

CLEODETE CANDIDA GOMES

**CONCENTRAÇÃO DE MINERAIS EM LEITE HUMANO MADURO DE  
BANCO DE LEITE**

CAMPO GRANDE - MS

2015

CLEODETE CANDIDA GOMES

**CONCENTRAÇÃO DE MINERAIS EM LEITE HUMANO MADURO DE  
BANCO DE LEITE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> D.<sup>ra</sup> Lourdes Zélia Zanoni.

CAMPO GRANDE - MS

2015

Gomes, Cleodete Candida

Concentração de minerais em leite humano maduro de banco de leite/Cleodete Candida  
Gomes – Campo Grande/MS, 2015.

Orientadora: Lourdes Zélia Zanoni

Dissertação – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Programa de Pós-graduação  
em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste.

FOLHA DE APROVAÇÃO

CLEODETE CANDIDA GOMES

**CONCENTRAÇÃO DE MINERAIS EM LEITE HUMANO MADURO DE  
BANCO DE LEITE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Resultado: \_\_\_\_\_

Campo Grande (MS), \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof.<sup>a</sup> D.<sup>ra</sup> Lourdes Zélia Zanoni (Presidente)  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

---

Prof.<sup>a</sup> D.<sup>ra</sup> Aby Jaine da Cruz Montes Moura  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

---

Prof.<sup>a</sup> D.<sup>ra</sup> Débora Marchetti Chaves Thomaz  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

---

Prof. Dr. Petr Melnikov (Suplente)  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus filhos **Lucas e Débora**, ambos amamentados do nascimento até completarem um ano e cinco meses.

A todas as **mães de peito** que doam o leite excedente e asseguram o suporte nutricional das crianças hospitalizadas, principalmente nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a **Deus**, pois sempre tens estado comigo e por muitas vezes nos momentos de adversidade me carregaste nos braços.

Aos meus filhos **Lucas e Débora**, minhas únicas riquezas e alicerce nesta vida.

À **Prof.<sup>a</sup> D.<sup>ra</sup> Lourdes Zélia Zanoni**, pelas orientações, ensinamentos e palavras de incentivo ao longo deste projeto.

À **equipe de enfermagem (Alda, Alderita, Jane, Joanilce, Maria Madalena e Marlene)** e a **secretária Marlene**, da Clínica de Pediatria do Núcleo do Hospital Universitário da UFMS, por terem colaborado e me apoiado no decorrer deste estudo.

Às minhas **grandes amigas Aline e Francielle** por terem me incentivado e não permitido desistir frente às dificuldades.

Ao **companheiro de laboratório e Mestre Anderson Fernandes da Silva**, pela paciência e ensinamentos.

Ao **Prof. Dr. Valter Aragão**, pela amizade, apoio, paciência e orientações.

Ao **Prof. Dr. Petr Melnikov**, a quem admiro muito, sonhando em ter pelo menos 10% de seu conhecimento.

Às **Responsáveis Técnicas** do Banco de Leite do Núcleo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, **Elizabete Kamiya**, e **Abigail Marques de Souza** do Banco de Leite Dr. João Aprígio da Associação de Amparo à Maternidade e à Infância, e **respectivas equipes**, por terem sido muito prestativas e colaborado com as coletas.

*Do fundo desta noite que persiste  
A me envolver em breu – eterno e espesso,  
A qualquer deus – se algum caso existe,  
Por mi'alma insubjugável agradeço.*

*Nas garras do destino e seus estragos,  
Sob os golpes que o acaso atira e acerta,  
Nunca me lamentei – e ainda trago  
Minha cabeça – embora em sangue – ereta.*

*Além deste oceano de lamúria,  
Somente o Horror das trevas se divisa.  
Porém o tempo, a consumir-se em fúria,  
Não me amedronta, nem me martiriza.*

*Por ser estreita a senda – eu não declino;  
Nem por pesada a mão que o mundo espalma;  
Eu sou o dono e senhor de meu destino;  
Eu sou o comandante de minha alma.*

*Invictus – William E. Henley*

## RESUMO

### **GOMES CC. Concentração de minerais em leite humano maduro de banco de leite.**

[Mestrado – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul]

Este estudo prospectivo, descritivo e analítico foi realizado no banco de leite do Núcleo do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e no Banco de Leite Dr. João Aprígio da Associação de Amparo à Maternidade e a Infância, ambos em Campo Grande, MS. O objetivo foi avaliar a concentração de minerais em leite humano maduro de banco de leite. Para assegurar, entretanto, a qualidade desse leite, é fundamental conhecer seu perfil nutricional mineral. Fizeram parte deste estudo 71 amostras de leite humano pasteurizado, sendo 34 delas individuais e 37 *pools* de duas ou três doadoras. A dosagem dos microminerais foi realizada por espectrômetro de emissão óptica indutivamente acoplado a plasma de argônio. Os seguintes elementos químicos foram dosados: sódio, magnésio, potássio, cálcio, alumínio, silício, cromo, manganês, ferro, cobalto, níquel, cobre, zinco, molibdênio e cádmio. Os resultados foram expressos como média das replicatas  $\pm$  desvio-padrão. Para análise inferencial, aplicou-se o teste de normalidade de Kolmogorov–Smirnov. Os valores individuais encontrados foram comparados com os dos *pools* utilizando-se o teste *t* de Student para amostras com distribuição normal e o teste U de Mann–Whitney para distribuições não normais. As concentrações médias encontradas nas amostras individuais foram: Na, 258,9 mg/L; Mg, 22,8 mg/L; K, 518,9 mg/L; Ca, 254,4 mg/L; Al, 2,04 mg/L; Si, 1,18 mg/L; Cr, 0,36 mg/L; Mn, 0,04 mg/L; Fe, 2,70 mg/L; Co, 0,21 mg/L; Ni, 0,55 mg/L; Cu, 0,18 mg/L; Zn, 1,42 mg/L; Mo, 0,15 mg/L; e Cd, 0,06 mg/L. As concentrações médias encontradas nos *pools* foram: Na, 277,0 mg/L; Mg, 15,7 mg/L; K, 523,7 mg/L; Ca, 263,0 mg/L; Al, 18,96 mg/L; Si, 1,32 mg/L; Cr, 0,36 mg/L; Mn, 0,08 mg/L; Fe, 3,22 mg/L; Co, 0,24 mg/L; Ni, 0,56 mg/L; Cu, 0,17 mg/L; Zn, 1,31 mg/L; Mo, 0,67 mg/L; e Cd, 0,03 mg/L. Foi constatado que o leite humano de bancos de leite do município de Campo Grande, MS, apresenta altas concentrações de Na, Al, Si, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Mo e Cd e baixas concentrações de Mg e Zn. As concentrações de K, Ca e Cu não diferiram substancialmente das publicadas na literatura nacional e internacional. Os *pools* chegaram a apresentar elevadas concentrações de elementos como Al e Na, indicando necessidade de maiores estudos. No entanto, tais resultados mostram que os intervalos das variações conhecidos na literatura são muito amplos, indicando uma possível associação com particularidades geoquímicas.

Palavras-chave: minerais, leite humano, banco de leite.

## ABSTRACT

### **GOMES CC. Concentration of minerals in mature human milk from milk banks.**

[Master's degree – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul]

This prospective, descriptive, analytical study was conducted at the Milk Bank of the Núcleo do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian of the Universidade Federal de Mato Grosso do Sul and the Dr. João Aprígio Milk Bank of the Associação de Amparo à Maternidade e à Infância, both located in Campo Grande, Mato Grosso do Sul state, Midwest Brazil. The study sought to evaluate the concentration of minerals in mature human milk from milk banks. Ensuring quality to human milk requires knowledge of its mineral nutritional profile. This study included 71 samples of pasteurized milk (34 from single donors and 37 pools from two or three donors). Quantification of microminerals was performed by inductively coupled plasma-optical emission spectrometry (ICP-OES). The following chemical elements were quantified: sodium, magnesium, potassium, calcium, aluminum, silicon, chromium, manganese, iron, cobalt, nickel, copper, zinc, molybdenum, and cadmium. The results were expressed as means of replicates  $\pm$  standard deviations. For inferential analysis, the Kolmogorov–Smirnov test of normality was applied. The values obtained for individual samples were compared with those of pools using Student's *t* test for samples with normal distribution and Mann–Whitney's U test for non-normal distributions. Mean concentrations found in the individual samples were: Na, 258.9 mg/L; Mg, 22.8 mg/L; K, 518.9 mg/L; Ca, 254.4 mg/L; Al, 2.25 mg/L; Si, 1.17 mg/L; Cr, 0.36 mg/L; Mn, 0.04 mg/L; Fe, 2.70 mg/L; Co, 0.21 mg/L; Ni, 0.55 mg/L; Cu, 0.18 mg/L; Zn, 1.42 mg/L; Mo, 0.15 mg/L; and Cd, 0.06 mg/L. Mean concentrations found in the pools were: Na, 277.0 mg/L; Mg, 15.7 mg/L; K, 523.7 mg/L; Ca, 263.0 mg/L; Al, 18.96 mg/L; Si, 1.32 mg/L; Cr, 0.36 mg/L; Mn, 0.08 mg/L; Fe, 3.22 mg/L; Co, 0.24 mg/L; Ni, 0.56 mg/L; Cu, 0.17 mg/L; Zn, 1.31 mg/L; Mo, 0.67 mg/L; and Cd, 0.026 mg/L. Milk samples from banks located in Campo Grande were found to have high concentrations of Na, Al, Si, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Mo, and Cd, and low concentrations of Mg and Zn. The concentrations of K, Ca, and Cu did not differ substantially from those reported in the Brazilian or foreign research literature. Milk pools exhibited high concentrations of minerals such as Al and Na, calling for further studies. These findings, however, show that published variability ranges are considerably wide, indicating a possible association with geochemical specificities.

Keywords: minerals, human milk, milk bank.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – atendimentos realizados pelo Banco de Leite Humano do Núcleo do Hospital Universitário Rosa Maria Pedrossian e pelo Banco de Leite Humano Dr. João Aprígio em 2014. Campo Grande, MS.....	21
Tabela 2 - Recomendações de minerais dos comitês de nutrição para recém-nascidos prematuros em mg/kg/d. ....	23
Tabela 3 – Recomendações e valores de tolerância máxima de minerais para recém-nascidos a termos. ....	25
Tabela 4 – Parâmetros utilizados para digestão por micro-ondas das amostras de leite humano maduro. ....	69
Tabela 5 – Comprimentos de onda adotados para a leitura dos minerais analisados por ICP-OES. ....	70
Tabela 6 – Concentração de macrominerais (mg/L) em amostras individuais de leite humano maduro (n = 34). ....	72
Tabela 7 – Concentração de microminerais (mg/L) em amostras individuais de leite humano maduro (n = 34). ....	73
Tabela 8 – Concentração de macrominerais (mg/L) em <i>pools</i> de leite humano maduro, (n = 37). ....	73
Tabela 9 – Concentração de microminerais (mg/L) em <i>pools</i> de leite humano maduro (n = 37). ....	74
Tabela 10 – Normalidade da distribuição dos teores de micro e macrominerais em amostras individuais e <i>pools</i> de leite humano maduro (n = 71). ....	75

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Frequências relativas de sódio em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	76
Figura 2 – Frequências relativas de magnésio em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	76
Figura 3 – Frequências relativas de potássio em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	77
Figura 4 – Frequências relativas de cálcio em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	77
Figura 5 – Frequências relativas de alumínio em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	78
Figura 6 – Frequências relativas de silício em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	78
Figura 7 – Frequências relativas de cromo em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	79
Figura 8 – Frequências relativas de manganês em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	79
Figura 9 – Frequências relativas de ferro em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	80
Figura 10 – Frequências relativas de cobalto em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	80
Figura 11 – Frequências relativas de níquel em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	81
Figura 12 – Frequências relativas de cobre em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	81
Figura 13 – Frequências relativas de zinco em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	82
Figura 14 – Frequências relativas de molibdênio em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	82
Figura 15 – Frequências relativas de cádmio em amostras individuais (A) e <i>pools</i> (B) de leite humano maduro.....	83

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Leite humano .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Leite humano de banco de leite.....</b>	<b>18</b>
<b>2.3 Necessidades nutricionais do recém-nascido .....</b>	<b>22</b>
<b>2.4 Minerais .....</b>	<b>26</b>
2.4.1 SÓDIO .....	28
2.4.2 MAGNÉSIO .....	31
2.4.3 POTÁSSIO .....	33
2.4.4 CÁLCIO .....	35
2.4.5 ALUMÍNIO .....	37
2.4.6 SILÍCIO.....	40
2.4.7 CROMO.....	42
2.4.8 MANGANÊS .....	45
2.4.9 FERRO .....	48
2.4.10 COBALTO .....	50
2.4.11 NÍQUEL.....	53
2.4.12 COBRE.....	54
2.4.13 ZINCO.....	57
2.4.14 MOLIBDÊNIO.....	60
2.4.15 CÁDMIO .....	63
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>66</b>
<b>3.1 Objetivo geral .....</b>	<b>66</b>
<b>3.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>66</b>
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>67</b>
<b>4.1 Tipo de estudo.....</b>	<b>67</b>
<b>4.2 Amostras .....</b>	<b>67</b>
<b>4.3 Critérios de inclusão .....</b>	<b>67</b>
<b>4.4 Critérios de exclusão.....</b>	<b>67</b>
<b>4.5 Aspectos éticos .....</b>	<b>68</b>
<b>4.6 Preparo do material para leitura das amostras.....</b>	<b>68</b>
<b>4.7 Técnicas analíticas do tratamento das amostras.....</b>	<b>69</b>
<b>4.8 Análise estatística .....</b>	<b>71</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>72</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>84</b>
<b>6.1 Sódio .....</b>	<b>84</b>
<b>6.2 Magnésio .....</b>	<b>86</b>
<b>6.3 Potássio .....</b>	<b>87</b>
<b>6.4 Cálcio .....</b>	<b>88</b>
<b>6.5 Alumínio .....</b>	<b>89</b>
<b>6.6 Silício.....</b>	<b>90</b>
<b>6.7 Cromo .....</b>	<b>90</b>
<b>6.8 Manganês.....</b>	<b>91</b>
<b>6.9 Ferro .....</b>	<b>92</b>
<b>6.10 Cobalto.....</b>	<b>93</b>
<b>6.11 Níquel.....</b>	<b>94</b>
<b>6.12 Cobre .....</b>	<b>95</b>
<b>6.13 Zinco .....</b>	<b>97</b>

<b>6.14 Molibdênio</b> .....	97
<b>6.15 Cádmio</b> .....	98
<b>6.16 Diferenças entre amostras individuais e pools</b> .....	99
<b>6.17 Considerações gerais</b> .....	100
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	101
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	102

## 1 INTRODUÇÃO

O leite materno é o alimento reconhecidamente mais apropriado à alimentação do recém-nascido, sendo recomendado para uso exclusivo até os seis meses de vida e como complemento até os dois anos de idade (WHO, 1989a; BORTOLOZO; TIBONI; CÂNDIDO, 2004; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012). Recém-nascidos, especialmente em pré-termos ou baixo peso ao nascer, e aqueles acometidos por doenças, são mais propícios a desenvolver deficiências nutricionais que irão afetar seu crescimento e desenvolvimento, devido sua maior necessidade de nutrientes advinda de seu rápido crescimento, e por razão da imaturidade metabólica de seu organismo.

A composição do leite humano é variada, sendo influenciada por diversos fatores, desde a individualidade genética até a nutrição materna e o período da lactação. A necessidade de microminerais para o recém-nascido é maior que em outras crianças e adultos, devido ao rápido crescimento corporal e também ao alto nível de atividade das rotas metabólicas envolvidas no crescimento, atividade física e combate a infecções, dentre outros fatores. O atendimento a essa demanda é feito, primeira e principalmente, pelo leite materno (BATES; PRENTICE, 1994).

O leite humano apresenta composição nutricional balanceada, que inclui todos os nutrientes essenciais, além de grande número dos condicionalmente essenciais e de aproximadamente 45 tipos de fatores bioativos. Muitos desses fatores podem contribuir para o crescimento e desenvolvimento do recém-nascido, bem como para a maturação de seu trato gastrointestinal. Entre eles, destacam-se fatores antimicrobianos, agentes anti-inflamatórios, enzimas digestivas, vários tipos de hormônios e fatores de crescimento (BATES; PRENTICE, 1994; KUNZ *et al.*, 1999).

A partir da década de 1970, com o incentivo ao aleitamento materno, houve significativo incremento nas pesquisas sobre o leite humano. A partir desse período, as nutrizes foram incentivadas a ordenhar e doar o excesso de leite produzido, cabendo aos bancos de leite humano a coleta, o processamento e o controle de qualidade do colostro e leite, para posterior distribuição, principalmente a recém-nascidos internados. Por sua composição e custo, o leite humano estocado em bancos de leite é a alternativa mais segura e menos dispendiosa no tratamento dietético dos recém-nascidos de baixo peso, prematuros ou não, impossibilitados de serem amamentados (QUINTAL; DINIZ, 2003; ALMEIDA; NOVAK, 2001; MAIA *et al.*, 2006).

O leite humano de banco é difundido mundialmente, mas em alguns países como a Inglaterra esse interesse não tem sido renovado. Há uma necessidade urgente de coleta de dados normalizados e de relatórios com resultados referentes aos recém-nascidos que recebem o leite doado, bem como, de pesquisas de alta qualidade que possibilitem avaliar o valor desta importante “terapia” para essa população vulnerável (LEAF; WINTERSON, 2009).

Vale destacar que a composição de macro e microminerais do leite humano estocado em bancos de leite varia amplamente, segundo revelam estudos conduzidos em diversos países, bem como, estudos brasileiros. Segundo Guo (2014), as influências geográficas e ambientais parecem ser razões principais dessas variações. Desta forma, para assegurar a qualidade do leite processado em bancos de leite, é, portanto, fundamental conhecer seu perfil nutricional de minerais.

Este estudo teve a finalidade de analisar os minerais presentes no leite humano processado em bancos de leite localizados em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Leite humano

Em decorrência de sua composição nutricional, o leite humano é considerado um alimento completo e suficiente para garantir o crescimento e desenvolvimento saudável da criança durante os dois primeiros anos de vida (WHO, 1989a,b, 2007; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012). Devido sua fácil e rápida digestão, é completamente assimilado pelo organismo infantil (CAMELO JUNIOR; MARTINEZ, 2008).

Atualmente, é de consenso entre a Academia Americana de Pediatria, o Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef), o Ministério da Saúde brasileiro e a Sociedade Brasileira de Pediatria, que o leite materno é o melhor alimento para o recém-nascido a termo e pré-termo. Trata-se de um fluido dinâmico, cuja composição modifica-se ao longo do dia e do período de lactação, de modo a proporcionar os nutrientes necessários ao crescimento da criança e grande quantidade de elementos bioativos que modulam seu desenvolvimento (BRASIL, 2011a).

Além dos nutrientes necessários, o leite humano também fornece fatores de proteção, como anticorpos e outros agentes anti-infecciosos, constituindo fonte natural de lactobacilos e bifidobactérias. Diversos tipos de leucócitos são secretados, como neutrófilos e macrófagos, letais para bactérias que poderiam causar infecções graves no recém-nascido, em especial a bactéria *Escherichia coli*, causa frequente de diarreia letal em neonatos (HALL, 2011a).

Durante o período de lactação, é identificável três fases de produção: a de colostro, a de leite de transição e a de leite maduro (BOSCO, 2010). O colostro, secretado no pós-parto imediato até cerca de uma semana, constitui um fluido amarelado e espesso, rico em proteínas, com menor teor de lactose e gorduras que o leite maduro. Tem cerca de 67 kcal a cada 100 mL sendo produzido em pequenos volumes, de 2 a 20 mL por mamada. O colostro é rico em vitaminas lipossolúveis A, E e K, carotenoides e imunoglobulinas, o que confere proteção contra agentes patogênicos, como vírus e bactérias (ROZOLEN, 2004; LAMOUNIER; VIEIRA; GOUVÊA, 2001). Contém ainda fator bífido, substância responsável pelo crescimento de *Lactobacillus bifidus*, importante para a formação da microbiota intestinal. O leite de transição, produzido do 7.º ao 14.º dia de puerpério, apresenta maior volume e composição menos variável que o colostro. O leite maduro é produzido após o 14.º dia,

apresentando composição variável ao longo da lactação e contendo vitaminas A, D e B6, cálcio, ferro e zinco, entre outros componentes (LAMOUNIER; VIEIRA; GOUVÊA, 2001; CALIL; FALCÃO, 2003). Sua composição varia não apenas entre mães, como também, na mesma mãe entre as mamas, em mamadas diferentes e até no decorso da mesma mamada. Estas variações são consideradas como funcionais, e o recém-nascido exerce papel importante na sua determinação. Mães de gêmeos, por exemplo, descobrem que cada mama produz um tipo de leite - personalizado. Ao término da lactação e, conseqüente, involução da mama, o leite final assemelha-se ao colostro, com alto teor de imunoglobulinas, que protegem tanto o bebê quanto a mama (AKRÉ, 1994).

A principal fonte de energia do leite materno é a gordura, cerca de 98% do teor lipídico está sob a forma de triglicerídeos (JENSEN, 1999). O principal carboidrato é a lactose, com aproximadamente 70 g/L, fundamental para a absorção de minerais como cálcio e ferro, atua como substrato para o desenvolvimento da flora intestinal do recém-nascido, constituída principalmente por *Lactobacillus bifidus* (CALIL; FALCÃO, 2003). Os minerais presentes no leite, como cálcio, ferro, zinco e cobre, entre outros, são altamente biodisponíveis se comparados ao leite de vaca ou a fórmulas infantis. Já as vitaminas A, D, E, K, C e do complexo B têm suas concentrações influenciadas diretamente pela dieta materna, o que mostra a importância de uma alimentação variada e balanceada (LAMOUNIER; VIEIRA; GOUVÊA, 2001).

Em nascimentos pré-termos, com menos de 37 semanas, o leite produzido por suas mães apresentam mais proteínas, calorias, lipídios e sódio, e menos lactose, cálcio e ferro, além de teores mais elevados de lactoferrina e IgA (COUTINHO; FIGUEIREDO, 2001; HIBBERD *et al.*, 1982; BAUER; GERSS, 2011; FEFERBAUM; QUINTAL; ARAUJO, 2005). Essas diferenças visam atender as necessidades nutricionais do recém-nascido prematuro.

De acordo com Morgano *et al.* (2005), fatores étnicos e genéticos, a alimentação materna e o período de lactação podem influir nas concentrações de minerais no leite.

A pasteurização é outro fator que pode alterar os nutrientes presentes no leite humano. Em seu estudo, Braga e Palhares (2007) observaram que, embora o processo não altere significativamente os teores de alguns minerais, a evaporação reduz em 45% a concentração de imunoglobulina A (IgA) e aumenta significativamente, em 38%, as concentrações de sódio, potássio, cálcio, fósforo e magnésio.

Por ser um produto lábil, o leite humano requer controle rigoroso, desde a coleta até o armazenamento, pois suas características alteram-se com facilidade na presença de calor,

facilitando a proliferação de microrganismos que degradam a lactose, com produção de ácido (RONA *et al.*, 2008). A acidificação do leite humano pode causar a desestabilização de proteínas solúveis e micelas de caseína, favorece a coagulação, aumenta a osmolaridade, altera o *flavor* (sabor e odor) e reduz o valor imunológico. Além disso, quanto maior a produção de ácido láctico, menor a disponibilidade de cálcio e fósforo (GALHARDO *et al.*, 2002). Nessas condições, o leite humano ordenhado pode não suprir as necessidades dos recém-nascidos prematuros, de baixo peso, ou imunologicamente vulneráveis (NOVAK; CORDEIRO, 2007). A análise da acidez do leite humano ordenhado, expressa em graus Dornic, destaca-se entre os parâmetros de controle de qualidade em bancos de leite humano (GALHARDO *et al.*, 2002).

O uso do leite humano proveniente de bancos de leite tem sido incentivado nas unidades de terapia intensiva neonatal, tanto em forma de leite cru extraído por ordenha pela própria mãe e oferecido imediatamente ao recém-nascido, quanto em forma pasteurizada (VIEIRA *et al.* 2004). Nos Estados Unidos, têm sido comuns a doação de leite materno e a oferta de leite humano pasteurizado a crianças de alto risco, bem como a prática materna de congelar o próprio leite para futura oferta à criança (BALLARD; MORROW, 2013). Em países em desenvolvimento, bancos de leite humano executam um importante papel social através da promoção do aleitamento materno, incentivando as mães a ordenharem leite para seus bebês quando a amamentação direta não é possível e, também, orientando sobre as práticas de higiene e cuidados na alimentação do recém-nascido. Um importante papel, especialmente, para as populações que vivem em regiões sem saneamento básico, onde a morbidade e mortalidade de neonatos causadas por infecção são mais prevalentes (ALMEIDA; NOVAK, 2001).

No entanto, em relação aos recém-nascidos pré-maturos e de baixo peso ao nascer, o aleitamento com leite humano de banco de leite tem gerado preocupação, especialmente quando o leite maduro é utilizado, pois estes recém-nascidos apresentam maiores exigências nutricionais em relação aos recém-nascidos a termo, deficiências nutricionais de cálcio, fósforo, ferro, cobre, zinco e vitamina A são comuns em recém-nascidos pré-termos e de baixo peso ao nascer (NUTRITION COMMITTEE, CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY, 1995). Somando-se a isso, os dados sobre a composição do leite humano fornecidos por bancos de leite em países em desenvolvimento são escassos, principalmente no que se refere aos minerais.

Segundo Vieira *et al.* (2004), o suporte nutricional constitui um dos principais pilares no tratamento do recém-nascido. Assegurar a qualidade do leite fornecido a esses bebês é fundamental para garantir seu crescimento e o desenvolvimento normais.

## 2.2 Leite humano de banco de leite

O primeiro banco de leite humano do Brasil foi implantado em outubro de 1943 no Instituto Nacional de Puericultura, atualmente Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), tendo como principal objetivo a coleta e distribuição de leite humano em casos de prematuridade, distúrbios nutricionais e alergias a proteínas heterólogas. Sua importância na saúde pública só passou a ter destaque a partir de 1985, com o desenvolvimento de novos programas do governo de incentivo ao aleitamento materno (ALMEIDA, 1999; MAIA *et al.*, 2006).

