencial de contaminação de elementos tóxicos ou potencialmente tóxicos constituindo um risco para os consumidores. Estes produtos são regulamentados como alimentos, e os fabricantes não são obrigados a registrar os produtos antes da venda. O grau de controle de qualidade depende do fabricante, do fornecedor, e outras etapas relacionadas ao processo de produção. Neste contexto, o desenvolvimento de métodos analíticos para avaliar a concentração elementar nestes produtos, é importante tanto para fins nutricionais quanto toxicológicos (KHAN *et al.* 2001; DOLAN *et al.* 2003).

A análise de suplementos é um desafio, pois muitos desses produtos possuem uma matriz complexa contendo vários elementos em diferentes concentrações. Para a determinação de metais em suplementos e produtos farmacêuticos, diversas técnicas espectrométricas vêm sendo empregadas no desenvolvimento de metodologias, como por exemplo, a espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES) devido à sua capacidade simultânea multielementar, com baixos limites de detecção, boa precisão e ampla faixa linear de trabalho. No entanto podem ser observadas interferências espectrais e não espectrais causadas principalmente por elementos facilmente ionizáveis tais como sódio, magnésio e potássio em que altas concentrações desses elementos podem promover reduções nos sinais de emissão das linhas dos analitos (BRENNER *et al.* 1998; TREVIZAN; NÓBREGA, 2007).

Para corrigir os efeitos de matriz podem ser aplicados diferentes métodos, entretanto o método da padronização interna é bastante vantajoso em comparação aos demais devido à sua simplicidade para correção de interferências em diferentes matrizes na análise de rotina (SCHEFFLER; POZEBON, 2013).

Dessa forma, o presente trabalho propõe um método para determinação de constituintes inorgânicos em medicamentos e suplementos minerais à base de magnésio empregando decomposição por via úmida em bloco digestor e em forno de micro-ondas com cavidade seguida de determinação por ICP OES.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 MAGNÉSIO

O Magnésio (Mg) é um dos elementos mais abundantes do grupo dos metais alcalinos terrosos na crosta terrestre e é considerado o oitavo elemento mais abundante no universo. O magnésio foi isolado e reconhecido como elemento pela primeira vez em 1808, pelo químico inglês Humphry Davy, por meio da eletrólise de uma mistura de óxido de magnésio (MgO) e óxido de mercúrio (HgO), e recebeu o nome de magnésio em homenagem à antiga região grega de Tessália, Melanésia, onde foi descoberto. É um elemento que possui densidade de 1,739 g/cm³ e massa atômica de 24,30 e seu ponto de fusão é de aproximadamente 650 °C. Seu número atômico é 12 posicionando-se no grupo dos metais alcalinos terrosos ou grupo IIA da tabela periódica (WITTE, 2010; KRAMER, 2001; LIEBERMAN, 1998).

O magnésio puro é um metal leve, com brilho prateado que ao queimar emite uma luz branca, intensa, e essa característica do magnésio o fazia ser utilizado antigamente em flash fotográfico e, ainda hoje, é usado em pirotecnia. A extração do magnésio ocorre a partir dos minerais que mais o contêm que são a dolomita (CaCO₃ · MgCO₃) e a carnalita (KCl · MgCl₂ · 6H₂O), porém é mais frequentemente obtido a partir da água do mar. Cada quilômetro cúbico de água do mar contém cerca de 1,3 bilhões de quilos de magnésio (KRAMER, 2001; LIEBERMAN, 1998).

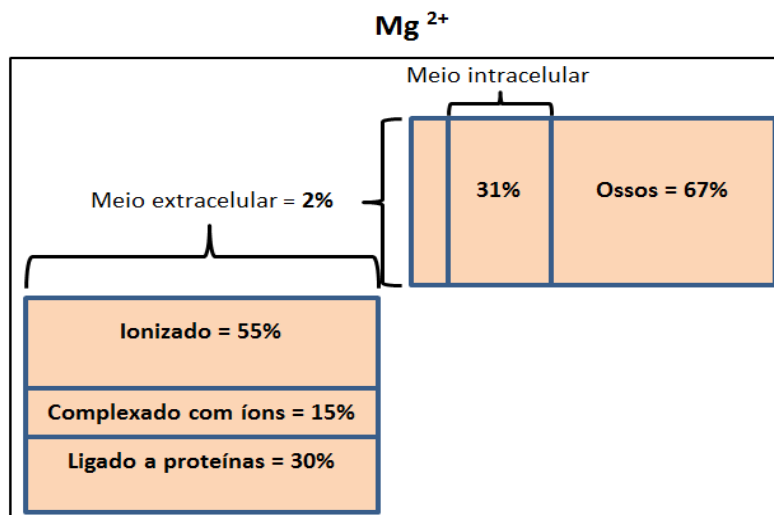
2.2 IMPORTÂNCIA DO MAGNÉSIO PARA O ORGANISMO HUMANO

O magnésio é um elemento essencial para o corpo humano e está presente em diversas reações enzimáticas na forma do cátion Mg⁺². Estima-se que a massa total de

magnésio presente em um indivíduo adulto seja de aproximadamente 25 g (ZORBAS *et al.* 2010; SETARO, 2009; AMARAL, 2012).

Segundo Seo e Park (2008) o magnésio se distribui no corpo de acordo com a Figura 1. Aproximadamente 67% do magnésio total se encontram na constituição óssea, enquanto o restante se distribui nos músculos, plasma e fluidos extracelulares (SEO; PARK 2008; ZORBAS *et al.* 2010; SETARO, 2009). O magnésio intracelular pode ser encontrado em todos os órgãos. De acordo com Amaral (2012) os órgãos e estruturas corpóreas que mais contém magnésio são o coração, rins, baço, cérebro e pulmões.

Figura 1. Distribuição do Mg no organismo humano. Adaptado de SEO e PARK 2008.



Para uma dieta rica em ingestão de magnésio é preciso incluir nas refeições sementes inteiras, grãos de cereais, vegetais de folhas verdes, leguminosas, nozes, entre outros alimentos. No entanto, quando os alimentos são processados na indústria parte do magnésio presente é perdido no processo (FIORINI, 2008).

Portanto, pessoas que adotam uma dieta com grande consumo de produtos pobres em Mg têm maior risco de deficiência do mesmo. Um indivíduo que apresenta deficiência nos níveis de magnésio deve ser suplementado, porém, a suplementação deve ser feita da forma adequada sendo muito importante para o equilíbrio das funções físicas, mentais e emocionais (CHACKO *et al.* 2011; SETARO, 2009; AMARAL, 2012; ZORBAS *et al.* 2010).

Segundo Castilho *et al.* (2008) a recomendação nutricional mais atual do órgão americano *Food And Nutrition Board* de 2002, para a quantidade de magnésio que deve ser ingerida diariamente é de 420 mg dia⁻¹ para adultos do sexo masculino e 320 mg dia⁻¹ para adultos do sexo feminino como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. Ingestão diária recomendada (IDR) de Mg de acordo com faixa etária. Adaptado de CASTILHO *et al.* 2008.

Faixa etária	Magnésio mg dia ⁻¹
0-6 meses	30
7-12 meses	75
1-3 anos	80
4-8 anos	130
9-13 anos	M: 240 F: 240
14-18 anos	M: 410 F: 360
19-30 anos	M: 400 F: 310
31-50 anos	M: 420 F: 320
51-70 anos	M: 420 F: 320
> 70 anos	M: 420 F: 320

M: Masculino

F: Feminino

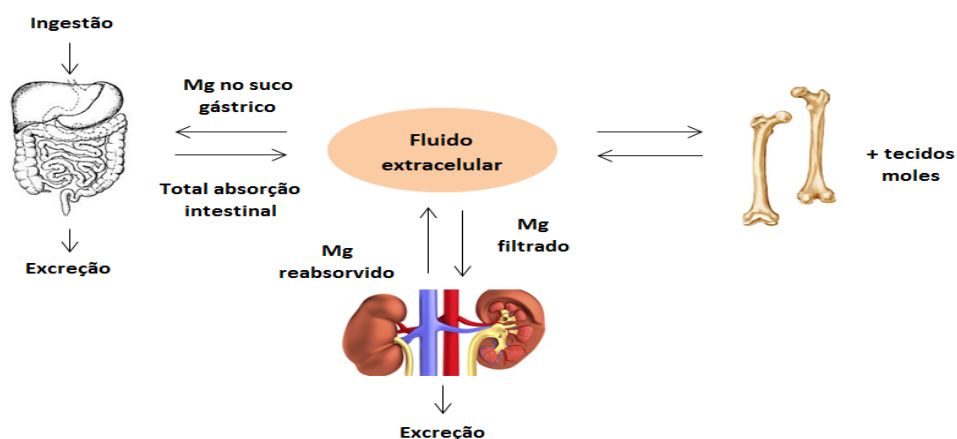
Não existem recomendações especiais para ingestão de magnésio em casos de doenças específicas. Porém em pacientes que apresentam uma ou mais condições em que ocorre aumento de perdas de magnésio, recomenda-se um acompanhamento sistemático dos níveis sanguíneos, suplementando sempre que necessário (ARÉVALO; ZAPATA, 2011; CASTILHO *et al.* 2008).

2.2.1 Metabolismo do magnésio

A principal forma de absorção do magnésio ocorre no intestino delgado onde aproximadamente de 30 a 40% do magnésio ingerido é absorvido de 2 a 8 horas após sua ingestão. Após sua absorção, o magnésio é armazenado nos ossos, músculos e em tecidos moles e líquidos corporais. Os rins são os órgãos que controlam o balanço dos níveis de magnésio no organismo, atuando no processo de filtração e reabsorção do mineral. Os rins conservam o magnésio de forma eficiente, em particular quando sua ingestão está baixa. Para um indivíduo com ingestão adequada, a excreção renal do

magnésio varia de 70 a 120 mg dia⁻¹. As demais formas de excreção são as fezes e o suor (SEO; PARK 2008; CASTILHO *et al.* 2008; SETARO, 2009; AMARAL, 2012). A Figura 2 representa o metabolismo do Mg em um indivíduo adulto.

Figura 2. Metabolismo do Mg em um indivíduo adulto. Adaptado de SEO e PARK, 2008.



2.3 USO DE SUPLEMENTOS MINERAIS À BASE DE MAGNÉSIO

A hipomagnesemia é causada pela deficiência de magnésio no organismo. A deficiência de magnésio é comum em pacientes hospitalizados. As causas para um quadro clínico de hipomagnesemia podem ser classificadas como primária e secundária (CRAWFORD; HARRIS, 2012).

As causas para a deficiência primária incluem o consumo insuficiente de Mg, a ingestão de açúcar e gordura em excesso e a desnutrição. Já o alcoolismo, diarreia ou abuso de laxantes, síndrome de má absorção, excreção renal aumentada, desordens metabólicas e endócrinas, medicamentos, gravidez, estresse físico e mental, compreendem as causas de deficiência secundária (CRAWFORD; HARRIS, 2012; ARÉVALO; ZAPATA, 2011; CASTILHO *et al.* 2008).

A deficiência de Mg tem importante ação no desenvolvimento e agravamento de muitas doenças. Entre estas doenças destacam-se as doenças cardíacas, complicações vasculares (hipertensão arterial), eclâmpsia, aterosclerose, alergias e doenças pulmonares (CUNHA *et al.* 2011; CRAWFORD; HARRIS, 2012; SETARO, 2009; AMARAL, 2012).

Os suplementos à base de magnésio podem ser preparados usando óxido, hidróxido, quelato, sulfato, cloreto, citrato, entre outros. O sulfato de magnésio, por exemplo, exerce papel na regulação da pressão arterial podendo ser usado no tratamento anticonvulsivante na pré-eclâmpsia (CUNHA *et al.* 2011; SETARO, 2009; AMARAL, 2012).

Pacientes hipertensos tratados com óxido de magnésio 400 mg dia⁻¹ administrado durante oito semanas tiveram seus níveis pressóricos reduzidos. (KAWANO *et al.* 1998). Pacientes que receberam o quelato de magnésio 600 mg dia⁻¹, além de apresentarem redução nos níveis pressóricos também apresentaram redução de colesterol, LDL e triglicerídeos e melhora da resistência à insulina (CUNHA *et al.* 2011).

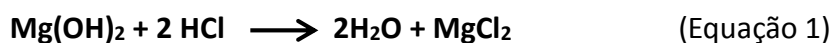
O uso de suplementos de magnésio (Figura 3) ocorre de forma indiscriminada por serem produtos de fácil acesso cuja venda dispensa prescrição médica na maioria das vezes. Além disso, existe o fato de que a *internet* influencia o uso indiscriminado desses produtos, enaltecendo benefícios que incluem até promessa de emagrecimento. Porém, quanto à contraindicação, seu consumo pode apresentar sérios riscos para pessoas que desconhecem suas condições fisiológicas. O excesso do magnésio no organismo pode causar desordens fisiológicas principalmente para pacientes que apresentam quadro de insuficiência renal. A hipermagnesemia, nome dado ao excesso de magnésio no organismo, apresenta sintomas como diarreia, hipotensão, náuseas, vômitos, problemas respiratórios e até parada cardíaca, caso o magnésio atinja níveis cardiotoxicos no sangue (SILVA; SEGURO, 2002).

Figura 3. Suplementos minerais à base de magnésio encontrados facilmente no mercado.



2.3.1 Outras finalidades do magnésio

O magnésio também é empregado na medicina com finalidades diferentes da suplementação, como é o caso de produtos com a função de antiácidos e laxantes. O hidróxido de magnésio, por exemplo, que é popularmente conhecido como leite de magnésia, tem seu uso destinado como antiácido e laxante. Trata-se de uma suspensão de hidróxido de magnésio que reage quimicamente com o ácido clorídrico do estômago com o objetivo de neutralizar o pH do conteúdo gástrico, aliviando os sintomas da hiperacidez. Seu começo de ação é rápido devido a sua elevada capacidade de solubilizar-se no estômago reagindo com o ácido clorídrico presente no meio estomacal. Como laxante, reage com o ácido clorídrico do suco gástrico produzindo, além da água, o cloreto de magnésio ($MgCl_2$), uma substância higroscópica que lubrifica as paredes do intestino e intensifica os movimentos peristálticos, eliminando a constipação intestinal. Além disso, o leite de magnésia também estimula a liberação da colecistoquinina que é um dos principais hormônios que controlam o processo de digestão (KAZA *et al.* 2012; WOLF, 2006). A Equação 1 representa a reação entre o hidróxido de magnésio e o ácido clorídrico presente no meio estomacal.



2.4 BIODISPONIBILIDADE E BIOACESSIBILIDADE

Nem toda a quantidade de um elemento presente numa matriz ingerida é liberada para a absorção durante a digestão. Isso significa que o conteúdo total de um elemento presente em um medicamento ou suplemento não será de fato absorvido pelo organismo. Para melhor esclarecer a complexidade envolvida neste assunto, dois termos são usualmente definidos na literatura: a biodisponibilidade e a bioacessibilidade (TOGNON, 2012).

A bioacessibilidade refere-se à quantidade de um elemento presente em uma matriz ingerida que é liberada no trato gastrointestinal durante a digestão. Trata-se da

fração que se torna disponível para entrar na corrente sanguínea. Nem todo o conteúdo deste elemento presente no alimento é liberado durante a digestão, sendo que o conteúdo liberado é considerado a fração bioacessível para absorção pelo organismo (TOGNON, 2012; FERNÁNDEZ-GARCÍA *et al.* 2009).

Deste total do elemento que se encontra bioacessível, apenas uma fração se tornará disponível para ser usada pelo organismo ou ser estocado para uso posterior. Essa parte refere-se ao conteúdo biodisponível do elemento, ou seja, sua biodisponibilidade (TOGNON, 2012; TOKALIOGLU *et al.* 2014).

2.4.1 Quelação de minerais e biodisponibilidade

A quelação de elementos essenciais usados em suplementos é considerada uma importante estratégia para o aumento da absorção desses elementos pelo organismo humano. A quelação é uma reação de complexação que ocorre entre um íon metálico e as moléculas do ligante (agente quelante), de modo que não há transferência de elétrons entre eles. Neste caso, o agente quelante é um aminoácido, e o íon metálico é envolvido em uma forma orgânica ao se complexar com as moléculas circundantes desse aminoácido, como representado na Figura 4 (HARTLE; ASHMEAD, 2006; GUO *et al.* 2014).

Figura 4. Formulas estruturais para a molécula quelada do zinco bisglicinato (duas moléculas de Glicina com o íon de Zn). Adaptado de HARTLE e ASHMEAD, 2006.



A quelação entre um elemento essencial e um aminoácido promove a melhor absorção desse elemento. Isso se deve ao fato de que a maioria dos metais deve se

ligar organicamente antes de serem absorvidos pelo organismo. A estrutura resultante do complexo formado é suficientemente pequena para ser absorvida de forma intacta no tecido intestinal. Quando quelados, os aminoácidos formam ligações com o metal com a força necessária para resistir a uma ruptura na digestão inicial e, ao mesmo tempo, para serem rompidas com facilidade quando o organismo precisar extrair o metal de forma eficaz para a sua utilização. É um dos sistemas de entrega muito eficientes da natureza. Portanto, quando se torna necessário o uso de suplementos minerais, é importante que os mesmos forneçam de fato uma maior capacidade de absorção, de modo a satisfazer as carências do organismo, atingindo os sistemas metabólicos em quantidades suficientes para serem efetivos, ou seja, para que haja maior biodisponibilidade (HARTLE; ASHMEAD, 2006; GUO *et al.* 2014).

2.5 ANVISA E REGULAMENTAÇÃO PARA SUPLEMENTOS MINERAIS

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), conforme a Portaria nº 32, de 13 de janeiro de 1998 é adotada a seguinte definição para suplemento mineral:

“Suplementos minerais são alimentos que servem para complementar com estes nutrientes a dieta diária de uma pessoa saudável, em casos onde sua ingestão, a partir da alimentação, seja insuficiente ou quando a dieta requerer suplementação. Devem conter um mínimo de 25% e no máximo até 100% da Ingestão Diária Recomendada (IDR) na porção diária indicada pelo fabricante, não podendo substituir os alimentos, nem serem considerados como dieta exclusiva.” (BRASIL, 1998).

Para a formulação dos suplementos minerais o Brasil permite o uso de excipientes e aditivos que constem na legislação de alimentos da ANVISA e outras Farmacopéias oficialmente aceitas, como a Farmacopéia Americana, desde que o uso dos mesmos seja justificado levando em conta seus limites de segurança, quando houver. No entanto, uma vez que esses produtos são considerados suplementos

minerais, a ANVISA os dispensa da obrigatoriedade do registro conforme a RDC nº 27 de 2010, como mostrado na Figura 5 (BRASIL, 2010).

Figura 5. Suplemento mineral de magnésio dispensado de registro na ANVISA (BRASIL, 2010).



A própria ANVISA alerta para os perigos que os produtos não registrados oferecem aos consumidores, informando que o registro comprova que um produto é seguro, com qualidade e que são eficazes para o objetivo que se propõem (BRASIL, 2010).

2.6 FORMULAÇÃO DOS SUPLEMENTOS MINERAIS

Suplementos minerais são formulados usando-se o princípio ativo e os excipientes. Os excipientes são ingredientes inativos, sendo substâncias destituídas de poder terapêutico, usadas apenas para assegurar a estabilidade e as propriedades físico-químicas e organolépticas dos produtos finais (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006; GENUIS *et al.* 2012).

Os excipientes para uso interno podem ser conservantes, corantes, aromatizantes, adoçantes, espessantes, emulsificantes, estabilizantes ou antioxidantes. Cada excipiente tem uma função específica e a indústria farmacêutica usa milhares deles. Por essa razão, os fármacos apresentavam centenas de cores, sabores e odores diferentes (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006; STØVING *et al.* 2013).

A maioria dos excipientes são utilizados em baixas concentrações, por isso as reações adversas são raras, porém eles podem desencadear efeitos indesejáveis por

intolerância levando às reações alérgicas que são muitas vezes atribuídas, de forma equivocada, ao princípio ativo do fármaco (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006; GENUIS *et al.* 2012).

A Tabela 2 descreve alguns dos excipientes comumente usados na indústria farmacêutica, bem como suas funções e possíveis reações adversas.

Tabela 2. Excipientes comumente usados na indústria farmacêutica (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006).

Excipientes	Função	Exemplo	Reações adversas
Corantes	Distinguir e melhorar a aparência	Amarelo de tartarazina, vermelho carmin, amarelo crepúsculo, etc	Reações alérgicas, rinite, broncoespasmo, urticária etc
Conservantes	Prevenir ou retardar a deterioração microbiana	Parabenos, sais de enxofre, benzoatos, etc	Urticária, rinite, angioedema, etc
Aromatizantes	Conferir sabor e aroma	Óleos essenciais, álcoois aromáticos, aldeídos, fenóis, terpenos, etc	Reações adversas são raras
Adoçantes	Mascarar sabor desagradável	Sacarose, sacarina sódica, sorbitol, aspartame, etc	Urticária, reação alérgica, diarreia, dor abdominal, angioedema, etc

Para a formulação dos suplementos minerais as dificuldades envolvem a estabilidade do produto final, principalmente em formulações com diversos ingredientes, a facilidade no encapsulamento ou compressão (comprimidos), a biodisponibilidade e manter o tamanho físico da dosagem a menor possível (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006; STØVING *et al.* 2013).

Os formuladores também devem garantir que o produto contenha a quantidade suficiente da substância química para que seja realmente eficaz. No caso específico de suplementos minerais, cabe aos fornecedores da matéria prima mineral desenvolver produtos que apresentam a eficácia que os formuladores querem e que sejam compatíveis do ponto de vista organoléptico. Os principais desafios da indústria farmacêutica estão ligados à biodisponibilidade, à solubilidade e evitar a contaminação

no produto final (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006; STØVING *et al.* 2013; GENUIS *et al.* 2012).

2.7 CONTAMINAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A contaminação é outro assunto que tem levantado preocupação por parte da indústria farmacêutica. A contaminação das formulações farmacêuticas com elementos-traço, como chumbo, arsênio e cádmio, é altamente preocupante. A maioria das empresas com comportamento industrial ético se abastece de matéria-prima com baixos níveis de contaminantes. O problema é que o produto final é, obviamente, mais caro (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006; DE PAULA, 2012).

Os testes laboratoriais para assegurar a pureza dos produtos também são caros e esses custos são repassados para os consumidores. Entretanto por falta de informação, os consumidores geralmente adquirem uma marca de suplemento à base de magnésio mais barata, que podem conter contaminantes tais como chumbo (STØVING *et al.* 2013; DE PAULA, 2012; SHAW *et al.* 2011).

O controle de qualidade em matérias-primas de uso farmacêutico é uma etapa de grande importância na produção de fármacos. Essa etapa abrange a amostragem, a verificação das especificações, os ensaios de controle de qualidade, os procedimentos de organização e a geração de documentação de liberação, que asseguram que os ensaios necessários e relevantes foram executados (DE PAULA, 2012; SHAW *et al.* 2011; GENUIS *et al.* 2012).

2.8 ELEMENTOS-TRAÇO E O ORGANISMO HUMANO

Os elementos-traço abrangem os metais, semimetais e não metais que em quantidades traços possam apresentar algum efeito no organismo. Esses elementos são classificados como essenciais e não essenciais ao organismo se participarem, ou não, de processos metabólicos. Atualmente, tomou-se consciência clara de que muitos elementos inorgânicos, sobretudo metais de transição, presentes geralmente em baixas concentrações (traços e ultramicro-traços), são necessários para todos os seres.

Hoje, sabe-se que a causa de várias doenças e desordens fisiológicas se deve à certas alterações no metabolismo de determinados elementos-traço no organismo humano (CORTECCI, 2006; BARAN, 2005).

Os elementos que não são essenciais para o organismo são considerados tóxicos e mesmo aqueles que são essenciais podem vir a apresentar um elevado grau de toxicidade a depender da concentração no organismo. Atualmente, cerca de trinta elementos são reconhecidos como essenciais para os seres vivos (CORTECCI, 2006; BARAN, 2005; MCHORILLI *et al.* 2007). A Tabela 3 apresenta a composição elementar média de um ser humano adulto normal.

Tabela 3. Composição elementar média de um adulto normal de 70 kg. Adaptado de Baran (2005).