No início, o leite era distribuído em forma crua, mas o crescimento dos bancos de leite, o grande volume que passou a ser coletado e o risco de transmissão de infecções como as de HIV, HTLV 1 e 2 e hepatites, tornaram necessária maior segurança no processamento. Em 1985, foram realizadas avaliações sobre a qualidade sanitária do leite humano ordenhado distribuído por bancos de leite humano, bem como, a análise dos procedimentos técnicos de processamento e controle de qualidade praticados. Em decorrência desses estudos, foram adotados novos procedimentos, abrangendo desde a coleta até a distribuição do produto e instituiu-se a pasteurização como tratamento térmico obrigatório, além do controle do material pasteurizado (ALMEIDA, 1999; VIEIRA *et al.*, 2004).

Em julho de 1998, Brasília sediou o I Congresso Brasileiro de Bancos de Leite Humano, com participação de mais de 700 profissionais de 95% de todos os bancos do país. No mesmo ano foi criada a Rede Nacional de Bancos de Leite Humano (RNBLH), por iniciativa do Ministério da Saúde, através do Centro de Referência Nacional da Fundação Oswaldo Cruz. Esse novo modelo operacional contribuiu para a expansão das atividades além das fronteiras nacionais (MAIA *et al.*, 2006). A RNBLH tem como objetivo desenvolver tecnologias de controle da qualidade do leite ordenhado e armazenado, adaptadas às necessidades e à realidade do país (GIUGLIANI, 2002).

O leite humano ordenhado é um alimento que não dispõe de proteção física contra o acesso da microbiota a seus nutrientes. Embora suas propriedades antimicrobianas retardem a decomposição causada pela microbiota primária, são menos efetivas contra os contaminantes secundários advindos do ambiente, de utensílios, das doadoras e dos profissionais que o manuseiam (ALMEIDA, 1999). Manipulado em condições inadequadas, o leite pode constituir fonte de transmissão de microrganismos patogênicos. A adoção de normas rigorosas de higiene

para prevenção, redução de riscos operacionais e de contaminação secundária proporcionam um produto final seguro (BAUCHSPIESS, 2008).

Atualmente com 213 unidades, a rede brasileira de bancos de leite humano é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a maior e mais complexa do mundo (FIOCRUZ, 2015; LISSARDY, 2014) – um trabalho reconhecido internacionalmente com o Prêmio Saúde Sasakawa da OMS, em 2001. A Associação dos Bancos de Leite Humano da América do Norte (HMBANA) é composta por 11 bancos de leite nos Estados Unidos e Canadá. Em 2011, foram distribuídos 59.148 litros de leite humano (aumento cinco vezes maior em relação a 2000) e aproximadamente 8.281 litros de leite humano foram doados para crianças da África do Sul através do Projeto de Leite Materno Internacional, fundado em 2006 (UNDERWOOD, 2013). No Brasil, de janeiro a dezembro de 2011 foram coletados 167.634,2 e distribuídos 126.283,3 litros de leite humano, e de janeiro a dezembro de 2014 foram coletados 186.488,8 litros e distribuídos 145.985,9 (RNBLH/FIOCRUZ, 2015).

Os bancos de leite humano no Brasil são unidades vinculadas a hospital de atenção materno-infantil e segue normas estabelecidas pela Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RDC/171 (BRASIL, 2006a). Essa resolução dispõe sobre o regulamento técnico para a instalação e funcionamento de bancos de leite humano e postos de coleta em todo o território nacional com o propósito de garantir a segurança sanitária do leite humano ordenhado. Todo posto de coleta deve estar vinculado tecnicamente a um banco e administrativamente a um serviço de saúde ou ao próprio banco de leite. Ambos devem possuir licença de funcionamento, licença sanitária ou alvará sanitário em vigor emitidos pelo órgão de vigilância sanitária competente. Os bancos são responsáveis por ações de promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno, além das atividades de coleta, seleção, classificação, processamento, controle de qualidade e distribuição, sendo proibida a comercialização dos produtos coletados, processados e distribuídos (BRITTO *et al.*, 2002; HINRICHSEN, 2004).

Os produtos que não atendam as especificações quanto a aspectos sensoriais, físico-químicos e microbiológicos devem ser descartados. A avaliação de aspectos sensoriais abrange a ausência de sujidade ou corpos estranhos como pêlos, cabelos, insetos, fragmentos de papel, vidro, pele, unhas e outros materiais. Quanto à cor, as colorações vermelho-tijolo e marrom-escura podem indicar presença de sangue, ao passo que a esverdeada pode apontar infecção por *Pseudomonas*. A presença de *off-flavor* característicos de rancificação e o cheiro de sabão de coco podem indicar presença de microrganismos lipolíticos. O cheiro de peixe ou de ovo em decomposição decorre da presença de microrganismos proteolíticos, enquanto o de cloro,

plástico, borracha e remédio advêm da capacidade de sorção da lactose, ou seja, de absorver e adsorver substâncias voláteis. Nos aspectos físico-químicos são avaliados os conteúdos energéticos (estimados pela técnica analítica do crematócrito) e a acidez, expressa em graus Dornic ( $^{\circ}\text{D}$ , com valores aceitáveis na faixa de 1 a  $8^{\circ}\text{D}$ ), a qual pode decorrer de constituintes como micelas de caseína e sais minerais, principalmente citratos e fosfatos, e da presença de bactérias produtoras de ácido láctico. Nos aspectos microbiológicos é avaliada a ausência de coliformes fecais a  $35^{\circ}\text{C}$  (SOUSA; SILVA, 2010; ALMEIDA, 1999). Nos bancos, o leite humano é também classificado quanto ao período de lactação, em colostro (período inferior a sete dias pós-parto), leite de transição (7 a 14 dias pós-parto), leite maduro (mais de 14 dias pós-parto) e leite de mãe de prematuro (idade gestacional inferior a 37 semanas) (ALMEIDA, 1999).

Após aprovação das respectivas etapas de avaliação, ocorre o reenvase e a pasteurização. O reenvase é a etapa em que o leite ordenhado é transportado de um recipiente para outro, com o objetivo de uniformizar volumes e embalagens. Essa transferência deve ser realizada com técnica estéril sobre superfície lisa, lavável e impermeável resistente a processos de limpeza e desinfecção. Podem-se utilizar campo de chama ou cabine de segurança biológica de fluxo horizontal (BRASIL, 2001, 2006a). A pasteurização assegura inativação térmica mesmo do microrganismo mais termorresistente: *Coxiella burnetti*. O leite humano ordenhado cru é submetido a temperatura de  $62,5^{\circ}\text{C}$  por 30 min após aquecimento inicial. A pasteurização não visa a esterilização, mas a letalidade de 100% dos microrganismos patogênicos que possam estar presentes por contaminação primária ou secundária, além de 99,99% da microbiota saprófita ou normal (BRASIL, 2001). Contudo, ao final da pasteurização são coletadas amostras para análise microbiológica de cada frasco. O leite pasteurizado pode ser armazenado a  $-3^{\circ}\text{C}$  por até seis meses. Após o descongelamento, sua validade é de 24 h e deve ser mantido refrigerado a  $5^{\circ}\text{C}$  (BRASIL, 2006a).

Em Campo Grande/MS, existem atualmente quatro bancos de leite em pleno funcionamento. Destes, o Banco de Leite do Núcleo do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e o Banco de Leite Dr. João Aprígio da Associação de Amparo à Maternidade e a Infância (AAMI) são os mais importantes. O primeiro é referência no estado, operando desde março de 1995 e atendendo principalmente recém-nascidos internados na unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal e na unidade de cuidados intermediários (UCIN) no Núcleo do Hospital Universitário. O Banco de Leite Dr.

João Aprígio é o maior do município em volume de coletas, funcionando desde março de 2002 e atendendo principalmente recém-nascidos internados na UTI neonatal e na UCIN da AAMI.

As duas unidades realizaram em 2014 a junho de 2015 os atendimentos quantificados na Tabela 1.

Tabela 1 – Atendimentos realizados pelo Banco de Leite Humano do Núcleo do Hospital Universitário Rosa Maria Pedrossian e pelo Banco de Leite Humano Dr. João Aprígio em 2014 a junho de 2015. Campo Grande, MS.

	Rosa Maria Pedrossian	Dr. João Aprígio
Número de atendimentos em grupo	0	3.614
Número de atendimentos individuais	10.027	4.892
Número de doadoras	1.124	1.718
Número de recém-nascidos atendidos	507	4.480
Volume coletado (L)	1.286,70	2.567,2
Volume distribuído (L)	938,5	2.144,5

Fonte: Rede de Bancos de Leite Humano (Fiocruz, 2015).

Os dados demonstram uma diferença importante em relação ao volume de coleta e volume distribuído. No entanto, nem todo volume de leite captado é aprovado nas etapas seleção (descritas anteriormente) o que reflete no volume final distribuído. Em um estudo realizado no estado do Paraná/Brasil, com o propósito de avaliar as causas de descarte de leite humano doado, Grazzioti; Grazzioti; Letti (2010), identificaram que as perdas decorrem do processo de coleta (má higiene, cheiro de cigarro, uso de frasco coletor não estéril, primeira coleta sem orientação, os primeiros jatos não foram desprezados, uso de utensílios como conchas, entre outros); Na pré-estocagem (esquecimento do leite fora da geladeira, problemas com freezer ou geladeira relacionados a falta de energia elétrica ou defeitos, prazo de validade vencido, leite submetido ao congelado após várias coletas, etc.); No transporte (cliente transportou de forma inadequada, o leite foi coletado no trabalho e transportado para casa) e; vários outros casos não identificados.

### 2.3 Necessidades nutricionais do recém-nascido

As necessidades nutricionais não estão precisamente estabelecidas, e se modificam com a idade gestacional e o quadro clínico do recém-nascido (BRASIL, 2011a). Além disso, o estado nutricional de uma criança ao nascer varia de acordo com as condições vivenciadas na vida intrauterina. A adequação nutricional do feto pode, no entanto, influenciar de forma significativa as taxas de morbidade e mortalidade de recém-nascidos (FALCÃO, 2003).

A nutrição do neonato requer oferta adequada de nutrientes como proteínas, hidratos de carbono, gorduras, vitaminas e minerais. Em particular os minerais cálcio e ferro e as vitaminas D e C devem ser consideradas. As necessidades de cálcio e vitamina D nessa faixa etária devem-se à rápida ossificação que ocorre após o nascimento. O ferro é essencial à formação de células sanguíneas, que se acelera nessa etapa. Já a vitamina C exerce papel fundamental na formação de cartilagens, ossos e outras estruturas intercelulares (HALL, 2011b).

Do ponto de vista nutricional, o nascimento de uma criança pré-termo ou de baixo peso representa uma situação de urgência, pois sua reserva energética pode durar poucos dias. O recém-nascido prematuro perde energia através do metabolismo basal (em repouso) e como resultado de atividade, regulação térmica, síntese tissular e perda de água por evaporação; a energia é armazenada em tecidos de síntese recente e perdida em fezes e urina (AKRÉ, 1997). De fato, horas, e não dias, constituem o tempo que supõe-se que o recém-nascido pré-termo pode permanecer sem suporte nutricional (BRASIL, 2011a). Para compensar essas perdas é necessária a ingestão diária de 95 a 160 kcal/kg/d. O leite humano possui uma densidade de 65 a 70 kcal/100 ml, a necessidade energética é alcançada com volumes de 150 a 200 ml/kg/dia (AKRÉ, 1997). O melhor leite a ser oferecido é o da própria mãe, o leite proveniente de bancos de leite é a segunda opção a ser considerada (BRASIL, 2011c).

Visando propiciar uma nutrição que garanta crescimento e desenvolvimento psicomotor adequados, tem-se ressaltado a importância dos minerais e suas funções no organismo. Vale ressaltar que em recém-nascidos prematuros as necessidades de cálcio e fósforo são marcadamente maiores (TRINDADE, 2005). Apesar da alta biodisponibilidade de nutrientes, o leite humano pode ser insuficiente para as necessidades nutricionais do recém-nascido de extremo baixo peso, com menos de 1000 gramas (CAMELO JUNIOR; MARTINEZ, 2008). Em prematuros, o maior desafio é fornecer nutrientes suficientes para permitir deposição tissular na mesma velocidade que a ocorrida no feto no terceiro trimestre de gravidez (MOREIRA; ROCHA, 2004; BRASIL, 2011a). Para auxiliar esse processo, além das proteínas,

lipídios e vitaminas, conta-se com um grupo de componentes inorgânicos que exercem diversas funções e que são tão úteis quanto as vitaminas para o crescimento e desenvolvimento do organismo humano: os minerais.

As recomendações de minerais para recém-nascidos prematuros com peso entre 1000 g a 2500 g conforme os comitês de nutrição estão descritos da tabela 2.

Tabela 2 - Recomendações de minerais dos comitês de nutrição para recém-nascidos prematuros em mg/kg/d.

Minerais	ESPGHAN (2010) Até ~1800 g	AAPCON (2004) 1000 g - 500 g	Canadian Paediatric Society (1995) 1000 g - 2500 g	Consenso Grupo (2005) 1000 g - 2500 g
Na	69 - 115	57,6 - 80,4	57,5 - 92,0	69 - 115
Mg	8 - 15	-	4,9 - 9,7	7,9 - 15
K	66 - 132	78 - 117	98 - 137	78 - 117
Ca	120 - 140	210	160 - 240	100 - 220
Al	-	-	-	-
Si	-	-	-	-
Cr	0,00003 - 0,00123	-	0,00005 - 0,0001	0,0001 - 0,0022
Mn	≤ 0,028	> 0,0060	0,00055 - 0,0011	0,0007 - 0,0075
Fe	2 - 3	2,0 - 3,0	2,0 - 3,0	2,0 - 4,0
Co	-	-	-	-
Ni	-	-	-	-
Cu	0,10 - 0,13	0,11	0,10 - 0,20	0,12 - 0,15
Zn	1,1 - 2,0	> 0,60	0,50 - 0,80	1,0 - 3,0
Mo	0,0003 - 0,005	-	0,00019 - 0,00038	0,00030
Cd	-	-	-	-

Fontes: Klein CJ, Heird WC. Summary and comparison of recommendations for nutrient contents of low-birth-weight infant formulas. Life Sciences Research Office (LSRO). 2005;8-9.

Agostini *et al.* Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition/ESPGHAN. 2010;50(1):3.

Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. Nutrient needs and feeding of premature infants. Can Med Assoc J. 1995;152(11):1924-1785.

Os dados dos Comitês, segundo Klein e Heird (2005), refletem a falta de evidências das concentrações e de um intervalo para recomendações de alguns minerais, como por exemplo, cromo e molibdênio. Além disso, há uma necessidade de definição das necessidades nutricionais dos recém-nascidos prematuros com peso menor que 1000 g, em particular aqueles que pesam menos que 750 g, para melhor avaliar as práticas ideais de alimentação e, assim, fornecer um suporte mais adequado para desenvolvimento e crescimento a curto e longo prazo desta população fragilizada. Vale ressaltar a vulnerabilidade das crianças de extremo baixo peso, que são mais suscetíveis e possuem maiores necessidades de muitos nutrientes e, também são mais sensíveis ao excesso, além de, serem uma população mais heterogênea em termos do seu estado clínico em relação a outros recém-nascidos (TSANG *et al.*, 2005; TUDEHOPE *et al.*, 2013). Na maioria das vezes a atribuição de estabelecer essas necessidades é transferida ao profissional médico, responsável pela criança. Ressalta-se que, deve ser realizada de forma individualizada e de acordo com a idade gestacional do lactente, estágio de desenvolvimento fisiológico e condição clínica. A escassez de pesquisas nessa população vulnerável em relação às necessidades nutricionais, e os efeitos a curto e longo prazo da ingestão destes nutrientes no neurodesenvolvimento, é preocupante.

A maior sobrevida dos pré-maturos reflete-se em maior preocupação com a nutrição adequada tanto no período de hospitalização como no pós-alta, uma vez que a desnutrição fetal e a pós-natal podem acarretar comorbidades na vida adulta, tais como hipertensão, diabetes e cardiopatias (TRINDADE, 2005).

No caso dos recém-nascidos a termos, em aleitamento materno exclusivo e em condições favoráveis, podem consumir aproximadamente 1000 ml/dia de leite materno até completarem um ano de vida. Esse volume aumenta de forma gradual, ou seja, 699 ml/dia no primeiro mês, 854 ml/dia no sexto mês, chegando a 910 ml/dia aos 11 meses de idade (WHO, 2002). Uma lactante bem nutrida pode produzir até 1 litro de leite ao dia (CHEN *et al.*, 1998), com uma média de 850 ml/dia equivalente a 500-600 kcal/dia, para tanto, a lactante teria que ingerir em torno de 600 kcal/dia (THOMSON; BLACK, 1965). Os recém-nascidos a termos, possuem uma necessidade extra de ferro e cobre durante os seis meses, mesmo estando em aleitamento materno exclusivo. Segundo Dorea (2000), não há suporte clínico ou científico que justifique essa necessidade superior as concentrações fornecidas pelo leite materno.

As recomendações e valores de tolerância máxima de ingestão de minerais para recém-nascidos a termos de acordo com algumas organizações estão descritos da tabela 3.

Tabela 3 – Recomendações e valores de tolerância máxima de minerais para recém-nascidos a termos.

Minerais	<i>Dietary reference Intakes</i> (DRIs) 0-6 meses (mg/d) (2001)	Nível máximo de ingestão tolerada (mg/d) (2001)	<i>LSRO</i> (mg/100 kcal) (2012)
Na	120	-	25 – 50
Mg	30	-	4 – 17
K	400	-	60 – 16
Ca	200	1000	50 – 140
Al	-	-	-
Si	-	-	-
Cr	0,0002	-	-
Mn	0,003	-	1,0 – 100
Fe	0,27	40	0,2 - 1,65
Co	-	-	-
Ni	-	-	-
Cu	0,20	-	60 – 160
Zn	2	4	0,4-1,0
Mo	0,002	-	-
Cd	-	-	-

Fonte: FBN/IOM – Food and nutrition board. Institute of Medicine. Dietary references intakes. Washington, DC: National Academy Press; 2001. In: Soares NT, Maia FM. Avaliação do consumo alimentar: recurso teóricos e aplicações DRIs. Rio de Janeiro: MedBook; 2013).

Klein CJ, Heird WC. Summary and comparison of recommendations for nutrient contents of low-birth-weight infant formulas. Life Sciences Research Office (LSRO). 2005;8-9.

*Dietary References Intakes* (DRIs) constituem-se na mais recente revisão dos valores recomendados de nutrientes e energia adotados pelos Estados Unidos e Canadá, publicadas desde 1997, na forma de relatórios parciais elaborados por Comitês de especialistas organizados por uma parceria entre o *Institute of Medicine* norte-americano e a agência *Health Canadá* (PADOVANI, 2006). As recomendações das DRIs utilizadas foram para crianças de 0-6 meses, essas recomendações servem de modelo para organizações e fundações de saúde nacionais e internacionais. As recomendações *Life Sciences Research Office* (LSRO), publicadas em 2002, surgiram a partir de uma revisão da literatura médico científica sobre as necessidades

nutricionais dos recém-nascidos prematuros de baixo peso ao nascer e da composição de fórmulas destinadas a esses lactentes. No entanto, também apresenta as recomendações para lactentes a termo (KLEIN; HEIRD, 2005).

Historicamente, a consciência de que os minerais são necessários na alimentação normal, evoluiu a partir do conhecimento da composição mineral dos tecidos e fluidos corporais. Este conhecimento tem se expandido enormemente como resultado de melhorias que se acumulam em técnicas analíticas para quantificar minerais (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

Requeridos em quantidades específicas em cada fase de desenvolvimento do organismo humano, os minerais podem, quando em excesso, competir com outros elementos e causar toxicidade (BIANCHI *et al.*, 2000).

A composição mineral do leite humano não é completamente conhecida. Em especial para alguns elementos, tais como: o níquel, silício e alumínio. Diante do exposto, os estudos voltados a elucidá-la continuam sendo de extrema importância. Neste trabalho, foram analisados os minerais sódio, magnésio, potássio, cálcio, alumínio, silício, cromo, manganês, ferro, cobalto, níquel, cobre, zinco, molibdênio e cádmio em leite humano maduro de banco de leite.

## **2.4 Minerais**

No meio ambiente, 96% da matéria viva é constituída por quatro elementos químicos: oxigênio, nitrogênio, hidrogênio e carbono. Nos sistemas vivos, cerca de 50 elementos químicos possuem concentrações mensuráveis. Destes, 23 têm atividades biológicas conhecidas, sendo que 11 são classificados como elementos-traço. Nesse grupo, oito elementos – manganês, vanádio, cromo, ferro, cobalto, cobre, zinco e molibdênio – pertencem ao período 4 da tabela periódica (o dos chamados metais de transição), ou seja, possuem elétrons disponíveis para interagir com moléculas orgânicas presentes nos sistemas biológicos. Todos esses elementos são considerados microminerais, por serem requeridos em pequenas quantidades pelo corpo humano (menos de 100 mg/d). Em contrapartida, sódio, cálcio, magnésio, potássio e cloro, entre outros, são considerados macrominerais, por serem requeridos em maiores quantidades (mais de 100 mg/d) (FRAGA, 2005).

Os minerais também podem ser classificados como essenciais, não essenciais e ultratraço. Os macrominerais essenciais são o cálcio, fósforo, sódio, potássio, cloro, magnésio

e enxofre. Embora, o enxofre seja considerado um macromineral, é pouco discutido, pois não é utilizado sozinho como um nutriente. Os microminerais essenciais são o ferro, cobre, cobalto, zinco, manganês, iodo, molibdênio, selênio, flúor e cromo. Os elementos considerados não essenciais ao organismo são o alumínio, o cádmio e o níquel. Os minerais-ultra traço, por sua vez, que incluem o níquel, o silício, o vanádio, o arsênio e o bromo, são pouco estudados e suas quantidades necessárias ainda não estão bem elucidadas. Teoricamente, para que um elemento seja considerado essencial, deve ter suas recomendações estabelecidas pela Food and Nutrition Board, Recommended Dietary Allowances (RDA) e Adequate Intakes (AI) para minerais (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

Os minerais são de suma importância para o crescimento, desenvolvimento, manutenção dos tecidos do corpo e para a saúde em geral (AL-AWADI; SRIKUMAR, 2000). Embora presentes em quantidades diminutas, têm papel decisivo em muitas vias metabólicas. Muitos destes nutrientes são incorporados no último trimestre da gestação, podendo por isso apresentar-se deficitários nos recém-nascidos prematuros. Caso não haja reposição adequada sob orientação do neonatologista, essa deficiência poderá afetar a vida pós-natal.

A maioria dos minerais citados possui potencial bioativo (NIELSEN, 2014). Os elementos bioativos influenciam a saúde humana nas mais diversas vertentes. Cobre e zinco são microminerais essenciais, dos quais se requer ingestão de apenas alguns miligramas ao dia para suprir as necessidades diárias recomendadas (OMS, 1998). No entanto, sua ingestão excessiva pode ser prejudicial ao organismo humano. São elementos que possuem características físicas semelhantes e competem entre si, o antagonismo de zinco-cobre pode ser um fator patogênico ao organismo, por exemplo, doenças cardíacas (KLEVAY, 1993). O entendimento sobre as doses adequadas dos microminerais é complexo, principalmente no que se refere ao papel antagonista entre eles. O que varia entre dose deficiente, marginalmente adequada, totalmente adequada, marginalmente excessiva e tóxica (SANDSTEAD, 1995).

A quantidade de elementos-traço ingerida está diretamente relacionada com o hábito alimentar e com o conteúdo desses minerais na dieta (OMS, 1998). Uma vez ingeridos e absorvidos, os elementos são transportados e distribuídos no organismo, podendo então ser biotransformados, acumulados ou excretados em forma intacta ou modificada. Ao longo de sucessivos estágios, cada elemento poderá estar presente em diferentes compostos com propriedades físicas e químicas distintas, resultando em variados efeitos fisiológicos, desde os imprescindíveis aos processos vitais até efeitos tóxicos inesperados. Além disso, tais efeitos podem advir não só da concentração ingerida, mas também da estrutura química dos seus

compostos, determinando a biodisponibilidade ou a toxicidade do elemento bioativo (OLIVEIRA *et al.*, 2005; JABEEN; AHJMAD; IQBAL, 2009).

O estudo dos minerais tiveram grandes avanços a partir de 1970. Depois de décadas de intensa atividade de pesquisa em nutrientes orgânicos, enzimas vitaminas e hormônios, os pesquisadores de diferentes áreas nos últimos anos têm dirigido a sua atenção para nutrientes inorgânicos, negligenciados ao longo dos tempos, em particular os oligoelementos ou elementos traços (SCHRAUZER, 1984). Nas diversas áreas das ciências naturais, acumularam-se numerosos dados sobre os elementos-traço (GUILHERME *et al.*, 2005). Na biologia e medicina, por exemplo, são bem conhecidos seus efeitos benéficos e tóxicos; na área geoquímica são estudadas sua procedência e migração nas rochas e solos (CORTECCI, 2002); no campo da nutrição, os estudos são voltados a biologia humana, relacionados as necessidades de nutrientes, para a saúde, crescimento e desenvolvimento adequados e o risco da disfunção e doenças devido a ingestão inadequada de nutrientes (MCMICHAEL, 2005). Essa tradicional divisão das disciplinas e a formação fragmentada de especialistas nas diversas áreas propiciam, no entanto, uma visão estreita a interação necessária para usufruir-se do conjunto de resultados já disponíveis. São ainda escassos os trabalhos no campo interdisciplinar que focalizem de forma integrada os elementos bioativos (CÔNSOLO, 2014).

#### 2.4.1 SÓDIO

O sódio (Na) é um elemento químico essencial, classificado como metal alcalino. É abundante na natureza, porém não em sua forma livre, é encontrado no sal marinho e no mineral halita. É o quarto elemento mais abundante e o mais comum entre os metais alcalinos. A crosta terrestre contém cerca de 2,6% de sódio.

O sódio é o cátion extracelular mais abundante no organismo humano, sendo fundamental para o equilíbrio de fluidos. Os recém-nascidos e prematuros necessitam de ingestão adequada do elemento, pois tendem a perdê-lo através dos rins. Já em crianças mais velhas e em adultos, a ingestão excessiva deste elemento pode levar a expansão de volumes e consequente hipertensão arterial (LAVA; BIANCHETTI; SIMONETTI, 2014).

A maior parte sódio encontrado no organismo provêm da dieta na forma de cloreto de sódio (NaCl), sal de cozinha. Estima-se que nos Estados Unidos 75% do sal da alimentação são de alimentos processados ou de fabrico (restaurantes), por exemplo, 01 pacote de batata frita

contém 1200 mg de sódio e 3000 mg de sal, 1 copo de sopa de macarrão com frango enlatada possui 1400 mg de sódio e 3400 mg de sal, aproximadamente 85 mg de presunto tem 1000 mg de sódio e 2500 mg de sal, 01 cachorro quente contribui com 510 mg de sódio e 1300 mg de sal. Os alimentos com menores concentrações deste mineral estão na pipoca (sem sal e preparada na forma tradicional) 01 copo fornece 1 mg de sódio e 3 mg de sal, 01 tomate médio contém 6 mg de sódio e 15 mg de sal, 01 cenoura média contribui com 42 mg de sódio e 105 mg de sal, 01 pera média tem 2 mg de sódio e 5 mg de sal. O azeite de oliva e o suco de laranja gelado possuem zero concentração de sódio e sal (DRI, 2005; Dietary Guidelines for Americans, 2010). No entanto, esses valores podem ser subestimados uma vez que não incluem o sal adicionado aos alimentos à mesa (LINUS PAULING INSTITUTE, 2015).

A absorção de sódio ocorre no intestino delgado, e desempenha papel importante na absorção de cloreto, aminoácidos, glicose e água (LINUS PAULING INSTITUTE, 2015).

O sódio é o principal determinante do volume de líquido extracelular, incluindo o volume de sangue. Para tanto, uma série de mecanismos fisiológicos que regulam o volume de sangue e a pressão arterial trabalham em conjunto, ajustando o teor de sódio no organismo. No sistema circulatório os receptores de pressão (barorreceptores) medem as mudanças da pressão arterial e enviam sinais inibitórios ou excitatórios para o sistema nervoso e ou para as glândulas endócrinas para alterar a regulação do sódio nos rins. Em geral, a retenção de sódio deriva da retenção de água e a perda de sódio da perda de água. O nível de sódio no plasma é determinado pela relação entre a quantidade de solutos eficazes, principalmente sais de sódio e potássio, e a água total do corpo. Alterações nestes padrões acarretam distúrbios do nível plasmático desse mineral (BURTON, 1985). Em condições normais, o corpo humano mantém os níveis de sódio entre 135 e 145 mmol/L (mEq/L), independente das flutuações na ingestão de líquidos. Entre os distúrbios mais comuns envolvendo esse mineral estão a hiponatremia e a hipernatremia (LINUS PAULING INSTITUTE, 2015)..

A hiponatremia ocorre quando o nível sérico de sódio é inferior a 136 mmol/L e pode resultar de um incremento na retenção de fluídos (hiponatremia dilucional) ou de uma perda de sódio aumentada. A hiponatremia dilucional deve-se a secreção inapropriada do hormônio antidiurético (ADH) que está associada com distúrbios que afetam o sistema nervoso central e o uso de certos fármacos (diuréticos, anti-inflamatórios não esteroidais, antidepressivos tricíclicos) e, em alguns casos a ingestão excessiva de água. As condições que aumentam a perda de sódio são diarreia e vômitos severos e prolongados, sudorese excessiva, uso de diuréticos e algumas enfermidades renais. Os sintomas da hiponatremia aguda incluem dor de cabeça,

náuseas, vômitos, câimbras musculares, fadiga, desorientação e desmaios. As manifestações da hiponatremia severa se manifestam rapidamente e incluem edema cerebral, convulsão, coma e dano cerebral. Ambas podem ser fatais sem tratamento médico adequado (ADROGUÉ; MADIAS, 2006).

A hiponatremia ocorre em cerca de 3% das crianças hospitalizadas e a principal defesa do organismo contra esse distúrbio é a capacidade dos rins em produzir urina diluída e excretar água livre. No entanto, as crianças podem apresentar condições subjacentes que comprometem a capacidade renal. A hiponatremia causa afluxo de água ao espaço intracelular, resultando em inchaço celular, com conseqüente edema cerebral e encefalopatia (MORITZ, 2014).

A hipernatremia, definida como uma concentração de sódio superior a 145 mmol/L, ocorre principalmente em pacientes adultos e em crianças hospitalizadas. Tem como causa mais comum a restrição a água, relacionada a debilitação por doença aguda ou crônica ou a extremos de idade. Os recém-nascidos prematuros apresentam maior risco de desenvolverem hipernatremia, pois neles a razão de área e massa *versus* superfície é relativamente pequena, o que os torna dependentes de um cuidador para lhes administrar fluidos. Outros fatores, como a gastroenterocolite e a amamentação ineficaz, também estão relacionados com a hipernatremia em crianças. O corpo humano possui dois sistemas de defesa contra a hipernatremia: a produção de um concentrado de urina e o mecanismo da sede. O primeiro resulta da liberação do hormônio antidiurético (ADH) quando a osmolaridade do plasma excede a faixa de 275 a 280 mmol/kg (ou mOsm/kg), resultando em urina concentrada máxima quando a osmolaridade ultrapassa a faixa de 290 a 295 mmol/kg. A sede, por sua vez, proporciona melhor proteção contra a hipernatremia (MORITZ; AYUS, 2002).

Os sinais e sintomas da hipernatremia em grande parte resultam na disfunção do sistema nervoso central e são proeminentes; o nível de consciência está relacionado com a gravidade. Em recém-nascidos os sintomas mais comuns incluem fraqueza muscular, taquipnéia, inquietação, insônia, letargia, uma característica é o grito estridente, convulsões e até mesmo coma (ROSS, CRISTIE, 1969).

Os recém-nascidos pré-termos, principalmente os de muito baixo peso, não dispõem de mecanismos plenamente desenvolvidos para a conservação de sódio no organismo, apresentando por isso uma fração de excreção elevada deste mineral, principalmente nos primeiros 10 a 14 dias do nascimento. Assim, o conteúdo do mineral presente no leite pode ser insuficiente para suas necessidades, levando a um quadro de “hiponatremia verdadeira do recém-nascido pré-termo extremo” (CALIL; FALCÃO, 2003).

A concentração de sódio no leite maduro oscila em torno de 161 mg/L e geralmente atende as necessidades dos recém-nascido a termo (CALIL; FALCÃO, 2003; RODRIGUEZ-PALMERO *et al.*, 1999).

As recomendações de sódio para crianças de 0 a 6 meses são de 0,12 g/d ou 120mg/d (DRI, 2001). E para o recém-nascido prematuro de até ~1000g é de 69-115 mg/k/d e de 1000 g a 2500 g é de 69-115 mg/kg/d (ESPGHAN, 2010; CONSENSO GRUPO, 2005).

#### 2.4.2 MAGNÉSIO

O magnésio (Mg) é o sétimo elemento em maior abundância na crosta terrestre (com 2,5%) e o terceiro na água do mar. É constituinte diversos compostos, tais como dolomita (de fórmula  $MgCa(CO_3)_2$ ), epsomita ( $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ ) e olivina ( $Mg_2SiO_4$ ) (WOLF; CITTADINE, 2003).

Pertence à família IIA da tabela periódica. Na natureza ocorre também como cátion  $Mg^{2+}$  livre em solução aquosa ou como sais.

O magnésio é encontrado em grande variedade de alimentos de origem vegetal e animal e, em bebidas. Castanhas, frutas, hortaliças, tubérculos, sementes, pães e cereais integrais, café e chá são fontes importantes desse mineral. Em menores concentrações, ocorre em leite, carnes e água potável (FAO/WHO, 2001; GROPPER; SMITH; GROFF, 2009; MAKRIDES *et al.*, 2014).

Cerca de 20 g de magnésio está presente em um indivíduo de 70 kg (SCHRÖEDER; NASON 1969; HORNBERGER; VITANEN; BOCCACCINI, 2012). Em torno de 50% a 60% do magnésio corporal está localizado no tecido ósseo, associado ao fósforo e ao cálcio; o restante se apresenta amorfo na superfície óssea. Uma proporção de 30% está presente na superfície óssea como cristais de hidroxapatita (fosfato de cálcio), a maior parte deste magnésio é permutável e pode ser utilizado em casos de deficiências (FAO/WHO, 2001). No entanto, essa loja de magnésio moderadamente acessível diminui significativamente com o aumento da idade (BREIBAR *et al.*, 1960). Um feto de 1 kg possui 0,2 g de magnésio e um bebê a termo (3,5 kg) 0,8 g, dos quais 65 % está no esqueleto (AKRÉ, 1997).

O magnésio que não faz parte estrutural dos ossos, encontra-se nos músculos (26%) e o restante distribuídos nos fluidos corpóreos e em outros órgãos, como rins e fígado (BIANCHI *et al.*, 2000).

O macromineral está associado aos ácidos nucleicos, participando da síntese de DNA e sendo cofator de mais de 300 enzimas no organismo, no qual 90% dos elementos intracelulares podem estar associados com ATP ou ADP e enzimas. No ATP, o magnésio se liga ao grupo fosfato, formando um complexo que auxilia na transferência de fosfato ATP (SHILINGMANN; KONRAD; SEYBERTH, 2004; GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

Sua absorção ocorre principalmente no duodeno e jejuno, por transportadores ou por difusão simples na membrana da borda em escova do intestino delgado. No entanto, em casos de menor absorção pelo intestino delgado em consequência de algum distúrbio, o cólon também pode absorvê-lo. Os receptores responsáveis por sua absorção são inibidos quando a concentração do elemento se encontra elevada. Grandes quantidades de ácidos graxos não absorvidos no intestino podem se ligar ao magnésio e diminuir sua absorção, assim como o consumo excessivo de cálcio ou fósforo. (SEINER; HESSE, 1995; COUDRAY; DEMIGNE; RAYSSIGUIER, 2003). Porém, a vitamina D e a presença de polímeros de glicose na dieta intensificam-na (MATALOUN; CATAACHE, 2003).

Os rins são os reguladores primários da concentração de magnésio extracelular. Em condições normais, aproximadamente 95% do magnésio filtrado é reabsorvido pelos glomérulos, sendo 65% reabsorvidos pela alça ascendente de Henle, e 20% a 30% pelos túbulos proximais. O paratormônio (PTH) e uma concentração aumentada de magnésio no lúmen renal aumentam a sua reabsorção pelo túbulo proximal e pela alça de Henle (MATALOUN; CATAACHE, 2003). Medicamentos diuréticos, álcool, cafeína e excesso de proteína, também, aumentam a sua excreção urinária (SWAMINATHAN, 2003).

A deficiência de magnésio ou hipomagnesemia pode resultar de uma variedade de causas, incluindo perdas renais, absorção inadequada e aumento das perdas gastrointestinais, bem como, maior exigência deste mineral, como na gravidez. Essa deficiência pode causar vários distúrbios como a hipocalcemia, hipocalemia, manifestações cardíacas e neurológicas. (MAKRIDES et al., 2014; SWAMINATHAN, 2003). A deficiência crônica de magnésio está associada a doenças coronarianas, renais, osteoporose, diabetes *melitus* e hipertensão. No diabetes, o aumento da excreção urinária associada ao consumo inadequado do mineral parece estar relacionado à hiperglicemia (COZZOLINO; COMINETTI, 2013). Em prematuros a hipomagnesemia se manifesta por convulsões e hipocalcemia persistente (AKRÉ, 1997). A hipermagnesemia é menos comum e resulta da falha de excreção ou aumento da ingestão e; pode causar hipotensão e outros efeitos cardiovasculares, bem como, manifestações neuromusculares (SWAMINATHAN, 2003).

A deficiência de magnésio em recém-nascidos com aleitamento materno exclusivo é rara. Em torno de 80 a 90% de magnésio presente no leite materno é absorvido pelos recém-nascidos a termos (FAO/WHO, 2001). No entanto, os prematuros absorvem 50-80% do Mg presente na dieta (MATALOUN; CATAACHE, 2003). Suas concentrações no colostro e no leite maduro são semelhantes, oscilando de 30 mg/L a 39,6 mg/L (CALIL; FALCÃO, 2003; RODRIGUEZ-PALMERO *et al.*, 1999).

As recomendações de magnésio para crianças de 0 a 6 meses são de 30 mg/dia (DRI, 2001). Para os recém-nascidos prematuros com peso até ~1800 g é de 8-15 mg/kg/d e de 1000 g a 2500 g é de 7,9-15 mg/kg/d (ESPGHAN, 2010; CONSENSO GRUPO, 2005).

#### 2.4.3 POTÁSSIO

O potássio (K) é o sétimo elemento mais abundante na crosta terrestre (2,6%). Pertencente a família IA da Tabela Periódica.

É o principal íon intracelular e seus níveis são cruciais para a homeostase do organismo humano. Permanece em maior concentração no meio intracelular, com 1% a 2% no extracelular. Tal diferença de concentração é decisiva para que a maioria das células funcione normalmente, permitindo a excitação nervosa e contração muscular. A elevação de seu nível extracelular pode ocorrer pela alimentação ou pela redistribuição interna (GIEBISCH, 1998).

A maior fonte de potássio são os alimentos, frutas como a banana, melão, manga, mamão, ameixa (suco), e alguns vegetais de folhas verdes e inhame, normalmente apresentam concentrações acima de 300 mg por porção. Outras boas fontes são os legumes, nozes e sementes, aspargos, batata, cogumelo, quiabo e sucos (laranja, pêsego, pera, kiwi, entre outros), com cerca de 200-300 mg por porção. O leite e o iogurte também fornecem potássio, cerca de 300 mg por xícara (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

A absorção de potássio não está claramente compreendida. Sabe-se que 85% do ingerido é absorvido, mas os locais exatos ao longo do intestino não estão elucidados. Essa absorção pode ocorrer tanto no intestino delgado como nas células da mucosa do cólon, por difusão passiva ou bomba de  $K^+/H^+$ -ATPase (trocas de  $H^+$  intracelular e  $K^+$  luminal). Outra hipótese é que o potássio pode entrar na célula apical (borda escova) através dos canais de membrana que também funcionam como vias secretoras. Para chegar ao sangue, o potássio acumulado na célula intestinal, se difunde pela membrana basolateral através de canais de  $K^+$ . A captação de

potássio pelas células não intestinais ocorre por transporte ativo. As concentrações intracelulares de potássio são mantidas por bombas de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, que são estimuladas por alguns hormônios, especialmente, a insulina e a algumas catecolaminas (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

A ingestão adequada desse nutriente está relacionada à redução da pressão sanguínea em adultos e, conseqüentemente, à diminuição do risco de acidente vascular cerebral e doenças coronarianas. Exerce também efeito protetor contra a perda óssea relacionada com a idade e contra a formação de cálculos renais. Esses benefícios são dependentes da associação do potássio com ânions orgânicos presentes nos alimentos (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009; WEAVER, 2013).

A homeostase normal do potássio é regulada por mecanismos renais e extra-renais. Os rins são responsáveis pelo equilíbrio “crônico” do potássio e os tecidos extra-renais pela “tolerância” aguda a esse elemento. Após uma carga de potássio de quatro a seis horas, apenas 50% são excretados pelos rins. Os outros 50% são retidos e mais de 80% são transportados às células, proporcionando a principal defesa contra a hipercalemia. A absorção desse mineral pelo fígado e músculos e a secreção intestinal são os principais mecanismos de sua eliminação extrarrenal. Também participam desses mecanismos vários hormônios, entre eles a insulina, a epinefrina, a aldosterona e os glucocorticóides, além das alterações no potássio celular causadas por mudanças no equilíbrio ácido-base (DEFRONZO; BIA, 1981).

A hipercalemia é tóxica e pode causar arritmias graves e até mesmo parada cardíaca. A hipocalemia (potássio sérico abaixo dos valores normais), está associada a arritmias cardíacas, fraqueza muscular, irritabilidade nervosa, hipercalcúria, intolerância à glicose e desorientação mental e, também, pode resultar da perda intensa de fluido por vômitos, diarreias e uso de medicamentos diuréticos (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009). A Hipocalemia neonatal pode ser causada pelo aumento das perdas renais e extra-renais (gastrointestinais), redistribuição ou potássio insuficiente devido a períodos prolongados para a ingestão de alimentos (SARICI; SARICI, 2012). A hipercalemia é um desequilíbrio comum, durante os primeiros dias de vida, em prematuros com idade gestacional menor que 28 semanas, normalmente são bem toleradas. No entanto, em alguns casos pode causar arritmias cardíacas severas e ameaça a vida do pré-termo (APITZ; WIRBELAUER, 2006). E em parte é resultado da função imatura dos túbulos distais renais, incapazes de manter equilíbrio de potássio (GRUSKAY *et al.*, 1988).

Sua concentração no leite humano maduro está em torno de 546 mg/L, elevando-se no decorrer da lactação (CALIL; FALCÃO, 2003; RODRIGUEZ-PALMERO *et al.*, 1999). As

recomendações de potássio para crianças de 0 a 6 meses são de 400 mg/d (DRI, 2001). Para recém-nascidos prematuros nascidos com peso até ~1800g é de 66-132 mg/kg/d e de 1000 g a 2500 g é de 78-117 mg/kg/d (ESPGHAN, 2010; CONSENSO GRUPO, 2005).

#### 2.4.4 CÁLCIO

O cálcio (Ca) é o quinto elemento químico mais comum na crosta terrestre, antecedido pelo oxigênio, carbono, hidrogênio e nitrogênio. Está presente naturalmente como compostos de carbonato, sulfatos e silicatos complexados. Localizado no grupo 2 da tabela periódica, é classificado como metal alcalino terroso e, em forma pura, sólido, pouco denso e tem brilho prateado. Dentre os metais, é o mais abundante no organismo humano, compondo 1,5% da massa corporal total (KRETSINGER; UVERSKY; PERMYAKOV, 2013).

As principais fontes alimentares de cálcio são os laticínios. No geral, os produtos que possuem maior densidade e biodisponibilidade de cálcio são produtos de origem animal. Os cereais e legumes possuem altas concentrações de fitatos, portanto, baixa biodisponibilidade de cálcio. Os ácidos urônicos e as fibras encontradas nas frutas e vegetais também inibem a absorção de cálcio, igualmente, o ácido ascórbico que não colabora na absorção (GIUGLIANE; VICTORIA, 1997).

É o principal elemento do esqueleto, 99% sob a forma de hidroxiapatita -  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  - atuando na estabilização de ossos e dentes. Cerca de 60% do peso do esqueleto humano é composto por hidroxiapatita, perfazendo de 1,0 a 1,3 kg de cálcio em um homem adulto. (KREBS, 2004). Os 1% de cálcio estão localizados nos líquidos extracelulares, funcionando como reservatório deste mineral. No soro apresenta-se em três frações: na forma ionizada (50%), que é a mais importante fisiologicamente; ligado a proteína (40%) e; sob a forma de complexos (10%).

O cálcio é essencial para funções celulares e biomineralização. É um mensageiro intracelular e extracelular (atua como mensageiro nas vias de transdução do sinal celular), importante para a proliferação celular, síntese proteica, sistema de coagulação, função enzimática, contração muscular, comunicação neural e neuromuscular (MATALOUN; CATACHE, 2003).

Em indivíduos saudáveis, cerca de 30% do cálcio ingerido é absorvido. A absorção ocorre por transporte ativo e passivo depende da 1,25-di-hidroxitamina  $\text{D}_3$  (ou  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ )

e do receptor de vitamina D (VDR) localizado no duodeno (BRONNER, 2009). A absorção é intensificada pela presença de carboidratos na dieta, principalmente lactose e polímeros de glicose, além da, interação proteína-mineral, disponibilidade biológica dos sais utilizados, da quantidade cálcio, da relação Ca:P fósforo, bem como, da restrição dietética destes minerais. A má absorção de gorduras impede a absorção de cálcio, pois impede a fase micelar causando a formação de sabões de cálcio e ácidos graxos (MATALOUN; CATAACHE, 2003).

A manutenção do estoque corporal do mineral ocorre por meio de ingestão alimentar e absorção. O trato gastrointestinal é o principal local de regulação da concentração sérica de cálcio, mas é a ação dos rins que causa uma regulação sensível em todo o organismo. A maior parte é reabsorvida no túbulo proximal e o restante no túbulo distal. A reabsorção pode ser intensificada na presença do paratormônio (PTH), da vitamina D, sobrecarga de P e na alcalose aguda. O uso de medicamentos como os diuréticos de alça, aumentam a excreção urinária, pois inibem a reabsorção ativa de sódio e cloro (MATALOUN; CATAACHE, 2003). A excreção urinária, também pode ser aumentada pela insulina, hormônio do crescimento, calcitonina, corticosteróides, expansão de volume, depleção de fósforo, uso de magnésio endovenoso, acidose crônica (metabólica ou respiratória) e sobrecarga proteica (TSANG, 1995).

A excreção do cálcio ocorre principalmente por via fecal e urinária, aproximadamente 2,1 mg/kg/d em adultos e 1,4 mg/kg/d em crianças. No entanto, as perdas insensíveis através da pele, cabelo e unhas, precisam ser consideradas (FAO/WHO, 2001).

As principais consequências da deficiência de cálcio estão relacionadas ao sistema ósseo, como raquitismo, osteomalácia e osteoporose. O crescimento e desenvolvimento adequados do esqueleto humano dependem desse elemento, sendo que até o final da adolescência e início da vida adulta há um acúmulo do metal no esqueleto, de 150 mg/d em média. Já nos primeiros anos de vida, as crianças podem desenvolver raquitismo (CASHMAN, 2002; OZKAN, 2010).

A toxicidade geralmente decorre do consumo de suplementos (fortificantes adicionados a alimentos) que não são fontes naturais do mineral e consequente alteraram de seu metabolismo. Na toxicidade por cálcio, aumentam suas concentrações sanguíneas (situação conhecida como hipercalcemia), em razão do consumo excessivo ou aumento da excreção urinária, que leva os rins a se calcificarem ou a formação de cálculos renais. Os sinais e sintomas podem variar de acordo com o grau da hipercalcemia, incluindo anorexia, perda de peso, poliúria, arritmia cardíaca, fadiga e calcinose (calcificação de tecidos moles) (COZZOLINO; COMINETTI, 2013).

A homeostase normal do cálcio fetal e neonatal é dependente de um fornecimento adequado a partir de fontes maternas. Existem fortes evidências de que tanto a hipocalcemia e a hipercalcemia materna podem causar doença óssea metabólica ou distúrbios da homeostase de cálcio em recém-nascidos (THOMAS; MCVIE; LEVINE, 1999).

Os recém-nascidos prematuros possuem um maior risco de desenvolverem hipocalcemia, pois já nascem com uma deficiência deste macromineral. Assim, desenvolvem a hipocalcemia assintomática, estimulando a secreção de paratormônio e mobilizando cálcio do esqueleto. A não correção deste distúrbio, pode levar a hipocalcemia tardia (3 a 15 dias) que se manifesta, inicialmente, por convulsões (AKRÉ, 1997).

As concentrações de cálcio no colostro e no leite humano maduro variam de 220 a 300 mg/L (WHO, 1989).

As recomendações de cálcio para crianças de 0 a 6 meses são 200 mg/d (DRI, 2001). No caso de recém-nascidos prematuros com peso até ~1800 g é recomendável 120-140 mg/kg/d e de 1000 g a 2500 g são 100-220 mg/kg/d (ESPHAN, 2010; CONCENSO GRUPO, 2005).

#### 2.4.5 ALUMÍNIO

O alumínio (Al) é o metal mais abundante na crosta terrestre (8%), pertence à família IIIA da tabela periódica, altamente reativo e não existe como metal livre na natureza. No entanto, não é essencial para a vida (WHO, 2003c; KAWARA *et al.*, 2007; FLORA, 2014).

O alumínio ocorre ubiquamente e naturalmente no solo. Contudo, permaneceu praticamente isolado dos sistemas biológicos devido a sua falta de disponibilidade. Porém, recentemente três características o fizeram biodisponível: um aumento antropogênico da acidificação dos solos; aumento da sua utilização para fins industriais e; a sua utilização como floculante na água de tratamento (WHO, 2003; KAWARA *et al.*, 2007; LAMIRE; APPANNA, 2011). A ocorrência de chuvas ácidas contribui para a acidificação do solo e atua como fator facilitador para a mobilização deste metal para as áreas aquáticas e, conseqüentemente, para as plantas que são irrigadas com esta água. Outro processo natural que contribui para a mobilização do alumínio no meio ambiente, é o intemperismo das rochas. As atividades antropológicas, conforme citadas acima, colaboram para a liberação e acúmulo deste metal no meio ambiente, principalmente no ar (FLORA, 2014).

Esta biodisponibilidade aumentada resultou na acumulação do metal em organismos vivos, incluindo os seres humanos. Os depósitos de alumínio foram primeiramente observados no sistema esquelético, fígado e cérebro (HELLSTRÖM *et al.*, 2006; XU *et al.*, 1990).

A ingestão de alimentos é responsável pela maior parte do alumínio absorvido pelo organismo humano. O contato com produtos como desodorantes, cosméticos, entre muitos outros, também são contribuintes. Os utensílios domésticos fabricados com ligas contendo alumínio são fontes comuns de exposição. (SCHINTU; MELONI; CONTU, 2000; QUINTAES, 2000; BERTHON, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2005). Particularmente, os alimentos acrescidos de aditivos de alumínio (encontrados em produtos como fermentos em pó e emulsionantes para queijo) ou de cozimento em utensílios que possuem alumínio em sua composição, são os maiores responsáveis pela ingestão deste mineral pelos humanos (KAWARA *et al.*, 2007).