Classificação	Elemento	g/70 kg.peso
Elementos majoritários	O	43500
	C	12600
	H	7000
	N	2100
	Ca	1050
	P	700
	S	175
	K	140
	Na	105
	Cl	105
Elementos-traço	Mg	35
	Fe	4,2
	Zn	2,3
	Cu	0,1
	F, Si, B, Br	< 0,5
Elementos ultramicro-traço	V, Mn, Ni, Cr, Co, Mo, Se, As, I	?

Os elementos Mn e Zn, por exemplo, estão entre os elementos que são de grande importância para o organismo devido aos seus papéis fisiológicos e biológicos. A essencialidade do Zn é baseada em seu papel como cofator de um grande número de enzimas. O Mn, como cofator para enzimas, é um elemento necessário para o crescimento normal. A IDR para Mn é de 2 a 5 mg dia⁻¹ e para Zn é de até 11 mg dia⁻¹. No entanto, ultrapassar a IDR para Zn pode, a longo prazo, causar desordens do

sistema imunológico e induzir convulsões. Já a ingestão crônica de altos níveis de Mn está associada aos sintomas da doença de Parkinson (KORFALI; HAWI; MROUEH, 2013; GOMEZ *et al.* 2004).

Os elementos Pb, As e Cd são tóxicos em níveis muito mais baixos. O Pb é conhecido por induzir tumores renais, reduzir o desenvolvimento cognitivo, aumentar a pressão arterial entre outras doenças, além de ter efeito cumulativo. O consumo excessivo de Cd afeta principalmente os rins e, em menor medida, o sistema reprodutivo, enquanto o As é conhecido por causar câncer, aterosclerose, entre outras doenças (KORFALI; HAWI; MROUEH, 2013; GARCIA-RICO; LEYVA-PEREZ; JARA-MARINI, 2007; KAUFFMAN *et al.* 2007).

Fármacos contaminados com elementos tóxicos podem ser considerados uma fonte de exposição diária de contaminação, podendo levar a um efeito cumulativo no organismo e não são necessárias altas concentrações para provocar efeitos danosos (MCHORILLI *et al.* 2007). A mais recente revisão da Farmacopéia Americana limita a exposição oral diária para medicamentos e suplementos alimentares em $5 \mu\text{g dia}^{-1}$ para Pb, $25 \mu\text{g dia}^{-1}$ para Cd e $1,5 \mu\text{g dia}^{-1}$ para As (KORFALI; HAWI; MROUEH, 2013).

2.9 DETERMINAÇÃO DE ELEMENTOS-TRAÇO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A análise de elementos-traço na indústria farmacêutica tem se tornado cada vez mais importante nos últimos anos. O uso de instrumentação analítica moderna tem proporcionado aos analistas a oportunidade de fornecer informações precisas e específicas dos elementos analisados nos produtos farmacêuticos (LEWEN, 2011).

Técnicas de espectroscopia atômica, como espectrometria de absorção atômica em chama (F AAS), espectrometria de absorção atômica em forno de grafite (GF AAS), espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES) e espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS), vem sendo utilizados para a determinação de elementos-traço em compostos farmacêuticos. O número de analitos que podem ser monitorados nos compostos farmacêuticos empregando espectrometria atômica é limitado pelas exigências e sensibilidade da técnica selecionada para uma determinada análise (LEWEN, 2011).

Krejcová *et al.* (2006) empregou técnica de amostragem por emulsão com HNO_3 em amostras de suplementos multivitamínicos que foram introduzidos em ICP OES para determinar Ca, Mg, P, K, Fe, Mn, Zn, Cu, Cr, Ni e V. Os resultados obtidos foram concordantes com a decomposição em micro-ondas indicando que o método proposto é uma possível simplificação do trabalho na etapa de preparo de amostras envolvendo as matrizes estudadas.

Marrero *et al.* (2013) aplicou digestão úmida assistida por micro-ondas empregando HNO_3 e H_2O_2 em amostras de suplementos multivitamínicos e minerais para determinar As, Ba, Cd, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, V e Zn por ICP OES. Os resultados indicaram que a decomposição assistida por micro-ondas com determinação por ICP OES se mostrou um método simples e de confiança para a determinação de contaminantes inorgânicos em suplementos.

Para avaliar as concentrações de elementos-traço em comprimidos, Støving *et al.* (2013) aplicou digestão úmida assistida por micro-ondas empregando mistura dos ácidos HNO_3 e HCl para determinar As, Cd, Cu, Cr, Fe, Hg, Ir, Mn, Mo, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, V e Zn por ICP OES. O método desenvolvido foi validado e se mostrou eficiente para produtos farmacêuticos semelhantes às matrizes estudadas.

Devido ao grande número de analitos e da grande variedade de tipos de amostras, não há uma única técnica para preparo de amostras que satisfaça as exigências de todos os analistas. A depender da matriz, a preparação da amostra pode ser apenas uma diluição direta, utilização de suspensões ou análise da amostra sólida, bem como pode ser necessário a decomposição da matriz com uso de ácidos que frequentemente é chamado de digestão úmida (LEWEN, 2011; KRUG, 2008).

2.10 DECOMPOSIÇÃO DE AMOSTRAS

A decomposição de amostras é um método aplicado para converter os componentes da matriz em formas inorgânicas mais simples e é realizada geralmente com a adição de reagentes oxidantes, como ácidos, e aplicação de energia. A quantidade e o reagente usado dependem da natureza da matriz, do tamanho da amostra e da sensibilidade do método de quantificação (KRUG, 2008).

Considerando que a matriz de medicamentos e suplementos minerais não é simples devido ao uso de excipientes nas formulações dos mesmos, a decomposição dessa matriz é uma das etapas importantes da análise. Diversas formas de digestão de amostra já foram estudadas e dependendo do tipo de matriz, um método de digestão pode se mostrar mais eficiente que o outro (LEWEN, 2011; KRUG, 2008).

A decomposição de amostras pode ser feita empregando sistema aberto ou fechado a depender do objetivo do trabalho. Sistemas abertos de digestão empregam o aquecimento condutivo fazendo uso de chapa de aquecimento ou bloco digestor. Nesse tipo de decomposição torna-se possível oxidar completamente a maioria das amostras, deixando os analitos em formas inorgânicas simples e apropriadas para análise, se os ácidos forem suficientemente oxidantes e o aquecimento for feito a temperaturas elevadas durante um período de tempo adequado. No entanto, as desvantagens dos sistemas abertos é que podem ocorrer perdas de analitos por volatilização, além de uma maior possibilidade de contaminação externa quando se compara com sistemas fechados sob alta pressão (SISTI, 2001; KRUG, 2008).

Em sistemas fechados sob alta pressão, além da vantagem de minimizar perdas por volatilização, há a possibilidade de aumentar a temperatura de trabalho chegando-se a temperaturas acima do ponto de ebulição do reagente e, conseqüentemente, melhorando a qualidade da decomposição. Outras vantagens são a redução das quantidades de reagentes utilizados e diminuição do risco de contaminação por fontes externas. O forno de micro-ondas com cavidade é um exemplo de sistema fechado sob alta pressão (TORMEN, 2012; SISTI, 2001; KRUG, 2008).

Vale ressaltar a grande aplicabilidade do ácido nítrico para esses tipos de decomposição de amostras. O ácido nítrico apresenta como características principais o fato de ser um ácido forte e um agente oxidante eficiente. Além disso, quase todos os nitratos são solúveis, o que torna este ácido bastante atrativo para o preparo de amostras visando determinações empregando as técnicas espectrométricas. A reação envolvida nos procedimentos para decomposição utilizando ácido nítrico está mostrada na Equação 1 (KRUG, 2008).



2.10.1 Carbono Residual

O objetivo dos processos de decomposição de amostras é converter as mesmas em uma solução, destruindo a maior parte da matéria orgânica presente na matriz. A eficiência do método de digestão depende significativamente do resíduo de carbono que possa permanecer nos digeridos após o término do processo de decomposição. Os resíduos de carbono ou carbono residual indicam a eficiência dos processos oxidativos que ocorrem durante o procedimento de decomposição da matriz. Quanto mais eficiente for o processo de oxidação da matéria orgânica presente na matriz menor será o teor de carbono residual encontrado nos digeridos (CARRILHO *et al.* 2001; GOUVEIA *et al.* 2001).

2.11 ESPECTROMETRIA DE EMISSÃO ÓPTICA COM PLASMA INDUTIVAMENTE ACOPLADO (ICP OES)

A espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES) é uma técnica baseada no princípio da emissão atômica dos átomos excitados. Os espectros são gerados após os átomos excitados relaxarem para o estado fundamental, emitindo a energia anteriormente absorvida como fótons de radiação, dando origem a espectros de emissão atômica (SKOOG, 2006; HARRIS, 2008).

Atualmente a técnica é bastante empregada na determinação de grande número de elementos. As principais vantagens do ICP OES são, entre outras, a alta seletividade, ampla faixa linear de trabalho, baixo consumo de amostra e boa precisão e exatidão (SCHEFFLER; POZEBON, 2013).

No entanto, a técnica está sujeita às interferências espectrais e não espectrais, devido à matriz, que são as principais desvantagens associadas à mesma. As interferências são, geralmente, causadas por elementos facilmente ionizáveis, tais como Na, K, Mg e Ca, além de compostos orgânicos e ácidos inorgânicos geralmente empregados na decomposição da matriz (SCHEFFLER; POZEBON, 2013; TREVIZAN; NÓBREGA, 2007).

A magnitude dos efeitos de matriz depende de parâmetros que compreendem as alterações na viscosidade e tensão superficial na amostra que afetam as vazões de aspiração e nebulização, e as variações na densidade e volatilidade que alteraram a massa da solução que é transportada para o plasma. As interferências da matriz oriundas da presença de espécies majoritárias na amostra podem causar mudanças no comportamento dos analitos. No plasma, o interferente pode afetar os sinais analíticos devido às mudanças nas características térmicas e na eficiência de excitação dos analitos. Interferências do tipo espectral podem ser resolvidas pela adequada seleção da linha do analito, enquanto que as interferências não espectrais podem ser reduzidas ou evitadas por meio de diluição de amostras, separação da matriz, ajuste da matriz e padronização interna (SCHEFFLER; POZEBON, 2013; TREVIZAN; NÓBREGA, 2007; KNOWLES, 2010).

2.11.1 Uso de padrão interno (PI) para corrigir interferências da matriz

A padronização interna é um método simples que pode ser utilizado na espectrometria atômica para compensar erros e interferências durante a análise, inerentes entre outras coisas, pela composição da amostra. O método consiste em adicionar um elemento de referencia (padrão interno) em todas as soluções de análise. O elemento selecionado usado como PI deve ser ausente na amostra e estar livre de interferências espectrais. As condições que garantem a obtenção dessas melhorias estão relacionadas com a similaridade entre as propriedades físico-químicas do analito e as do padrão interno, ou seja, ambos devem se comportar de maneira o mais semelhante possível frente às variações instrumentais e condições experimentais adotadas (SCHEFFLER; POZEBON, 2013; KOLA; PERAMAKI, 2004).

Na literatura, diversos trabalhos já estudaram o efeito da adição de padrão interno para corrigir as interferências oriundas da matriz. Grotti *et al.* (2003) empregou Y e Be como PI na análise de 19 elementos preparados em matrizes orgânicas que reconhecidamente causam efeito de matriz no ICP OES. Os melhores resultados para correção da interferência da matriz foram obtidos com Y como padrão interno.

Santana *et al.* (2013) estudou os elementos Y e Sc como PI para eliminar interferência de alta concentração do Al na determinação de Ga em bauxita por ICP OES empregando digestão assistida por micro-ondas. Os elementos empregados como PI se mostraram eficientes na correção da interferência causada pelo Al.

Em resumo, padronização interna tornou-se um método muito aplicado para corrigir efeitos de matriz e um único elemento pode ser utilizado como padrão interno para vários analitos. A seleção correta do PI deve ser avaliada para cada tipo de matriz a analisar (SCHEFFLER; POZEBON, 2013; KOLA; PERAMAKI, 2004).

3. OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho foi determinar as concentrações de constituintes inorgânicos presentes em formulações de medicamentos e suplementos com alto teor de magnésio por espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado.

3.1 Objetivos específicos

- Avaliar o efeito de matriz causado pela alta concentração de Mg nos espectros das linhas de emissão dos elementos determinados por ICP OES;
- Estudar os elementos Y, Sc e Be como padrão interno na correção do efeito de matriz devido à alta concentração do Mg;
- Comparar a eficiência de dois métodos propostos para decomposição das amostras de suplemento minerais à base de magnésio e leite de magnésia empregando bloco digestor e forno de micro-ondas com cavidade;
- Determinar o teor total de contaminantes nas amostras e comparar com os resultados obtidos no procedimento de bioacessibilidade;

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 REAGENTES E SOLUÇÕES

Antes de iniciar o trabalho, todas as vidrarias e frascos foram previamente descontaminados em banho de HNO₃ 10% v/v, por um período mínimo de 24h. Antes do uso, todo o material foi lavado com água ultrapura.

Para digestão das amostras foram utilizados ácido nítrico concentrado, HNO₃ 65% (mm⁻¹) (Merck, Alemanha), purificado em destilador de ácidos (Milestone, sub-boiling distillation), e água ultra-pura com resistividade específica de 18,2 MΩ cm⁻¹, de um sistema de purificação Pure Lab Option-Q 7 Elga.

Para determinação dos analitos foram preparadas soluções multielementares a partir de solução estoque de 1000 mg L⁻¹ (Chemis High Purity) para As, Ba, Cd, Co, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, Sr, V e Zn, de 4000 mg L⁻¹ para Fe, K, Na e P e 10000 mg L⁻¹ para Mg. Para estudo do padrão interno foram utilizadas solução estoque de 1000 mg L⁻¹ para Sc, Y e Be.

Para determinação do carbono residual foram preparadas soluções padrão de calibração para carbono na faixa de 250 a 5000 mg L⁻¹, através da diluição da solução estoque de referência de carbono (ácido cítrico (Merck) em água, 10000 mg L⁻¹).

4.2 AMOSTRAS

As amostras de suplemento mineral à base de magnésio e leite de magnésia foram obtidas em estabelecimentos comerciais da cidade de Salvador – Ba e algumas das amostras de suplemento mineral de magnésio foram adquiridas através do comercio eletrônico pela *internet*. As amostras de suplemento mineral à base de magnésio foram de 5 marcas diferentes e se apresentavam em forma de cápsulas. Para leite de magnésia foram adquiridas 4 amostras de 2 marcas diferentes disponíveis nos estabelecimentos comerciais da cidade. As composições das amostras analisadas estão descritas na Tabela 4 de acordo com seus códigos. Para verificar a exatidão do método foi utilizado o material certificado FO-01/2012 USP de *brachiaria brizantha cv Marandu*.

Tabela 4. Amostras analisada e suas respectivas composições informadas pelos fabricantes.

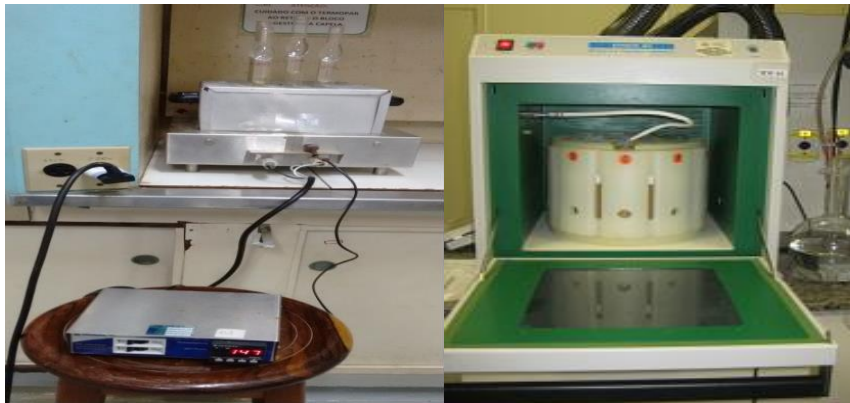
Amostras	Composição
CMPA	Composição: Cloreto de magnésio em pó e amido. Cada cápsula contém: Mg 150 mg
CMVIT	Composição: Cloreto de magnésio. Cada cápsula contém: Mg 315 mg
CMFAR	Composição: Cloreto de magnésio. Cada cápsula contém: Mg 364 mg
MQUN	Composição: Magnésio quelato e excipientes. Cada cápsula contém: Mg 171 mg
MQSO	Composição: Magnésio quelato e excipientes. Cada cápsula contém: Mg 130 mg
PHSH - sem óleo de hortelã	Composição: Hidróxido de magnésio em suspensão Cada 15 mL contém: 1282,5 mg de hidróxido de magnésio em suspensão.
PHCH - com óleo de hortelã	Composição: Hidróxido de magnésio em suspensão Cada 15 mL contém: 1282,5 mg de hidróxido de magnésio em suspensão.
MASH - sem óleo de hortelã	Composição: Hidróxido de magnésio e veículo q.s.p. Cada 15 mL contém: 1200 mg de hidróxido de magnésio e veículo q.s.p. 15 mL.
MACH - com óleo de hortelã	Composição: Hidróxido de magnésio e veículo q.s.p. Cada 15 mL contém: 1200 mg de hidróxido de magnésio e veículo q.s.p. 15 mL.

4.3 INSTRUMENTAÇÃO

4.3.1 Decomposição das amostras

Os equipamentos empregados para a decomposição das amostras foram: o bloco digestor (modelo 040/25, Tecnal) e o forno de micro-ondas com cavidade (Microwave Digestion Labstation ETHOS EZ – Milestone), com capacidade para 10 tubos e com dispositivos para controle de temperatura e pressão ambos representado na Figura 6.

Figura 6. Bloco digestor (esquerda) e forno de micro-ondas com cavidade (direita).



(Foto: Milena S. Pinelli).

4.3.2 Bioacessibilidade

Para o procedimento de bioacessibilidade foi utilizada incubadora refrigerada com agitação (modelo TE-424, Tecnal) representada na Figura 7.

Figura 7. Incubadora refrigerada com agitação



4.3.3 Determinação dos analitos

Para a determinação dos analitos foi empregado um espectrômetro de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado simultâneo com visão axial (Vista Pro Varian, Mulgrave, Austrália) Figura 8.

Figura 8. Espectrômetro de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES).



(Foto: Milena S. Pinelli).

Antes de iniciar as análises das amostras no ICP OES é necessário ajustar os parâmetros do equipamento para que o mesmo funcione com bom desempenho. Os ajustes foram feitos realizando um alinhamento horizontal e vertical da tocha com uma solução de manganês $5,0 \text{ mg L}^{-1}$ e calibrando o sistema óptico do ICP OES com solução de referência multielementar. A Tabela 5 mostra os parâmetros operacionais do ICP OES utilizados na determinação dos analitos.

Tabela 5. Parâmetros operacionais do ICP OES empregados neste trabalho.

Parâmetros	Características	ICP OES Varian Vista PRO
Sistema óptico	Policromador	Grade de difração <i>Echelle</i> e prisma de dispersão de CaF_2
	Densidade da grade de difração (linhas nm^{-1})	95
	Faixa de comprimento de onda (nm)	167-785
	Distância focal (nm)	400
	Fenda de entrada (nm)	Altura = 0,029; Largura = 0,051
Sistema de introdução de amostras	Câmara de nebulização	Struman-Masters
	Nebulizador	V-Groove
	Potência de medida (W)	1200
	Tempo de integração do sinal (s)	2,0
	Vazão do gás auxiliar (L min^{-1})	1,5
Operacionais	Vazão do gás do plasma (L min^{-1})	15
	Vazão do gás de nebulização (L min^{-1})	0,80
	Vazão de bombeamento da amostra (L min^{-1})	0,70
	Tempo de estabilização (s)	15
	Tempo total da medida (min)	1

4.4 PROCEDIMENTOS PARA DIGESTÃO DAS AMOSTRAS

4.4.1 Decomposição utilizando o bloco digestor

Para a decomposição das amostras de suplementos minerais à base de magnésio e leite de magnésia empregando o bloco digestor adotou-se o seguinte procedimento: aproximadamente 0,250 g de cada amostra sólida e 2,0 mL da amostra líquida foram adicionados aos tubos de digestão, seguido da adição de 15,0 mL de HNO_3 2,0 mol L^{-1} . Logo em seguida o sistema de refluxo (dedo frio) foi acoplado aos tubos de digestão e iniciado o aquecimento imediato sob temperatura de 150 °C por 1 h. Após a decomposição, as amostras foram retiradas do bloco digestor e resfriadas em temperatura ambiente, e os digeridos foram transferidos de forma quantitativa para frascos de polipropileno e avolumadas para 20,0 mL com água ultrapura.

4.4.2 Decomposição utilizando forno de micro-ondas com cavidade

As amostras de suplementos minerais à base de magnésio e leite de magnésia foram digeridas por um segundo método, de forma a comparar os resultados obtidos com a digestão das amostras no bloco digestor. O procedimento anterior foi adaptado e aplicado no forno de micro-ondas com cavidade. Para este procedimento foram adicionados em cada tubo de teflon aproximadamente 0,250 g das amostras sólidas e 2,0 mL das amostras líquidas, seguidos da adição de 8,0 mL de HNO_3 2,0 mol L^{-1} .

Os tubos foram devidamente fechados e submetidos ao aquecimento no forno de micro-ondas com cavidade seguindo o programa de aquecimento apresentado na Tabela 6. Ao final da digestão as amostras foram avolumadas para 20,0 mL.

Tabela 6. Rampa de aquecimento para digestão no forno de micro-ondas com cavidade.

ETAPA	t (min)	E (W)	T (C°)	P (bar)
1	7	750	100	35,0
2	3	750	100	35,0
3	10	1000	200	35,0
4	10	1000	200	35,0
VENTILAÇÃO	10	-	-	-

4.4.3 Bioacessibilidade método *in vitro* SBET

Para o estudo de bioacessibilidade foi empregado o método *in vitro Simple Bioaccessibility Extraction* (SBET). Foi pesado aproximadamente 30,0 g de agente tamponante Glicina em um béquer onde foi dissolvida e corrigido o pH da solução para 1,5 utilizando ácido clorídrico concentrado. Foi então transferido para um balão de 1,0 L e aferido o volume com água ultrapura. Foi pesado cerca de 250 mg da amostra sólida e 2,0 mL de amostra líquida em béquer de capacidade de 50,0 mL e foi transferido o volume de 25,0 mL da solução preparada previamente de glicina (0,4 mol L⁻¹) para os béqueres com as amostras. Essa solução então foi colocada na incubadora por 1 h a 37°C com agitação orbital constante a 100 rpm. Após o tempo de espera foi então filtrado à vácuo as soluções das amostras utilizando filtro de disco de acetato de celulose de porosidade 0,45 µm. A porcentagem de bioacessibilidade dos analitos foi obtida por comparação com o teor total obtido pela decomposição ácida.

4.4.4 Influência do magnésio nos espectros dos analitos por ICP OES

Foi realizado um estudo com a adição de alíquotas da solução estoque de Mg, de forma a avaliar os espectros dos elementos As, Ba, Cd, Co, Fe, K, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, V e Zn na presença de Mg como elemento majoritário. Foram selecionadas três concentrações de Mg para estudar o efeito de matriz nos espectros de cada elemento. As soluções foram preparadas de modo a conter todos os analitos na concentração de 1 mg L⁻¹ com o interferente Mg nas concentrações mínima de 500

mg L⁻¹, intermediária de 1000 mg L⁻¹ e máxima de 2000 mg L⁻¹. As linhas de emissão investigadas estão apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7. Linhas de emissão investigadas para cada elemento por ICP OES.