A Organização Mundial de Saúde considera aceitável um valor inferior de 7 mg/kg semanal. Em um adulto a ingestão de alumínio diária em alimentos é de 5 mg/dia, uma água potável que possua uma concentração de 0,1 mg/d fornece uma exposição oral de aproximadamente 4%; a exposição pelo ar é quase insignificante (WHO, 2003c). A concentração normal de alumínio no plasma humano situa-se em torno de 0,007 mg/L (WILLS; SAVORY, 1989). Os compostos bioativos contendo alumínio são praticamente desconhecidos.

É amplamente aceito que o alumínio é uma neurotoxina e que em altas doses contribua para doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson e a esclerose lateral amiotrófica (KAWARA *et al.*, 2007; CANADA, 2008; NHMRC/NRMMC, 2011). Em uma revisão, Gupta *et al.* (2005), apontam para evidências de que o alumínio desempenha papel importante no funcionamento cerebral, os mecanismos que mais enfatizam em seu trabalho, é o papel desse elemento no *stress* oxidativo e na morte celular. Os autores concluem que, embora esse metal não possa ser descartado como fator de risco para doença de Alzheimer, não atribuem a ele papel determinante em todos os casos.

Em particular, o alumínio pode afetar crianças, idosos e pacientes com comprometimento da função renal. Nos Estados Unidos, aproximadamente 10% dos idosos com mais de 65 anos apresentam essa doença. Segundo a Sociedade Alzheimer's Disease International (ADI), em 2025 haverá 34 milhões portadores, deste total 71% em países em desenvolvimento (REICHEL, 1999). Lactentes e crianças, especialmente os prematuros, possuem maior risco de toxicidade de alumínio devido a imaturidade da parede intestinal e do

sistema renal. A capacidade limitada dos recém-nascidos de excretar o alumínio pode resultar no acúmulo a níveis tóxicos (HAWKINS *et al.*, 1994; KOO *et al.*, 1986).

Estudos mostram que cerca de 75% a 95% do alumínio ingerido é eliminado nas fezes e uma parte na urina, sendo o restante absorvido e depositado em vários tecidos, como os ossos, fígado, cérebro e pulmões (QUINTAES, 2000). No entanto, a remoção da carga corporal do alumínio não ocorre apenas por via urinária e fecal e, sim, pelo suor, pele, unhas, gordura (sebo) e sêmem; não existem dados confiáveis em relação a contribuição dessas diferentes modalidades de excreção. Embora, supõe-se que as fezes são a principal via de excreção do alumínio não sistêmico e a urina do alumínio sistêmico (EXLEY, 2013).

Em geral, o consumo do alumínio não se correlaciona com a quantidade presente no corpo. A ingestão diária de alumínio é de aproximadamente 10 a 20 mg/d, destes uma proporção baixa e amplamente variada, é adsorvida pelo trato gastrointestinal. Uma vez absorvido, o metal biodisponível é transportado pela corrente sanguínea, atravessa a barreira hematoencefálica, e é acumulado no cérebro (KAWARA *et al.*, 2007). Dependendo dos hábitos alimentares, a ingestão de alumínio pode ser mais elevada que a média estimada.

Os efeitos resultantes da ingestão de alumínio dependem da absorção, que por sua vez depende da forma química do elemento, sendo vários os fatores responsáveis por biodisponibilidade. Estima-se o total acumulado ao longo da vida de um adulto saudável seja de 35 mg, mas não é sabido se essa quantidade permanece constante ao longo da vida (NHMRC/NRMMC, 2011). Porém, dada a sua longa meia vida no organismo, a exposição desnecessária deve ser evitada em benefício a saúde humana (KAWARA *et al.*, 2007).

Um grande número de observações experimentais demonstram diferentes aspectos da toxicidade do alumínio em relação às plantas cultivadas (KOCHIAN, 1995), porém os mecanismos envolvidos nos processos de tolerância e de resistência de algumas espécies são pouco conhecidos (WATANABE; OSAKI, 2002). Atualmente são empreendidos estudos voltados às melhorias dos cultivos, principalmente em solos ácidos, que são ricos nesse componente. Aparentemente, a tendência é de diminuir a concentração de alumínio na cadeia alimentar, embora existam plantas que o acumulam seletivamente nas folhas, como é o caso da família *Rubiaceae*, da qual o representante mais conhecido é o café (JANSEN *et al.*, 2003).

As recomendações diárias de ingestão de alumínio para indivíduos saudáveis não estão regulamentadas. De acordo com a portaria 2914 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011b), o valor permitido para sua concentração na água potável é de 0,2 mg/L.

Os poucos dados disponíveis sobre o conteúdo de alumínio em produtos de Mato Grosso do Sul são limitados a sucos e bebidas regionais (BRAGANÇA; MELNIKOV; ZANONI, 2011, 2012).

#### 2.4.6 SILÍCIO

O silício (Si) é o segundo elemento químico mais abundante da crosta terrestre, compondo cerca de 27% da crosta terrestre. Pertence ao grupo 14 da tabela periódica (EFSA, 2004).

Na natureza, esse elemento só ocorre em combinação e está presente em praticamente todas as rochas, areias, barros e solos. Combinado com o oxigênio forma a sílica – dióxido de silício ( $\text{SiO}_2$ ); associado ao oxigênio e outros elementos, tais como: alumínio, magnésio, cálcio, sódio, potássio ou ferro, forma silicatos. Entre seus compostos naturais mais importantes estão o quartzo ( $\text{SiO}_2$ ), o amianto ( $\text{H}_4\text{Mg}_3\text{Si}_2\text{O}_9$ ), a zeolita ( $\text{Na}_2(\text{Al}_2\text{Si}_3\text{O}_{10})\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) e a mica ( $\text{K}_2\text{Al}_2(\text{Al}_2\text{Si}_3\text{O}_{10})\cdot\text{H}_2\text{O}$ ). O uso de amianto na fabricação de telhas, tanques e outros produtos da construção civil está proibido em muitos países. Os fragmentos desse material, quando absorvidos pelos pulmões, podem provocar a silicose e outros distúrbios (ATSDR, 2001).

A sílica livre é encontrada tanto em estado amorfo (como a opala) quanto cristalino (como o quartzo). Os sistemas biológicos conseguem formar micropartículas amorfas de sílica hidratada, mas cristalina. Tanto em vegetais quanto em animais, a forma biologicamente ativa do silício é o ácido mono-ortossilícico (EFSA, 2004; GUY; ABRAHAM, 2005).

A principal fonte de silício são os alimentos, mas a sua biodisponibilidade a partir de alimentos sólidos não está bem definida. Em um estudo em que se estimou a ingestão de silício por homens e mulheres adultas de diferentes faixas etárias, Jugdaohsingh *et al.*, (2002), relacionaram os alimentos que mais contribuíram para a ingestão de silício: no grupo dos homens, a cerveja (17,6%) foi a que mais compareceu e no grupo das mulheres a banana foi a que mais contribuiu (9,1%), outros alimentos como o pão branco (4,6%), cereal (4,5%), café (3,5%) foram comuns em ambos os grupos e praticamente na mesma proporção. Em geral, alimentos de origem vegetal, grãos, aveia, cevada e arroz, são os alimentos mais ricos em silício (BOWEN; PEGGS, 1984). Os alimentos de origem animal, exceto a pele, são relativamente baixos em silício. Sabe-se que a ingestão de silício por seres humanos tende a variar de 21 a 46 mg/d (NIELSEN, 1982).

Na forma de silicatos bioativos, o elemento é essencial ao crescimento normal, à formação de ossos e à produção de tecidos conectivos em galinhas e ratos. Em ossos em crescimento, suas concentrações são semelhantes às de cálcio, magnésio e fósforo. À medida que o tecido ósseo progride para a maturidade, o silício é progressivamente repostado com cálcio, sugerindo que o silício desempenha um papel na formação da matriz óssea antes da deposição de cálcio (GUY; ABRAHAM, 2005).

Tanto a distribuição do silício no organismo, como os efeitos de sua deficiência na formação e composição do tecido conectivo respaldam a visão de que o elemento funciona como um agente biológico de ligação cruzada (*cross-linking*) e contribui para a arquitetura e resiliência do tecido conectivo (NIELSEN, 1982). A deficiência de silício na forma de silicatos bioativos pode estar envolvida na doença de Alzheimer, no déficit de atenção, na aterosclerose e na artrite.

A absorção do silício ocorre em todo o trato gastrointestinal. A excreção é através da urina e fezes, sendo que nas fezes a proporção é menor. A quantidade de excreção é proporcional ao ingerido em um intervalo de 24 horas. Em um estudo, Pruksa *et al.* (2014) evidenciaram que num total de 96,3 mg de silício ingerido, foram excretados em 24 horas um teor de 57 mg na urina e 39 mg nas fezes.

Uma fonte de exposição ao silício é o amianto e pode ocorrer por inalação em construções que contenham o material, ou em suas proximidades. Embora as crianças tenham estruturas pulmonares peculiares e respiram de forma diferente de adultos, não se sabe se tais características podem acarretar uma maior absorção desse material pelos pulmões. As crianças, no entanto, bebem mais líquido por peso corporal que os adultos, e essa água pode estar contaminada com amianto; com frequência levam a mão suja à boca, ingerindo assim mais terra que adultos que trabalham na construção civil; em casa, ficam expostas ao pó de amianto presente nas roupas de familiares que trabalhavam em minas ou unidades de processamento de amianto. Entretanto, crianças e fetos em desenvolvimento não são suscetíveis a exposição do amianto pelo leite materno ou placenta. Estudos em animais não indicaram defeitos congênitos relacionados ao material. A inalação de fibras de amianto pode ocasionar dificuldades respiratórias, câncer de pulmão ou mesotelioma. Em crianças esses sinais e sintomas dificilmente são observados, pois tendem a levar mais de 40 anos para se manifestar (ATSDR, 2001).

Um estudo realizado na Bélgica, sugere que o silício pode ser essencial durante a gravidez para o feto em crescimento, uma vez que as concentrações séricas em recém-nascidos

foram aproximadamente 300% acima dos encontrados em crianças mais velhas e em adultos e, as concentrações em mulheres grávidas foram aproximadamente 300% menores em relação a não grávidas da mesma faixa etária (DYCK *et al.*, 2000). No entanto, na tentativa de reproduzir estes mesmos resultados, Jugdaohsingh *et al.* (2013), analisaram as concentrações séricas de silício em 14 mulheres gestantes (entre 15-24 semanas de gestação) e compararam com 17 não gestante e não lactantes, também, foram dosados os níveis séricos do cordão umbilical, tanto arterial quanto o venoso, por ocasião do parto de quatorze recém-nascidos de termo e comparados com sangue venoso materno. Os resultados não diferiram nos grupos grávidas e não grávidas, em relação a concentrações séricas de silício na veia umbilical foram 52% mais elevados em relação as amostras da veia do antebraço da mãe na ocasião do parto, mas segundos os autores não foram significantes devido ao pequeno número de amostras e sugerem novos estudos.

Estudos voltados as concentrações de silício em recém-nascidos, principalmente em leite humano são raros. A maioria dos estudos encontrados na literatura estão relacionados a preocupação da contaminação do leite em mulheres com implantes de silicone. Uma vez que o silicone resulta da combinação do silício com oxigênio, carbono, hidrogênio, entre outros componentes químicos (BONDURANT; ERNSTER; HERDMAN, 2000). Semple *et al.*, (1998), compararam leite materno de mães sem implantes e com implantes e verificaram que não houve diferença significativa em relação aos dois grupos, 55,45 ng/ml (0,0055 mg/L) e 51,05 ng/ml (0,051 mg/L), respectivamente.

As recomendações de silício ainda não estão estabelecidas, para nenhuma faixa etária, as recomendações diárias de silício, bem como seus valores de tolerância (DRI, 2001).

#### 2.4.7 CROMO

O cromo (Cr) é o 21.º elemento mais abundante na crosta terrestre (FLORA, 2014). Este metal de transição pertence à família VIIB da tabela periódica. Os compostos de cromo mais estáveis estão na forma trivalente ( $\text{Cr}^{3+}$ ), a forma hexavalente ( $\text{C}^{+6}$ ) é o segundo estado mais estável. Está presente em várias matrizes ambientais, como ar, água e solo a partir de uma ampla variedade de fontes antropogênicas naturais, sendo que as indústrias são as que mais contribuem para a liberação de cromo no ambiente. A forma trivalente ( $\text{Cr}^{3+}$ ) é a mais importante para os seres humanos. No solo, suas concentrações naturais são variáveis, de 80 a 200 mg/kg em

média, porém inferiores às consideradas tóxicas aos diversos organismos (NRIAGU; NIEBOER, 1988; KOTAS; STASICKA, 2000).

O cromo está presente em alguns alimentos e faz parte de muitos sistemas biológicos, sendo classificado como elemento-traço essencial para o ser humano. Nos alimentos, este elemento é encontrado como íon  $\text{Cr}^{3+}$ . As fontes alimentares ricas em cromo são a carne vermelha, peixes, frango e grãos, especialmente os grãos integrais. Outras fontes são queijos, chocolate escuro, cogumelos, pimentão verde, feijão, espinafre, maçã, banana, laranja, canela, chá, vinho e cerveja (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009). O processamento de alimentos pode aumentar o teor de cromo nos alimentos, por exemplo, moagem da carne e homogeneização por meio de equipamentos de aço inoxidável. Além disso, suco de frutas ácidas em contatos com latas de aço são ricos em cromo, por outro lado, cozer em utensílios de alumínio reduz a quantidade de cromo nos alimentos (KUMPULAINEN, (1992; FLORA, 2014).

O cromo também é encontrado em forma trivalente no organismo humano (PECHOVA; PAVLATA, 2007). Sua concentração plasmática varia de 4 a 6 mg em adultos. Os tecidos com maior concentração deste elemento são os rins, fígado, músculos, baço, coração, pâncreas e ossos. Na velhice essas concentrações diminuem (ATSDR, 2012).

O cromo participa ativamente o metabolismo de carboidratos, principalmente como coadjuvante da insulina, melhorando a tolerância à glicose (GTF), um complexo biologicamente ativo formado pelos aminoácidos glicina, glutamato e cisteína, ácido nicotínico e íons  $\text{Cr}^{3+}$ , potencializando a ação da insulina (FREITAS, 2006).

Este mineral parece inibir a enzima hepática hidroximetilglutaril-CoA-redutase, diminuindo a concentração plasmática de colesterol. Também é atribuído ao cromo um efeito lipolítico, através do aumento das concentrações de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e diminuição de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), por meio do aumento da atividade da enzima lípase de lipoproteínas em indivíduos com dislipidemias (GOMES; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005). Esse efeito lipolítico somado aos efeitos anabólicos do cromo, tem estimulado, principalmente o público esportista a usá-lo como suplemento em busca de efeitos mais desejáveis na composição corporal (CLARKSON, 1997).

A absorção do cromo é baixa, variando de 0,4% a 2,0% para compostos inorgânicos sendo que os compostos orgânicos possuem uma absorção 10 vezes superior (PECHOVA; PAVLATA, 2007). Durante a digestão, o íon  $\text{Cr}^{3+}$  entra em contato com o meio ácido do estômago, formando complexos solúveis e sendo absorvido no intestino delgado, principalmente no jejuno, por difusão ou por carreadores de membrana (GROPPER; SMITH;

GROFF, 2009). Uma vez absorvido o cromo circula no sangue ligado a fração  $\beta$ -globulina e é transportado para os tecidos (PECHOVA; PAVLATA, 2007). O cromo absorvido pode ser transferido para o feto através da placenta e para o recém-nascido através do leite materno.

Sua excreção ocorre por via renal, cerca de 95% do cromo corporal, por filtração glomerular. Há perdas menores com a descamação da pele, cabelo, unhas, suor, leite, bile e fezes. Dietas ricas em açúcares simples (35%) e pobres em carboidratos complexos (15%) levam a aumento significativo do metal na urina (FREITAS, 2006; PECHOVA; PAVLATA, 2007).

Em 1977 foi reconhecido a importância do cromo no metabolismo da glicose e sensibilidade a insulina em humanos, quando graves sintomas diabéticos se manifestaram em uma paciente sob nutrição parenteral prolongada (deficiente em cromo); atenuados após suplementação com o mineral (CHOWDHURY *et al.*, 2003). A deficiência de cromo pode causar perda da massa magra corporal e elevação do percentual de gordura do corpo, hiperglicemia de jejum, hipoglicemia, glicosúria, neuropatia periférica, intolerância à glicose, resistência à insulina e aumento das concentrações plasmáticas de ácidos graxos (ANDERSON, 1994, 1997). A deficiência de cromo está associada a resistência à insulina, caracterizada pela hiperinsulinemia, um fator de risco para instalação do diabetes *melitus* II e doenças cardiovasculares (BUNKER *et al.*, 1984; GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

O cromo na sua forma hexavalente ( $\text{Cr}^{6+}$ ) é a espécie mais tóxica e está sendo amplamente utilizada em alguns setores, como o processamento de couro. A toxicidade do cromo deriva da sua tendência para ser corrosivo e causar reações alérgicas (FLORA, 2014). Quando em contato com a pele, podem ocorrer dermatites de contato e ulcerações cutâneas. Inalado, ocasiona doenças respiratórias. Ingerido, o íon  $\text{Cr}^{6+}$  é 10 a 100 vezes mais tóxico que o  $\text{Cr}^{3+}$ , causando danos hepáticos e é altamente cancerígeno (ATSDR, 2012; COLLINS *et al.*, 2010; De Flora, 2000). A ingestão de trióxido de cromo ( $\text{CrO}_3$ ) pode ocasionar acidose grave, hemorragia gastrointestinal, danos hepáticos, falência renal e morte.

Há uma quantidade limitada de estudos sobre a toxicidade do cromo em crianças. A maioria dos dados provém de relatos de crianças que ingeriram doses letais de  $\text{Cr}^{6+}$ . É provável que os mesmos efeitos no adulto ocorram nas crianças. No entanto, deve-se levar em conta que a susceptibilidade em crianças pode variar em relação ao adulto, principalmente na sua capacidade de reparar danos a insultos químicos. Elas também possuem uma vida útil mais longa para expressar os danos causados, o que é muito relevante para doenças como o câncer. Certas características do desenvolvimento podem aumentar a exposição ou diminuir essa

susceptibilidade, por exemplo, por mais que as crianças respirem mais ar por peso corporal que um adulto, essa diferença pode ser contrabalanceada pelos alvéolos menos desenvolvidos, o que resulta numa menor área de superfície e conseqüente menor absorção (ATSDR, 2012).

De acordo com a portaria 2914 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011b), a concentração de cromo permitida na água potável é de 0,05 mg/L.

Os poucos dados disponíveis sobre o conteúdo de cromo em produtos de Mato Grosso do Sul são limitados a sucos e bebidas regionais (BRAGANÇA; MELNIKOV; ZANONI, 2011, 2012).

Suas concentrações no leite maduro variam de 0,00005 a 0,0002 mg/L (CALIL; FALCÃO, 2003; RODRIGUEZ-PALMERO *et al.*, 1999).

As recomendações de cromo para crianças de 0 a 6 meses são de 0,0002 mg/d (DRI, 2001). Para os recém-nascidos prematuros com peso até ~1800 g é de 0,00003 a 0,00123 mg/kg/d e de 1000 g a 2500 g é de 0,00010-0,0022 mg/kg/d (ESPGHAN, 2010; CONSENSO GRUPO, 2005).

#### 2.4.8 MANGANÊS

O manganês (Mn) é um elemento amplamente distribuído na natureza, presente em rochas, solos e água. Constitui cerca de 0,1% da crosta terrestre, sendo o 12.º elemento mais abundante nesta. Pertence à família IVB da tabela periódica. Em seus compostos mais comuns, comparece nos estados de oxidação +2, +3 e +7 (MARTINS; LIMA, 2001).

Está presente em grandes quantidades em alimentos como nozes (47 µg/100 g), cereais (41 µg/100 g), grãos (41 µg/100 g), frutas (0,2 a 10,4 µg/100 g), carne bovina, peixes e ovos (0,1 a 3,99 µg/100 g). Em produtos como chás e vegetais folhosos, seus teores não são significativos (MARTINS; LIMA, 2001; GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

O manganês tem uma meia vida relativamente curta no sangue, no entanto, longas semi-vidas em tecidos. Os ossos, por exemplo, local em que está mais concentrado, sua semi-vida é de 8-9 anos (O'NEAL; ZHENG, 2015). O manganês, também, fica armazenado em outros órgãos e tecidos, como o fígado, pâncreas e rins. Nos ossos, é constituinte da apatita, conferindo dureza às estruturas. No corpo de um homem adulto de 70 kg estão distribuídos em média 10 a 20 mg do metal, presente em duas formas principais:  $Mn^{2+}$  e  $Mn^{3+}$  (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

Sua absorção ocorre através da ingestão de alimentos, inalação ou por contato (dérmicos). Uma vez no trato gastrointestinal é absorvido por transporte ativo no intestino delgado, 3% a 5% do total ingerido, sendo esse percentual maior em mulheres. Com aumento da ingestão desse elemento, o organismo garante a homeostase corporal diminuindo sua absorção e aumentando sua excreção pela bile, evitando assim intoxicação (MARTINS; LIMA, 2001; GROPPER; SMITH; GROFF, 2009). A inalação de partículas de poeira contendo manganês é a principal causa de intoxicações.

No organismo o manganês é facilmente distribuído para o fígado através da circulação portal na forma  $Mn^{2+}$  e cérebro, ligado a transferrina, albumina e gama globulina. O manganês atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária. O metabolismo é semelhante ao do ferro. Estudos em animais e seres humanos sugerem que alimentos ricos em fibras, fitatos e oxalatos precipitam o mineral no trato gastrointestinal, inviabilizando sua absorção. Elementos como o ferro e o cobre competem pelo mesmo sítio de ligação do manganês no intestino, diminuindo sua absorção (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

Nos seres humanos, a secreção biliar (> 90%) é a via principal através da qual o manganês atinge os intestinos, onde a maior parte do metal é excretado pelas fezes. Uma pequena quantidade é eliminada pela urina, suor e leite (KEEN *et al.*, 1999; GROPPER; SMITH; GROFF, 2009; USDR, 2012b).

O manganês é um micromineral essencial e é necessário em quantidades vestigiais para o crescimento, desenvolvimento e metabolismo dos animais, seres humanos e plantas, mas quando excede as concentrações necessárias pode levar a grande toxicidade. É essencial para a vida humana, assim, como outros minerais, atua como cofator no centro ativo de várias enzimas e é componente das metaloenzimas xilosil transferase, prolidase, fosfoenolpiruvato carboxiquinase e piruvato carboxilases. É necessário para o desenvolvimento normal, para as funções das células imunes, crescimento do osso e tecido conjuntivo, coagulação sanguínea, regulação da glicose e vitaminas no sangue, entre outros. Este micromineral regula os níveis de cálcio no citoplasma e processos cálcio-dependentes (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009). No cérebro, o manganês é um cofator importante para uma variedade de enzimas, particularmente a superóxido dismutase (SOD), bem como, enzimas envolvidas na síntese e no metabolismo de neurotransmissores (GOLUB *et al.*, 2005). Apesar da sua essencialidade, o manganês tem sido conhecido por ser neurotóxico, há pelo menos 150 anos (ATSDR, 2012b).

A toxicidade depende do estado de valência, a trivalente é mais tóxica que a divalente. Ocorre, principalmente, em indivíduos com doenças hepáticas, uma vez que a homeostase do

mineral depende da excreção biliar. Nessas condições, o elemento se acumula no fígado e cérebro, resultando em anomalias neurológicas. A exposição crônica conduz a manifestações clínicas semelhantes a doença de Parkinson, chamada de síndrome Parkinsoniana (manganismo); os sintomas incluem dor de cabeça, insônia, perda de memória, instabilidade emocional, reflexos exagerados, hipermiotonia, tremor das mãos, perturbações de fala e marcha (FLORA, 2014; ASCHNER; ASCHNER, 2005; ERIKSON *et al.*, 2007).

Os recém-nascidos que recebem nutrição parenteral exclusiva também correm risco de intoxicação por manganês, devido à menor excreção. Um estudo realizado em ratos recém-nascidos, Trinh *et al.*, (2002), evidenciaram que as fórmulas à base de soja e leite de vaca possuem maior teor de manganês e, ambos contêm muito mais do que o leite materno. Além disso, detectaram uma relação significativa entre a concentração de dopamina e o nível de suplementação, sugerindo que a exposição dietética para teores elevados de manganês durante a infância pode ser neurotóxico. Em outro estudo, Keen *et al.*, (1986), analisaram a absorção de manganês em ratos alimentados com leite humano, leite de vaca e fórmulas infantis e, identificam que a disponibilidade de manganês nas dietas infantis é muito mais elevada. Assim, alimentar com leite materno é muito mais seguro do que alimentar com fórmulas.

A deficiência de manganês é incomum no organismo humano devido à dieta que supre a quantidade requerida e ao mecanismo de homeostase deste metal. Nos casos de deficiência, os sintomas são náusea, vômito, dermatite, diminuição da concentração sanguínea de manganês, diminuição da excreção fecal, aumento sérico de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, má formação de ossos e alteração no metabolismo de carboidratos e lipídios (KEEN *et al.*, 1999).

De acordo com a portaria 2914 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011b), a concentração máxima de manganês permitida na água potável é de 0,1 mg/L.

Os poucos dados sobre o conteúdo de manganês em produtos de Mato Grosso do Sul limitam-se a sucos e bebidas regionais (BRAGANÇA; MELNIKOV; ZANONI, 2011, 2012).

Suas concentrações no colostro e no leite maduro oscilam de 0,002 a 0,006 mg/L (CALIL; FALCÃO, 2003; RODRIGUEZ-PALMERO *et al.*, 1999).

As recomendações de manganês para crianças de 0 a 6 meses são de 0,003 mg/d (DRI, 2001). Para prematuros nascidos com peso até ~1800 g são  $\leq 0,028$  mg/kg/d e de 1000 g a 2500 g são 0,00070-0,0075 mg/kg/d (ESPGHAN, 2010; CONSENSO GRUPO, 2005).

#### 2.4.9 FERRO

O ferro (Fe) é um elemento de transição, pertencente à família VIII B da tabela periódica, é o quarto elemento mais abundante na crosta terrestre, compondo cerca de 30% desta (Lima, 2003).

Nos alimentos, é encontrado na forma heme ( $\text{Fe}^{+2}$ ) e não heme ( $\text{Fe}^{+3}$ ). O ferro heme está presente em produtos de origem animal, 30-70% na carne vermelha, no frango e peixe em menor proporção. A forma não heme é encontrada em alimentos de origem vegetal. Alimentos como laticínios e ovos possuem baixo teor desse metal. Alguns alimentos, incluindo farinha de trigo e cereais são frequentemente fortificados com ferro (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

A quantidade de ferro no organismo humano está relacionada com o peso corporal, 2 a 4 g de ferro, em concentrações aproximadas de 38 mg/kg em mulheres e 50 mg/kg em homens. Porém, pode sofrer variações de acordo com as condições físicas, idade, gênero, fase do crescimento e gestação. Cerca de 65% do ferro é encontrado na hemoglobina; outros 10% estão distribuídos na mioglobina, nas catalases e no citocromo. O restante do mineral permanece estocado sob a forma de ferritina e de hemossiderina no fígado, no baço, na medula óssea e nos músculos (FINCH; HUEBERS, 1982).

No estômago e intestino delgado, o íon férrico ( $\text{Fe}^{+3}$ ) dos alimentos e de sais inorgânicos insolúveis converte-se em íon ferroso ( $\text{Fe}^{+2}$ ) através da ação do ácido gástrico, que se mantém solúvel mesmo sob o pH mais alcalino do duodeno e é o mais facilmente absorvido pelo organismo (ANDREWS, 1999).

A absorção do ferro ocorre nas células da mucosa do intestino delgado, principalmente no duodeno, através de um processo ativo. A eficiência da absorção é influenciada pela deficiência de ferro e é reduzida quando a eritropoiese está deprimida. Uma quantidade é armazenada temporariamente como ferritina na célula da mucosa, quer seja para ser mobilizado ou excretado quando a célula for esfoliada (FAIRWEATHER-TAIT; HURREL, 1996).

Seu equilíbrio no organismo tem relação com sua presença na dieta e sua absorção no duodeno e é regulado pelos receptores transferrina e ferroportina1 (FPN1) e pelos transportadores de metal divalente (DMT1). Uma vez absorvido, o elemento é liberado no plasma, principalmente a partir dos enterócitos intestinais e macrófagos reticuloendoteliais, e transportado aos tecidos pela ferritina. O DMT1 é o principal sistema de captação de ferro independente de transferrina, no polo apical das células intestinais, mas também pode

transportá-lo através da membrana de endossomas acidificados em tecidos periféricos (CANNONE-HERGAUX *et al.*, 2001; WANG; PANTOPOULOS, 2011).

A biodisponibilidade e a absorção do ferro são sinônimos e podem variar de menos de 1% em refeições inibitórias para mais de 90% para as formas mais biodisponíveis (FAIRWEATHER-TAIT; HURRELL, 1996). Os alimentos diferem substancialmente quanto à presença de fatores que inibem ou promovem a solubilidade do ferro e evitam sua precipitação quando exposto ao pH alcalino do duodeno. O ácido ascórbico e os alimentos de origem animal são importantes promotores da absorção do elemento, enquanto que alimentos com compostos fenólicos (ácidos tânicos, fenólicos e flavonóides) presentes em bebidas como o café, chá e vinho tinto, inibem (HURRELL *et al.*, 1988).

A baixa solubilidade do ferro se opõe a excreção, um importante mecanismo para a manutenção da homeostase do metal no organismo humano (BEARD, 2001). O primeiro mecanismo é a regulação da quantidade absorvida de modo que se aproxime das perdas. As perdas podem variar consideravelmente com o gênero do indivíduo e patologias com perda de sangue significativas (HALLBERG; HULTHÉN, 2000). A excreção diária de ferro em homens adultos é de aproximadamente 0,9 a 1,0 mg/d; em mulheres, de 0,7 a 0,9 mg/d. A via predominante de excreção é o trato gastrointestinal (0,6 mg/d - adultos do sexo masculino), ferro tegumentar (pele) e urogenitais (rins) foram estimadas em 0,1 – 0,3 mg/d. Nos ciclos menstruais, a perda média do mineral é de 17,5 mg por período; na pré-menopausa, essa perda alcança 1,3 a 1,4 mg/d. Em gestantes, o organismo perde proporcionalmente esse elemento por aumento do volume sanguíneo, bem como no processo de parto (GREEN *et al.*, 1968; GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

A deficiência de ferro leva a anemia ferropriva que ocorre geralmente em crianças de seis meses a quatro anos. Entre suas principais causas estão a ingestão de leite como substituto das principais refeições do dia, o rápido crescimento e a baixa reserva corporal a partir dos seis meses de idade (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

O excesso de ferro é responsável por um grande número de avarias e insultos celulares, endócrinos, gastrointestinais, neurodegenerativos, obstétricos, oftalmológicos, ortopédicos, pulmonares e doenças vasculares. Contribui também, para doenças do envelhecimento: doença de Alzheimer, doença de Parkinson e aterosclerose, para a mortalidade e invasões de patógenos. A toxicidade está relacionada a duas características diferentes do metal: a forma ativa redox de ferro (Fe<sup>2+</sup>) – com produção de radicais livres - e sua ação como agente promotor de

crescimento potencial de organismos patogênicos (bactérias, fungos e protozoários) (FLORA, 2015).

A toxicidade de ferro é observada em crianças pequenas que fazem uso excessivo de suplementação com cápsulas de ferro ou suplementos poliminerais. Outra causa é a hemocromatose, doença de cunho genético caracterizada pelo aumento da absorção de ferro, atingindo principalmente homens brancos na faixa de 20 anos de idade (PIETRANGELO, 2006).

De acordo com a portaria 2914 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011b), a concentração máxima de ferro permitida na água potável é de 0,3 mg/L. Os poucos dados disponíveis sobre o conteúdo de ferro em produtos de Mato Grosso do Sul limitam-se a sucos e bebidas regionais (BRAGANÇA; MELNIKOV; ZANONI, 2011, 2012).

Suas concentrações no leite humano decrescem no decorrer da lactação, mas parecem ser suficientes para os recém-nascidos a termo, o que pode ser explicado pela alta biodisponibilidade desse mineral no leite (CALIL; FALCÃO, 2003; RODRIGUEZ-PALMERO *et al.*, 1999). As concentrações relatadas no leite humano maduro variam de 0,0002 a 0,0004 mg/L (LÖNNERDAL; KENN; HURLEY, 1981). As recomendações de ferro para crianças de 0 a 6 meses são de 0,27 mg/d. Nessa faixa etária, seu valor de tolerância é de 40 mg/d (DRI, 2001). A recomendação para recém-nascidos prematuros com peso até ~1800 g é de 2 a 3 mg/kg/d, e peso de 1000 g a 2500 g são 2,0-4,0 mg/kg/d (ESPGHAN, 2010, CONSENSO GRUPO, 2005).

#### 2.4.10 COBALTO

O cobalto (Co) é o 33.º elemento mais abundante da crosta terrestre (0,001-0,002%), em que é encontrado combinado a outros elementos metálicos, tais como níquel, cobre, chumbo, ferro e prata (GREENWOOD; EARNSHAW, 2002; WHO, 2006). Possui propriedades magnéticas similares ao ferro e níquel. Pertence à família VIII B da tabela periódica e é considerado metal de transição.

O mineral é encontrado em quantidades vestigiais no solo, rochas, ar, água e organismos vegetais e animais. Geralmente encontra-se no meio ambiente ligado a elementos como oxigênio, enxofre e arsênio. Fontes de compostos inorgânicos de cobalto e cobalto são ambos naturais e antropogênicos. As fontes naturais incluem o solo, ar e água por ação do vento, de aerossol marítimo, de erupções vulcânicas, de incêndios florestais e de processos erosivos em

solos ricos em seu minério. As de origem antropogênicas são: queima de combustíveis fósseis, lamas de esgoto, fertilizantes fosfatados, mineração e fundição de minérios de cobalto, processamento de ligas de cobalto e usos industriais de seus compostos (WHO, 2006). Seus isótopos radioativos Co-60 e Co-57, têm grande importância comercial.

Embora relativamente raro entre os elementos-traço essenciais, exerce papel importante em vários organismos vivos. É constituinte de biomoléculas (proteínas e cofatores) e da cianocobalamina ou vitamina B12, que está envolvida na reparação e na síntese de mielina, metabolismo de ácidos nucleicos, formação e regeneração de eritrócitos e no metabolismo energético (UNICE *et al.*, 2014). Essa vitamina é encontrada principalmente em alimentos de origem animal como carnes vermelhas, peixes, fígado, miúdos e frutos do mar, e em menor teor em leite, ovos, carne de aves e queijo do tipo *cheddar*. Os microrganismos presentes no intestino humano também são capazes de sintetizar a vitamina B12. De maneira geral, todos os alimentos são fontes de cobalto, o que assegura uma ingestão de aproximadamente 11 µg do elemento por dia em dietas habituais (ATSDR, 2004a).

O cobalto é captado por todos os tecidos as concentrações mais altas, aproximadamente 20% da carga total, são encontradas no fígado, também é encontrado nos rins, tireoide, glândulas adrenais e, em menor quantidade no pâncreas, baço, cérebro, pulmão, coração, com relativa concentração nos ossos e músculos (TSALEV, 1995; SIMONSEN; HARBAK; BENNEKOU, 2012).

É estimado que o corpo humano contenha de 0,7 a 1,1 mg de cobalto, destes 4,4% (0,03 a 0,05 mg) estão na forma de vitamina B12. A concentração nas hemácias é maior do que no plasma, 1,5 a 2 vezes mais; sendo transportado ligado a transcobalamina (Tsalev, 1995).

O cobalto é bem absorvido pelo trato gastrointestinal e pela via respiratória. Aproximadamente 50% que entra no trato gastrointestinal são absorvidos, sendo que a absorção é maior das formas solúveis em água do que das insolúveis. A absorção através da dieta ocorre provavelmente no intestino delgado, semelhante ao ferro; sendo maior em indivíduos com deficiência de ferro (WHO, 2006).

Uma vez absorvido é excretado em sua maior parte na urina (80%) e em menores quantidades nas fezes (15%) (CDC, 2013). Nas primeiras 24 h, a excreção renal é rápida, com eliminação de até 40%, com subsequente diminuição da excreção e com retenção corporal, sendo que após um ano pode haver detecção do elemento em até 10% no plasma (SIMONSEN; HARBAK; BENNEKOU, 2012).

Em um modelo de três compartimentos para análise do cobalto ingerido, aplicável para bebês e adultos, a absorção de cobalto em crianças tem sido assumida como sendo de 60% até os 3 meses de idade e de 30% de 3 meses a 15 anos de idade. Destes 50% são excretados na urina e fezes, numa razão de 6:1; 5% armazenado no fígado e 45% distribuídos em outros tecidos (WHO, 2006).

O cobalto é altamente tóxico e em doses maiores é cumulativo, a exposição a longo prazo mesmo em doses baixas, por exemplo, exposição ocupacional, pode causar efeitos adversos aos órgãos e tecidos. Os efeitos tóxicos são náusea, vômito e cardiomiopatia, com possível inibição da desidrogenase mitocondrial e consequente falência da respiração celular (SEGHIZZI *et al.*, 1994). Os efeitos adversos a exposição ocupacional ao elemento atinge órgãos e tecidos, como a tireoide (o cobalto inibe a ação da tirosina iodase, bócio e mixedema), os pulmões (asma), pele (dermatite de contato) e sistema imunológico, com potencial ação carcinogênica. O mecanismo da toxicidade do cobalto não é bem claro, alguns efeitos podem estar relacionados a sua afinidade com grupos sulfidríla, o que resulta na inibição de enzimas, como as envolvidas na respiração mitocondrial (SIMONSEN, HARBAK; BENNEKOU, 2012).

Domingo *et al.* (1984) observaram que indivíduos que ingeriram água contendo cloreto de cobalto (30,2 mg/kg/d) por três meses não apresentaram efeitos gastrintestinais. Gestantes foram suplementadas com cobalto e ferro para prevenção de anemia com doses de 0,5 a 0,6 mg/kg/d durante 90 dias, sendo que um pequeno percentual apresentou intolerância gástrica (ATSDR, 2004a).

Estudos mostraram que o cobalto pode atravessar a placenta em doses relativamente baixas. Após administração de cloreto cobalto endovenoso em gestantes, a absorção fetal foi inferior a 1%, sendo que a absorção de cobalto foi maior quando administrado como cianocobalamina, aproximadamente 5%; indicando que a forma do composto pode afetar a biodisponibilidade para o feto. Neste mesmo estudo, também foi observado que 1-2% da dose de Co-cianocobalamina foi transferida para o leite materno, no entanto, esse teor está relacionado com a idade gestacional e o momento da dosagem (NISHIMURA; INABA; ICHIKAWA, 1978).

A concentração de cobalto no colostro e leite humano maduro varia de 0,0001 a 0,002 mg/L (CALIL; FALCÃO, 2003; RODRIGUEZ-PALMERO *et al.*, 1999).

Não há recomendações nutricionais estabelecidas para a ingestão de cobalto (DRI, 2001).

#### 2.4.11 NÍQUEL

O níquel é o 24.º elemento mais abundante em peso na crosta terrestre, compreende 3% da composição da terra. É um membro da família VIIIA da tabela periódica e é classificado como metal de transição (SUNDERMAN; OSKARSSON, 1991; CEMPELL; NIKEL, 2006; POONKOTHAI; VIJAYAVATHI, 2012). Compostos de níquel e níquel são muito utilizados industrialmente (metalúrgicas, indústrias químicas e de processamento de alimentos), principalmente na produção aço inoxidável e outras ligas de níquel com alta resistência a corrosão e temperatura. (GRANDJEAN, 1984; WUANA; OKIEIMEN, 2011). Em 1930 foi descoberta a essencialidade deste mineral no corpo humano (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

O níquel é um dos muitos metais vestigiais amplamente distribuídos na natureza e que está sendo liberado a partir de fontes naturais e antropogênicas. As fontes naturais são a poeira derivada do intemperismo das rochas e do solo, emissões vulcânicas, vegetação e incêndios florestais. Fontes antropogênicas com liberação de níquel pelo ar são a combustão do carvão, óleo diesel e combustível, incineração de resíduos, entre outras miscelâneas de fontes. Outras fontes com níveis mais baixos são o tabaco, implantes odontológicos ou ortopédicos, utensílios de cozinha e bijuterias. Ressalta-se que o tabagismo não pode ser negligenciado, estima-se que cada cigarro contém 1,1 a 3,1 µg e que cerca de 10-20% do níquel inalado está na fase gasosa, possivelmente, sob a forma de carbonilo de níquel, altamente perigoso para a saúde humana. Uma pessoa que fuma 40 cigarros por dia, contribui com 2-23 µg de níquel inalatório (WHO, 1991; WUANA; OKIEIMEN, 2011).

Alguns alimentos possuem níquel e são as maiores fontes de exposição ao mineral na população em geral. Uma pessoa ingere em torno 170 µg deste mineral na comida todos os dias. Alimentos que possuem naturalmente altas concentrações de níquel é o chocolate (228 µg/100 mg), a soja, nozes e aveia. Os vegetais possuem maior teor de níquel que os alimentos de origem animal. A ingestão diária de níquel a partir da água é de apenas 2 µg. A exposição inalatória diária é de 0,1-1 µg, excluindo o cigarro (GRANDJEAN, 1984; ATSDR, 2005; GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

O níquel é amplamente distribuído pelo corpo humano, no entanto, sua concentração é extremamente baixa. As maiores concentrações encontram-se na tireoide e glândulas adrenais, bem como, cabelo, ossos e tecidos moles, como os pulmões, coração, rins e fígado (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

Não está claro se o níquel é um elemento essencial para o homem ou não, mas certamente é essencial para algumas plantas e microrganismos. Nas plantas, ele exerce sua essencialidade como componente insubstituível da urease, participa da hidrólise da uréia em dióxido de carbono e amônia (RAGSDALE, 2007; SHELLAN; SADLER, 2015).

Os seres humanos absorvem 15-50% do níquel ingerido. Sua absorção pode ocorrer por meio dos alimentos (10%), da água (< 15%) e outras bebidas como o café, chá, leite de vaca ou suco de laranja (> 50%). A absorção ocorre no intestino delgado por difusão facilitada, utilizando a mesma proteína que realiza o transporte do ferro (DMT1). Outra via de absorção é a inalatória, cerca de 30% do níquel inalado atinge os pulmões, destes 20% é absorvido para a circulação sanguínea; os 10% restantes ficam retidos no muco e são mobilizados pela atividade ciliar e expectorados ou engolidos, e uma pequena proporção se acumula no tecido pulmonar e linfonodos. Após a absorção em torno de 10 µg/L é excretada pela urina, sendo complexado com compostos de baixo peso molecular e 1,5 a 3,3 µg/d podem ser excretados pela bile (SUNDERMAN, 1993; CARLISLE, 1997; REFFIT *et al.*, 2003).

Efeitos tóxicos são relatados no consumo acidental de 0,5 a 2,5 g de sulfato de níquel em água contaminada, com ocorrência de náuseas, dores abdominais, diarreia e vômito (DRI, 2001).

De acordo com a portaria 2914 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011b), a concentração máxima de níquel permitida na água potável é de 0,07 mg/L.

Sua concentração no colostro e leite maduro varia de 0,00005 a 0,0002 mg/L (CALIL; FALCÃO, 2003; RODRIGUEZ-PALMERO *et al.*, 1999)

Quanto às recomendações diárias de níquel, foram estabelecidos valores de tolerância máxima de 1 mg/d para homens e mulheres adultos, assim como para gestantes e lactentes. Em crianças de um a oito anos, o máximo tolerado é de 0,2 a 0,3 mg/dia. Não foram, porém, estabelecidos valores máximos para crianças de 0 a 12 meses (DRI, 2001).

#### 2.4.12 COBRE

O cobre (Cu), metal relativamente comum na crosta terrestre (0.006%), pertence à família IB dos elementos de transição e encontra-se na natureza como sulfeto (calcopirita), carbonato e óxido (cuprita). Apresenta três estados de oxidação (1<sup>+</sup>, 2<sup>+</sup> e 3<sup>+</sup>), podendo mudar de um a outro durante as reações enzimáticas (PEDROZO, 2003).

O conteúdo de cobre nos alimentos reflete a sua origem geográfica e as condições de processamento antes do consumo. Alimentos ricos neste metal são fígado, rins, mariscos, cereais integrais e nozes. Também está presente em alimentos como carnes, ovos e queijos, e em bebidas como café, vinhos e refrigerantes como a Coca-Cola. Sua presença é marcante em águas ácidas (pH inferior a 7,0) e moles (concentração de cátions de magnésio e cálcio inferior a 75 mg/L), e encanamentos antigos de tubos de cobre contribuem para a ingestão. As fontes de contaminação por cobre no meio ambiente são os resíduos industriais, como os provenientes da queima de carvão, e os domésticos, como as panelas feitas desse metal (ELLERTSON, 1996; AMANCIO, 2011; ATSDR, 2004b; VELASCO-REYNOLD *et al.*, 2008; GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

O cobre é o terceiro metal de transição essencial no corpo humano. A distribuição total varia de 50 a 120 mg em um indivíduo adulto de 70 kg ((GROPPER; SMITH; GROFF, 2009). O fígado, o cérebro, coração e rins, em ordem decrescente, contêm maiores concentrações. As concentrações intermediárias encontram-se no pulmão, intestino e baço; glândulas endócrinas, ossos e músculos, tem menor concentração. Contudo, por causa da grande massa de músculos e ossos, esses tecidos possuem em conjunto 50% do cobre total do corpo; o cobre hepático com 10% do total do corpo (EVANS, 1973; WILLIAMS, 1983). A referência plasmática da concentração do cobre no organismo humano, calculada em um estudo global, é de 0,8 a 1,2 mg/L (GOULLÉ *et al.*, 2005). No Brasil, a média é de 1,07 mg/L (NUNES *et al.*, 2010). No colostro humano, a concentração de cobre é de  $1,4 \pm 0,10$  mg/L (MELNIKOV *et al.*, 2007).

O feto humano acumula 51  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  de cobre e no termo apresenta 14 mg, do qual apenas a metade é depositada no fígado no último trimestre de gravidez. Recém-nascidos de baixo peso podem apresentar deficiência de cobre, manifestando-se por anemia resistente ao ferro e alterações esqueléticas (SHAW, 1988; AKRÉ, 1997). Tanto a deficiência quanto o excesso de cobre tem sido reconhecidos como potenciais problemas de saúde para lactentes e crianças de todo o mundo (ARAYA; KOLETZKO; UAUY, 2003).

O cobre está envolvido em processos biológicos importantes, incluindo a respiração, angiogênese e a neuromodulação (CHELLAN; SADLER, 2015). Todas as funções metabólicas estão relacionadas com as enzimas cobre-dependentes (PEDROZA; COZZOLINO, 1999).

A absorção do cobre ingerido varia de 25% a 70%, ocorre no estômago e no intestino delgado, o duodeno é o maior sítio absorptivo; por transporte ativo e passivo. O metal é absorvido na forma iônica, durante a absorção e o transporte, o cobre interage com outros íons metálicos bivalentes, que favorecem ou inibem sua absorção. Pode ser absorvido pela pele e mucosas de

fontes como braceletes de cobre ou ligas de próteses (FAIRWEATHER-TAIT, 1996; HURREL; OMS, 1998; LINDER *et al.*, 1999).

Uma vez absorvido, o cobre é transportado no plasma ligado à albumina e à transcupreína. A maior parte é captada pelo fígado, através do sistema porta e ali incorporado por numerosas enzimas, entre elas a ceruloplasmina (BEATTY, 2001). Outras enzimas de cobre são a citocromo-C-oxidase, a lisil-oxidase, vários tipos de superóxido-dismutases, tirosinase e outras. O cobre tem papel fundamental na produção e eliminação de radicais livres e no funcionamento de praticamente todos os órgãos e sistemas (CRISHTON, 2008).

A eficiência da absorção depende do nível de cobre da dieta e do estado nutricional. Porém, alguns componentes podem influenciar na biodisponibilidade do cobre, por exemplo, o cádmio e o zinco, que competem pela metaloproteína na borda do enterócito; as fibras alimentares, que atuam por estimulação do intestino; o ferro, que compete no nível das células transportadoras; os fitatos contidos nos cereais e outros vegetais, que quelam o metal; a vitamina C, por inibir a atividade plasmática das enzimas de cobre; e também o molibdênio e os carboidratos refinados ((FAIRWEATHER-TAIT, 1996; HURREL, FESTA *et al.*, 1985; TORRE; RODRIGUES; SAURA-CALIXTO, 1991).

A concentração de cobre no leite humano é regulada pelos transportadores Ctr1, ATP7A e ATP7B, sob estímulo da prolactina (LÖNNERDAL, 2005). O metal é absorvido da circulação materna pelas células epiteliais maternas (MECs). O Ctr1, ou transportador de Cu1, é uma proteína de importação que apresenta alta afinidade pelo cobre essencial. A importação de cobre por Ctr1 não exige gradiente de energia, mas requer o efluxo de hidrólise de ATP. As ATPases participam da homeostase do cobre no organismo. A ATP7A, proteína codificada pelo cromossomo X, está ausente em seres humanos com doença de Menkes. Possui seis domínios de ligação com o cobre, mas nem todos são necessários à função. Na glândula mamária de não lactantes, está localizada nos compartimentos vesicular e perinuclear. No entanto, durante a lactação sua expressão aumenta e sua localização se altera para a membrana plasmática, sugerindo que a ATP7A exerce importante papel na secreção de cobre durante a lactação. A ATP7B é uma proteína relacionada com a ATP7A, mas codificada no cromossomo 13. Possui estrutura semelhante, incluindo os domínios de ligação com o elemento. Está envolvida na homeostase do cobre hepático, mas também é importante na placenta, em tecido mamário, cerebral, renal e possivelmente do intestino delgado. Realiza o transporte de cobre citoplasmático na rede trans-Golgi, especificamente para a incorporação da ceruloplasmina recentemente sintetizada. A ceruloplasmina é expressa na glândula mamária e aumenta durante

a gravidez e aleitamento materno, exercendo importante papel no transporte do metal no leite, em especial no período neonatal precoce (KELLEHER; LÖNNERDAL, 2006; PROHASKA, 2008).

A principal via de excreção do cobre é a via biliar para dentro do trato intestinal, junto com pequenas quantidades do elemento proveniente das células intestinais e com o cobre dietético não absorvido. A maior parte é eliminada pelas fezes. Pela urina, adultos saudáveis excretam apenas 10 a 30 µg de cobre, quantidade que pode aumentar acentuadamente nos casos de defeitos tubulares renais (OMS, 1998). Se a excreção biliar não funcionar pode desencadear uma toxicidade hepática de cobre, como a doença de Wilson e cirrose hepática.

As doenças de Menkes e de Wilson possuem condições hereditárias raras causadas por defeitos genéticos, são caracterizadas por alterações no metabolismo de cobre. A primeira se evidencia pela deficiência de cobre no fígado e nos cérebros de bebês. Na segunda, o elemento se acumula excessivamente causando uma sobrecarga no fígado e nos núcleos de base do cérebro, causando sintomas hepáticos e conseqüentemente, insuficiência hepática letal, e degeneração do sistema nervoso (BRUYN; KLAWANS, 1987; AGERTT *et al.*, 2007).

De acordo com a portaria 2914 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011b), a concentração de cobre permitida na água potável é de 2 mg/L.

Os poucos dados disponíveis sobre o conteúdo de cobre em produtos de Mato Grosso do Sul são limitados a sucos e bebidas regionais (BRAGANÇA; MELNIKOV; ZANONI, 2011, 2012).

Sua concentração no colostro é maior que no leite maduro, sendo suficiente para atender as necessidades de recém-nascidos a termo. No entanto, não atende as de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (CALIL; FALCÃO, 2003).