Elemento	Linhas de emissão (nm)	Elemento	Linhas de emissão (nm)
As	(I) 188,980	Ba	(II) 233,527
	(I) 193,696		(I) 455,403
	(I) 197,198		(I) 493,408
Cd	(II) 214,439	Co	(II) 228,615
	(II) 226,502		(II) 230,786
	(II) 228,802		(II) 238,892
Fe	(II) 234,350	K	(I) 766,491
	(II) 238,204		(I) 769,897
	(II) 259,940		(II) 404,721
Mn	(II) 257,610	Mo	(I) 202,032
	(II) 259,372		(I) 203,846
	(II) 260,568		(I) 204,598
Na	(I) 588,995	Ni	(II) 216,555
	(I) 589,592		(II) 221,648
	(I) 568,821		(II) 231,604
P	(II) 177,434	Pb	(I) 182,143
	(II) 178,222		(II) 217,000
	(I) 213,618		(II) 220,353
Sb	(I) 206,834	Se	(I) 185,457
	(I) 217,582		(I) 196,026
	(I) 231,146		(II) 203,985
Sn	(II) 189,927	Sr	(I) 216,596
	(I) 235,485		(II) 407,771
	(I) 283,998		(II) 421,552
V	(I) 292,401	Zn	(I) 202,548
	(II) 309,310		(I) 206,200
	(II) 311,837		(I) 213,857
Mg			(II) 279,553
			(II) 280,270
			(I) 285,213

(I) Linha atômica (II) Linha iônica

Outro estudo realizado foi a avaliação do comportamento das curvas de calibração em meio a alta concentração de Mg. Foram preparadas duas curvas analíticas de calibração, uma delas na presença de Mg na concentração máxima (2000 mg L⁻¹) e uma curva sem adição do Mg, de forma a avaliar o efeito de matriz considerando os coeficientes angulares das curvas de calibração nas linhas de emissão selecionadas.

4.5 VALIDAÇÃO DO MÉTODO

A validação dos métodos propostos para análise das amostras de suplementos minerais à base de magnésio e leite de magnésia tanto no bloco digestor como no forno de micro-ondas foi realizada avaliando-se os seguintes parâmetros de desempenho: limites de detecção (LOD) e quantificação (LOQ), a faixa linear de trabalho, exatidão e precisão. No Brasil existem duas agências credenciadoras para verificar a competência de laboratórios de ensaio, a ANVISA e o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO).

4.5.1 Limites de detecção (LOD) e de quantificação (LOQ)

O LOD é definido como a menor concentração do analito que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada enquanto o LOQ é definido como a menor concentração do analito, que pode ser quantificada na amostra, com exatidão e precisão aceitáveis, sob as condições experimentais adotadas (BRASIL, 2003).

Para obtenção do LOD e LOQ, foram analisadas dez soluções brancas submetidas aos procedimentos propostos. A seguir estão apresentadas as equações para obtenção desses limites (LOD e LOQ).

$$\text{LOD} = (3 \times \text{SD})/a \quad (\text{Equação 3})$$

$$\text{LOQ} = (10 \times \text{SD})/a \quad (\text{Equação 4})$$

Onde:

SD = desvio padrão da medida de 10 brancos para cada elemento; **a** = inclinação da curva analítica para cada elemento.

4.5.2 Faixa Linear de trabalho

Para qualquer método quantitativo, existe uma faixa de concentrações do analito no qual o método pode ser aplicado. Essa faixa é chamada de faixa linear de trabalho onde a resposta do sinal terá uma relação linear com o a concentração do analito. Trata-se de um intervalo entre os níveis inferior e superior de concentração do analito no qual foi demonstrado ser possível a determinação com a precisão, exatidão e linearidade exigidas (BRASIL, 2003).

A faixa de trabalho foi definida através de análise preliminar das amostras, utilizando uma faixa de concentração de 0,025 a 5 mg L⁻¹ para os elementos As, Ba, Cd, Co, Fe, K, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, V e Zn. A linearidade do método foi avaliada a partir do coeficiente de correlação linear obtido para cada curva de calibração, cujo valor recomendado pela ANVISA é maior ou igual a 0,999, e a sensibilidade a partir da inclinação das curvas analíticas.

4.5.3 Exatidão

Exatidão do método é definida como sendo a concordância entre o resultado obtido em um ensaio e o valor de referência aceito como verdadeiro. Os processos normalmente utilizados para avaliar a exatidão de um método são, entre outros, o uso de materiais de referência e realização de ensaios de adição e recuperação de analitos (BRASIL, 2003). Para este trabalho, a exatidão foi avaliada empregando o uso de material certificado e através de ensaios de adição e recuperação de analitos.

O material certificado FO-01/2012 empregado neste trabalho não possui o Mg como elemento majoritário e, portanto, para simular o comportamento dos analitos no material certificado frente à elevada concentração de Mg, antes de ser submetido aos procedimentos de digestão no bloco digestor e no forno de micro-ondas com cavidade, o material certificado foi pesado e em seguida em cada frasco adicionou-se uma alíquota da solução estoque de Mg para concentração final de 2000 mg L⁻¹. Ao final dos procedimentos de digestão as amostras foram aferidas para 20,0 mL.

Para o procedimento de adição e recuperação foi preparada uma solução multielementar de 20,0 mg L⁻¹, a partir da solução estoque de 1000 mg L⁻¹, com todos analitos de interesse. Os testes foram realizados adicionando quatro alíquotas diferentes da solução multielementar, em triplicata, nos recipientes do forno de micro-ondas e do bloco digestor, após pesagem e adição de HNO₃ em 2,0 mol L⁻¹ nas amostras antes de serem submetidas ao aquecimento. No final do processo as amostras com quatro níveis de concentração: 0,1; 0,5; 1,0 e 2,0 mg L⁻¹, foram aferidas para 20,0 mL.

4.5.4 Precisão

Precisão é um termo geral para avaliar a dispersão de resultados entre ensaios independentes, repetidos de uma mesma amostra, amostras semelhantes ou padrões, em condições definidas. É normalmente expressa por meio da repetibilidade que exprime a concordância entre os resultados obtidos no mesmo laboratório e a reprodutibilidade que exprime a concordância entre os resultados obtidos em laboratórios diferentes (BRASIL, 2003).

Para este trabalho a precisão foi avaliada pela repetibilidade nas duas matrizes distintas usando uma média de 10 repetições nas amostras. Obtido os valores dos resultados destas repetições, foram calculados a média, o desvio padrão (SD) e o coeficiente de variação (CV).

5. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.1 Seleção das linhas de emissão para os analitos de acordo com a influencia de diferentes concentrações de Mg.

O comportamento dos elementos As, Ba, Cd, Co, Fe, K, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, V e Zn na presença do elemento majoritário Mg, foi observado a partir dos espectros de intensidade versus comprimento de onda, obtidos

experimentalmente. Esses espectros foram analisados de forma a verificar se existia efeito de matriz relacionada à alta concentração do Mg nas linhas de emissão dos analitos.

A magnitude do efeito de matriz sobre cada linha espectral do analito está correlacionada aos mecanismos de excitação das linhas espectrais. Os efeitos de matriz podem se refletir no plasma, quando há mudança no equilíbrio de excitação e ionização no plasma, ou na eficiência do sistema de introdução da amostra. A intensidade relativa reflete a soma dos dois efeitos de matriz (STEPAN *et al.* 2001; BRENNER *et al.* 1998; CHAN, 2003)

A intensidade relativa das linhas é frequentemente usada para indicar a extensão dos efeitos de matriz. A intensidade relativa de emissão está correlacionada com os potenciais de excitação e ionização das linhas de emissão. A análise dos espectros é feita comparando a intensidade da linha de emissão do analito na presença da matriz (I_{aM}) com aquela sem a matriz (I_a). O efeito de matriz é expresso em porcentagem da intensidade do sinal do analito na ausência da matriz $(I_{aM}/I_a) \times 100$ (BRENNER *et al.* 1998; CHAN, 2003).

Neste trabalho, a intensidade relativa para cada analito foi avaliada na ausência do Mg e na presença de Mg nas concentrações 500, 1000 e 2000 mg L⁻¹. A análise dos espectros levou às escolhas das linhas de emissão para cada analito, levando em consideração a intensidade da linha, a porcentagem calculada para a intensidade relativa $(I_{aM}/I_a) \times 100$ e o aumento do sinal de fundo. Os espectros apresentados nas Figuras 9 a 14 são das linhas de emissão que foram selecionadas para cada analito para o desenvolvimento do trabalho.

Para o As foi escolhida a linha 193,696 nm que apresentou a menor variação na porcentagem das intensidades relativas de 5,9 a 3,3% na presença de Mg nas três concentrações avaliadas. A linha 193,696 nm é a linha de maior intensidade para As e não apresentou deslocamento do sinal de fundo na presença da matriz. Para Ba foi observado variação na intensidade relativa na faixa de 8,0 a 9,3% nas três linhas de emissão avaliadas e portanto a linha 455,403 nm de maior intensidade foi selecionada. Para Cd, também foi observado variação similar na intensidade relativa nas três linhas

de emissão na faixa de 6,4 a 10% levando à escolha da linha 226,502 nm de maior intensidade. Os espectros para As, Ba e Cd estão representados na Figura 9.

Os espectros para Co nas três linhas de emissão apresentaram variação similar na intensidade relativa de 6,7 a 10% na presença de Mg nas três concentrações avaliadas e, portanto, foi selecionada a linha 238,892 nm de maior intensidade para Co. Entre as três linhas investigadas para Fe, a linha 238,204 nm apresentou a menor variação na porcentagem das intensidades relativas 4,2 a 6,9%, e sem deslocamento no sinal de fundo, por se tratar da linha de maior intensidade a mesma foi selecionada. Para o K, a linha 766,491 nm de maior intensidade apresentou a menor variação na intensidade relativa na faixa de 3 a 5%, sem alteração no sinal de fundo e, portanto, a mesma foi selecionada. Os espectros para Co, Fe e K estão representados na Figura 10.

Os espectros das linhas de emissão de Mn apresentaram variação similar na intensidade relativa na faixa de 8,7 a 10%. Não houve alteração do sinal de fundo levando à escolha da linha 257,610 nm de maior intensidade para Mn. Os espectros para Mo nas três linhas avaliadas também apresentaram variação similar na intensidade relativa levando à escolha da linha mais intensa 202,032 nm. Das três linhas analisadas para o Na, a linha 589,592 nm foi a que não apresentou deslocamento do sinal de fundo na presença de Mg, apresentando apenas variação na intensidade relativa na faixa de 3,5 a 4% sendo a mesma selecionada para determinação de Na. Os espectros para Mn, Mo e Na estão representados na Figura 11.

Das três linhas analisadas para o Ni, a linha 216,555 nm foi a que não apresentou deslocamento do sinal de fundo na presença de Mg apresentando apenas variação na intensidade relativa na faixa de 7,4 a 10% sendo a mesma escolhida para o trabalho. A linha de maior intensidade para P, 213,618 nm, foi a que não apresentou deslocamento do sinal de fundo e nem apresentou diferença significativa na intensidade relativa dos espectros na presença do Mg, logo a mesma foi selecionada. As três linhas estudadas para Pb apresentaram variação similar na intensidade relativa na faixa de 2 a 8,5% mas sendo a linha 220,353 nm de maior sensibilidade a mesma foi escolhida. Os espectros para Ni, P e Pb estão representados na Figura 12.

A linha 206,834 nm foi selecionada para o Sb, pois, ao contrário das outras linhas, não apresentou alteração significativa na intensidade relativa e nem apresentou deslocamento da radiação de fundo. As linhas de emissão de Se apresentaram comportamentos similares sem alterações significativas nas intensidades dos espectros e sem deslocamento da radiação de fundo levando a escolha da linha de maior intensidade 203,985 nm. Para Sr as três linhas estudadas apresentaram comportamento similar com variação na intensidade relativa na faixa de 5,2 a 8% levando à escolha da linha mais intensa 407,771 nm. Os espectros para Sb, Se e Sr estão representados na Figura 13.

Para Sn a linha 189,927 nm não apresentou alterações significativas na intensidade relativa dos espectros, ao contrário das outras linhas analisadas que apresentaram deslocamento do sinal de fundo, portanto a mesma foi selecionada para o trabalho. A linha de maior intensidade 311,837 nm foi selecionada para V devido ao fato de que as três linhas analisadas apresentaram comportamento similar sem diferenças significativas nas intensidades relativas dos mesmos. Como os espectros para as três linhas de Zn apresentaram variação similar na intensidade relativa na faixa de 3,4 a 5,5%, a linha de maior intensidade 213,857 nm foi selecionada. Os espectros para Sn, V e Zn estão representados na Figura 14.

Figura 9. Espectros para as linhas de emissão de As 193,696 nm, Ba 455,403 nm e Cd 226,502 nm sob influência de diferentes concentrações de Mg.

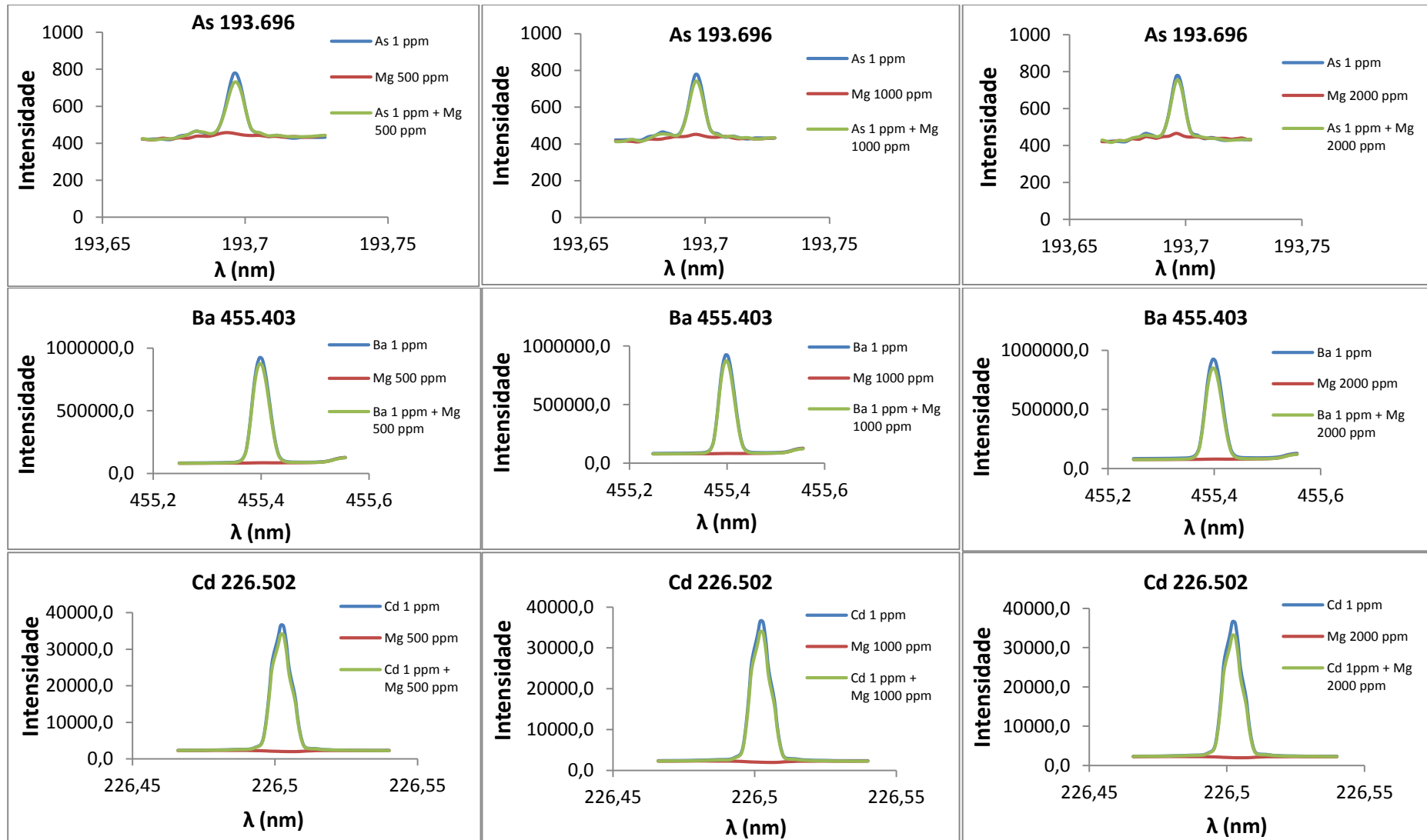


Figura 10. Espectros para as linhas de emissão de Co 238,892 nm, Fe 238,204 nm e K 766,491 nm sob influência de diferentes concentrações de Mg.

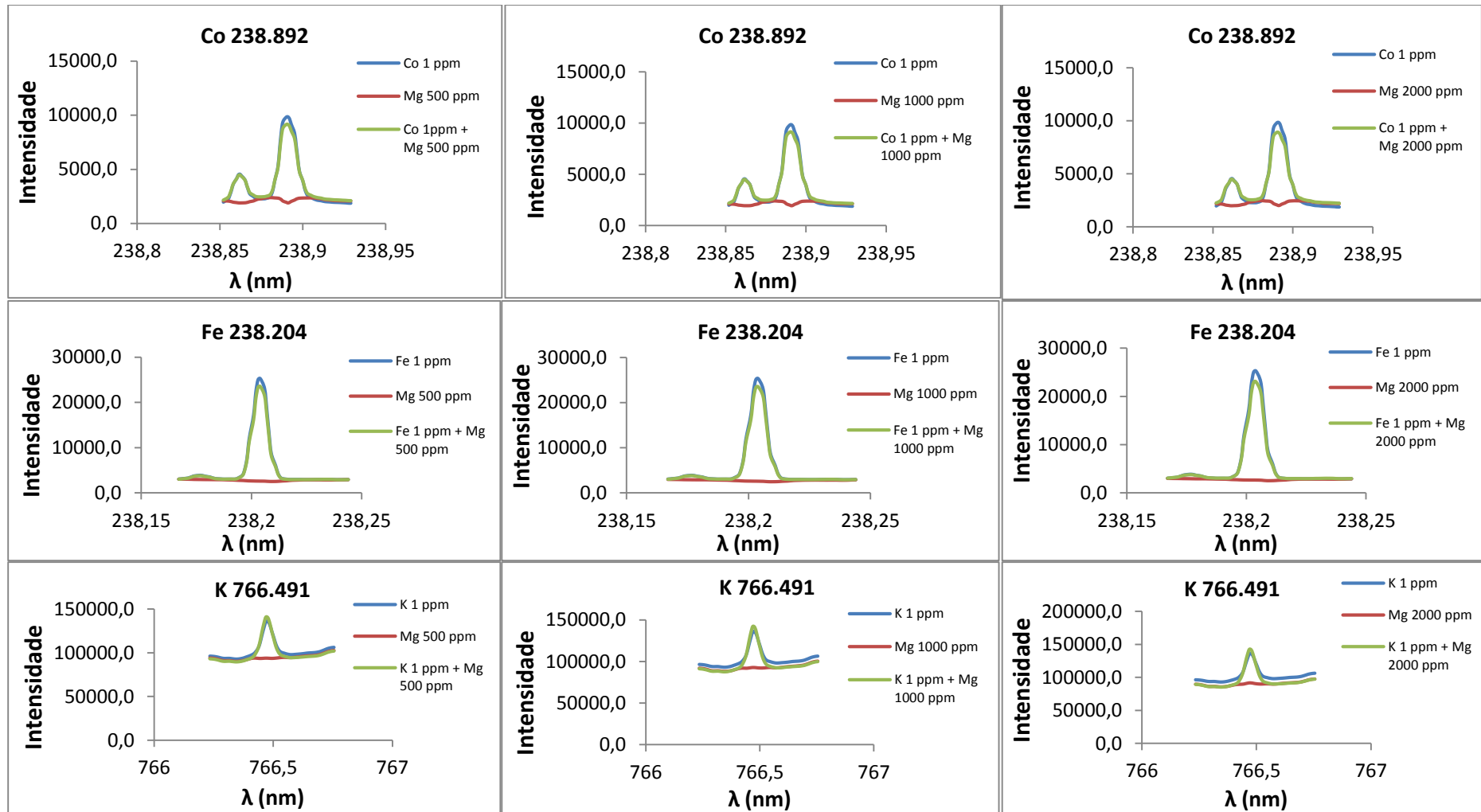


Figura 11. Espectros para as linhas de emissão de Mn 257,610 nm, Mo 202,032 nm e Na 589,592 nm sob influência de diferentes concentrações de Mg.

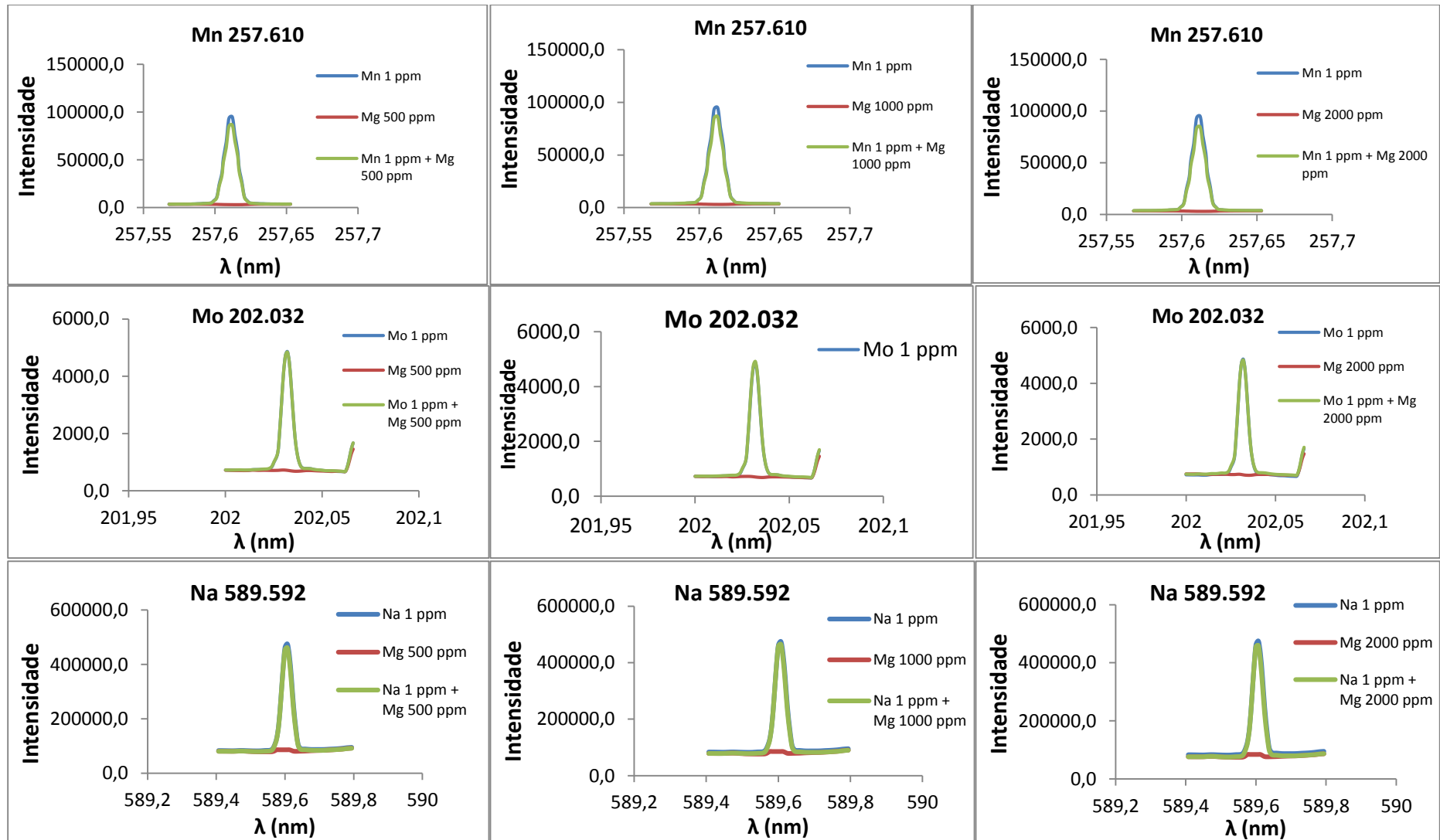


Figura 12. Espectros para as linhas de emissão de Ni 216,555 nm, P 213,618 nm e Pb 220,353 nm sob influência de diferentes concentrações de Mg.