As recomendações de cobre para crianças de 0 a 6 meses são de 0,20 mg/d (DRI, 2001). Para recém-nascidos prematuros com peso até ~1800 g é de 0,10 a 0,13 mg/kg/d e de 1000 g a 2500 g é 0,12 – 0,15 mg/kg/dia (ESPGHAN, 2010; CONSENSO GRUPO, 2005).

#### 2.4.13 ZINCO

O zinco (Zn) é um metal relativamente comum na crosta terrestre (0.007%) (BRASIL, 2006b). Pertencente à família IIB da tabela periódica é um elemento de transição e se encontra na natureza nas formas de sulfeto, carbonato e óxido (WHO, 2001).

É empregado na fabricação de ligas metálicas, tais como latão e bronze, sendo também utilizado na produção de telhas e calhas residenciais (GREENWOOD; EARNSHOW, 2002).

O teor de zinco nos alimentos varia de até 2000 mg/kg em ostras frescas para abaixo de 5 mg/kg em alimentos refinados ou com alto teor de gordura. Os produtos de origem animal, geralmente, são responsáveis pelo consumo de 40 a 70% do zinco na dieta. O teor de zinco na carne vermelha, por exemplo, é de 2 a 4 mg/100. No entanto, os alimentos integrais são considerados fontes pobres desse mineral (STURNIOLO *et al.*, 1991).

O corpo humano possui em torno de 2,6 g de zinco, com uma concentração na massa corpórea magra de aproximadamente 30 µg/g. Está presente em praticamente todos os órgãos e está envolvido em quase todos os aspectos de biologia molecular e celular (CHELLAN; SADLER, 2015). No plasma, sua concentração é de 1,8 mg/L, mas a maior parte se encontra nos músculos esqueléticos (60%), ossos (30%), fígado e pele. Também está presente na próstata, pâncreas e rins, bem como em fluidos corporais como o fluido prostático (300 a 500 µg/mL) e a coroide do olho (274 µg/g). No sangue, cerca de 80% do zinco se localizam nas hemácias e 16% no plasma. O plasma contém cerca de 0,1% do zinco corporal total, realizando intercâmbio com outros sítios de maior concentração (JACKSON, 1989). No colostro, a concentração deste elemento chega a 0,48 mg/L (MELNIKOV *et al.*, 2007).

A concentração de zinco no feto é razoavelmente constante (19±5 mg/kg) de tecido livre e gordura. A deposição no último trimestre é de 149 µg/kg/d. O recém-nascido a termo possui cerca de 66 mg, sendo que 25% está no fígado e 40% no esqueleto. Os bebês em geral, termos ou prematuros, não possuem reservas específicas deste mineral. Porém, a redistribuição hepática e esquelética de zinco demonstram serem suficientes e atendem as necessidades. Todavia, ocasionalmente podem ocorrer deficiências em recém-nascidos de baixo peso, que provavelmente decorre do baixo conteúdo de zinco no leite materno e pela velocidade de crescimento que excede a ingestão. Os sinais e sintomas da deficiência de zinco nas crianças são anorexia, ganho lento de peso, irritabilidade, dermatite, fezes amolecidas e frequentes, nervosismo e até convulsões (AKRÉ, 1997; SHAW, 1988).

O zinco é cofator de mais de 300 enzimas e mais de 1000 fatores de transcrição dependem deste micromineral. É considerado o segundo mensageiro de células do sistema imunológico, na forma livre intracelular, participa em eventos de sinalização nestas células (PRASAD, 2013). Desempenha funções cruciais em diversos processos biológicos do organismo, sendo os mais importantes a síntese proteica, o metabolismo de DNA e RNA, o metabolismo de carboidratos e lipídeos e o metabolismo energético (JACKSON, 1989).

O zinco tem a capacidade de atravessar membranas biológicas tanto por difusão passiva quanto por transporte ativo. O principal sítio de absorção do zinco é o trato gastrointestinal proximal, principalmente o jejuno (HENRIQUES; HIRATA; COZZOLINO, 2003; SILVA, 2003; OMS, 1998). O elemento é transferido do lúmen intestinal para o interior do enterócito mediado pelos carreadores Zrt e proteína semelhante a Irt (ZIP4), principal carreador através da borda em escova do enterócito. Após, entra na circulação sanguínea através de processos que envolvem o transporte paracelular e intercedido por carreadores. A maior parte do zinco é retida pelo fígado, onde se apresenta altamente concentrado, sendo utilizado na síntese de proteínas. Pequenas concentrações podem ser absorvidas sem intermediários por difusão passiva (WALKER *et al.*, 2005; HENRIQUES; HIRATA; COZZOLINO, 2003).

Sua homeostase na glândula mamária é bastante complexa, envolvendo tanto os transportadores de zinco das famílias Zip3, ZnT1, ZnT2 e ZnT4. A regulação genética pode variar tanto a localização como a concentração destes transportadores, determinando a concentração final no leite humano (LÖNNERDAL, 2005). A proteína transportadora de zinco da família Zip3 é encontrada em órgãos cuja requisição do elemento é alta, tais como pâncreas, timo, cérebro, olhos e glândula mamária. Nesta última, a proteína está localizada na membrana plasmática das células epiteliais e tem como principal função facilitar a importação e absorção de zinco por estas. A família ZnT transportadora possui vários membros (ZnT1 a ZnT9), que são os principais responsáveis pela exportação desse mineral. Eles possuem seis domínios transmembrânicos e uma região rica em histidina que desempenham papel-chave na ligação de zinco. ZnT1 e ZnT2 são expressos na glândula mamária e se localizam na membrana luminal da célula epitelial mamária, sugerindo que são responsáveis por mediar a secreção de zinco para o leite. Já o transportador ZnT4 possivelmente exerce papel crítico na glândula mamária, pois ratas que sofreram mutação espontânea em ZnT4 tiveram alterações no peso e volume da glândula mamária e seus filhotes morreram antes do desmame (KELLEHER *et al.*, 2012; LÖNNERDAL, 2005).

A glândula mamária apresenta notável capacidade de se adequar tanto a deficiências maternas quanto a excesso de ferro, cobre e zinco, realizando um rigoroso controle homeostático das concentrações destes nutrientes essenciais no leite humano. O controle da glândula mamária quanto à captação e secreção de ferro, cobre e zinco no leite protege a criança amamentada do excesso ou deficiência destes minerais (LÖNNERDAL, 2005).

A excreção do zinco pelo organismo ocorre principalmente no trato gastrointestinal, rins e suor. Em torno de 0,5 mg/d de zinco é eliminada na urina e 2 mg/d pelas fezes na forma de

sulfeto (ZnS), resultante da deterioração dos complexos com as metalotioneínas dos estoques utilizáveis (PEREIRA; HESSEF, 2009). O íon sulfeto provém dos radicais de metionina, cisteína e glutatona. Outras vias de eliminação do zinco são o sêmen e, em menor grau, a menstruação.

Os sintomas da deficiência do zinco pode estar associada a predisposição a doenças crônicas. Os sinais e sintomas e sua deficiência são semelhantes em adultos e crianças, e incluem desaceleração do crescimento, atraso no desenvolvimento puberal, má cicatrização de feridas, alteração na percepção do gosto, anormalidades no desenvolvimento ósseo e cartilagens e alterações cutâneas. Além de, alterações na maturação sexual (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

De acordo com a portaria 2914 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011b), a concentração máxima de zinco permitida na água potável é de 5 mg/L.

Os poucos dados disponíveis sobre o conteúdo de zinco em produtos de Mato Grosso do Sul limitam-se a sucos e bebidas regionais. Em um estudo realizado no município de Campo Grande, MS, com três marcas de erva-mate, as concentrações desses três elementos não excederam os valores admitidos por legislação brasileira ou internacional (BRAGANÇA; MELNIKOV; ZANONI, 2011, 2012).

Sua concentração no leite humano decresce ao decorrer da lactação. Nos três primeiros dias de colostro, seus valores aproximados são de 0,5 a 0,9 mg/L, caindo para 0,25 a 0,40 mg/L no início da fase de leite maduro e para 0,08 mg/L após quatro a sete meses de lactação (CALIL; FALCÃO, 2003).

A tolerância máxima para crianças de 0 a 6 meses é de 4 mg/d. Nessa faixa etária, as recomendações são 0,002 mg/d (DRI, 2001). Para recém-nascidos prematuros com peso até ~1800 (1,1 - 2,0 mg/kg/d) e 1000 g a 2500 g (1,0 - 3,0 mg/kg/dia) (ESPGHAN, 2010; CONSENSO GRUPO, 2005).

#### 2.4.14 MOLIBDÊNIO

O molibdênio (Mo) é o 53.º elemento mais abundante na crosta terrestre. Este metal de transição pertencente à família VIA da tabela periódica. É um oligoelemento essencial para quase todas as formas de vida. Na forma hexavalente, comparece em compostos bastante

solúveis em pH fisiológico, que se assemelham a íons transportadores de enxofre, sendo essa forma absorvida pelos sistemas biológicos (GREEN, 1994).

O molibdênio é encontrado na maioria dos alimentos, no entanto, seu teor pode sofrer variação de acordo com a concentração do mineral no solo. As melhores fontes são os legumes (184  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ), carne vermelha, peixe e frango (~129  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ) e grãos e seus derivados (~117  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ). Nozes e vegetais (< 50  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ); as frutas e produtos lácteos, os teores são extremamente baixos (< 12  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ) (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009). Ingerido, o mineral concentra-se principalmente no fígado, rins e ossos e, em menor quantidade, no intestino delgado, pulmões, baço, cérebro, tireoide, suprarrenais e músculos (MIZE; JOHNSON; RAJAGOPALAN, 1995; MORIWAKI; YAMAMOTO; HIGASHINO, 1997).

Entre os organismos superiores a deficiência de molibdênio foi estudada em detalhes apenas em plantas. O micromineral é essencial no metabolismo das plantas, pois contribui para a fixação do nitrogênio atmosférico. Porém, o conteúdo do molibdênio nas plantas está diretamente correlacionado com a sua biodisponibilidade no solo. Quanto mais baixo o pH do solo, menor a disponibilidade. As baixas concentrações do metal no solo, diminuem a síntese da enzima nitrogenase nas plantas, reduzindo a fixação biológica do nitrogênio e tornando o solo menos produtivo (ALMEIDA, 2003; MENDEL; KRUSE, 2012).

O elemento é considerado essencial para o ser humano, devido ao fato de ser necessário para a função de três enzimas (sulfito oxidase, xantina oxidase e aldeído oxidase); a sulfito oxidase catalisa a oxidação do sulfito a sulfato, uma reação importante para o metabolismo dos aminoácidos de enxofre; a xantina oxidase catalisa a hidroxilação oxidativa das purinas e pirimidinas, que inclui a conversão da hipoxantina em xantina e xantina em ácido úrico e; a aldeído-oxidase é conhecida por atuar sobre diversos compostos. Também possui função bioquímica, participando na modulação dos receptores de glicocorticoides (NOVOTNY; TURNLUND, 2007).

Pouco se sabe sobre os locais em que é absorvido. Possivelmente, seja por transporte passivo, no entanto, alguns estudos com animais sugerem o envolvimento de transportadores. É absorvido no estômago e no intestino delgado tanto por carreadores quanto por difusão passiva. Seu transporte no sangue ocorre na forma de molibdato ( $\text{MoO}_4^{2+}$ ), podendo ser ligado a albumina ou a  $\alpha$ -2-macroglobulina. Pode ser encontrado nos tecidos como molibdato, molibdopterina livre ou molibdopterina ligada a enzimas. As concentrações no sangue total variam amplamente possui uma média de 5 nmol/L, entre 83-97% nos eritrócitos ligado a proteínas (VERSEICK *et al.*, 1978; TURNLUND *et al.*, 1995).

A principal via de excreção do molibdênio é a urina, sendo que os rins exercem importante papel na homeostase do mineral. A excreção urinária é um reflexo direto do nível de ingestão dietética de molibdênio. Quando a ingestão de molibdênio é baixa, cerca de 60% é eliminado pela urina, mas quando é alta mais de 90% é excretado. Uma pequena parte que é eliminada pelas fezes refere-se ao molibdênio biliar e outra pequena quantidade é perdida pelo suor e cabelo (TURNLUND *et al.*, 1995; NOVOTNY; TURNLUND, 2007).

A deficiência de molibdênio não tem sido observada em pessoas saudáveis e está limitado principalmente a defeitos genéticos que conduzem a anomalias graves (NOVOTNY; TURNLUND, 2006). No entanto, pode ocorrer quando há ingestão de alimentos ricos em sulfato, cobre ou tungstênio, minerais que diminuem a absorção de molibdênio. A única causa de deficiência adquirida ocorreu em pacientes com doença de Crohn em nutrição parenteral prolongada e sem adição de molibdênio; sendo diagnosticado defeitos de produção de ácido úrico e intolerância aos aminoácidos L-metionina. O quadro clínico foi melhorado com a suplementação de 300 µg de molibdato de amônio (163 µg de molibdênio), o metabolismo do aminoácido sulfurado e produção de ácido úrico normalizaram. A importância do molibdênio na nutrição humana é evidenciada pelos distúrbios neurológicos associados à deficiência genética de sulfito oxidase em crianças (ABUNRAD *et al.*, 1981; JOHNSON *et al.*, 1988; DRI, 2001; GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

A toxicidade do molibdênio é baixa e está relacionada a ingestão superior a 1 500 µg/dia. Concentrações séricas de molibdênio estão diretamente correlacionadas com as concentrações séricas de ácido úrico. Indivíduos que vivem em regiões onde o teor de molibdênio no solo é elevado podem apresentar sintomas como inflamações nas articulações, causadas pelo acúmulo de ácido úrico (gota). Em adultos, ingestão máxima tolerável é de 2 mg/dia (DRI, 2001; SELDÉN *et al.*, 2005).

Os poucos dados disponíveis sobre o conteúdo de molibdênio em produtos de Mato Grosso do Sul limitam-se a sucos e bebidas regionais (BRAGANÇA; MELNIKOV; ZANONI, 2011, 2012).

Suas concentrações no colostro e no leite humano maduro variam de 0,0001 a 0,0002 mg/L (CALIL; FALCÃO, 2003; RODRIGUEZ-PALMERO *et al.*, 1999).

As recomendações de molibdênio para crianças de 0 a 6 meses são 2 mg/d (DRI, 2001). Para prematuros com peso até ~1800 g é de 0,0003– 0,005 e entre 1000 g e 2500 g é 0,00030 mg/kg/dia (ESPGHAN, 2010; CONSENSO GRUPO, 2005).

#### 2.4.15 CÁDMIO

O cádmio (Cd) é um elemento-traço extensamente distribuído pela crosta terrestre, concentração média de 0,1 mg/kg. Está localizado na família IIB da tabela periódica. É um metal pesado de considerável preocupação ambiental e ocupacional. Os compostos de cádmio no ambiente se acumulam em rochas sedimentares e fosfatos marinhos - contêm aproximadamente 15 mg/kg (ATSDR, 2012).

O cádmio está presente virtualmente em todas as fontes naturais de alimentos. Alimentos de origem do mar (moluscos, crustáceos, cefalópodes caranguejos), possuem altas concentrações de cádmio. Sementes oleaginosas, grãos de cacau, certos cogumelos silvestres, produtos de origem animal (fígado e rins – animais expostos ao metal), produtos vegetais como cereais e de folhas verdes, batata, cenoura e a folha do tabaco, também possuem altos teores do metal. É estimado que mais de 80% do cádmio alimentar provém dos alimentos a base de cereais, dos vegetais e da batata (OLSSOM *et al.*, 2002; FLORA, 2014).

O aumento da industrialização e da produção agrícola no último século teve como consequência o aumento de cádmio a níveis tóxicos no ambiente. O solo pode conter teores altíssimos do metal, além disso, os fertilizantes fosfatados e a deposição atmosférica contribuem ainda mais para o aumento dessa concentração. As plantas absorvem facilmente o cádmio pela raiz, a acidificação do solo aumenta a disponibilidade do mineral. As plantas constituem a principal fonte de entrada desse elemento na cadeia alimentar. Possivelmente, o cádmio (como outros metais pesados) penetra nas células vegetais por intermédio de transportadores de cátions com ampla especificidade de substrato (WAISBERG *et al.*, 2003).

As fontes de contaminação dos solos por cádmio incluem atmosféricas, aplicações diretas (fertilizantes de fosfato, subprodutos de gesso, cinzas residuais de madeira ou carvão, etc.) ou acidentais; sendo que a mineração, a poluição atmosférica por indústrias metalúrgicas e a queima de combustíveis fósseis são consideradas as mais importantes. Este elemento químico não teve sua essencialidade comprovada para os organismos e apresenta potencial tóxico (DUARTE; PASQUAL, 2000; SOUZA, 2012; ATSDR, 2102).

A maior parte do cádmio ingerido pelos alimentos ou água, não é absorvida pelo trato gastrointestinal (apenas uma proporção de 1/20). A depuração mucociliar do trato respiratório, também contribui para a absorção gastrintestinal do metal através da deglutição. Acredita-se que a absorção intestinal ocorra em duas fases: do lúmen para a mucosa e transferência para a circulação. Dietas deficientes em ferro, zinco e cálcio aumentam a absorção de cádmio, e com

aumento das gorduras na dieta, levando seu acúmulo no organismo, com consequente toxicidade (CARDOSO, 2001; CHANEY *et al.*, 2004; GUIMARÃES *et al.*, 2008; ATSDR, 2012). O cádmio absorvido se liga a albumina e é transportado para o fígado, onde ocorre a síntese de metalotioneína (proteínas citosólicas rica em cisteína). O complexo MT-cádmio é liberado a partir do fígado para o plasma e é excretado pela urina. No entanto, uma proporção desse complexo pode ser reabsorvida do filtrado glomerular pelas células tubulares renais, onde é clivado por ação lisossômica liberando, assim, íons  $Cd^{+2}$  que são re-excretado no fluido tubular. Este cádmio livre é liberado no citoplasma e se liga rapidamente a proteínas intracelulares, incluindo a glutatona (GSH) e a metalotioneína. A toxicidade do cádmio está associada, principalmente com a geração de tumores (FLORA, 2014; NORDBERG; JIN; NORDBERG, 1992).

O íon  $Cd^{+2}$  possui alta afinidade pelo grupo sulfidril (tiol), que compõe diversas estruturas funcionais no organismo, principalmente enzimas, causando disfunção metabólica. Os mecanismos da toxicidade moleculares do cádmio não estão esclarecidos. No entanto, recentemente, surgiram evidências de que a exposição ao metal causa elevação dos níveis de espécies reativas de oxigênio (CARDOSO; CHASIN, 2001).

A ingestão contínua a pequenas doses de cádmio leva a acumulação no corpo humano. Altas concentrações podem ser encontradas nos rins, muitas vezes atingindo níveis maiores que os encontrados nos alimentos ingeridos. Os produtos agrícolas ou hortícolas são as principais vias de contaminação pelo metal. Solos ricos em zinco ou ferro podem resultar em plantas com menores níveis de cádmio (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

Estudos apontam que o consumo por longo tempo de arroz contaminado por cádmio, em várias regiões do planeta, tem resultado em alto nível de incidência de osteomalácea e disfunções renais (CHANEY *et al.*, 2004). De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa do Câncer, da França, e o Programa Nacional de Toxicologia, dos Estados Unidos, o cádmio exerce múltiplos efeitos tóxicos, afetando a proliferação, diferenciação e apoptose celular e sendo classificado como potente cancerígeno (WAISBERG *et al.*, 2003).

As recomendações diárias de ingestão de cádmio para indivíduos saudáveis não estão regulamentadas. De acordo com a portaria 2914 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011b), a concentração permitida em água potável é de 0,005 mg/L.

Os poucos dados sobre o conteúdo de cádmio nos produtos de Mato Grosso do Sul são limitados aos sucos e bebidas regionais (BRAGANÇA; MELNIKOV; ZANONI, 2011, 2012).

Não há recomendações nutricionais estabelecidas para a ingestão de cádmio (DRI, 2001). Porém, O regulamento Técnico Mercosul estabeleceu limites máximos para a concentração de cádmio de 0,05 mg/kg em leite fluído e produtos lácteos sem adição, ou 0,05 mg/L desde que sua densidade não exceda a 5% em relação a densidade da água (BRASIL, 2013). No entanto esse limite máximo de tolerância não pode ser utilizado para o leite materno, pois a sua densidade em comparação com a da água é 3,30%, ultrapassando o limite estabelecido – a densidade do leite humano maduro é de 1,032 g/ml e a densidade da água em temperatura ambiente é 0,999 97 g/ml (FANETTI *et al.*, 2014).

As crianças, em consequência do seu constante crescimento e desenvolvimento são mais suscetíveis aos efeitos tóxicos do cádmio, fato preocupante, uma vez que o leite materno é uma das vias de exposição (ATSDR, 2011). Os níveis deste mineral no leite humano têm-se apresentando elevado em vários estudos na literatura. Países como Estados Unidos, Suécia, Holanda, entre outros, têm demonstrado preocupação em estabelecer políticas para monitoramento de minerais tóxicos no leite materno, pois seus efeitos podem ser prejudiciais à saúde e desenvolvimento da criança (ATSDR, 2004).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

- ✓ Avaliar a concentração de em leite humano maduro de bancos de leite no município de Campo Grande, MS.

#### 3.2 Objetivos específicos

- ✓ Identificar as concentrações dos macrominerais sódio, magnésio, potássio e cálcio, presentes no leite humano maduro.
- ✓ Identificar as concentrações dos microminerais alumínio, silício, cromo, manganês, ferro, cobalto, níquel, cobre, zinco, molibdênio e cádmio, no leite humano maduro.
- ✓ Interpretar e comparar as concentrações dos macrominerais com os dados existentes na literatura.
- ✓ Interpretar e comparar as concentrações dos microminerais com os dados existentes na literatura
- ✓ Comparar as concentrações de macro e microminerais de amostras individuais e de *pool* de leite humano maduro.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo prospectivo descritivo e analítico.

### **4.2 Amostras**

As amostras de leite humano foram coletadas de fevereiro a junho de 2015 do banco de leite do Núcleo do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e do banco de leite Dr. João Aprígio da Associação de Amparo à Maternidade e a Infância (AAMI), instituições sediadas em Campo Grande, Mato Grosso do Sul.

Todas as amostras foram submetidas a pasteurização de acordo com normas da RDC 171 (BRASIL, 2006a). Foram colhidas 71 amostras de 5 mL de leite maduro processado no momento da coleta para análise microbiológica. Destas 34 foram classificadas em individuais (quando de uma única doadora) e 37 em *pool* (quando de duas ou no máximo três doadoras). As amostras foram transferidas para frascos desmineralizados, imediatamente resfriadas e em seguida congeladas a  $-18^{\circ}\text{C}$  para armazenamento até a análise.

### **4.3 Critérios de inclusão**

Foram incluídas amostras de leite humano maduro aprovadas em todas as etapas, desde a seleção até a pasteurização.

### **4.4 Critérios de exclusão**

Foram excluídas amostras de colostro, leite de transição e leite com cultura positiva para agentes patológicos.

#### 4.5 Aspectos éticos

O projeto, obedeceu às diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (Resolução CNS 466/12), sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CAAE 42455915.4.0000.0021), da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e pelo Conselho Diretivo do Núcleo do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, onde se encontra instalado o Banco de Leite Humano do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian. A pesquisa foi autorizada pelo diretor presidente da AAMI, onde encontra-se instalado o Banco de Leite Humano João Aprígio. Foi também obtida aprovação das responsáveis técnicas de cada unidade.

Por tratar-se de amostras de banco de leite com autorização prévia pelos responsáveis pelas unidades e pelo respectivo conselho diretivo ou diretor presidente, não se tornou necessária a aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido.

#### 4.6 Preparo do material para leitura das amostras

Para a descontaminação e eliminação de qualquer resíduo metal, todas as vidrarias e utensílios de plástico utilizados no preparo e análise das amostras passaram por processo químico de desmineralização antes de serem utilizados. Os materiais foram colocados em solução de Extran 5% (v/v) e ácido nítrico suprapuro (Merck) por no mínimo 24h e em seguida enxaguados em água corrente abundante e novamente mergulhados em solução de ácido nítrico superpuro 10% (v/v) por no mínimo 24h. No final do processo, todas as vidrarias foram lavadas com água ultrapura do tipo 1 e secas em estufa a 40 °C.

Os reagentes utilizados foram de grau analítico e as soluções foram preparadas com água ultrapura tipo 1, de resistividade 18,2 M $\Omega$  cm, produzida em sistema de osmose reversa Purelab Option-Q (Elga-Veolia, Reino Unido).

As curvas de calibração, foram construídas por diluição da solução-padrão-estoque multielementar contendo 100 mg/L de cada um dos elementos magnésio, alumínio, silício, cromo, manganês, ferro, cobalto, níquel, molibdênio e cádmio (todos Aldrich, Milwaukee, WI, EUA) e de outra solução-padrão contendo 1.000 mg/L de cobre e de zinco. Sódio, potássio e cálcio, foram utilizados em solução-padrão multielementar (Specsol).

Para os minerais magnésio, manganês, ferro, cobalto e níquel foram construídas três curvas e definidos os seguintes pontos: 0,0001 mg/L, 0,0002 mg/L, 0,0005 mg/L e 0,005 mg/L. Para alumínio, silício, cromo, molibdênio e cádmio foram definidos os pontos 0,0002 mg/L, 0,0005 mg/L e 0,005 mg/L; para cobre e zinco, obtivemos os pontos 0,02 mg/L, 0,017 mg/L, 0,014 mg/L e 0,011 mg/L; para sódio, potássio e cálcio, os pontos foram 0,20 mg/L, 0,50 mg/L, 1,00 mg/L, 3,00 mg/L e 5,00 mg/L.

A equação da reta foi obtida e o coeficiente de correlação foi maior que 98%. O branco analítico foi preparado com os mesmos reagentes, mas sem amostra.

#### 4.7 Técnicas analíticas do tratamento das amostras

Para o processo de digestão, utilizou-se a seguinte diluição: 5 mL de leite + 5 mL de ácido nítrico 65% (Merck) + 3 mL de peróxido de hidrogênio 35% (Merck). Após a diluição, as amostras foram colocadas em tubos DAP60 próprios para digestão no forno de micro-ondas (Speedwave, Berghof, Alemanha). Utilizaram-se os parâmetros de digestão estabelecidos pelo fabricante do forno (Tabela 4).

Tabela 4 – Parâmetros utilizados para digestão por micro-ondas das amostras de leite humano maduro.

Intervalo	Temperatura (°C)	Pressão (bar)	Rampa (min)	Tempo (min)	Energia (%)
1	165	30	5	10	50
2	190	30	5	20	80
3	50	25	1	10	0
4	50	0	0	0	0
5	50	0	0	0	0

O sistema de micro-ondas utilizado apresenta vantagens como sensores que monitoram e registram a temperatura interna de cada frasco sem entrarem em contato com amostra ou reagente, por tratar-se de um sistema fechado a vácuo, evita perdas de analitos por volatilização, permitindo maior qualidade de análise, pois as matrizes orgânicas reagem sob alta pressão (> 25 bar) com ácido nítrico, o que assegura sua completa dissolução.

No final do processo de digestão, as amostras foram reconstituídas com água ultrapura até perfazerem volumes de 100 mL.

As análises foram realizadas com espectrômetro ICP-OES de emissão óptica indutivamente acoplado com plasma de argônio (iCAP 6000, Thermo Scientific, EUA). Utilizou-se argônio de alta pureza (99,999%) (White Martins).

O ICP-OES foi programado para os comprimentos de onda indicados na Tabela 5.

Tabela 5 – Comprimentos de onda adotados para a leitura dos minerais analisados por ICP-OES, em nanômetros (nm).

Mineral	Comprimento de onda
Sódio	589,6
Magnésio	280,3
Potássio	404,4
Cálcio	393,4
Alumínio	308,2
Silício	288,2
Cromo	283,6
Manganês	259,4
Ferro	238,2
Cobalto	237,9
Níquel	231,6
Cobre	224,7
Zinco	213,8
Molibdênio	204,6
Cádmio	226,5

A análise por ICP-OES baseia-se na observação das emissões de radiação eletromagnética de elementos constituintes da amostra no plasma de argônio. O plasma consiste em um gás altamente ionizado mantido por fonte de energia externa de rádio frequência de 40 MHz e com alta temperatura. As análises dos macro e microminerais são realizadas simultaneamente.

No ICP-OES, os espectros de emissão são obtidos nebulizando-se a amostra em solução no interior do plasma de argônio. A densidade eletrônica e a elevada temperatura do gás (4727 a 9227 °C) resultam em total vaporização e atomização/ionização dos elementos, dada a maior permanência do aerossol da amostra no plasma.

#### 4.8 Análise estatística

Para tabulação foi utilizado o programa Microsoft Office Excel 2013. Os programas utilizados para análise estatística foram Minitab (versão 17.1) e GraphPad Prism (versão 6.1). Os resultados foram expressos como média das replicatas  $\pm$  desvio padrão.

Para análise inferencial, inicialmente aplicou-se o teste de normalidade de Kolmogorov–Smirnov para determinação das características de distribuição do universo amostral (normal ou não normal). Em seguida, os valores individuais encontrados para os macro e microminerais em amostras de leite individuais foram comparados com os dos *pools* de leite utilizando-se o teste *t* de Student para amostras com distribuição normal e o teste U de Mann–Whitney quando a distribuição era não normal.

Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão. Adotou-se  $p \leq 0,05$  como valor de significância.

## 5 RESULTADOS

Neste estudo foram avaliadas 71 amostras de leite humano maduro coletadas no período de fevereiro a junho de 2015. Destas, 34 eram de doadoras individuais e 37 eram *pools* constituídos de até três amostras individuais. Do total, 61 amostras provieram do banco de leite do NHU e 12 do banco da AAMI. Das 73 amostras inicialmente coletadas, uma foi excluída por contaminação bacteriana e a outra por ser do período de transição do aleitamento.

Neste capítulo, os minerais foram ordenados de acordo com sua classificação em macro e microminerais. Dentro destas categorias, foram ordenados em massa atômica ascendente.

As Tabelas 6 a 10 sumarizam os resultados das determinações analíticas dos macro e microminerais.

Tabela 6 – Concentração de macrominerais (mg/L) em amostras individuais de leite humano maduro ( $n = 34$ ).

Macrominerais	Média	DP	Mín	Máx	CV (%)
Na	258,9	115,8	106,6	577,2	44,7
Mg	22,8	12,30	7,4	49,4	54,0
K	518,9	81,46	371,1	746,1	15,7
Ca	254,4	46,15	185,6	345,3	18,1

DP: desvio-padrão; CV: coeficiente de variação.

Nas 34 amostras individuais de leite humano maduro as concentrações médias e desvio padrão das médias dos macrominerais em mg/L foram de: Na  $258 \pm 115,8$ , Mg  $22,8 \pm 12,30$ , K  $518,9 \pm 81,46$  e Ca  $254,4 \pm 46,15$ . Os coeficientes de variação encontrados para o Na 44,7%, Mg 54,0%, K 15,7% e Ca 18,1.

Nas 34 amostras individuais de leite humano maduro as concentrações médias e desvio padrão das médias dos microminerais em mg/L foram de: Al  $2,04 \pm 3,13$ , Si  $1,18 \pm 0,45$ , Cr  $0,36 \pm 0,05$ , Mn  $0,04 \pm 0,05$ , Fe  $2,70 \pm 0,80$ , Co  $0,21 \pm 0,08$ , Ni  $0,55 \pm 0,06$ , Cu  $0,18 \pm 0,06$ , Zn  $1,42 \pm 0,73$ , Mo  $0,15 \pm 0,22$ , Cd  $0,06 \pm 0,12$ . Os coeficientes de variação encontrados para o Al 152,8%, Si 38,1%, Cr 14,0%, Mn 126,2%, Fe 29,8%, Co 36,3%, Ni 67,2%, Cu 31,8%, Zn 50,9%, Mo 152,3% e Cd 192%.

Tabela 7 – Concentração de microminerais (mg/L) em amostras individuais de leite humano maduro ( $n = 34$ ).

Microminerais	Média	DP	Mín	Máx	CV (%)
Al	2,04	3,13	0,02	9,90	152,8
Si	1,18	0,45	0,23	2,12	38,1
Cr	0,36	0,05	0,27	0,49	14,0
Mn	0,04	0,05	0,008	0,18	126,2
Fe	2,70	0,80	0,81	4,26	29,8
Co	0,21	0,08	0,02	0,04	36,3
Ni	0,55	0,06	0,008	0,35	10,7
Cu	0,18	0,06	0,04	0,34	31,8
Zn	1,42	0,73	0,24	2,78	50,9
Mo	0,15	0,22	0,003	0,92	152,3
Cd	0,06	0,12	0,01	0,56	192,0

DP: desvio-padrão; CV: coeficiente de variação.

Tabela 8 – Concentração de macrominerais (mg/L) em *pools* de leite humano maduro, ( $n = 37$ ).

Macrominerais	Média	DP	Mín	Máx	CV (%)
Na	277,0	124,4	132,9	644,4	44,9
Mg	15,7	4,9	9,5	29,8	31,3
K	523,7	100,1	409,0	826,1	19,1
Ca	263,0	65,3	185,0	523,4	24,9

DP: desvio-padrão; CV: coeficiente de variação.

Nas 37 amostras de *pools* de leite humano maduro as concentrações médias e desvio padrão das médias dos macrominerais em mg/L foram: Na  $277 \pm 124,4$ , Mg  $15,7 \pm 4,9$ , K  $523,7 \pm 100,1$  e Ca  $263,0 \pm 65,3$ . Os coeficientes de variação encontrados para o Na 44,9%, Mg 31,3%, K 19,1% e Ca 24,9%.

Nas 37 amostras de *pools* de leite humano maduro as concentrações médias e desvio padrão das médias dos microminerais em mg/L foram: Al  $18,96 \pm 26,33$ , Si  $1,32 \pm 1,10$ , Cr  $0,36 \pm 0,05$ , Mn  $0,08 \pm 0,05$ , Fe  $3,22 \pm 0,89$ , Co  $0,24 \pm 0,09$ , Ni  $0,56 \pm 0,05$ , Cu  $0,17 \pm 0,07$ , Zn  $1,31 \pm 0,79$ , Mo  $0,67 \pm 0,03$ , Cd  $0,03 \pm 0,04$ . Os coeficientes de variação encontrados para

o Al 138,9%, Si 83,6%, Cr 13,0%, Mn 63,7%, Fe 27,6%, Co 40,2%, Ni 9,4%, Cu 39,4%, Zn 60,2%, Mo 13,6% e Cd 160,7%.

Tabela 9 – Concentração de microminerais (mg/L) em *pools* de leite humano maduro ( $n = 37$ ).

Microminerais	Média	DP	Mín	Máx	CV (%)
Al	18,96	26,33	1,47	147,39	138,9
Si	1,32	1,10	0,18	7,21	83,6
Cr	0,36	0,05	0,27	0,48	13,0
Mn	0,08	0,05	0,01	0,24	63,7
Fe	3,22	0,89	1,03	5,26	27,6
Co	0,24	0,09	0,05	0,43	40,2
Ni	0,56	0,05	0,46	0,71	9,4
Cu	0,17	0,07	0,05	0,34	39,4
Zn	1,31	0,79	0,32	3,51	60,2
Mo	0,67	0,09	0,42	0,88	13,6
Cd	0,03	0,04	0,01	0,19	160,7

DP: desvio-padrão; CV: coeficiente de variação.

Para análise inferencial dos resultados, foi aplicado o teste de normalidade de Kolmogorov–Smirnov. Os valores encontrados para amostras individuais foram comparados com os valores encontrados para os *pools* utilizando-se o teste *t* de Student para amostras com distribuição normal, e o teste U de Mann–Whitney para amostras com distribuição não normal (Tabela 9).

Na comparação dos macro e microminerais das 71 amostras sendo 34 de amostras individuais e 37 de *pools* de leite humano maduro o padrão de normalidade foram os seguintes: Na, distribuição normal para amostras individuais e *pools*; Mg, distribuição não-normal para amostras individuais e *pools*; K, distribuição normal para amostras individuais e não-normal para amostras de *pool*; Ca, distribuição normal para as amostras individuais e amostras de *pool*; Al, distribuição não-normal para as amostras individuais e amostras de *pool*; Si, distribuição normal para as amostras individuais e não-normal para as amostras de *pool*; Cr, distribuição normal para as amostras individuais e *pools*; Mn, distribuição não normal para as amostras individuais e *pools*; Fe, distribuição normal para amostras individuais e *pools*; Co, distribuição normal para as amostras individuais e *pools*; Ni, distribuição normal para amostras individuais

e *pools*; Cu, distribuição normal para amostras individuais e *pools*; Zn, distribuição normal para as amostras individuais e não normal para as amostras de *pool*; Mo, distribuição não normal para amostras individuais e normal para as amostras de *pool* e; Cd, distribuição não normal para as amostras individuais e *pools*. Considerando o valor  $p < 0,05$ , a comparação das amostras individuais e *pool*, o Al  $< 0,0001$ , Fe 0,0109 e Mo  $< 0,001$ .

Tabela 10 – Normalidade da distribuição dos teores de micro e macrominerais em amostras individuais e *pools* de leite humano maduro (n = 71).

Elemento	Individual	<i>Pool</i>	Valor $p$
Na	normal	normal	0,5293
Mg	não normal	não normal	0,0641
K	normal	não normal	0,7418
Ca	normal	normal	0,5219
Al	não normal	não normal	$< 0,0001$
Si	normal	não normal	0,1996
Cr	normal	normal	0,6827
Mn	não normal	não normal	0,1683
Fe	normal	normal	0,0109
Co	normal	normal	0,1886
Ni	normal	normal	0,4174
Cu	normal	normal	0,4468
Zn	normal	não normal	0,3460
Mo	não normal	normal	$< 0,0001$
Cd	não normal	não normal	0,0659

As Figuras 1 a 15 expressam os resultados das determinações analíticas dos micro e macrominerais nas amostras.

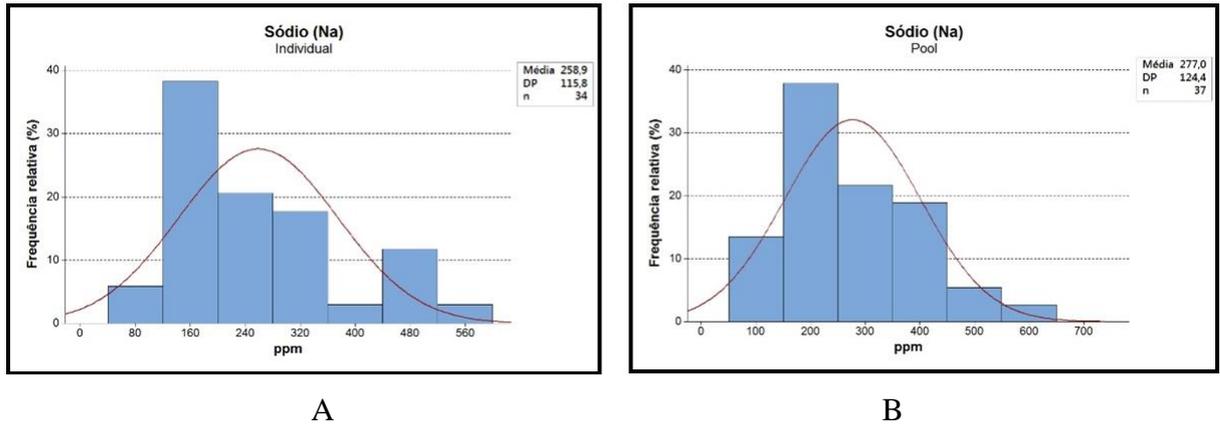


Figura 1 – Frequências relativas de sódio em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.

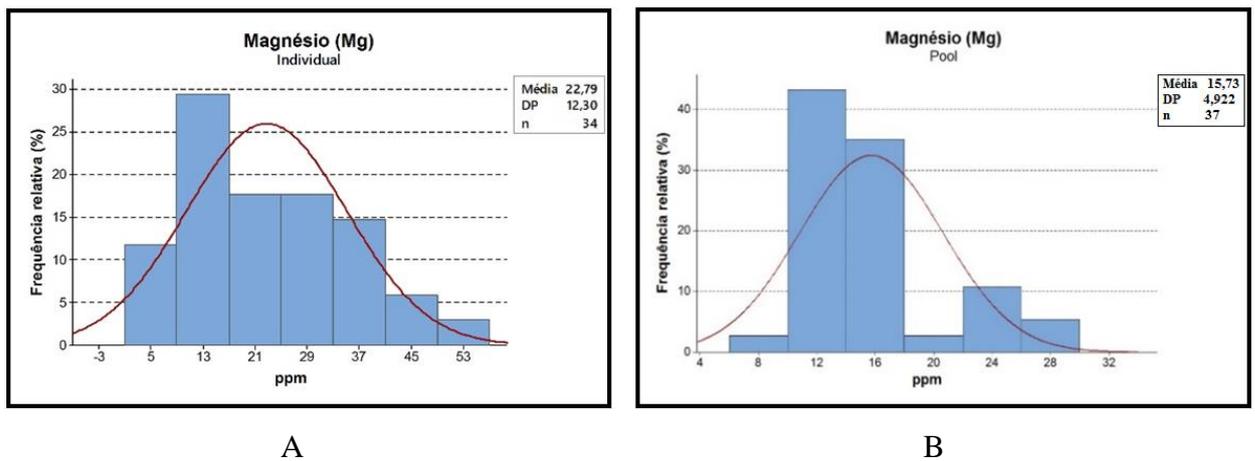


Figura 2 – Frequências relativas de magnésio em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.

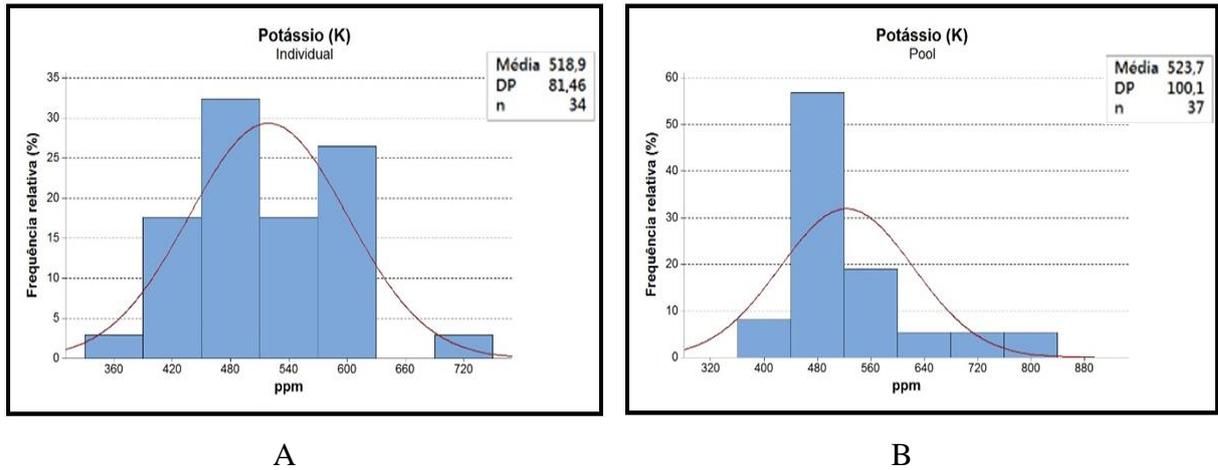


Figura 3 – Frequências relativas de potássio em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.

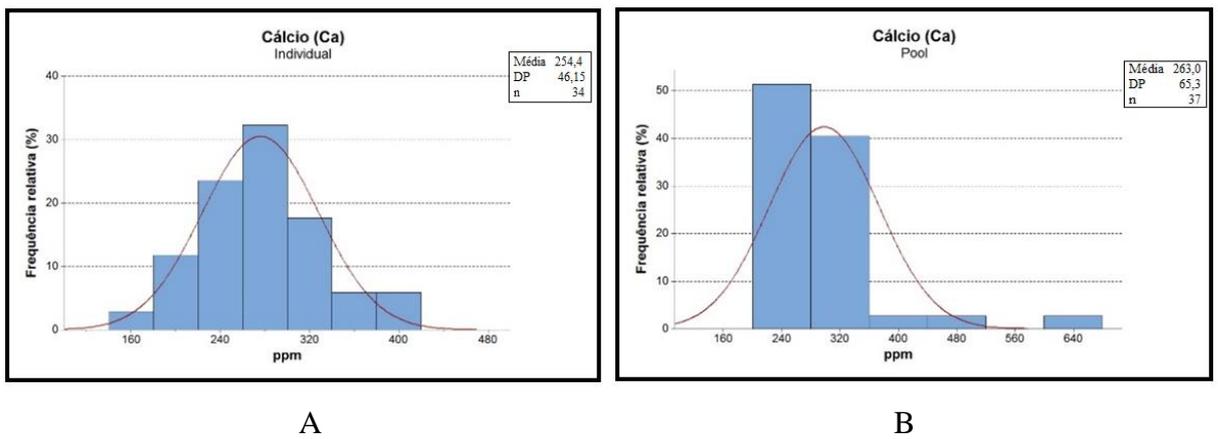


Figura 4 – Frequências relativas de cálcio em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.

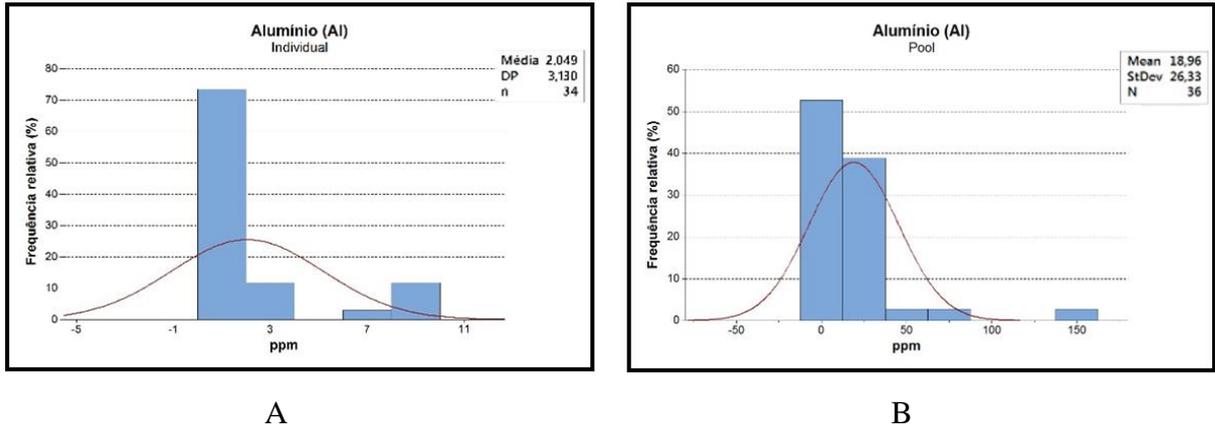


Figura 5 – Frequências relativas de alumínio em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.

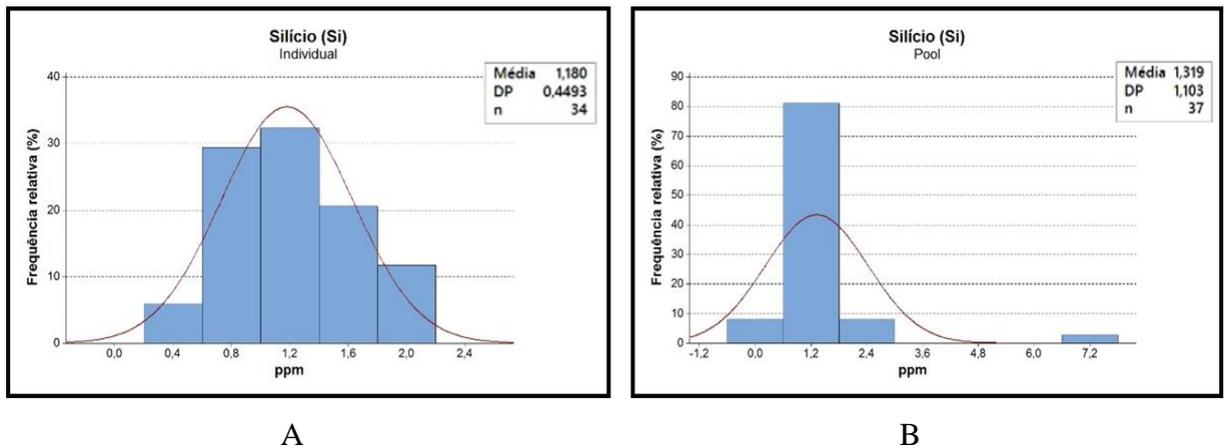


Figura 6 – Frequências relativas de silício em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.

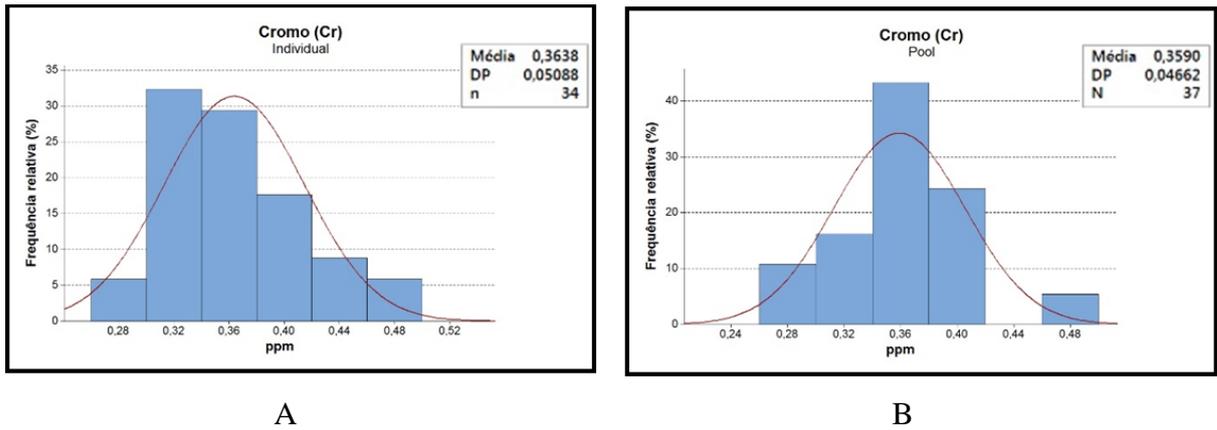


Figura 7 – Frequências relativas de cromo em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.