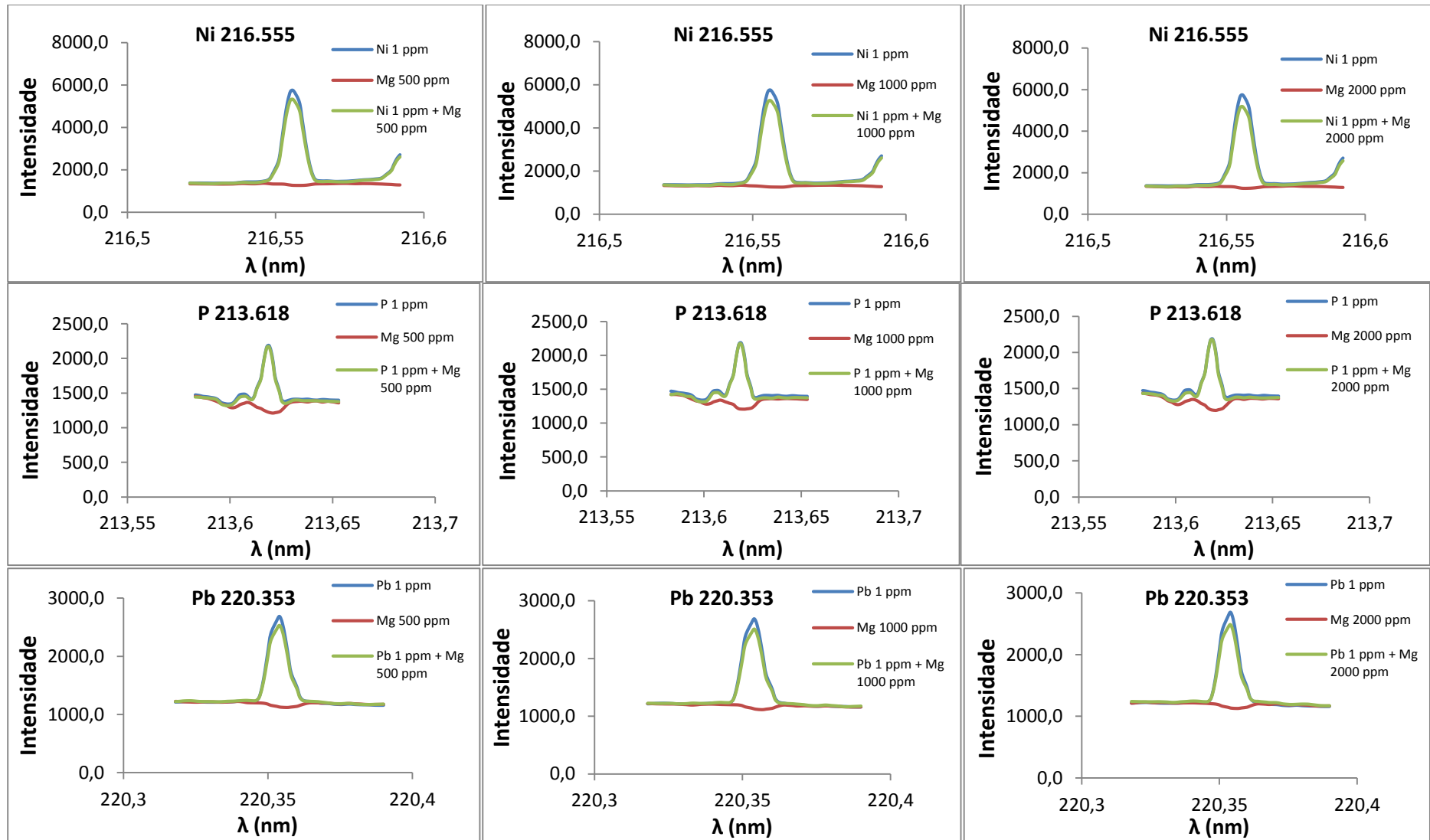


Figura 13. Espectros para as linhas de emissão de Sb 206,834 nm, Se 203,985 nm e Sr 407,771 nm sob influência de diferentes concentrações de Mg.

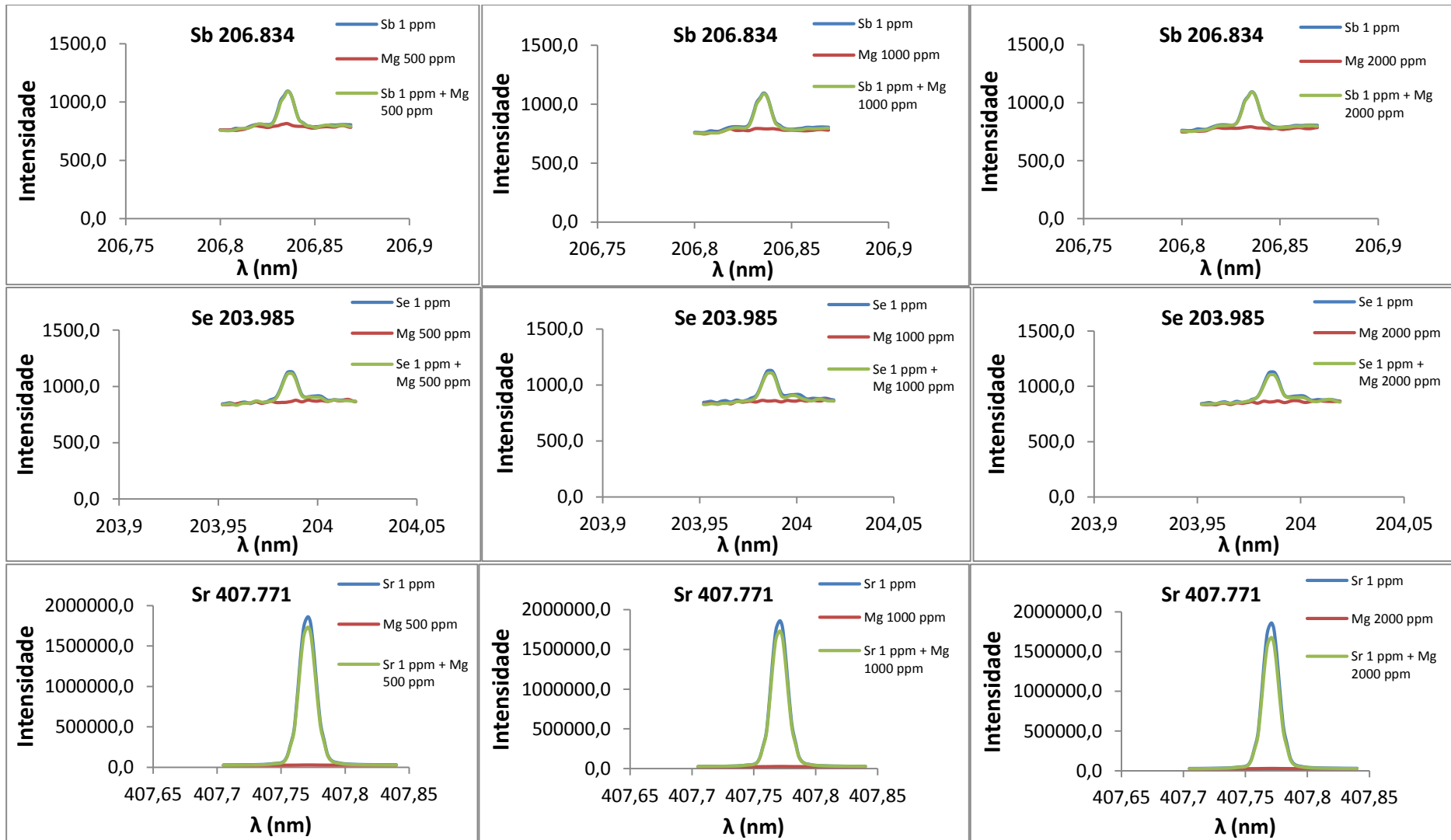
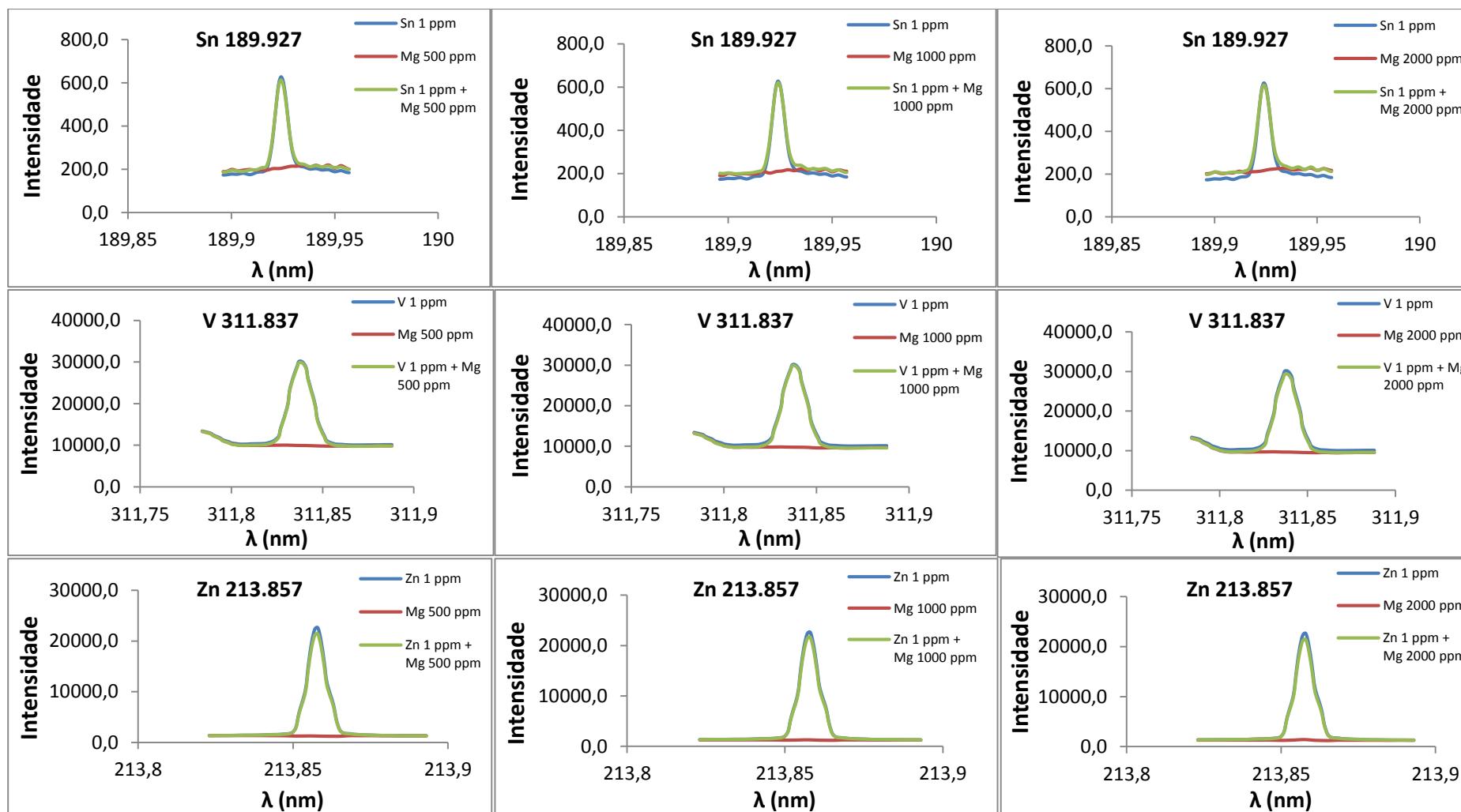


Figura 14. Espectros para as linhas de emissão de Sn 189,927 nm, V 311,837 nm e Zn 213,857 nm sob influência de diferentes concentrações de Mg.



5.1.1 Avaliação do efeito de matriz nas curvas analíticas de calibração

Resultados analíticos confiáveis, gerados com uma curva de calibração, dependem da exatidão com que são conhecidas as concentrações dos padrões e da proximidade da matriz dos padrões com a matriz das amostras a serem analisadas. Estabelecer uma similaridade de matriz entre amostras complexas e os padrões da curva de calibração geralmente é difícil de ser feita e, sendo assim, os efeitos da matriz levam aos erros de interferência comprometendo os resultados da análise (PINHO *et al.* 2009; WINCHESTER; BUTLER; TURK, 2010).

Para uma avaliação mais detalhada do efeito de matriz para a alta concentração de Mg, foram traçadas duas curvas analíticas de calibração: (1) sem adição de Mg e (2) com adição de 2000 mg L⁻¹ de Mg. Os resultados das curvas estão representados nas Figuras 15, 16 e 17. Adotou-se que os valores obtidos para as razões das inclinações das curvas analíticas devem estar fora da faixa de 0,900-1,100 para serem considerados os efeitos de matriz.

Observa-se que, para a maioria dos elementos, as curvas apresentam uma tendência para menores coeficientes angulares na presença do Mg. Porém ao calcular a razão entre os coeficientes angulares das curvas na presença e ausência de Mg, observou-se que, para a maioria dos analitos, os valores das razões ficaram dentro da faixa (0,900-1,100) indicando que não houve interferência significativa da matriz para a maioria dos elementos como mostrado na Tabela 8. Para confirmar isso foi aplicado o teste t pareado nos coeficientes angulares das curvas para todos os elementos e observou-se que a diferença entre as inclinações não foi significativa no nível de confiança de 95% ($|t_{cal}| < t_{tab}$) para a maioria dos elementos, com exceção para Ba, Cd, Co, Mn, Ni e Pb.

Figura 15. Curvas analíticas de calibração para As 193,696 nm e Ba 455,403 nm com e sem adição de Mg.

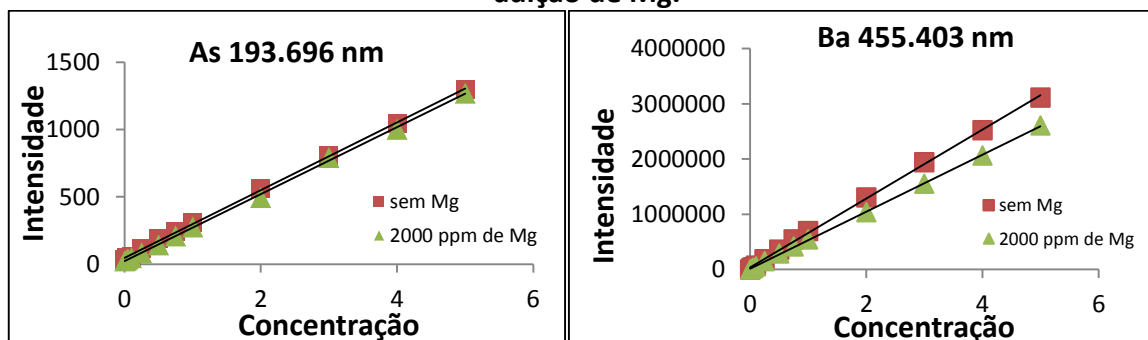


Figura 16. Curvas analíticas de calibração para Cd 226,502 nm, Co 238,892 nm, K 766,491 nm, Fe 238,204 nm, Mn 257,610 nm e Mo 202,032 nm, Na 589,592 nm e Ni 216,555 nm com e sem adição de Mg.

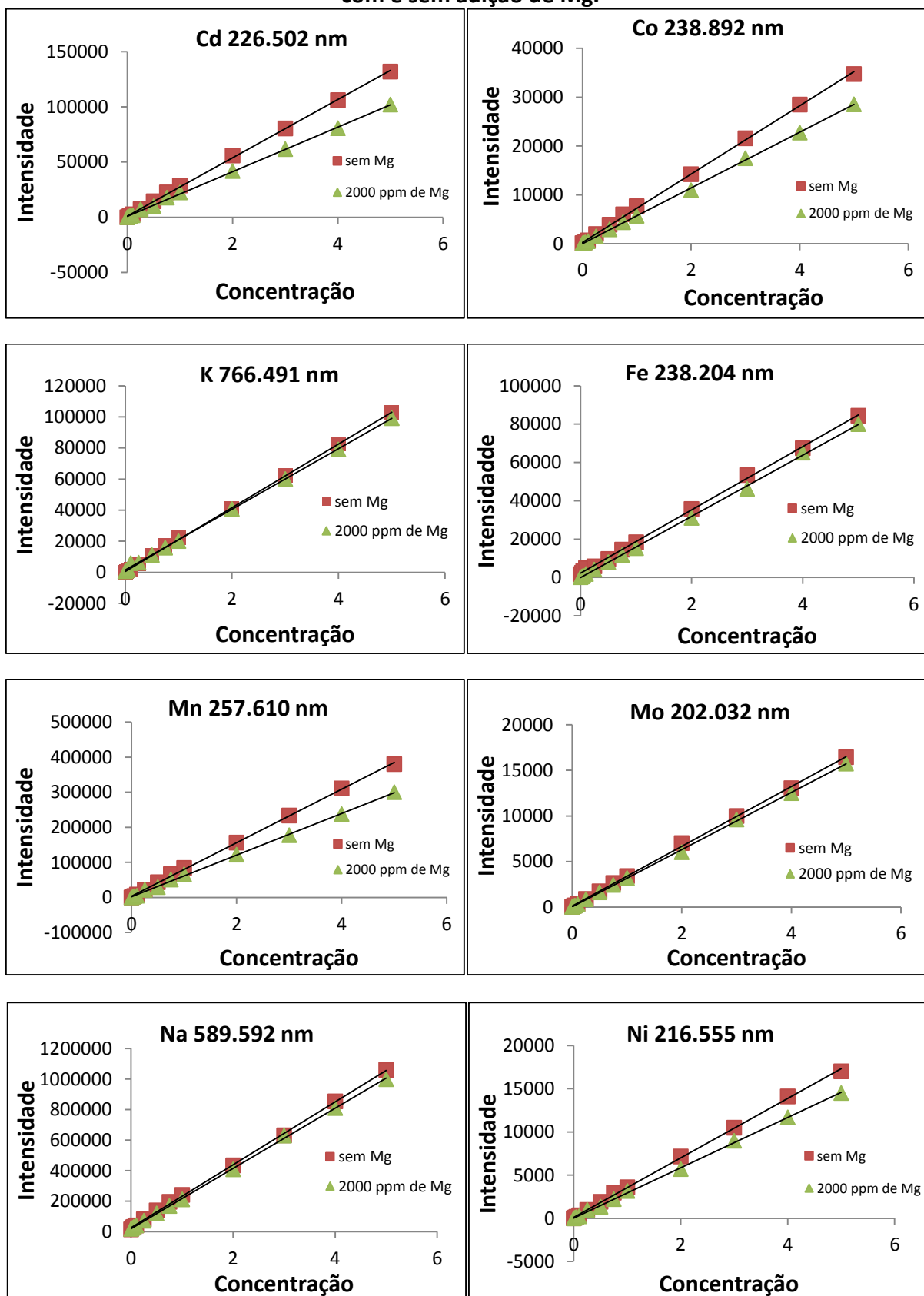


Figura 17. Curvas analíticas de calibração para P 213,618 nm, Pb 220,353 nm, Sb 206,834 nm, Se 203,985 nm, Sn 189,927 nm, Sr 407,771 nm, V 311,837 nm e Zn 213,857 nm com e sem adição de Mg.

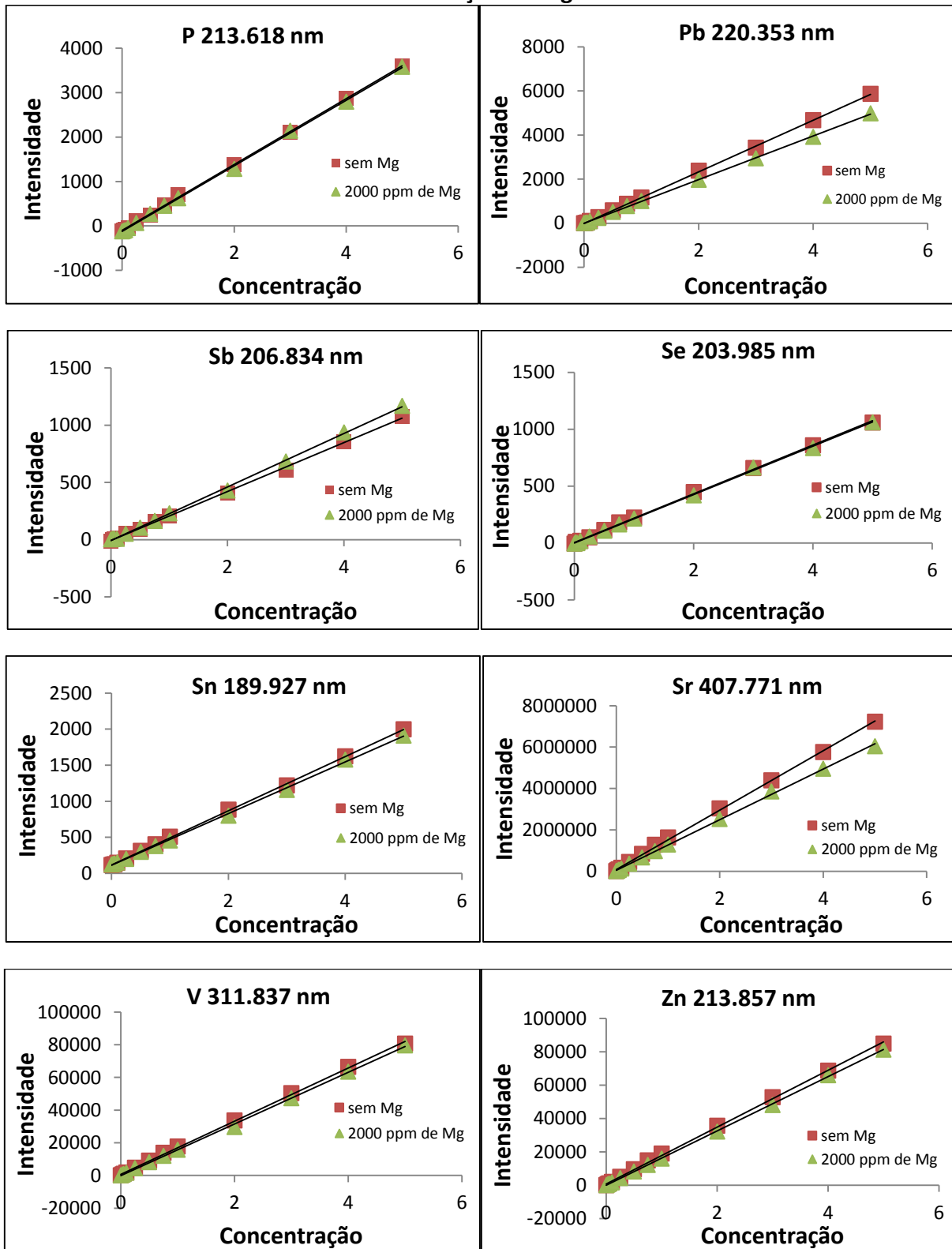


Tabela 8. Equação das curvas analíticas sem Mg e em 2000 mg L⁻¹ de Mg sem adição de PI e razão entre coeficientes angulares das curvas.

Elementos e linhas (nm)	Curva sem adição de Mg e sem PI		Curva em 2000 mg L ⁻¹ de Mg e sem PI		Razão entre os coef. angulares
	Equação	R ²	Equação	R ²	a _{2000 mg/L} /a _{0 mg/L}
As 193,696	y = 251,46x + 45,96	0,9992	y = 248,3x + 23,4	0,9993	0,9874
Ba 455,403	y = 624923x + 33082	0,9993	y = 516599x + 13161	0,9998	0,8267
Cd 226,502	y = 26417x + 980,09	0,9992	y = 20232x + 755,23	0,9993	0,7659
Co 238,892	y = 6995,3x + 256,77	0,9993	y = 5703,2x + 11,525	0,9996	0,8153
Fe 238,204	y = 16526x + 2201,3	0,9993	y = 15984x - 123,99	0,9994	0,9672
K 766,491	y = 20504x + 540,5	0,9996	y = 19316x + 1565	0,9993	0,9513
Mn 257,610	y = 76367x + 3050,5	0,9993	y = 59357x + 2083,2	0,9992	0,7772
Mo 202,032	y = 3282,1x + 89,305	0,9994	y = 3138x + 22,881	0,9996	0,9561
Na 589,592	y = 206086x + 26185	0,9994	y = 197106x + 20460	0,9997	0,9564
Ni 216,555	y = 3440,5x + 107,82	0,9992	y = 2910,1x + 33,707	0,9993	0,8458
P 213,618	y = 740,69x - 97,618	0,9995	y = 737,33x - 121,79	0,9996	0,9955
Pb 220,353	y = 1172,3x - 14,285	0,9998	y = 990,26x - 4,0982	0,9998	0,8447
Sb 206,834	y = 213,52x - 6,634	0,9991	y = 233,47x - 7,3207	0,9991	1,0934
Se 203,985	y = 213,97x + 5,2573	0,9991	y = 212,98x - 0,1043	0,9992	0,9954
Sn 189,927	y = 375,61x + 115,81	0,9997	y = 358,47x + 110,92	0,9992	0,9544
Sr 407,771	y = 1E+06x + 84965	0,9992	y = 1E+06x + 39407	0,9991	1,0000
V 311,837	y = 16274x + 669,03	0,9993	y = 15809x - 48,319	0,9995	0,9714
Zn 213,857	y = 17021x + 805,02	0,9993	y = 16279x - 90,072	0,9998	0,9564

5.2 OTIMIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE DECOMPOSIÇÃO DAS AMOSTRAS

Inicialmente, as amostras de suplementos minerais à base de magnésio e leite de magnésia foram submetidas a testes de digestão em bloco digestor empregando HNO₃ em três concentrações diferentes 2,0, 4,0 e 6,0 mol L⁻¹. Ao final da decomposição, todas as amostras apresentaram aspecto límpido indicando digestão completa das amostras nas três diferentes concentrações de HNO₃. Para a escolha da concentração do ácido a ser empregada para o desenvolvimento do trabalho considerou-se o aspecto visual ao final da digestão, a acidez residual e os resultados do carbono residual para as três concentrações de HNO₃ investigadas empregando o bloco digestor, como mostrado na Figura 18 e 19 e na Tabela 9.

Figura 18. Aspecto visual da decomposição de suplemento mineral de Mg (esquerda) e leite de magnésia (direita) em HNO₃ 2,0 mol L⁻¹ utilizando o bloco digestor.



Como é possível observar na Figura 18, os digeridos finais para as amostras de suplemento de magnésio e leite de magnésia, empregando HNO₃ na concentração de 2,0 mol L⁻¹ em bloco digestor, apresentaram aspecto visual límpido, sem resíduos finais, indicando que as amostras foram facilmente decompostas empregando HNO₃ diluído. Para verificar a eficiência da decomposição foram avaliados os resultados do teor de carbono residual para as amostras decompostas empregando as três concentrações de HNO₃. Como mostrado na Tabela 9, foi possível verificar que para a concentração de HNO₃ em 6,0 mol L⁻¹ o teor de carbono residual foi o menor para as duas matrizes, porém os valores obtidos para os digeridos quando se utilizou a concentração de 2,0 mol L⁻¹ são considerados aceitáveis pela literatura (CARRILHO et al. 2001; KRUG, 2008).

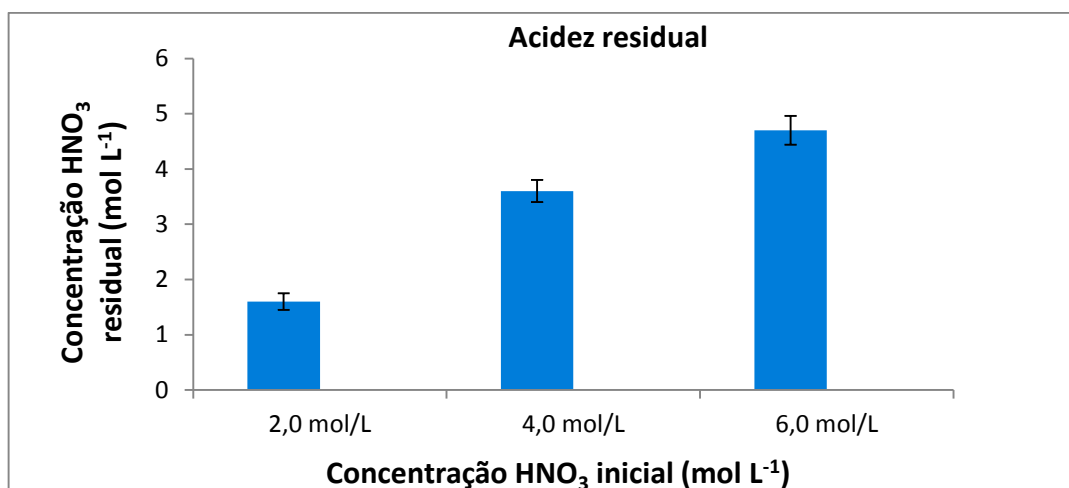
Tabela 9. Porcentagem de carbono residual para digestão no bloco digestor nas três concentrações de HNO₃.

Amostra	% Carbono Residual		
	HNO ₃ 2,0 mol L ⁻¹	HNO ₃ 4,0 mol L ⁻¹	HNO ₃ 6,0 mol L ⁻¹
Suplemento de magnésio	3,6 ± 0,3	3,5 ± 0,3	2,8 ± 0,4
Leite de magnésia	2,8 ± 0,3	2,4 ± 0,2	1,5 ± 0,3

Os valores de acidez residual estão mostrados na Figura 19. O procedimento de decomposição utilizando a solução 2,0 mol L⁻¹ de HNO₃ tem como vantagem o fato dos digeridos finais apresentarem baixa acidez residual e isso resulta em menor diluição das amostras aumentando assim o poder de detecção. Além disso, altos teores de carbono

residual e acidez residual podem provocar danos ao espectrômetro e interferências na determinação de alguns elementos (KRUG, 2008).

Figura 19. Resultados de acidez residual para os digeridos finais da decomposição das amostras de suplemento de magnésio nas concentrações ácidas de 2,0, 4,0 e 6,0 mol L⁻¹.



5.2.1 Resultados para carbono residual nos procedimentos propostos

A comparação para o carbono residual também foi realizada nos dois métodos de decomposição empregando HNO₃ 2,0 mol L⁻¹ nas amostras, os resultados estão representados na Tabela 10.

Tabela 10. Carbono residual nas amostras digeridas usando bloco digestor e forno de micro-ondas com cavidade.

Amostras	% Carbono Residual	
	Bloco digestor	Forno micro-ondas com cavidade
PHSH	2,5 ± 0,2	1,0 ± 0,1
PHCH	2,7 ± 0,3	1,5 ± 0,3
MAGSH	2,5 ± 0,4	1,3 ± 0,2
MAGCH	2,8 ± 0,4	1,6 ± 0,2
CMPA	3,6 ± 0,3	2,0 ± 0,4
CMVIT	3,0 ± 0,5	1,5 ± 0,3
CMFAR	3,0 ± 0,3	1,3 ± 0,1
MQUN	3,5 ± 0,3	2,0 ± 0,3
MQSO	3,7 ± 0,4	2,4 ± 0,2

Observa-se que a porcentagem do carbono residual foi menor para as amostras digeridas no forno de micro-ondas com cavidade comparado à digestão usando o bloco digestor. Este resultado indica que, devido ao fato do micro-ondas ser um sistema fechado sob alta pressão, há o favorecimento do aumento da temperatura da solução do sistema acima do seu ponto de ebulição, promovendo maior oxidação dos componentes orgânicos presentes na matriz e levando a teores de carbono residual menores quando comparado ao bloco digestor.

5.3 ESTUDO DO PADRÃO INTERNO

Para a seleção do padrão interno, foi estudada a correção entre as inclinações das curvas na presença de 2000 mg L⁻¹ de Mg e sem adição de Mg para os elementos Ba, Cd, Co, Mn, Ni e Pb, que apresentaram os maiores desvios entre as inclinações das curvas indicando a interferência do Mg. Os elementos selecionados foram Y, Sc e Be devido à ausência na matriz e de interferências espectrais, investigados nas três primeiras linhas fornecidas pela biblioteca do ICP OES, mostradas na Tabela 11.

Tabela 11. Linhas de emissão estudadas para serem utilizadas como padrão interno.

Elemento	Linhas de emissão(nm)	Intensidade
Be	II 313,042	2548935,0
	I 234,861	247100,0
	II 313,107	1307300,0
Sc	II 361,383	440627,7
	II 335,372	316070,0
	II 363,074	141065,0
	II 371,029	277976,8
Y	II 360,074	341074,1
	II 377,433	294787,0

(I) Linha atômica (II) Linha iônica

Para analisar as diferenças entre os coeficientes angulares das curvas levou-se em consideração a razão a_{Mg}/a na presença e na ausência do PI. Quanto mais próximo de 1 foi o valor obtido para essa razão, menor foi a diferença entre as inclinações das curvas, indicando o melhor elemento para ser usado como PI para correção da interferência do Mg.

5.3.1 Estudo para o uso de ítrio como PI

Os resultados obtidos para o estudo da linha **Y (II) 360,074 nm** como PI para os elementos Ba, Cd, Co, Mn, Ni e Pb estão mostrados nas Figuras 19 e 20. Pode-se observar que as curvas de calibração apresentaram diferenças entre as inclinações ainda maiores comparadas às curvas sem a adição do mesmo como mostrado nas figuras. As razões entre as inclinações das curvas de calibração com Y, mostradas na Tabela 12, apresentaram valores entre 0,6971 e 0,7670, indicando assim que este elemento não foi efetivo para a correção do efeito de matriz para estes elementos. Logo o Y não foi escolhido para ser usado como PI neste trabalho.

Tabela 12. Equações das curvas analíticas sem Mg e com 2000 mg L⁻¹ de Mg adicionando Y (II) 360,074 como PI e razões entre os coeficientes angulares das curvas.

Analitos e linhas (nm)	Curvas sem Mg		Curvas com 2000 mg L ⁻¹ de Mg		Razão entre coeficientes angulares	
	Equação	R ²	Equação	R ²	com Y	sem PI
Ba 455,403	$y = 716588x + 5692,1$	0,9992	$y = 510994x + 15216$	0,9992	0,7131	0,8447
Cd 226,502	$y = 30171x - 150,3$	0,9993	$y = 22461x + 430,28$	0,9994	0,7445	0,7659
Co 238,892	$y = 7863,5x + 16,777$	0,9995	$y = 5481,6x + 87,458$	0,9991	0,6971	0,8153
Mn 257,610	$y = 84098x + 1559,5$	0,9995	$y = 64506x + 567,08$	0,9999	0,7670	0,7772
Ni 216,555	$y = 3845,3x + 41,395$	0,9997	$y = 2920,5x + 36,078$	0,9995	0,7595	0,8458
Pb 220,353	$y = 1374,3x - 30,019$	0,9994	$y = 1001x - 8,1251$	0,9992	0,7284	0,8267

Figura 20. Curvas analíticas para Ba 455,403 nm, Cd 226,502 nm e Co 238,892 nm com e sem adição de Mg na presença e na ausência de Y (II) 360,074 como PI.

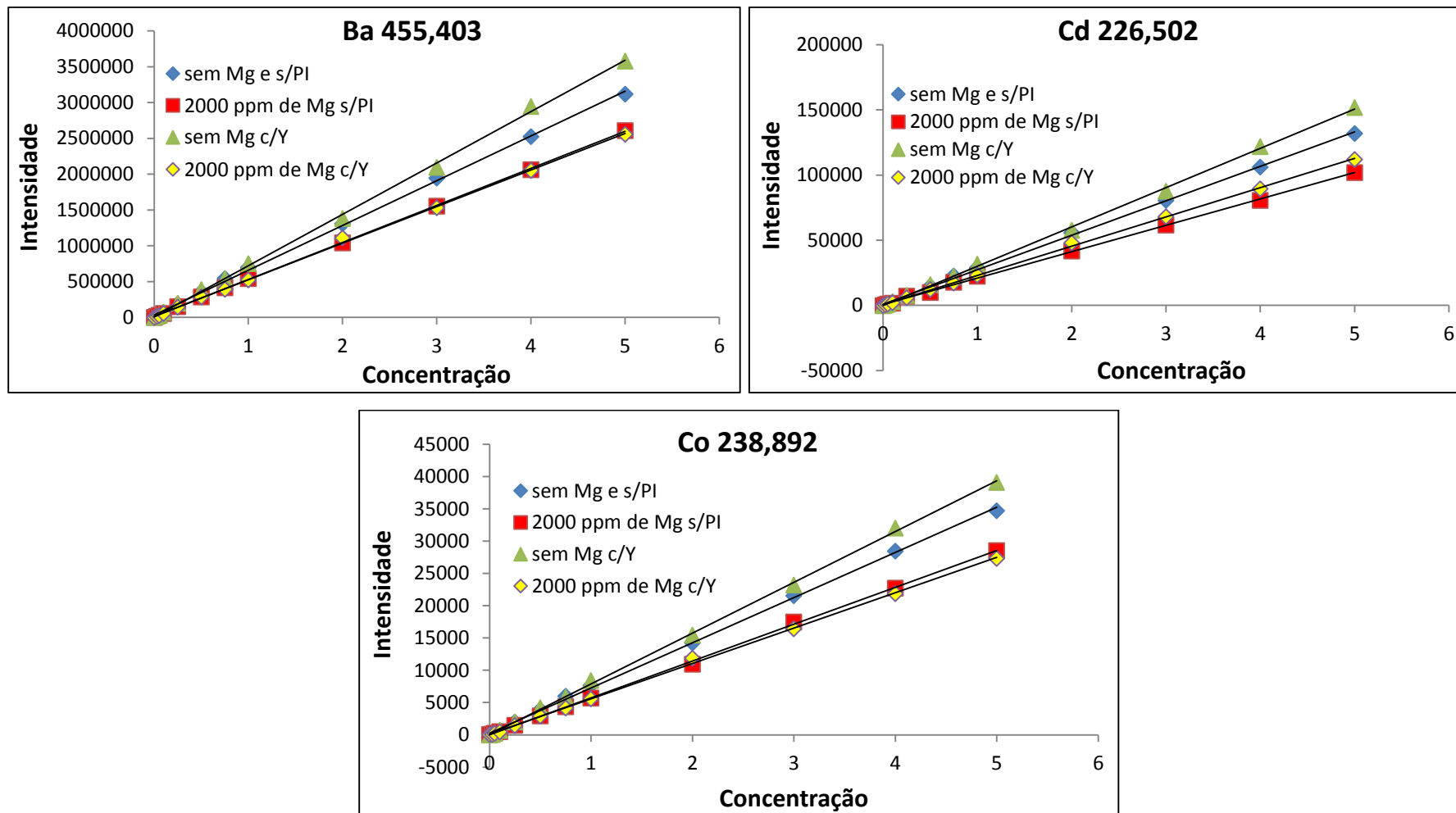
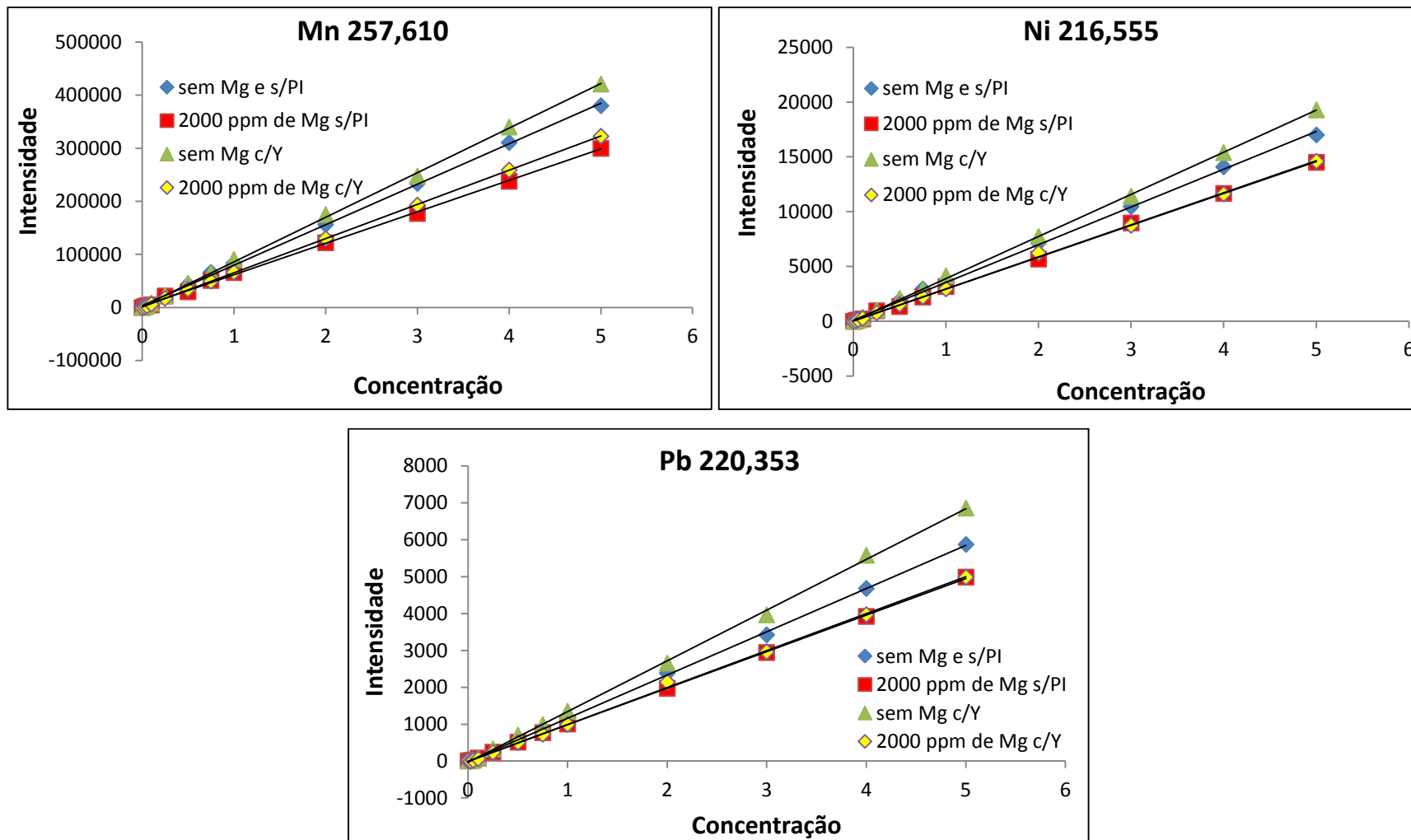


Figura 21. Curvas analíticas para Mn 257,610 nm, Ni 216,555 nm e Pb 220,353 nm com e sem adição de Mg na presença e na ausência de Y (II) 360,074 como PI.



5.3.2 Estudo para o uso de escândio como PI

A utilização da linha **Sc (II) 361,383** nm como PI, assim como Y, também não apresentou resultados satisfatórios, pois como pode ser observado nos gráficos das Figuras 21 e 22 e na Tabela 13, as razões entre as inclinações das curvas de calibração com Sc apresentaram valores entre 0,7821 e 0,8360. Assim também não foi possível selecionar Sc para ser usado como PI neste trabalho.

Tabela 13. Equações das curvas analíticas sem Mg e com 2000 mg L⁻¹ de Mg adicionando Sc(II) 361,383 como PI e razões entres os coeficientes angulares das curvas.

Analitos e linhas (nm)	Curva sem Mg		Curva com 2000 mg L ⁻¹ de Mg		Razão entre coeficientes angulares	
	Equação	R ²	Equação	R ²	com Sc	sem PI
Ba 455,403	$y = 670630x + 26927$	0,9995	$y = 535366x + 14927$	0,9997	0,7983	0,8447
Cd 226,502	$y = 27540x + 297,74$	0,9993	$y = 21539x + 826,8$	0,9992	0,7821	0,7659
Co 238,892	$y = 7064,4x + 50,803$	0,9999	$y = 5801x + 68,97$	0,9991	0,8212	0,8153
Mn 257,610	$y = 79535x + 2034,6$	0,9992	$y = 64009x + 2306,2$	0,9993	0,8048	0,7772
Ni 216,555	$y = 3649,7x + 52,337$	0,9994	$y = 3051,3x + 40,731$	0,9994	0,8360	0,8458
Pb 220,353	$y = 1252,6x + 41,485$	0,9992	$y = 1042,8x + 31,152$	0,9991	0,8325	0,8267

Figura 22. Curvas analíticas para Ba 455,403 nm, Cd 226,502 nm e Co 238,892 nm com e sem adição de Mg na presença e na ausência de Sc (II) 361,383 como PI.

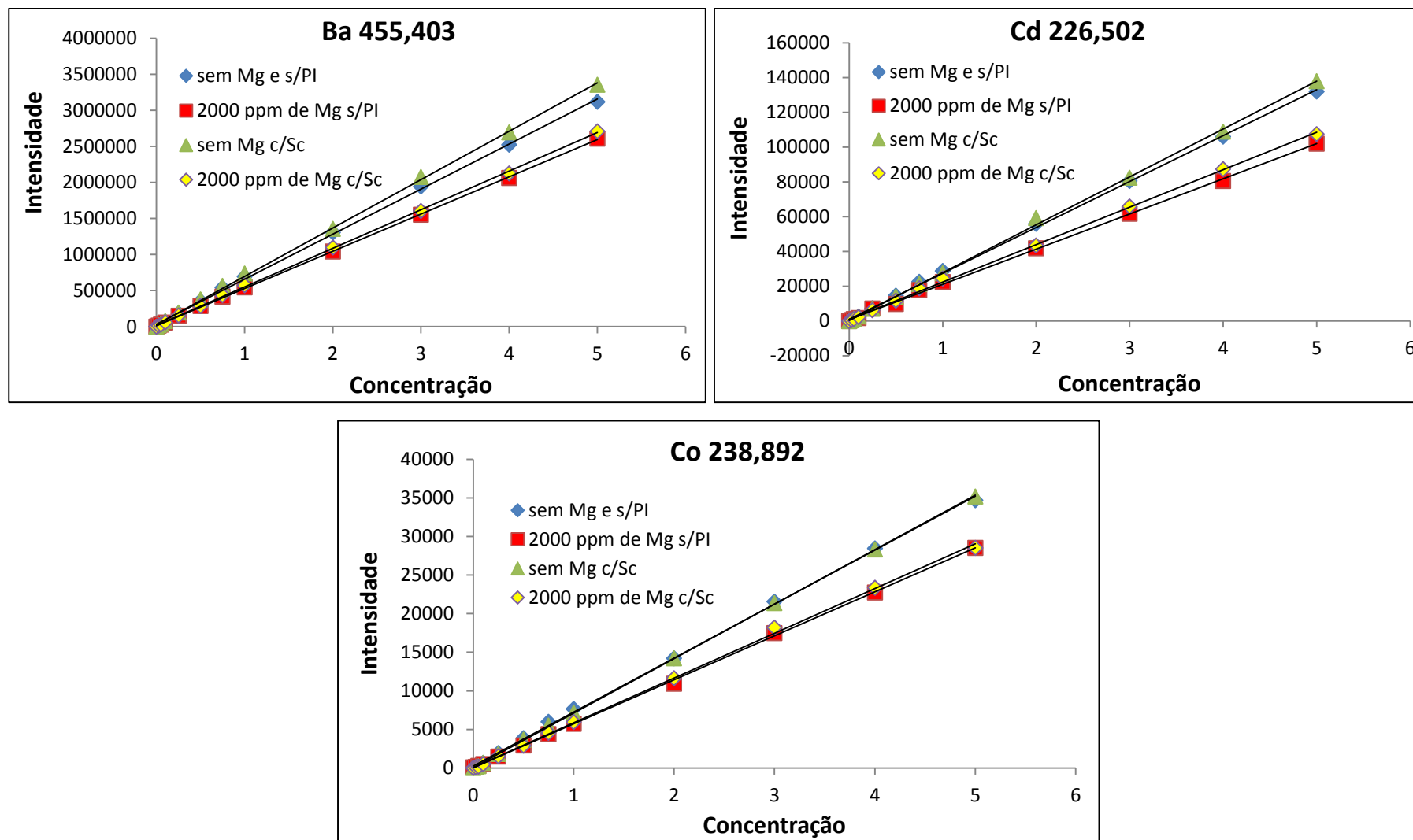
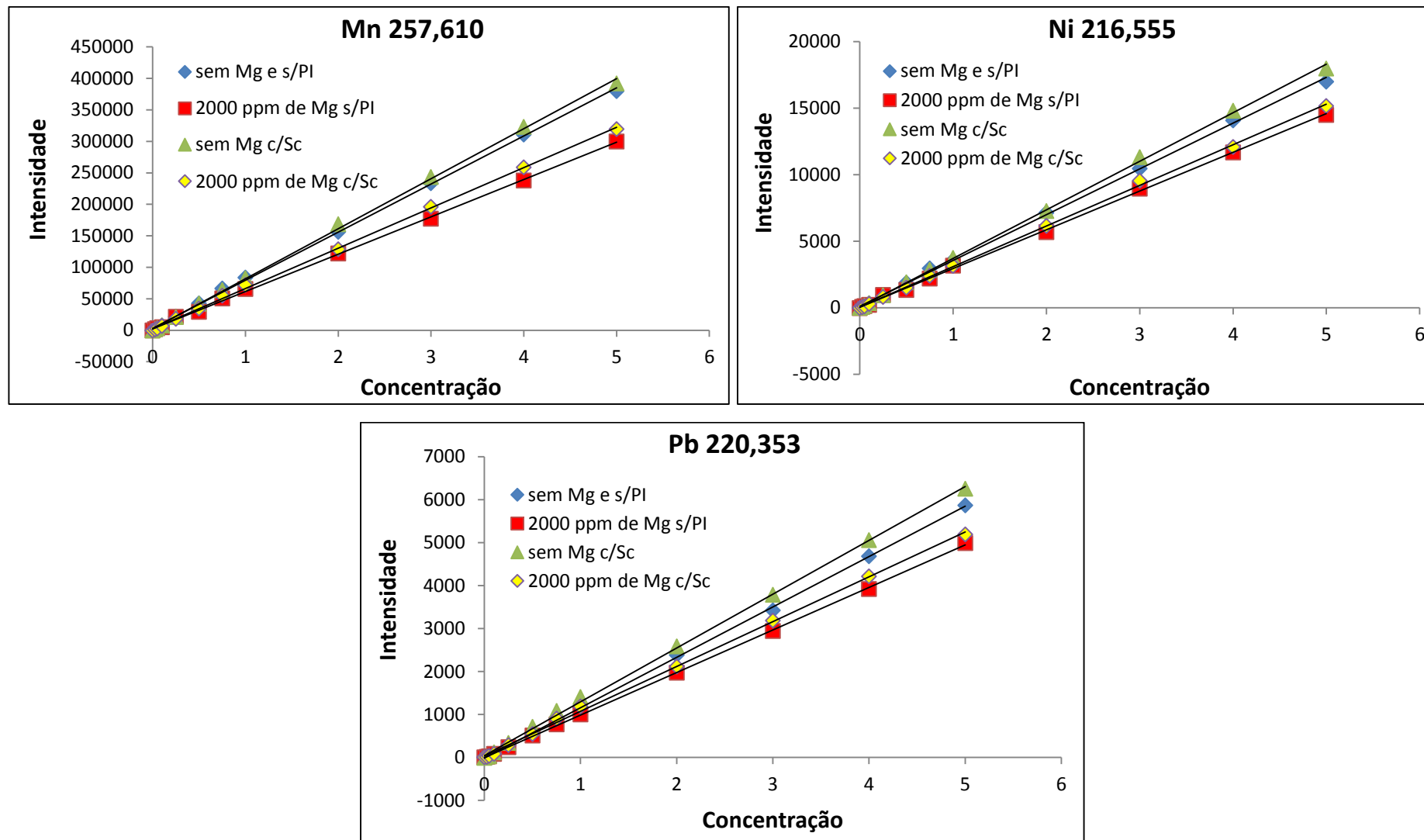


Figura 23. Curvas analíticas para Mn 257,610 nm, Ni 216,555 nm e Pb 220,353 nm com e sem adição de Mg na presença e na ausência de Sc (II) 361,383 como PI.



5.3.3 Estudo para o uso de berílio como PI

Os resultados obtidos para o estudo do uso da linha **Be (II) 313,042 nm** com PI mostrados nas Figuras 23 e 24 na Tabela 14, indicam que este elemento pode ser selecionado considerando a efetiva correção do efeito de matriz para a concentração de Mg investigada (2000 mg L⁻¹), considerando a similaridade das inclinações, na faixa de 0,9615 a 1,0086. Para confirmar foi aplicado o teste t pareado nos coeficientes angulares das curvas e observou-se que a diferença entre as inclinações não foi significativa no nível de confiança de 95% ($|t_{cal}| < t_{tab}$).

Avaliando as razões obtidas para o uso de Be como PI, os valores ficaram dentro da faixa estipulada como aceitável (0,900-1,100), o que está relacionado a uma maior exatidão e precisão dos resultados. A correção do efeito de matriz usando padronização interna ocorre quando o analito e o PI sofrem influências similares da matriz da amostra, ou seja, ambos são perturbados igualmente frente às variações instrumentais e condições experimentais adotadas (FERNANDES *et al.* 2003).

Tabela 14. Equações das curvas analíticas sem Mg e com 2000 mg L⁻¹ de Mg adicionando Be (II) 313,042 como PI e razões entres os coeficientes angulares das curvas

Analitos e linhas (nm)	Curva sem Mg		Curva em 2000 mg L ⁻¹ de Mg		Razão entre coeficientes angulares	
	Equação	R ²	Equação	R ²	com Be	sem PI
Ba 455,403	y = 581338x + 12125	0,9997	y = 560230x + 1669,8	0,9998	0,9634	0,8447
Cd 226,502	y = 23486x + 39,2	0,9997	y = 23268x + 127,03	0,9996	0,9907	0,7659
Co 238,892	y = 6339,3x -60,306	0,9994	y = 6106,6x -109,78	0,9996	0,9634	0,8153
Mn 257,610	y = 67491x -358,88	0,9996	y = 68071x + 906,13	0,9996	1,0086	0,7772
Ni 216,555	y = 3261,1x -39,322	0,9994	y = 3135,5x -33,332	0,9996	0,9615	0,8458
Pb 220,353	y = 1112,8x -9,1512	0,9994	y = 1096,8x -8,4377	0,9996	0,9856	0,8267

Figura 24. Curvas analíticas para Ba 455,403 nm, Cd 226,502 nm e Co 238,892 nm com e sem adição de Mg na presença e na ausência de Be (II) 313,042 como PI.

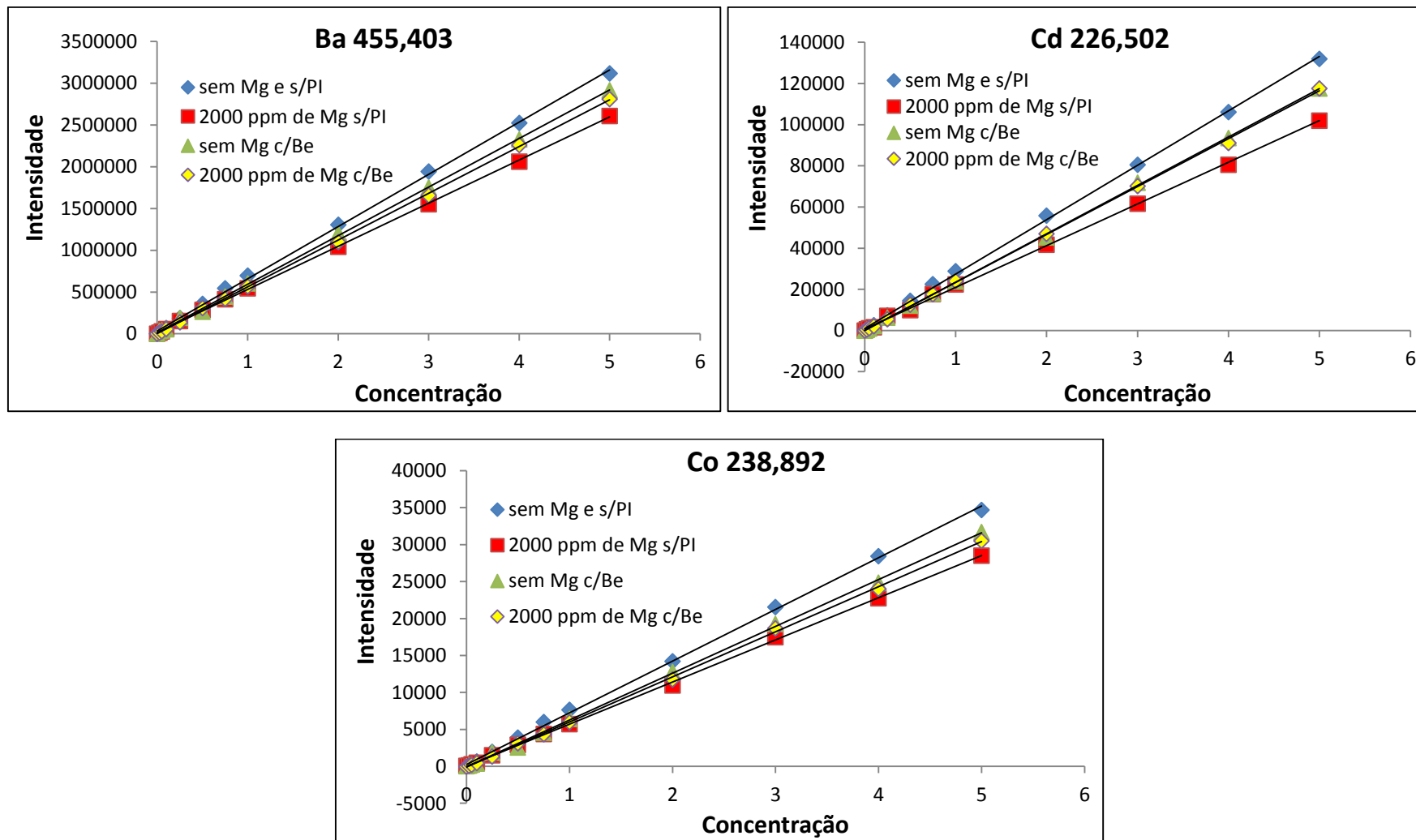
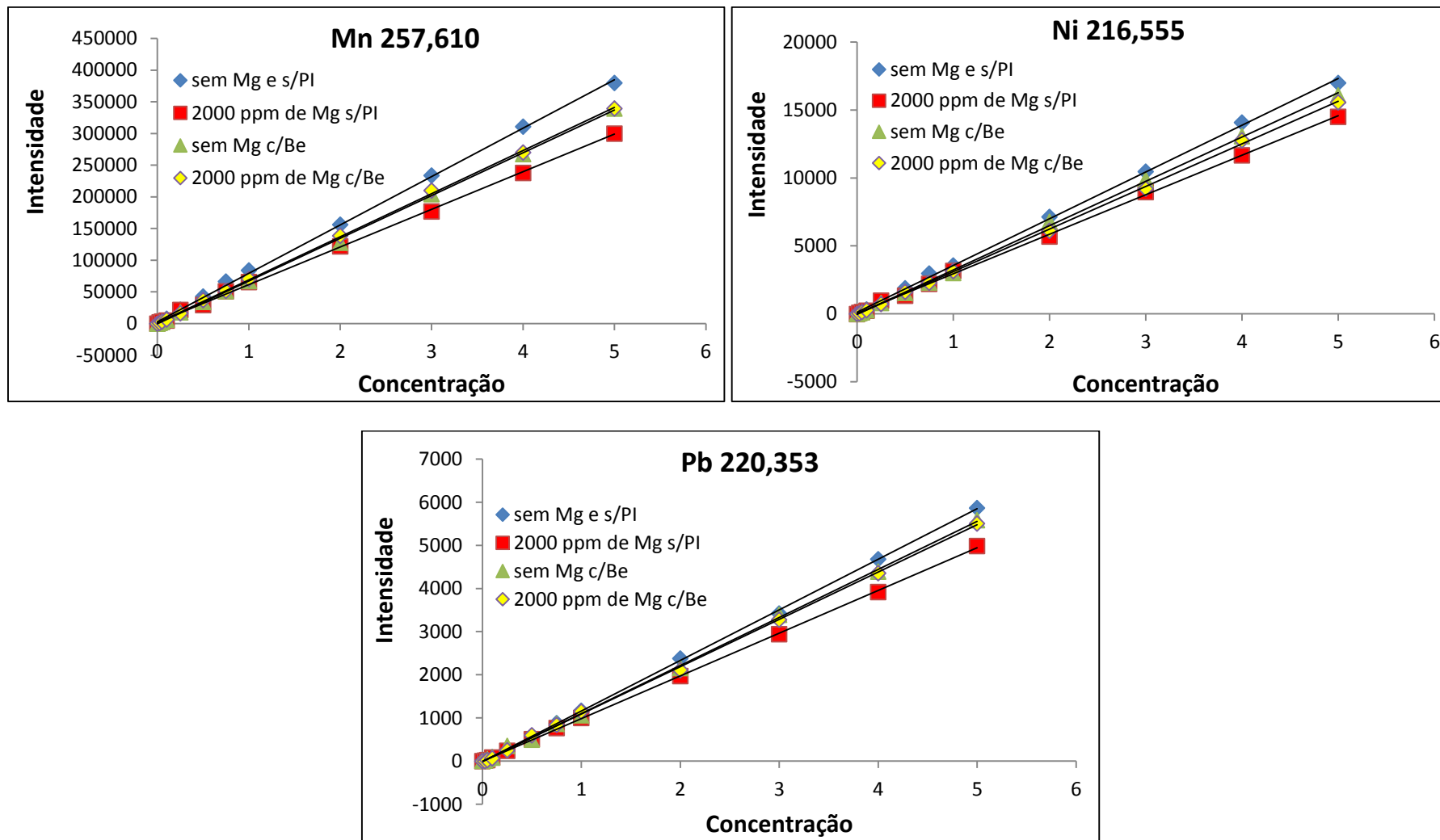


Figura 25. Curvas analíticas para Mn 257,610 nm, Ni 216,555 nm e Pb 220,353 nm com e sem adição de Mg na presença e na ausência de Be (II) 313,042 como PI.



Assim, considerando que o Be apresentou a melhor correção para as inclinações entre as curvas, o mesmo foi adicionado nas amostras e no material certificado antes de serem submetidas ao aquecimento no processo de digestão. Os resultados para as concentrações de Ba, Cd, Co, Mn, Ni e Pb com adição de Be foram comparados com os resultados obtidos para as amostras digeridas sem a adição de padrão interno. Os resultados estão descritos na Tabela 15 para o material certificado e na Tabela 16 para as amostras em que foi possível quantificar esses elementos.

Tabela 15. Resultados obtidos para Cd e Mn no material certificado FO-01/2012 com e sem adição de Be como PI no procedimento aplicando forno de micro-ondas com cavidade.

Elementos	Valor certificado mg g ⁻¹	Valor medido mg g ⁻¹ (sem PI)	%REC	Valor medido mg g ⁻¹ (com PI)	%REC
Cd	0,0199 ± 0,0051	0,0166 ± 0,0089	83,4	0,0178 ± 0,0081	89,7
Mn	0,0760 ± 0,0185	0,0648 ± 0,0198	85,2	0,0685 ± 0,0133	90,1

Tabela 16. Comparações entre as concentrações dos elementos com e sem Be nas amostras MAGCH e CMPA digeridas em forno de micro-ondas com cavidade.

Elemento	Amostra	Amostra	
		MAGCH	CMPA
Ba	Sem PI	0,081 ± 0,009	< 0,010
	Com PI	0,093 ± 0,006	< 0,010
Mn	Sem PI	0,511 ± 0,020	0,039 ± 0,005
	Com PI	0,591 ± 0,013	0,045 ± 0,002
Ni	Sem PI	0,037 ± 0,008	< 0,010
	Com PI	0,043 ± 0,006	< 0,010
Pb	Sem PI	0,030 ± 0,006	< 0,026
	Com PI	0,039 ± 0,003	< 0,026
Cd	Sem PI	< 0,004	0,028 ± 0,006
	Com PI	< 0,004	0,031 ± 0,004
Co	Sem PI	< 0,009	0,037 ± 0,009
	Com PI	< 0,009	0,042 ± 0,007

PI - Padrão interno

Como é possível observar na Tabela 15, as concentrações obtidas para Cd e Mn no material certificado ficaram mais próximas dos valores certificados com a adição do Be como PI. Para as amostras representadas na Tabela 16 também foi possível observar que as concentrações para Ba, Cd, Co, Mn, Ni e Pb também foram maiores na presença do Be como PI, indicando a correção do efeito de matriz.

5.4 VALIDAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS PROPOSTOS NO BLOCO DIGESTOR E NO FORNO DE MICRO-ONDAS COM CAVIDADE

Devido à concentração de Mg presente na amostra de leite de magnésia ser muito mais elevada comparada à amostra de suplemento mineral, as mesmas foram consideradas matrizes distintas e se considerou necessário aplicar os testes de adição e recuperação, bem como avaliar a precisão dos métodos propostos nas duas matrizes.

5.4.1 Limites de detecção (LOD) e quantificação (LOQ)

Os valores obtidos para LOD e LOQ nas determinações empregando ICP OES para os procedimentos utilizando bloco digestor e forno de micro-ondas, se encontram descritos na Tabela 17.

Tabela 17. Valores obtidos para LOD e LOQ em mg g⁻¹ por ICP OES

Elementos	BLOCO DIGESTOR		MICRO-ONDAS	
	LOD	LOQ	LOD	LOQ
As	0,0262	0,0872	0,0155	0,0517
Ba	0,0105	0,0349	0,0031	0,0102
Cd	0,0033	0,0110	0,0010	0,0035
Co	0,0053	0,0176	0,0027	0,0090
Fe	0,0341	0,1136	0,0179	0,0596
K	0,0345	0,1149	0,0220	0,0733
Mn	0,0031	0,0102	0,0008	0,0025
Mo	0,0255	0,0851	0,0037	0,0123
Na	0,0327	0,1090	0,0205	0,0683
Ni	0,0092	0,0306	0,0029	0,0097
P	0,0584	0,1945	0,0277	0,0923
Pb	0,0145	0,0482	0,0078	0,0259
Sb	0,0298	0,0992	0,0199	0,0662
Se	0,0291	0,0969	0,0116	0,0388
Sn	0,0266	0,0886	0,0120	0,0399
Sr	0,0226	0,0753	0,0033	0,0110
V	0,0135	0,0450	0,0056	0,0187
Zn	0,0270	0,0901	0,0084	0,0281

O método empregando decomposição em forno de micro-ondas com cavidade seguida da determinação por ICP OES apresentou menores LOD e LOQ para todos os analitos em comparação com o método usando o bloco digestor. Como no forno de micro-ondas com cavidade aplicou-se menores quantidades de reagentes, o branco analítico foi menor que no bloco digestor e como consequência os valores para os limites de detecção e quantificação também ficaram menores.

5.4.2 Exatidão do método

5.4.2.1 Testes de adição e recuperação

Os resultados para os testes de adição e recuperação de analitos em quatro níveis de concentração (0,1, 0,5, 1,0 e 2,0 mg L⁻¹) realizados no forno de micro-ondas com cavidade e no bloco digestor, para as duas matrizes consideradas, estão representados nas Tabelas 18, 19, 20 e 21.

Para a mesma amostra digerida no bloco digestor essas recuperações variaram entre 74-83% no nível de concentração 0,1 mg L⁻¹, 75-86% no nível 0,5 mg L⁻¹, 85-97% no nível 1,0 mg L⁻¹ e 88-98% no nível 2,0 mg L⁻¹ como mostrado na Tabela 18.

Como representado na Tabela 19, as recuperações obtidas para amostra de suplemento mineral à base de magnésio usando forno de micro-ondas com cavidade variaram entre 80-94% no nível de concentração 0,1 mg L⁻¹, 80-97% no nível 0,5 mg L⁻¹, 89-105% no nível 1,0 mg L⁻¹ e 91-102% no nível 2,0 mg L⁻¹.

Considerando os resultados obtidos para os testes de adição e recuperação na matriz de suplemento mineral à base de magnésio foi possível observar que as recuperações empregando o forno de micro-ondas com cavidade foram mais satisfatórias ficando mais próximas de 100% para a maioria dos elementos.

Tabela 18. Resultados dos testes de adição e recuperação no bloco digestor para a matriz suplemento mineral à base de magnésio.

Elementos	Concentrações / Recuperação			
	0,1 mg L ⁻¹	0,5 mg L ⁻¹	1,0 mg L ⁻¹	2,0 mg L ⁻¹
As	0,079 ± 0,002 79%	0,40 ± 0,05 80%	0,89 ± 0,05 92%	1,80 ± 0,07 94%
Ba	0,081 ± 0,003 80%	0,40 ± 0,09 81%	0,89 ± 0,08 89%	1,81 ± 0,08 90%
Cd	0,078 ± 0,004 78%	0,39 ± 0,05 79%	0,86 ± 0,07 86%	1,80 ± 0,09 93%
Co	0,073 ± 0,005 74%	0,37 ± 0,01 75%	0,88 ± 0,07 88%	1,82 ± 0,10 90%
Fe	0,079 ± 0,003 79%	0,42 ± 0,08 85%	0,91 ± 0,03 91%	1,89 ± 0,12 94%
K	0,076 ± 0,008 77%	0,40 ± 0,07 81%	0,85 ± 0,06 85%	1,76 ± 0,08 88%
Mn	0,083 ± 0,003 83%	0,42 ± 0,02 84%	0,92 ± 0,07 92%	1,90 ± 0,08 95%
Mo	0,081 ± 0,004 81%	0,42 ± 0,03 84%	0,88 ± 0,06 88%	1,91 ± 0,22 95%
Na	0,080 ± 0,002 80%	0,43 ± 0,06 86%	0,97 ± 0,05 97%	1,97 ± 0,11 98%
Ni	0,076 ± 0,006 76%	0,40 ± 0,06 80%	0,92 ± 0,08 92%	1,93 ± 0,15 96%
P	0,079 ± 0,003 79%	0,41 ± 0,03 83%	0,95 ± 0,08 95%	1,94 ± 0,17 97%
Pb	0,081 ± 0,003 81%	0,41 ± 0,06 82%	0,90 ± 0,08 90%	1,87 ± 0,09 93%
Sb	0,081 ± 0,004 81%	0,41 ± 0,07 82%	0,90 ± 0,05 90%	1,86 ± 0,16 93%
Se	0,080 ± 0,006 80%	0,41 ± 0,03 83%	0,91 ± 0,07 91%	1,84 ± 0,30 92%
Sn	0,078 ± 0,002 78%	0,40 ± 0,01 80%	0,93 ± 0,08 93%	1,88 ± 0,33 94%
Sr	0,075 ± 0,001 75%	0,39 ± 0,05 79%	0,85 ± 0,07 85%	1,85 ± 0,14 92%
V	0,077 ± 0,001 77%	0,39 ± 0,07 79%	0,89 ± 0,09 89%	1,80 ± 0,10 90%
Zn	0,078 ± 0,002 78%	0,40 ± 0,05 80%	0,90 ± 0,05 90%	1,85 ± 0,09 92%

Tabela 19. Resultados dos testes de adição e recuperação no forno de microondas com cavidade para a matriz suplemento mineral à base de magnésio.

Elementos	Concentrações / Recuperação			
	0,1 mg L ⁻¹	0,5 mg L ⁻¹	1,0 mg L ⁻¹	2,0 mg L ⁻¹
As	0,082 ± 0,007 82%	0,41 ± 0,09 83%	0,92 ± 0,03 92%	1,88 ± 0,11 94%
Ba	0,082 ± 0,004 82%	0,41 ± 0,06 82%	0,91 ± 0,05 91%	1,82 ± 0,09 91%
Cd	0,080 ± 0,009 80%	0,40 ± 0,05 80%	0,89 ± 0,04 89%	1,86 ± 0,15 93%
Co	0,089 ± 0,002 89%	0,48 ± 0,05 96%	1,02 ± 0,07 102%	2,02 ± 0,27 101%
Fe	0,086 ± 0,003 86%	0,43 ± 0,04 87%	0,96 ± 0,08 99%	1,91 ± 0,13 99%
K	0,085 ± 0,002 85%	0,42 ± 0,05 85%	0,90 ± 0,03 91%	1,81 ± 0,09 91%
Mn	0,082 ± 0,008 82%	0,45 ± 0,05 91%	1,05 ± 0,07 105%	2,02 ± 0,02 101%
Mo	0,081 ± 0,009 81%	0,47 ± 0,03 94%	0,98 ± 0,06 98%	2,05 ± 0,05 102%
Na	0,082 ± 0,005 82%	0,42 ± 0,09 84%	1,01 ± 0,05 101%	2,04 ± 0,08 102%
Ni	0,089 ± 0,007 89%	0,44 ± 0,08 89%	0,99 ± 0,02 99%	2,01 ± 0,06 101%
P	0,094 ± 0,007 94%	0,48 ± 0,02 97%	0,99 ± 0,02 99%	1,99 ± 0,08 99%
Pb	0,088 ± 0,004 88%	0,45 ± 0,07 90%	1,00 ± 0,07 100%	1,98 ± 0,10 99%
Sb	0,085 ± 0,001 85%	0,42 ± 0,06 85%	0,99 ± 0,05 99%	1,99 ± 0,11 99%
Se	0,087 ± 0,007 87%	0,46 ± 0,04 92%	0,96 ± 0,03 95%	1,89 ± 0,07 94%
Sn	0,084 ± 0,005 84%	0,42 ± 0,09 85%	0,95 ± 0,07 95%	1,95 ± 0,05 97%
Sr	0,082 ± 0,002 82%	0,41 ± 0,09 82%	0,89 ± 0,04 89%	1,88 ± 0,04 94%
V	0,084 ± 0,004 84%	0,42 ± 0,03 85%	0,91 ± 0,09 92%	1,86 ± 0,08 93%
Zn	0,088 ± 0,002 88%	0,45 ± 0,03 90%	0,98 ± 0,03 98%	1,95 ± 0,04 98%

As recuperações obtidas para a matriz leite de magnésia no forno de micro-ondas com cavidade variaram entre 80-88% no nível de concentração 0,1 mg L⁻¹, 80-92% no nível de concentração 0,5 mg L⁻¹, 87-100% no nível de concentração 1,0 mg L⁻¹ e 89-104% no nível de concentração 2,0 mg L⁻¹ como mostrado na Tabela 20.

Tabela 20. Resultados dos testes de adição e recuperação no forno de micro-ondas com cavidade para a matriz leite de magnésia

Elementos	Concentrações / Recuperação			
	0,1 mg L ⁻¹	0,5 mg L ⁻¹	1,0 mg L ⁻¹	2,0 mg L ⁻¹
As	0,080 ± 0,002 80%	0,41 ± 0,01 83%	0,91 ± 0,04 91%	1,90 ± 0,04 95%
Ba	0,080 ± 0,004 80%	0,40 ± 0,01 80%	0,90 ± 0,02 90%	1,81 ± 0,03 90%
Cd	0,080 ± 0,003 80%	0,41 ± 0,02 83%	0,87 ± 0,04 87%	1,84 ± 0,05 92%
Co	0,087 ± 0,002 87%	0,46 ± 0,01 92%	1,00 ± 0,03 100%	2,01 ± 0,05 100%
Fe	0,082 ± 0,004 82%	0,42 ± 0,02 85%	0,99 ± 0,08 99%	2,01 ± 0,09 100%
K	0,080 ± 0,004 80%	0,41 ± 0,01 83%	0,87 ± 0,03 87%	1,78 ± 0,04 89%
Mn	0,085 ± 0,008 85%	0,44 ± 0,02 88%	0,93 ± 0,02 93%	1,91 ± 0,01 95%
Mo	0,083 ± 0,002 83%	0,44 ± 0,01 88%	0,98 ± 0,02 98%	2,07 ± 0,03 103%
Na	0,081 ± 0,007 81%	0,43 ± 0,04 86%	1,01 ± 0,07 100%	2,09 ± 0,02 104%
Ni	0,085 ± 0,003 85%	0,44 ± 0,05 88%	0,96 ± 0,03 95%	1,98 ± 0,02 99%
P	0,087 ± 0,008 88%	0,45 ± 0,02 91%	0,99 ± 0,01 99%	1,99 ± 0,03 99%
Pb	0,086 ± 0,005 86%	0,44 ± 0,01 88%	0,97 ± 0,02 97%	2,03 ± 0,03 101%
Sb	0,082 ± 0,009 82%	0,41 ± 0,01 83%	0,97 ± 0,03 97%	1,97 ± 0,03 98%
Se	0,085 ± 0,009 85%	0,45 ± 0,02 89%	0,94 ± 0,04 94%	1,87 ± 0,03 93%
Sn	0,082 ± 0,007 82%	0,42 ± 0,01 83%	0,92 ± 0,02 92%	1,93 ± 0,04 96%
Sr	0,080 ± 0,009 80%	0,41 ± 0,03 83%	0,87 ± 0,01 87%	1,90 ± 0,02 95%
V	0,085 ± 0,009 85%	0,44 ± 0,01 88%	0,94 ± 0,03 93%	1,9061 ± 0,03 95%
Zn	0,086 ± 0,008 86%	0,44 ± 0,02 88%	0,99 ± 0,04 99%	1,9889 ± 0,02 99%

As recuperações para essa mesma matriz usando o bloco digestor variaram entre 73-83% no nível de concentração 0,1 mg L⁻¹, 77-85% no nível de concentração 0,5 mg L⁻¹, 83-98% no nível de concentração 1,0 mg L⁻¹ e 90-99% no nível de concentração 2,0 mg L⁻¹ como mostrado na Tabela 21.

Tabela 21. Resultados dos testes de adição e recuperação no bloco digestor para a matriz leite de magnésia

Elementos	Concentrações / Recuperação			
	0,1 mg L ⁻¹	0,5 mg L ⁻¹	1,0 mg L ⁻¹	2,0 mg L ⁻¹
As	0,077 ± 0,007 77%	0,39 ± 0,03 79%	0,88 ± 0,02 88%	1,82 ± 0,09 91%
Ba	0,078 ± 0,007 79%	0,39 ± 0,01 80%	0,88 ± 0,04 88%	1,80 ± 0,07 90%
Cd	0,076 ± 0,002 76%	0,38 ± 0,04 78%	0,84 ± 0,02 84%	1,80 ± 0,05 90%
Co	0,076 ± 0,009 75%	0,39 ± 0,05 79%	0,91 ± 0,03 90%	1,81 ± 0,05 90%
Fe	0,083 ± 0,008 83%	0,42 ± 0,03 85%	0,93 ± 0,07 93%	1,92 ± 0,08 99%
K	0,082 ± 0,009 81%	0,41 ± 0,02 83%	0,89 ± 0,02 89%	1,80 ± 0,12 90%
Mn	0,081 ± 0,009 80%	0,41 ± 0,02 82%	0,95 ± 0,05 95%	1,93 ± 0,05 96%
Mo	0,079 ± 0,009 79%	0,41 ± 0,03 83%	0,91 ± 0,02 90%	1,94 ± 0,06 96%
Na	0,081 ± 0,013 81%	0,42 ± 0,02 85%	0,98 ± 0,02 98%	1,98 ± 0,13 99%
Ni	0,081 ± 0,005 81%	0,41 ± 0,02 82%	0,96 ± 0,02 96%	1,97 ± 0,10 98%
P	0,0815 ± 0,011 81%	0,42 ± 0,03 84%	0,97 ± 0,06 97%	1,96 ± 0,08 98%
Pb	0,079 ± 0,010 79%	0,40 ± 0,05 81%	0,88 ± 0,03 88%	1,84 ± 0,09 92%
Sb	0,080 ± 0,005 80%	0,39 ± 0,02 79%	0,88 ± 0,03 88%	1,84 ± 0,04 92%
Se	0,079 ± 0,011 79%	0,40 ± 0,01 80%	0,89 ± 0,09 90%	1,88 ± 0,04 91%
Sn	0,077 ± 0,012 77%	0,39 ± 0,04 78%	0,90 ± 0,02 90%	1,86 ± 0,07 92%
Sr	0,073 ± 0,012 73%	0,39 ± 0,03 77%	0,84 ± 0,04 83%	1,87 ± 0,09 93%
V	0,078 ± 0,013 78%	0,41 ± 0,01 81%	0,91 ± 0,02 91%	1,85 ± 0,11 92%
Zn	0,076 ± 0,008 76%	0,39 ± 0,04 78%	0,92 ± 0,03 90%	1,86 ± 0,06 93%

Os resultados de recuperação obtidos para matriz de leite de magnésia empregando o forno de micro-ondas com cavidade, assim como o observado para a matriz de suplemento mineral à base de magnésio, também foram mais satisfatórios quando comparados com os resultados empregando o bloco digestor para a maioria dos elementos.

Os resultados para os ensaios de adição e recuperação indicam que o método empregando o forno de micro-ondas com cavidade é mais efetivo em termos de exatidão comparado ao método empregando o bloco digestor.

5.4.2.2 Análise do material certificado

Os resultados obtidos para o material certificado FO-01/2012 submetido aos procedimentos de digestão em bloco digestor e em forno de micro-ondas com cavidade estão representados na Tabela 22.

Tabela 22. Resultados obtidos para o material certificado FO-01/2012 submetido aos procedimentos de digestão usando bloco digestor e forno de micro-ondas com cavidade.

Elementos	Valor certificado mg g ⁻¹	Valor medido mg g ⁻¹ (forno micro-ondas com cavidade)	%REC	Valor medido mg g ⁻¹ (bloco digestor)	%REC
K	12,0 ± 2,40	10,83 ± 2,99	90,3	10,26 ± 3,26	85,5
Na	0,1900 ± 0,0100	0,1733 ± 0,0202	91,2	0,1645 ± 0,0293	86,6
P	0,6500 ± 0,0190	0,5837 ± 0,0213	89,8	0,5441 ± 0,0320	83,7
Fe	0,0910 ± 0,0013	0,0812 ± 0,0021	89,2	0,0766 ± 0,0033	84,2
Mn	0,0760 ± 0,0018	0,0685 ± 0,0023	90,1	0,0645 ± 0,0029	84,9
Cd	0,0199 ± 0,0051	0,0178 ± 0,0081	89,7	0,0166 ± 0,0099	83,5

De acordo com os resultados da Tabela 22, os valores medidos ficaram mais próximos dos valores certificados aplicando o procedimento de digestão com forno de micro-ondas com cavidade. Os resultados obtidos para o material certificado, assim como nos testes de adição e recuperação, enfatizam que o procedimento empregando o forno de micro-ondas com cavidade é mais efetivo em termos de exatidão comparado ao procedimento de digestão usando o bloco digestor.

5.4.3 Precisão do método

Os resultados obtidos para avaliar a precisão nos dois métodos de digestão aplicados nas matrizes de suplemento mineral à base de magnésio e leite de magnésia estão representados nas Figuras 25 e 26.

Figura 26. Coeficiente de variação para os procedimentos usando bloco digestor e forno de micro-ondas com cavidade na matriz de suplemento de magnésio.

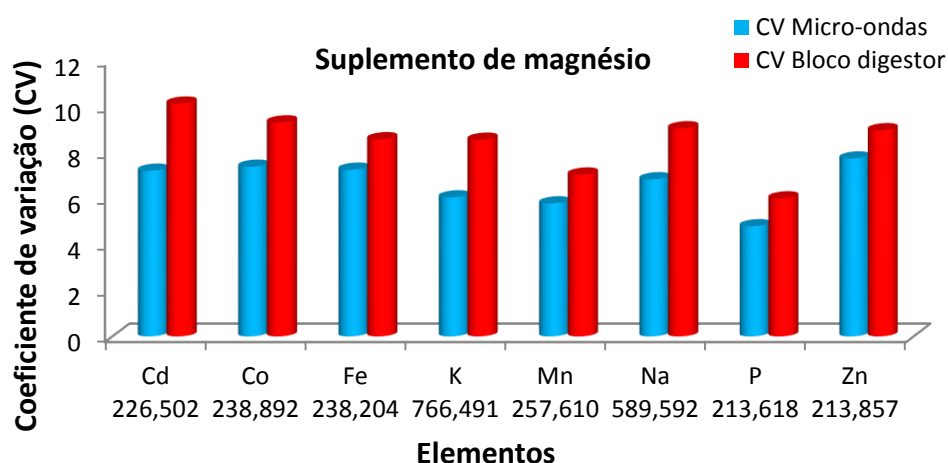
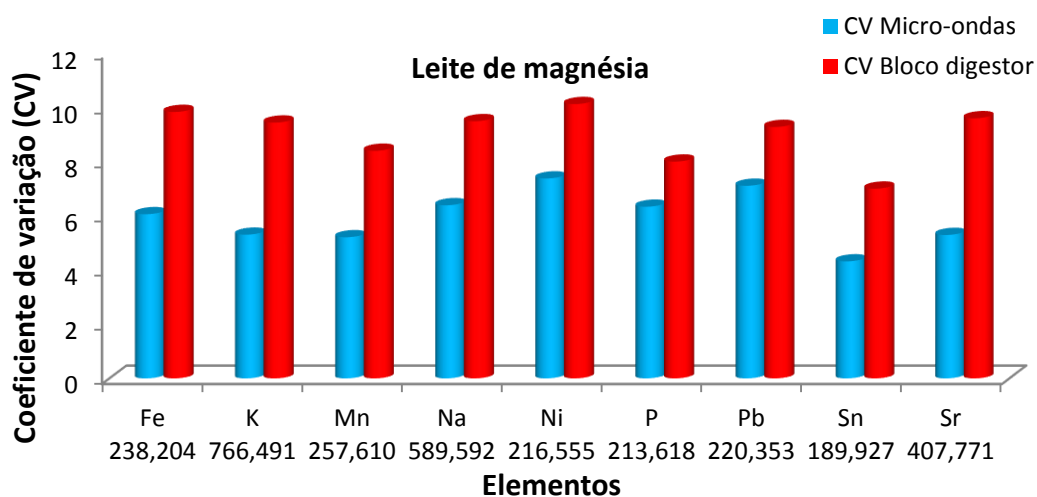


Figura 27. Coeficiente de variação para os procedimentos usando bloco digestor e forno de micro-ondas com cavidade na matriz de leite de magnésia.



Observando os resultados nos gráficos nota-se que os coeficientes de variação ficaram até o limite de 10% indicando boa precisão dos resultados tanto para o bloco

digestor quanto para o forno de micro-ondas com cavidade, porém a digestão no forno de micro-ondas com cavidade apresentou menores coeficientes de variação indicando que a digestão em forno de micro-ondas com cavidade foi mais eficiente em termos de precisão.

5.5 APLICAÇÃO DO MÉTODO

Os resultados obtidos para as amostras digeridas usando o procedimento empregando forno de micro-ondas com cavidade estão apresentados nas Figuras 27 e 28 e nas Tabelas 23 e 24. Para os elementos Ba, Mo, Ni, Pb, Sb, Sn, Sr e V as concentrações ficaram abaixo do LOQ para todas as amostras de suplemento mineral à base de magnésio. Também não foi possível quantificar Cd, Co, Mo, Sb, Sr, V e Zn nas amostras de leite de magnésia.

O elemento As foi quantificado na amostra de suplemento mineral à base de magnésio CMVIT (0,091-0,099) mg g⁻¹ e em amostras de leite de magnésia na faixa de (0,080-0,087) mg g⁻¹. Na amostra de leite de magnésia MACH foi possível quantificar Ba (0,089-0,097) mg g⁻¹, Ni (0,040-0,046) mg g⁻¹ e Pb (0,036-0,042) mg g⁻¹. O Cd foi quantificado na faixa (0,029-0,033) mg g⁻¹ e o Co em (0,039-0,045) mg g⁻¹ na amostra de suplemento mineral à base de magnésio CMPA. O Sn foi quantificado em todas as amostras de leite de magnésia na faixa (0,095-0,246) mg g⁻¹.

Atualmente a *United States Pharmacopeia* (USP) limita a exposição diária para Pb em 0,005 mg dia⁻¹, Cd em 0,025 mg dia⁻¹, As em 0,015 mg dia⁻¹ e Ni em 0,25 mg dia⁻¹ em medicamentos e suplementos. Não foram encontrados limites estipulados na legislação para os elementos Ba, Co e Sn em medicamentos e suplementos. Analisando os teores encontrados para esses elementos apenas o Ni ficou abaixo do limite estipulado pela USP. A exposição crônica a estes elementos é frequentemente associada a distúrbios provocados pelos seus efeitos tóxicos ao organismo. O Pb possui efeito cumulativo no organismo podendo induzir tumores entre outras doenças, o Cd afeta os rins e o sistema reprodutivo, enquanto o As é conhecido por ser um elemento com potencial carcinogênico (KORFALL; HAWI; MROUEH, 2013; KAUFFMAN *et al.* 2007).

Figura 28. Concentração (mg g^{-1}) \pm desvio padrão ($n=3$) para os elementos quantificados para amostra de suplemento mineral à base de magnésio.

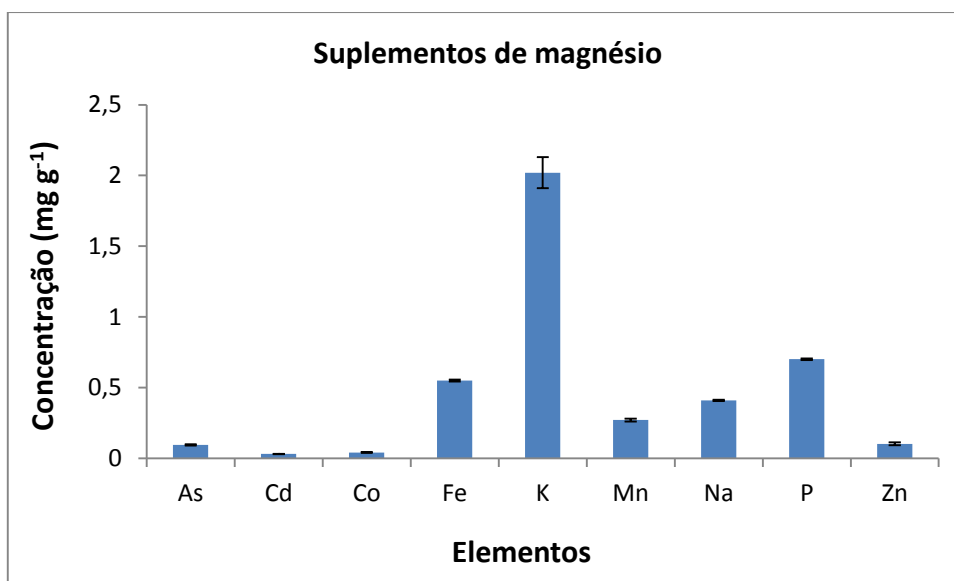


Figura 29. Concentração (mg g^{-1}) \pm desvio padrão ($n=3$) para os elementos quantificados para amostra de leite de magnésia.

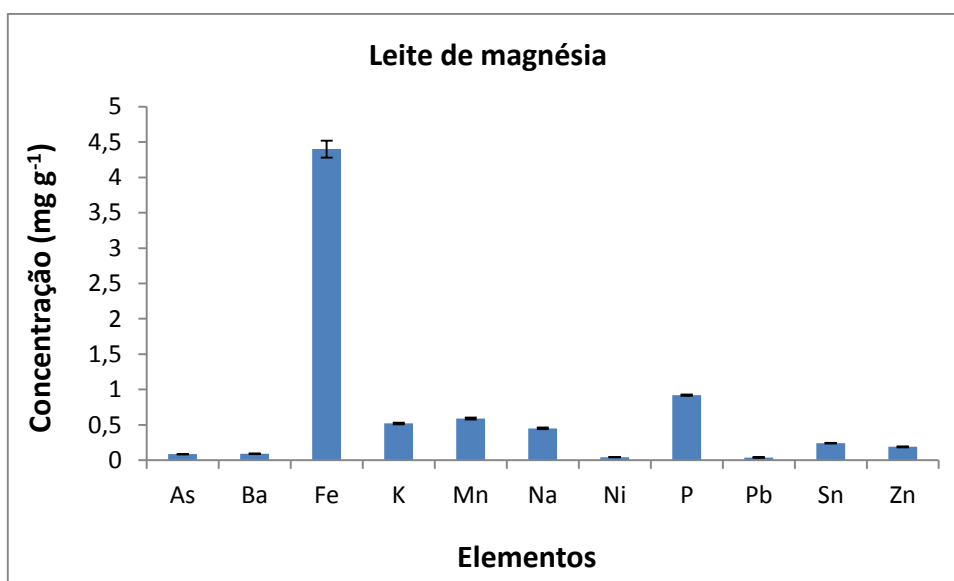


Tabela 23. Concentrações média (mg g⁻¹) ± desvio padrão (n=3) dos analitos em amostras de suplemento minerais à base de magnésio digeridas em forno de micro-ondas com cavidade após medida por ICP OES.

Analitos	Amostras de suplementos minerais à base de magnésio				
	CMPA	CMVIT	CMFAR	MQUN	MQSO
As	< 0,052	0,095 ± 0,004	< 0,052	< 0,052	< 0,052
Ba	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Cd	0,031 ± 0,002	< 0,004	< 0,004	< 0,004	< 0,004
Co	0,042 ± 0,003	< 0,009	< 0,009	< 0,009	< 0,009
Fe	0,143 ± 0,008	0,158 ± 0,007	< 0,060	0,250 ± 0,012	0,551 ± 0,007
K	0,164 ± 0,009	< 0,073	0,139 ± 0,003	0,612 ± 0,009	2,02 ± 0,11
Mn	0,045 ± 0,004	0,042 ± 0,008	0,271 ± 0,011	< 0,003	< 0,003
Mo	< 0,012	< 0,012	< 0,012	< 0,012	< 0,012
Na	0,150 ± 0,010	0,165 ± 0,011	0,159 ± 0,005	0,141 ± 0,009	0,410 ± 0,005
Ni	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010
P	0,214 ± 0,007	< 0,092	< 0,092	0,701 ± 0,006	0,598 ± 0,006
Pb	< 0,026	< 0,026	< 0,026	< 0,026	< 0,026
Sb	< 0,066	< 0,066	< 0,066	< 0,066	< 0,066
Se	< 0,039	< 0,039	< 0,039	< 0,039	< 0,039
Sn	< 0,040	< 0,040	< 0,040	< 0,040	< 0,040
Sr	< 0,011	< 0,011	< 0,011	< 0,011	< 0,011
V	< 0,019	< 0,019	< 0,019	< 0,019	< 0,019
Zn	0,103 ± 0,010	< 0,028	0,099 ± 0,007	< 0,028	< 0,028

Tabela 24. Concentrações média (mg g^{-1}) \pm desvio padrão (n=3) dos analitos em amostras de leite de magnésia digeridas em forno de micro-ondas com cavidade após medida por ICP OES.

Analitos	Amostras de leite de magnésia			
	PHSH	PHCH	MASH	MACH
As	< 0,052	0,085 \pm 0,002	< 0,052	0,083 \pm 0,003
Ba	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0,093 \pm 0,004
Cd	< 0,004	< 0,004	< 0,004	< 0,004
Co	< 0,009	< 0,009	< 0,009	< 0,009
Fe	0,118 \pm 0,007	0,184 \pm 0,009	0,161 \pm 0,006	4,40 \pm 0,12
K	0,520 \pm 0,012	0,155 \pm 0,008	0,164 \pm 0,007	0,511 \pm 0,031
Mn	< 0,003	< 0,003	< 0,003	0,591 \pm 0,013
Mo	< 0,012	< 0,012	< 0,012	< 0,012
Na	0,398 \pm 0,008	0,305 \pm 0,006	0,411 \pm 0,008	0,451 \pm 0,011
Ni	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0,043 \pm 0,003
P	0,450 \pm 0,015	0,210 \pm 0,009	0,209 \pm 0,007	0,920 \pm 0,008
Pb	< 0,026	< 0,026	< 0,026	0,039 \pm 0,003
Sb	< 0,066	< 0,066	< 0,066	< 0,066
Se	< 0,039	< 0,039	< 0,039	< 0,039
Sn	0,106 \pm 0,004	0,242 \pm 0,004	0,217 \pm 0,005	0,102 \pm 0,007
Sr	< 0,011	< 0,011	< 0,011	< 0,011
V	< 0,019	< 0,019	< 0,019	< 0,019
Zn	< 0,028	0,189 \pm 0,005	0,107 \pm 0,009	0,119 \pm 0,009

Os elementos Na, Mn, Zn, Fe, K e P foram quantificados na maioria das amostras analisadas de suplemento mineral à base de magnésio e de leite de magnésia. Esses elementos são reconhecidos como essenciais ao organismo humano, porém cada um deles possui um valor de IDR que deve ser respeitada (BARAN, 2005). A USP limita a exposição diária ao Mn em 2,5 mg dia⁻¹ e o mesmo foi encontrado abaixo desse limite na faixa de (0,034-0,614) mg g⁻¹. O Zn foi encontrado na faixa de (0,092-0,194) mg g⁻¹ e seu consumo diário não pode ultrapassar a IDR que é de 7 mg dia⁻¹ de acordo com a ANVISA.

Os teores encontrados para Na estão na faixa (0,132-0,462) mg g⁻¹ e o consumo de Na é muito restritivo para indivíduos hipertensos considerando que o mesmo promove a elevação da pressão arterial, porém os níveis encontrados se encontram bem abaixo da IDR que para pessoas saudáveis é de 2.000 mg dia⁻¹ (KNEPPER; KNOW; NIELSEN, 2015).

Os teores encontrados para Fe, K e P estão respectivamente nas faixas (0,111-4,52) mg g⁻¹, (0,136-2,13) mg g⁻¹ e (0,202-0,928) mg g⁻¹. A ANVISA recomenda uma IDR de 14 mg dia⁻¹ para Fe, 4700 mg dia⁻¹ para K e 700 mg dia⁻¹ para P. Para avaliar se os teores encontrados ultrapassam a IDR para os elementos quantificados é preciso considerar os resultados obtidos no procedimento de bioacessibilidade.

5.6 BIOACESSIBILIDADE

Os resultados dos teores da bioacessibilidade das amostras de suplemento mineral à base de magnésio (CMPA, CMVIT, CMFAR, MQUN e MQSO) estão representados na Tabela 25 e os das amostras de leite de magnésia (PHSH, PHCH, MASH e MACH) na Tabela 26. Todos os experimentos foram realizados em triplicada e estes estão apresentados como a média e o correspondente desvio padrão das medidas. A porcentagem de bioacessibilidade foi expressa através da razão entre o teor total do elemento contido na amostra (obtido pela digestão total) e o teor do elemento obtido pelo filtrado (teste de bioacessibilidade *in vitro* SBET). Essa razão é então multiplicada por um fator de 100.

Os teores de bioacessibilidade ficaram abaixo do limite de quantificação para a maioria dos elementos. No entanto, foi possível quantificar Fe, K, Na, P e Zn para a maioria das amostras. Observando os resultados apresentados nas Tabelas 25 e 26, pode-se dizer

que nem todo conteúdo dos elementos Fe, K, Na, P e Zn presente nas amostras será liberado da matriz no meio estomacal para absorção e utilização pelo organismo.

Os teores bioacessíveis em % para esses elementos foram Na (79-92), Fe (48-53), K (32-48), P (48-51) e Zn (39-41). De acordo com os resultados encontrados o Na foi o elemento que se mostrou mais bioacessível para essas matrizes.

Considerando a maior massa ingerida para as amostras que seria para o leite de magnésia cuja posologia como antiácido é de aproximadamente 39 g dia⁻¹ correspondente a 45 mL do produto, o teor bioacessível de Na estaria na faixa de (9,8-16,6) mg dia⁻¹. Esses teores estão bem abaixo da IDR para sódio que é de até 2000 mg dia⁻¹ para pessoas saudáveis. Considerando o mesmo raciocínio, os teores bioacessíveis em mg dia⁻¹ para Fe estaria na faixa (2,9-99,1), K (8,0-10,3), P (3,9-18,9) e Zn (1,4-3,3). Como a IDR para Fe é até 14 mg dia⁻¹ e Zn é até 7 mg dia⁻¹ o consumo dessas amostras poderia contribuir para ultrapassar esses valores ao longo do dia, caso a posologia máxima recomendada seja ingerida.

Tabela 25. Resultados do teor bioacessível de Fe, K, Na, P e Zn (mg g⁻¹) (média ± desvio padrão, n=3) para as amostras de suplemento mineral à base de magnésio a partir do método *in vitro* SBET após determinação por ICP OES.

Amostras	Elementos				
	Fe	K	Na	P	Zn
CMPA	< 0,060	< 0,073	0,130 ± 0,009 86%	0,103 ± 0,003 48%	0,042 ± 0,004 39%
CMVIT	0,076 ± 0,008 48%	< 0,073	0,145 ± 0,010 87%	< 0,092	< 0,028
CMFAR	< 0,060	< 0,073	0,132 ± 0,012 83%	< 0,092	0,038 ± 0,003 39%
MQUN	0,122 ± 0,009 49%	0,196 ± 0,012 32%	0,112 ± 0,011 79%	0,350 ± 0,022 50%	< 0,028
MQSO	0,276 ± 0,007 50%	0,977 ± 0,015 48%	0,361 ± 0,008 88%	0,293 ± 0,013 49%	< 0,028

Tabela 26. Teor bioacessível de Fe, K, Na, P e Zn (mg g^{-1}) (média \pm desvio padrão, n=3) para as amostras de leite de magnésia a partir do método *in vitro* SBET após determinação por ICP OES.

Amostras	Elementos				
	Fe	K	Na	P	Zn
PHSH	< 0,060 46%	0,242 \pm 0,021 46%	0,363 \pm 0,017 91%	0,216 \pm 0,010 48%	< 0,028
PHCH	0,090 \pm 0,006 49%	< 0,073	0,265 \pm 0,014 87%	0,103 \pm 0,004 49%	0,077 \pm 0,008 41%
MASH	0,077 \pm 0,004 48%	< 0,073	0,362 \pm 0,009 88%	0,100 \pm 0,001 48%	0,043 \pm 0,006 39%
MACH	2,33 \pm 0,21 53%	0,222 \pm 0,016 43%	0,414 \pm 0,013 92%	0,469 \pm 0,015 51%	0,048 \pm 0,007 40%

5.6.1 Bioacessibilidade do Mg

Os resultados encontrados para a concentração total e para os teores bioacessíveis de Mg para as amostras de suplementos de magnésio estão representados na Tabela 27. Observa-se que os valores determinados para as concentrações totais de Mg empregando forno de micro-ondas com cavidade ficaram próximos dos valores informados pelos fabricantes. Os teores bioacessíveis de Mg foram próximos para todas as amostras de suplementos de magnésio ficando na faixa de 68 à 70%.

Tabela 27. Teor bioacessível para Mg (mg g^{-1}) (média \pm desvio padrão, n=3) para as amostras de suplementos de magnésio a partir do método *in vitro* SBET após determinação por ICP OES.

Amostra	Concentração informada	Concentração medida (forno micro-ondas com cavidade)	Bioacessibilidade
CMPA	150 mg/g	154,2 \pm 3,2	104,8 \pm 5,2 68%
CMVIT	315 mg/g	319,3 \pm 4,1	220,3 \pm 3,3 69%
CMFAR	364 mg/g	369,2 \pm 4,5	254,7 \pm 3,3 69%
MQUN	171 mg/g	176,5 \pm 3,6	123,5 \pm 5,7 70%
MQSO	130 mg/g	135,3 \pm 3,9	94,7 \pm 4,1 70%

As amostras MQUN e MQSO são compostas de Mg na forma de quelato, enquanto amostras CMPA, CMVIT e CMFAR são compostas de cloreto de magnésio. De acordo com os resultados do método *in vitro* SBET, os teores bioacessíveis para Mg foram próximos para todas as amostras de suplemento analisadas independente da forma química do Mg presente nas amostras. Considerando que a quelação promove maior biodisponibilidade para os minerais, resultados indicando maiores teores nas amostras em forma de quelato eram esperados. Entretanto, a depender da espécie química, a bioacessibilidade de minerais pode variar numa faixa de menos de 1% para mais de 90% devido a muitos fatores que interagem para determinar a bioacessibilidade final de um elemento. O método SBET é um método simples que desconsidera fatores como: digestão inicial na cavidade bucal, ação de micro-organismos presentes no sistema digestório, adsorção preferencial no duodeno, entre outros (FENNEMA *et al*, 2008; BOSSO e ENZWEILLER, 2008; SIQUEIRA; FRAGA; SANTOS, 2012).

Os percentuais de bioacessibilidade obtidos empregando-se o método SBET são superestimados quando comparados a outros métodos mais completos como o *Physiologically Based Extraction Test* (PBET), que é um dos ensaios *in vitro* que simula de forma mais efetiva o processo de digestão no trato gastrointestinal por empregar pepsina, sais de bile e pancreatina que são enzimas necessárias para o processo digestivo levando a resultados mais consistentes (SIQUEIRA; FRAGA; SANTOS, 2012; BOSSO e ENZWEILLER, 2008). Logo, para uma discussão mais detalhada acerca dos teores bioacessíveis do Mg nessas amostras, resultados mais consistentes gerados por um método mais efetivo são necessários.

6. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos foi possível concluir que o efeito de matriz na determinação de elementos essenciais e não essenciais em medicamentos e suplementos ao alto teor de magnésio por ICP OES pôde ser avaliada pelo estudo dos espectros de emissão dos analitos e as inclinações das curvas analíticas de calibração. O efeito de matriz foi mais pronunciado para os elementos Ba, Cd, Co, Mn, Ni e Pb e um estudo para uso de padrão interno foi necessário para correção desse efeito.

O elemento Be se destacou como candidato a padrão interno pela eficiência na correção de efeitos de matriz com base nas razões obtidas para as inclinações das curvas analíticas estudadas em comparação com Y e Sc. O uso desse elemento como padrão interno permitiu a obtenção de melhores recuperações com base no estudo realizado pela adição prévia de magnésio na decomposição do material certificado.

O método de decomposição ácida assistida por radiação micro-ondas com ácido nítrico diluído foi considerado mais eficiente para a decomposição das amostras de suplementos de magnésio e leite de magnésia comparado ao método de decomposição em bloco digestor. A decomposição dessas amostras resultou em digeridos finais sem partículas dispersas e límpidos, com teores de carbono residual aceitáveis e baixa acidez residual.

O estudo de bioacessibilidade, avaliada pelo método SBET *in vitro*, permitiu determinar o teor bioacessível para elementos Fe, K, Mg, Na, P e Zn determinados nos suplementos de magnésio e no leite de magnésia. O Na foi o elemento mais bioacessível numa faixa de 79-92%.

Portanto, o método proposto para a determinação de constituintes inorgânicos em medicamentos e suplementos minerais à base de magnésio por ICP OES mostrou-se adequado, empregando a decomposição ácida com ácido nítrico diluído e Be como padrão interno.

7. REFERÊNCIAS

AMARAL, C. G. **Magnésio oral em escolares e adolescentes com fibrose cística: Estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e cruzado.** 2012. 133f. Tese (doutorado em medicina) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG.

ARÉVALO, J. F. B.; ZAPATA, G. E. T. Suplementos nutricionales orales a base de nuevos complejos de cobre, magnesio, manganeso y zinc. **Archivos Latinoamericanos de nutricion**, v. 61, n. 4, p. 341-346, 2011.

BALBANI, A. P. S.; STELZER, L. B.; MONTOVANI, J. C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, p. 400-406, 2006.

BARAN, E. J. Suplementação de elementos-traços. **Cadernos temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 7-12, 2005.

BOSSO, S. T.; ENZWEILER, J. Ensaio para determinar a (bio)disponibilidade de chumbo em solos contaminados: revisão. **Química Nova**, v.31, p. 394-400, 2008.

BRASIL. **Conheça os Riscos**. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/Yd9>>. Acesso em 16 maio, 2015.

BRASIL. **Portaria Nº 32, de 13 de Janeiro de 1998**. Disponível em: <http://crn3.org.br/legislacao/doc/PORTARIA_32_1998.pdf>. Acesso em: 16 maio, 2015.

BRASIL. **Resolução RDC Nº 27, de 6 de Agosto de 2010**. Dispõe sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b951e200474592159a81de3fbc4c6735/DIRETORIA_COLEGIADA_27_2010.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 16 maio, 2015.

BRASIL. **Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003**. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4983b0004745975da005f43fbc4c6735/RE_899_2003_Determina+a+publica%C3%A7%C3%A3o+do+Guia+para+valida%C3%A7%C3%A3o+de+m%C3%A9todos+anal%C3%ADticos+e+bioanal%C3%ADticos.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em 16 maio, 2015.

BRENNER, I. B.; ZISCHKA, M.; MAICHIN, B.; KNAPP, G. Ca and Na interference effects in an axially viewed ICP using low and high aerosol loadings. **Journal of Analytical Atomic Spectrometry**, vol. 13, p. 1257-1264, 1998.

CARRILHO, E. N. V. M.; NOGUEIRA, A. R. A.; NÓBREGA, J. A.; SOUZA, G. B.; CRUZ, G. M. An attempt to correlate fat and protein content of biological samples with residual carbon after microwave-assisted digestion. **Fresenius Journal Analytical Chemistry**, v. 371, p. 536-540, 2001.

CASTILHO, A. C.; MAGNONI, D.; CUKIER, C. **Cálcio e Magnésio**. IMeN, p. 1-23, 2008.

CEMPEL, M.; NIKEL, G. Nickel: A Review of its sources and environmental toxicology. **Polish Journal of Environmental Studies**, vol. 15, p. 375-382, 2006.

CHACKO, S. A.; SUL, J.; SONG, Y.; LI, X.; LEBLANC, J.; YOU, Y.; BUTCH, A.; LIU, S. Magnesium supplementation, metabolic and inflammatory markers, and global genomic and proteomic profiling: a randomized, double-blind, controlled, crossover

trial in overweight individuals. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 93, p. 463-73, 2011.

CHAN, G. C. Y.; CHAN, Wing-Tat. Plasma-related matrix effects in inductively coupled plasma - atomic emission spectrometry by group I and group II matrix-elements. **Spectrochimica Acta**, Part B, v. 58, p. 1301-1317, 2003.

CORTECCI, G.; **Geologia e Saúde**. Università degli Studi di Bologna. Tradução de Wilson Scarpelli, São Paulo. p. 1-30, 2002.

CRAWFORD, A.; HARRIS, H. Un equilíbrio necessário: Hipomagnesemia e hipermagnesemia. **Nursing**, v. 30, n. 2, p.24-27, 2012.

CUNHA, A. R.; UMBELINO, B.; CORREIA, M. L.; NEVES, M. F. Efeitos do magnésio sobre a Estrutura e função vascular. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, V. 10, n. 3, p. 39-45, 2011.

DE PAULA, C. E. R. Avaliação de métodos de extração para a determinação de cromo e níquel em formulações farmacêuticas e em matérias-primas usadas na fabricação de medicamentos à base de cefalexina e ciprofloxacino. **Química Nova**, v. 35, n. 9, p. 1858-1864, 2012.

DOLAN S.P.; NORTRUP D.A.; BOLGER P.M.; CAPAR S.G. Analysis of Dietary Supplements for Arsenic, Cadmium, Mercury, and Lead Using Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 5 p. 1307-1312, 2003.

FENNEMA, O. R; PARKIN, K; DAMODARAN, S. Food Chemistry. 4ª ed. **Boca Raton: CRC Press**, 2008.

FERNANDES K. G.; MORAES M.; NETO J. A. G.; NÓBREGA J. A.; OLIVEIRA P. V. Padronização interna em espectrometria de absorção atômica. **Química Nova**, v. 26, n. 2, p. 249-252, 2003.

FERNÁNDEZ-GARCÍA, E.; CARVAJAL-LÉRIDA, I.; PÉREZ-GÁLVEZ, A. In vitro bioaccessibility assessment as a prediction tool of nutritional efficiency. **Nutrition Research**, v. 29, p. 751-760, 2009.

FIORINI, L. S. Dossiê: Os minerais na alimentação. **Food Ingredients Brasil**, n. 4, p. 48-65, 2008.

GARCIA-RICO L.; LEYVA-PEREZ J.; JARA-MARINI M.E. Content and daily intake of copper, zinc, lead, cadmium and mercury from dietary supplements in Mexico. **Food Chemical Toxicology**, v. 45, p. 1599-1605, 2007.

GENUIS, S. J.; SCHWALFENBERG, G.; SIY, ANNA-KRISTEN J.; RODUSHKIN, I. Toxic Element Contamination of Natural Health Products and Pharmaceutical Preparations. **Plos One**, v. 7, p. 1-12, 2012.

GOMEZ M. R.; CERUTTI S.; OLSINA R.A.; SILVIA M.F.; MARTÍNEZ L. D. Metal content monitoring in *Hypericum perforatum* pharmaceutical derivatives by atomic absorption and emission spectrometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 24, p. 569-576, 2004.

GOUVEIA, S. T.; SILVA, F. V.; COSTA, L. M.; NOGUEIRA, A. R. A.; NÓBREGA, J. A. Determination of residual carbon by inductively-coupled plasma optical emission spectrometry with axial and radial view configuration. **Analytica Chimica Acta**, v. 445, p. 269-275, 2001.

GROTTI, M.; MAGIA, E.; LEARDI, R. Selection of internal standards in inductively coupled plasma atomic emission spectrometry by principal component analysis. **Journal of Analytical Atomic Spectrometry**, v. 18, p. 274-281, 2011.

GUO, L.; HARNEDY, P. A.; LI, B.; HOU, H.; ZHANG, Z.; ZHAO, X.; FITZGERALD, R. J. Food protein-derived chelating peptides: Biofunctional ingredients for dietary mineral bioavailability enhancement. **Trends in Food Science & Technology**, v. 37, p. 92-105, 2014.

HARRIS, D. C.; **Análise Química Quantitativa**. LTC, Rio de Janeiro, 7. ed, 2008.

HARTLE, J. W.; ASHMEAD, H. D. Bonds important for amino acids chelates. **Nutrition and Health: Dairy**, p. 16-17, 2006.

KAUFFMAN J.F.; WESTENBERGER B.J.; ROBERTSON J.D.; GUTHRIE J.; JACOBS A.; Cummins S.K. Lead in pharmaceutical products and dietary supplements. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 48, p. 128-134, 2007.

KAWANO, Y.; MATSUOKA, H.; TAKISHITA, S.; OMAE, T. Effects of Magnesium Supplementation in Hypertensive Patients Assessment by Office, Home, and Ambulatory Blood Pressures. **Hypertension**, v. 32, p. 260-265, 1998.

KAZA, L.; SOBHI, H. F.; KAUL, J. A. F. C.; THAKUR, S.; PERERA, N. I.; ALEXANDER, K.; RIGA, A. T.. Thermal analysis of water and magnesium hydroxide content in

commercial pharmaceutical suspensions milk of magnesia. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 109, p. 1365-1371, 2012.

KHAN I.A.; ALLGOOD J.; WALKER L.A.; ABOURASHED E.A.; SCHLENK D.; BENSON W.H. Determination of heavy metals and pesticides in ginseng products. **Journal of AOAC International**, v. 84, n. 3, p. 936-939, 2001.

KNEPPER, M. A.; KWON T.-H.; NIELSEN, S. Molecular Physiology of Water Balance. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, p. 1349-1358, 2015.

KNOWLES, M. B. The **Latest Advances in Axially Viewed Simultaneous ICP-OES for Elemental Analysis**. Agilent Technologies, p.1-10, 2010.

KOLA, H.; PERAMAKI, P. The study of the selection of emission lines and plasma operating conditions for efficient internal standardization in inductively coupled plasma optical emission spectrometry. **Spectrochimica Acta Part B**, v. 59, p. 231-242, 2003.

KORFALI, S. I.; HAWI, T.; MROUEH, M. Evaluation of heavy metals content in dietary supplements in Lebanon. **Chemistry Central Journal**, v.7, p. 1-13, 2013.

KRAMER, D. A. **Magnesium, its Alloys and Compounds**. U.S. Geological Survey, p. 1-29, 2001.

KREJCOVA, A.; KAHOUN, D.; CERNOHORSKY, T.; POUZAR, M. Determination of macro and trace element in multivitamins preparations by inductively coupled plasma optical emission spectrometry with slurry sample introduction. **Food Chemistry**, v. 98, p. 171-178, 2006.

KRUG, F. J.; **Métodos de Preparo de Amostras**. Fundamentos sobre preparo de amostras orgânicas e inorgânicas para análise elementar. VI Workshop sobre preparo de amostras, UFSM, 2008.

LEWEN, N. The use of atomic spectroscopy in the pharmaceutical industry for the determination of trace elements in pharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 55, p. 653-661, 2011.

LIEBERMAN, M. B. **The Magnesium Industry in Transition**. The Anderson School at UCLA, p. 1-10, 1998.

MARRERO, J.; REBAGLIATI, R. J.; LEIVA, E.; LONDONIO, A.; SMICHOWSKI, P. Inductively coupled plasma optical emission spectrometric determination of fifteen

elements in dietary supplements: Are the concentrations declared in the labels accurate? **Microchemical Journal**, v. 108, p. 81-86, 2013.

MCHORILLI, M.; SCARPA, V.; LEONARDI, G. R.; FRANCO, Y. O. Toxicologia dos cosméticos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 1, p. 144-154, 2007.

PINHO, G. P.; NEVES, A. A.; QUEIROZ, M. E. L. R.; SILVÉRIO, F. O. Efeito de matriz na quantificação de agrotóxicos por cromatografia gasosa. **Química Nova**, v. 32, n. 4, p. 987-995, 2009.

SANTANA, F. A.; BARBOSA, J. T. P.; MATOS, G. D.; KORN, M. G. A.; FERREIRA, S. L. C.. Direct determination of gallium in bauxite employing ICP OES using the reference element technique for interference elimination. **Microchemical Journal**, v. 110, p. 198-201, 2013.

SCHEFFLER, G. L.; POZEBON, D. Internal standardization in axially viewed inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP OES) combined with pneumatic nebulization and aerosol desolvation. **Analytical Methods**, v. 5, p. 4371-4377, 2013.

SEO, J. W.; PARK, T. J. Magnesium Metabolism. **Electrolyte & Blood Pressure**, v. 6, p. 86-95, 2008.

SETARO, L. **Efeito da suplementação com magnésio no desempenho físico de atletas de voleibol profissional**. 2009. 95pf. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de São Paulo, São Paulo-SP.

SHAW, B. J.; SEMINA, D. J.; RIDERB, M. E.; BEEBE, M. R. Applicability of total reflection X-ray fluorescence (TXRF) as a screening platform for pharmaceutical inorganic impurity analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.6, p. 151-159, 2012.

SILVA, J. C.; SEGURO, A. C. Efeito da hipomagnesemia e da suplementação de magnésio sobre a insuficiência renal aguda pós-isquêmica. **Revista de Medicina**, v. 81, p. 1-7, 2002.

SIQUEIRA J. S. A.; FRAGA J. O.; SANTOS W.P. C. Avaliação de métodos in vitro para a determinação da bioacessibilidade de elementos traços em leguminosas. **VII CONNEPI**, 2012.

SISTI, C. **Aplicação de diferentes metodologias na preparação de matrizes orgânicas para a determinação voltamétrica de elementos-traço**. 2001. 67f. Dissertação

(Mestrado em Ciências na área de Reatores Nucleares de Potência e Tecnologia do Combustível Nuclear), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo-SP.

SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R.; **Fundamentos de Química Analítica**, Tradução da 8ª edição Norte-Americana. Thomson Learning, São Paulo, 2006.

STEPAN, M.; MUSIL, P.; POUSEL, E.; MERMET, J. M. Matrixinduced shift effects in axially viewed inductively coupled plasma atomic emission spectrometry, **Spectrochimica Acta Part B**, v. 56, p. 443-453, 2001.

STØVING, C.; JENSEN, H.; GAMMELGAARD, B.; STÜRUP, Stefan. Development and validation of an ICP-OES method for quantitation of elemental impurities in tablets according to coming US pharmacopeia chapters. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 84, p. 209-214, 2013.

TOGNON, A. L. **Quantificação e avaliação da bioacessibilidade *in vitro* de micro e macroelementos em frutas, hortaliças e cereais**. 2012. 109f. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto-SP.

TOKALIOGLU, S.; CLOUGH, R.; FOULKES, M.; WORSFOLD, P. Bioaccessibility of Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Se and Zn from nutritional supplements by the unified BARGE method. **Food Chemistry**, v. 150, p. 321-327, 2014.

TORMEN, L. **Determinação de elementos-traço em amostras biológicas tratadas com ácido fórmico por espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado**. 2012. 113f. Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC.

TREVIZAN, L. C.; NÓBREGA, J. A. Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry with Axially Viewed Configuration: an Overview of Applications. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, n. 4, p. 678-690, 2007.

USP. **The new USP <232 > Elemental Impurities-Limits**. Disponível em http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/key-issues/232_ElementalImpuritiesLimits.pdf > Acesso em 01 maio, 2015.

WHITE, J. W.; ASHMEAD, H. D. Bonds important for amino acids chelates. **Nutrition and Health: Dairy**, p. 16-17, 2006.

WINCHESTER, M. R.; BUTLER, T. A.; TURK, G. C. Improving the High-Performance Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry Methodology through Exact Matching. **Analytical Chemistry**, v. 82, p. 7675-7683, 2010.

WITTE, F. The history of biodegradable magnesium implants: A review. **Acta Biomaterialia**, v. 6, p. 1680-1692, 2010.

WOLF, M. A. The health benefits of milk of magnesia. **Transactions of the american clinical and climatological association**, v. 117, p. 1-11, 2006.

ZORBAS, Y. G.; KAKURIS, K. K.; FEDERENKO, Y. F.; DEOGENOV, V. A. Utilization of magnesium during hypokinesia and magnesium supplementation in healthy subjects. **Nutrition**, v. 26, p. 1134–1138, 2010.