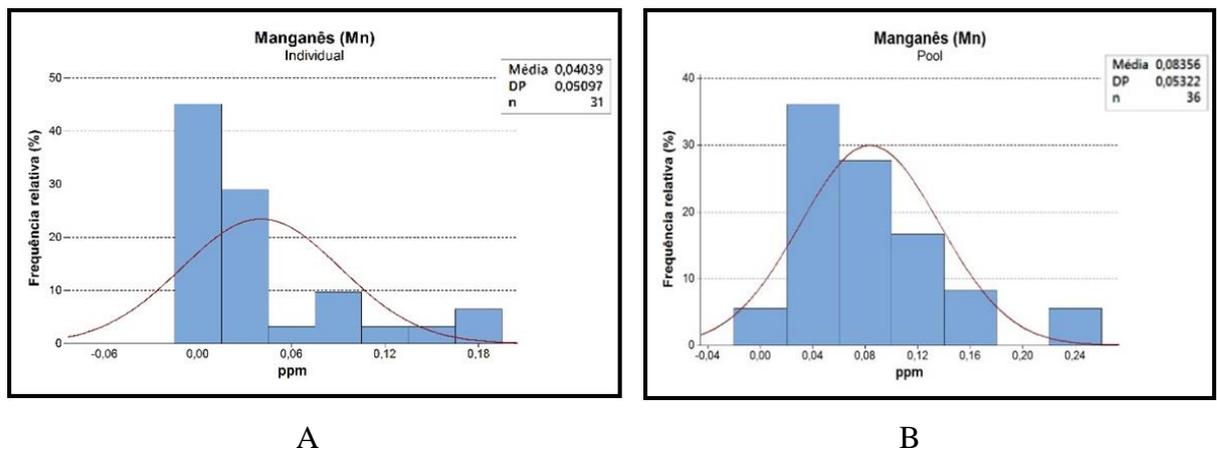
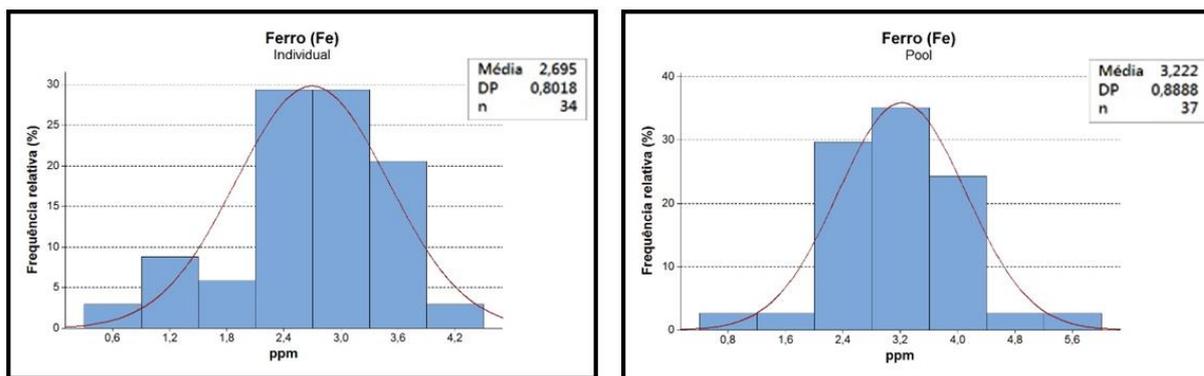


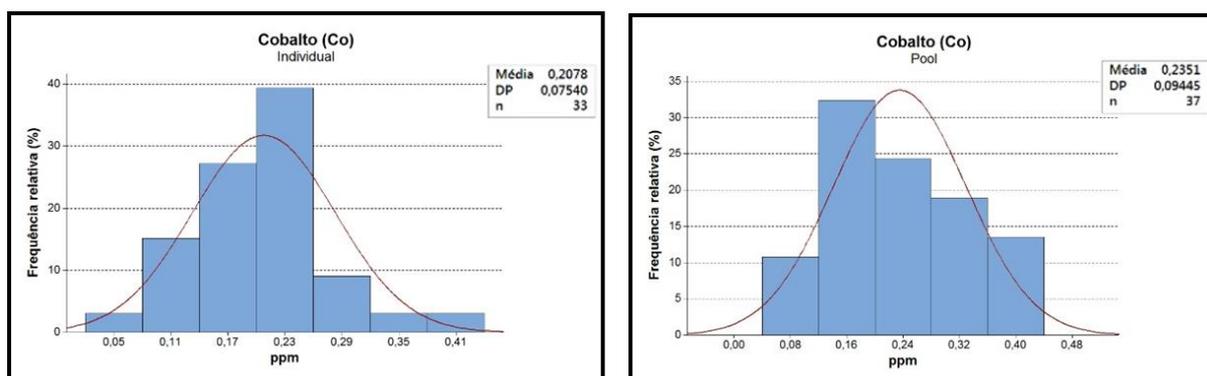
Figura 8 – Frequências relativas de manganês em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.



A

B

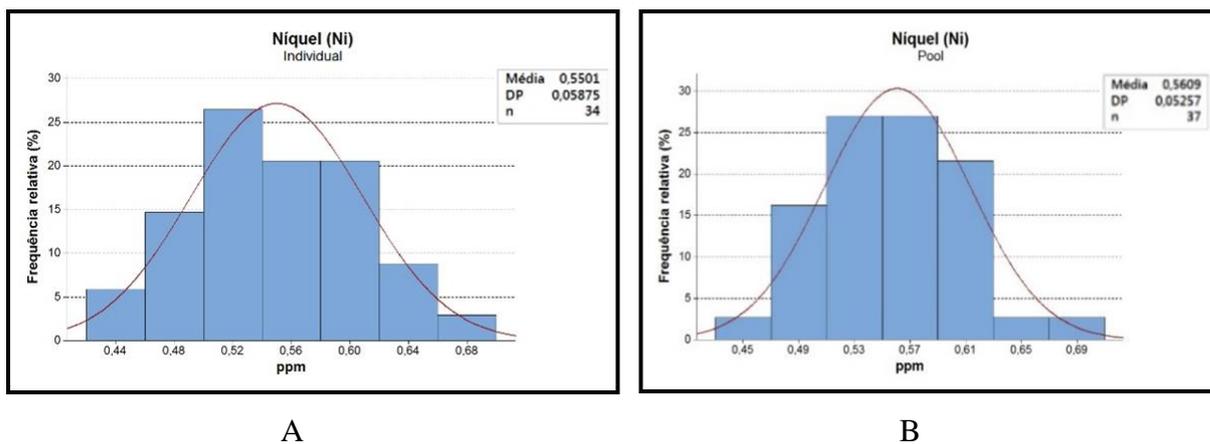
Figura 9 – Frequências relativas de ferro em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.



A

B

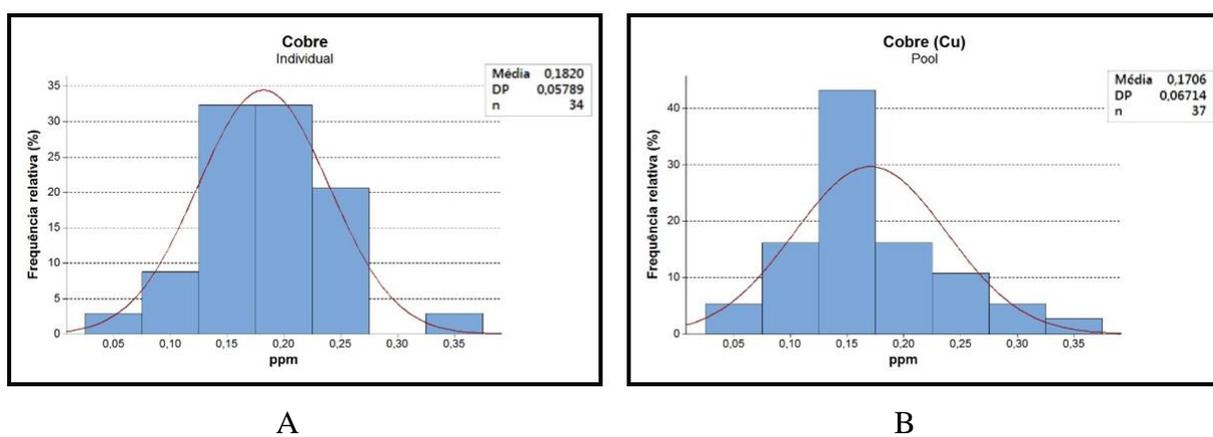
Figura 10 – Frequências relativas de cobalto em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.



A

B

Figura 11 – Frequências relativas de níquel em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.



A

B

Figura 12 – Frequências relativas de cobre em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.

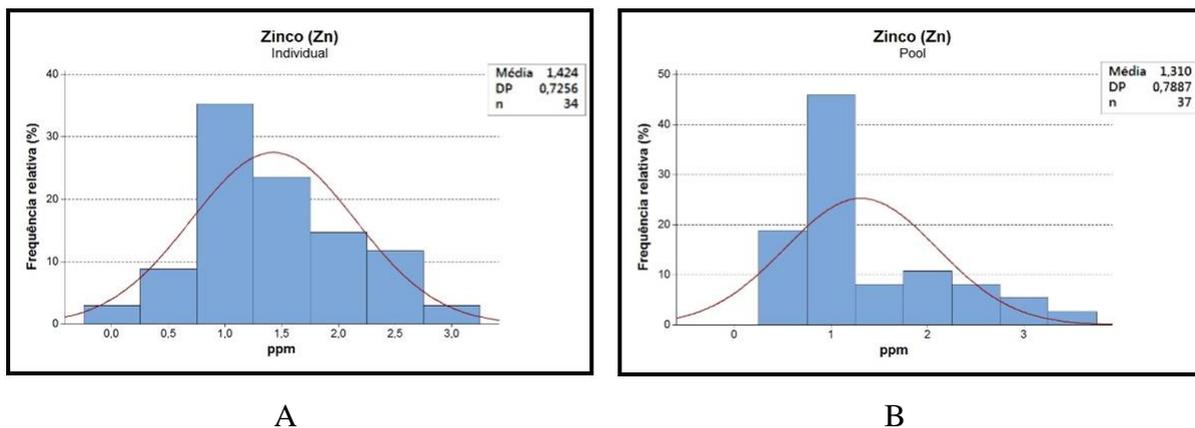


Figura 13 – Frequências relativas de zinco em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.

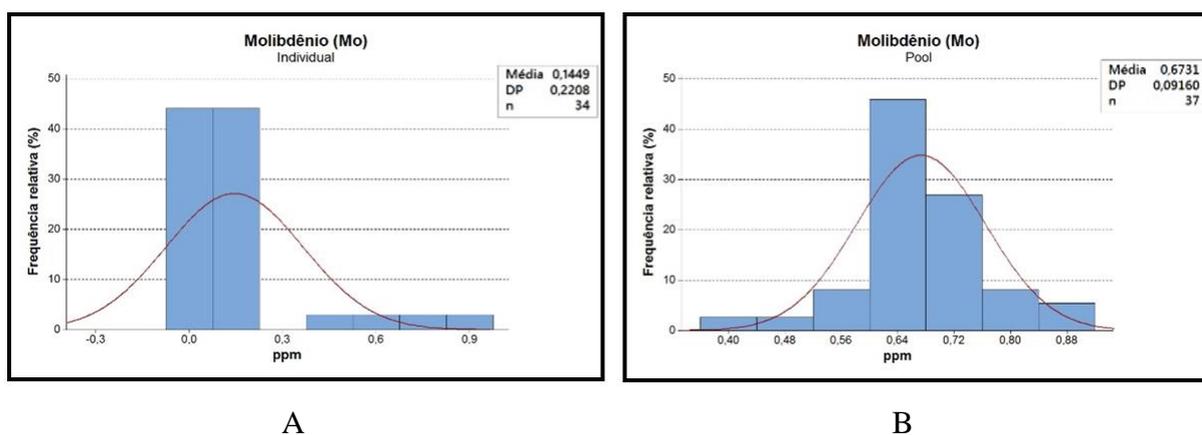
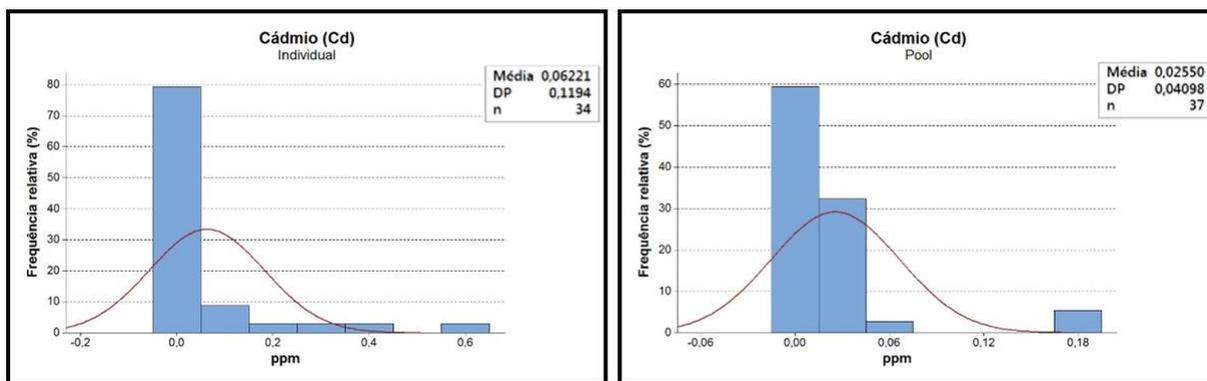


Figura 14 – Frequências relativas de molibdênio em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.



A

B

Figura 15 – Frequências relativas de cádmio em amostras individuais (A) e *pools* (B) de leite humano maduro.

## 6 DISCUSSÃO

A glândula mamária regula as concentrações dos minerais no leite humano de modo a proteger o recém-nascido tanto das deficiências como da toxicidade destes (LÖNNERDAL, 2005). No entanto, o conhecimento dessas concentrações no leite humano, particularmente as dos metais tóxicos, e do modo como são reguladas pela glândula mamária, é ainda limitado. Apesar dos grandes avanços nas técnicas analíticas de dosagem de macro e micro minerais em materiais biológicos, observa-se ampla variação interindividual em suas concentrações, em função do estado nutricional materno, das fases da lactação, dos hábitos alimentares e de fatores ligados à exposição ambiental e à localização geográfica (BATES; PRENTICE, 1994; PICCIANO, 2000, 2001).

Além disso, a análise de leite humano de banco de leite é dependente de dois fatores: a composição de nutrientes no organismo das doadoras e o efeito do processamento (GÓES *et al.*, 2002). As concentrações dessas substâncias nas doadoras sofrem variações individuais, por influências regionais e alimentares, bem como de fatores como ciclo circadiano, infecções, alterações metabólicas, peso, idade materna, ciclo menstrual, processo de coleta e ordenha (JENSEN, 1995; BALLARD; MORROW, 2013; NOMMSEN-RIVERS, 2010). A pasteurização e os ciclos de congelamento e descongelamento, segundo Góes *et al.* (2002), podem afetar o conteúdo de vários componentes do leite humano. Além disso, a modificação das características físicas e químicas do leite pode alterar padrões de ligamento e redistribuição de minerais em frações de leite, afetando a biodisponibilidade desses componentes.

Os dados da literatura podem ser inconsistentes para muitos elementos químicos, e as diferenças podem ser devido aos fatores biológicos (como os dietários) quanto aos artefatos advindos de dificuldades analíticas (MORGANO *et al.*, 2005; KIRA, MAIHARA, 2007). O método analítico utilizado neste estudo permite, com alta precisão, detectar elementos químicos em concentrações muito baixas.

### 6.1 Sódio

A concentração média de sódio observada no presente estudo (258,9 mg/L) foi aproximadamente o dobro das relatadas em estudos realizados na Guatemala (106 mg/L), Hungria (105 mg/L), Nigéria (87 mg/L), Filipinas (128 mg/L), Suécia (88 mg/L) e Zaire (120

mg/L) (PARR *et al.*, 1991; YAMAWAKI *et al.*, 2005; BJÖRKLUND *et al.*, 2012). Estudos brasileiros, empreendidos em São Paulo (207,21 mg/L) e no Paraná (162,72 mg/L) revelaram valores semelhantes ao do presente estudo (BORTOLOZO; TIBONI; CÂNDIDO, 2004; MORGANO *et al.*, 2005). Em um estudo local realizado por Braga e Palhares (2007), a concentração de sódio foi de 197,80 mg/L, resultado bem inferior ao encontrado no presente estudo.

As altas concentrações de sódio obtidas na presente pesquisa podem ser explicadas por fatores ligados aos hábitos alimentares maternos típicos de Mato Grosso do Sul. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2013), a proporção de indivíduos maiores de 18 anos que informaram ter recebido diagnóstico de hipertensão arterial no Brasil é de 21,4%, índice este praticamente igual ao da região Centro-Oeste (21,2%). A proporção de mulheres com hipertensão arterial (24,2%) foi maior que em homens (18,3%). Em indivíduos negros (24,2%), esse índice foi maior que em outras raças. Segundo dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2002-2003, a disponibilidade de consumo de sódio na mesa dos brasileiros é de 4,7 g/pessoa/d, excedendo assim duas vezes o consumo máximo de 2 g/d recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Em 2008-2009, a POF analisou o consumo individual de sódio em brasileiros maiores de 10 anos, constatando valores de 3,2 a 3,7 g em homens e 2,6 a 2,9 g em mulheres (SARNO *et al.*, 2013; LEVY *et al.*, 2012; WHO, 2012). Já o nível de sódio na água do município de Campo Grande/MS é inferior a 1,0 mg/L, bem abaixo do máximo permitido de 200 mg/L (ÁGUAS GUARIROBA, 2015; BRASIL, 2011b).

Os níveis de sódio também podem estar aumentados em caso de mães com mastite. A lactogênese paracelular resulta em leite rico em sódio e com baixo teor de lactose, o que pode dar um sabor levemente salgado que o bebê às vezes pode rejeitar (HALL, 1979; CALIL; FALCÃO, 2003; NEVILLE *et al.*, 1984). A alteração do volume do leite também modifica a concentração de sódio, por exemplo no reinício do ciclo menstrual da lactante ou no processo de desmame. A ordenha manual produz leite com maior teor de sódio por alteração do mecanismo de bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  (SHENNAN; PEAKER, 2000). Não se pode estimar se a ingestão de altas concentrações de sódio no leite materno pode influir na pressão arterial a longo prazo, ou mesmo na própria infância – assunto ainda muito debatido. Estudos observacionais da população em geral seriam importantes, com base em coletas repetidas de leite materno e mensuração da ingestão de sódio, na tentativa de padronizar valores com as reais necessidades da criança (RICHARDS *et al.*, 2010). No caso dos recém-nascidos prematuros a alta

concentração de sódio no leite humano maduro, pode ser benéfica na prevenção da “hiponatremia verdadeira do recém-nascido pré-termo extremo”, como foi citado no referencial teórico na p. 24. Porém, a hiponatremia muitas vezes pode estar associada com o excesso de água e não necessariamente com a deficiência de sódio, necessitando que sejam acompanhados de dados bioquímicos e clínicos; o controle cuidadoso da ingestão de sódio, bem como, da ingestão de água é vital nessa faixa etária (JUDD *et al.*, 1987).

Com base na concentração de sódio do presente estudo, a recomendação deste macromineral para um prematuro com peso de 2000 g é de 69-115 mg/kg/d (conforme Consenso Grupo - tabela 1), com uma ingestão máxima de 160 kcal/d fornecido por um volume de 228,6 ml/d de leite humano, o que resulta em 59,2 mg/d de sódio, ou seja, muito abaixo do recomendado. No caso do recém-nascido a termo, a recomendação de sódio é de 120 mg/d (DRI, 2001), baseado em um volume de ingesta de 800 ml/d de leite humano, o consumo em média seria de 207,12 mg/d, valor muito acima do recomendado.

## 6.2 Magnésio

No presente estudo, a concentração média de magnésio foi de 22,8 mg/L, inferior por um fator de ao menos 0,6 à de estudos conduzidos em outros países – Guatemala (34,1 mg/L), Hungria (32,6 mg/L), Nigéria 29 mg/L), Filipinas (29,7 mg/L), Zaire (37,8 mg/L), Japão (27 mg/L) (PARR *et al.*, 1991; YAMAWAKI *et al.*, 2005; BJÖRKLUND *et al.*, 2012). Dois estudos brasileiros, empreendidos em São Paulo (26,3 mg/L) e no Paraná (21,49 mg/L), revelaram concentrações semelhantes desse elemento (BORTOLOZO; TIBONI; CÂNDIDO, 2004; MORGANO *et al.*, 2005). Em um estudo local realizado por Braga e Palhares (2007), a concentração de magnésio foi de 28,1 mg/L, resultado equivalente ao encontrado no presente estudo. No entanto, em uma pesquisa realizada em duas regiões de São Paulo as concentrações foram altas (39,28 mg/L e 39,80 mg/L) e similares às de estudos internacionais (ANDRADE *et al.*, 2014; IZÁRIO FILHO *et al.*, 2014), o que pode indicar variantes geográficas no comparecimento desse mineral (MORGANO *et al.*, 2005; IZÁRIO FILHO *et al.*, 2014; BORTOLOZO; TIBONI; CÂNDIDO, 2004). Outro fator influenciável é a ingestão de alimentos que contenham alta concentração de magnésio. Quintaes *et al.* (2004) constataram que as panelas de pedra sabão liberam altas concentrações desse elemento durante a cocção. (No entanto, esse tipo de utensílio é pouco comum em Campo Grande/MS). As concentrações

de magnésio em solos de cerrado são relativamente baixas (SIQUEIRA NETO *et al.*, 2009). Além disso, o uso de gesso para correção dos solos ácidos do cerrado reduz de forma significativa a concentração deste mineral no solo e nas folhas, resultando no cultivo de alimentos pobres em magnésio (CAIRES *et al.*, 2004). A concentração do elemento não é medida na água da rede de distribuição de Campo Grande/MS.

Com base na concentração de magnésio no presente estudo, a recomendação deste macromineral para um prematuro com peso de 2000 g é de 7,9-15 mg/kg/d (conforme Consenso Grupo - tabela 1), com uma ingestão máxima de 160 kcal/d fornecido por um volume de 228,6 ml/d de leite humano, o que resulta em 5,2 mg/d de magnésio, ou seja, muito abaixo do recomendado. No caso do recém-nascido a termo, a recomendação de magnésio é de 30 mg/d (DRI, 2001), baseado em um volume de ingesta de 800 ml/d de leite humano, o consumo em média seria de 18,24 mg/d, valor bem abaixo do recomendado.

### 6.3 Potássio

A concentração de potássio observada no presente estudo foi de 518,9 mg/L, similar à encontrada no Japão (470 mg/L), na Guatemala (487 mg/L), na Hungria (554 mg/L), na Nigéria (410 mg/L), nas Filipinas (469 mg/L), na Suécia (548 mg/L) e no Zaire (511 mg/L) (YAMAWAKI *et al.*, 2005; PARR *et al.*, 1991; BJÖRKLUND *et al.*, 2012). Os estudos brasileiros também mostraram resultados similares: 489,76 mg/L em São Paulo e 355,24 mg/L no Paraná (BORTOLOZO; TIBONI; CÂNDIDO, 2004; MORGANO *et al.*, 2005). Em um estudo local realizado por Braga e Palhares (2007), a concentração de potássio foi de 503,1 mg/L, resultado equivalente ao encontrado no presente estudo. No estudo realizado no Paraná, por exemplo, as concentrações variaram consideravelmente, de 241 a 511 mg/L. Essas variações sugerem diferenças alimentares, uma vez que a maior fonte desse mineral são os alimentos. O solo e a água também podem conter teores consideráveis desse elemento. A adubação potássica é comum em vários cultivos no país (GRANGEIRO; CECÍLIO FILHO, 2004). Além disso, a utilização de gesso para correção da acidez do solo do cerrado, para cultivo, aumenta a concentração de potássio nos tecidos foliares, principalmente do milho (CAIRES *et al.*, 2004). O potássio não é dosado na água do município de Campo Grande/MS.

Com base na concentração de potássio do presente estudo, a recomendação deste macromineral para um prematuro com peso de 2000 g é de 78-117 mg/kg/d (conforme

Consenso Grupo - tabela 1), com uma ingestão máxima de 160 kcal/d fornecido por um volume de 228,6 ml/d de leite humano, o que resulta em 118,62 mg/d de potássio, ou seja, atendendo as necessidades deste grupo. No caso do recém-nascido a termo, a recomendação de potássio é de 400 mg/d (DRI, 2001), baseado em um volume de ingesta de 800 ml/d de leite humano, o consumo em média seria de 415,12 mg/d, acima do recomendado.

#### 6.4 Cálcio

A concentração de cálcio no presente estudo foi de 254,4 mg/L, semelhante à relatada para o Japão (250 mg/L), Guatemala (303 mg/L), Hungria (285 mg/L), Nigéria (226 mg/L), Filipinas (270 mg/L), Suécia (235 mg/L) e Zaire (274 mg/L) (YAMAWAKI *et al.*, 2004; PARR *et al.*, 1991; BJÖRKLUND *et al.*, 2012). Em três cidades brasileiras (duas paulistas e uma fluminense), os níveis foram de 263,55 mg/L, 208,85 mg/L e 236 mg/L (MORGANO *et al.*, 2005; IZÁRIO FILHO *et al.*, 2014; GÓES, 2002). Cabe também mencionar estudos realizados no Paraná e em Ribeirão Preto, SP, que detectaram baixas concentrações médias de cálcio, de 178,79 mg/L e 142 mg/L, respectivamente (BORTOLOZO; TIBONI; CÂNDIDO, 2004; ANDRADE *et al.*, 2014). Em um estudo local realizado por Braga e Palhares (2007), a concentração de cálcio foi de 236,9 mg/L, resultado equivalente ao encontrado no presente estudo. As diferenças encontradas entre alguns estados do país apontam diferenças regionais e de hábitos alimentares. Vale a pena ressaltar que no estado de Mato Grosso do Sul, a calagem que é a aplicação de produto calcário no solo agrícola, é uma prática rotineira devido ao PH caracteristicamente alto. Essa atividade muitas vezes é associada a aplicação de gesso para correção da acidez do solo do cerrado, aumentando ainda mais a concentração de cálcio nos alimentos cultivados, principalmente do milho (CAIRES *et al.*, 2004). Atenção deve ser dada a esse mineral na dieta durante o período de lactação. Altas doses de cálcio são transferidas do organismo materno para o leite, e nesse período ocorre perda óssea importante pela lactante, para suprir as necessidades do recém-nascido (MAMILLAPALLI *et al.*, 2013).

Com base na concentração de cálcio do presente estudo, a recomendação deste macromineral para um prematuro com peso de 2000 g é de 100-220 mg/kg/d (conforme Consenso Grupo - tabela 1), com uma ingestão máxima de 160 kcal/d fornecida por um volume de 228,6 ml/d de leite humano, o que resulta em 59,2 mg/d de cálcio, ou seja, muito abaixo do recomendado. No caso do recém-nascido a termo, a recomendação de cálcio é de 200 mg/d

(DRI, 2001), baseado em um volume de ingesta de 800 ml/d de leite humano, o consumo em média seria de 203,52 mg/d, de acordo com o recomendado.

## 6.5 Alumínio

A concentração de alumínio no presente estudo foi de 2,04 mg/L, com variação de 0,02 a 9,90 mg/L, cerca de 12 vezes maior que a observada em leite de mulheres suecas (0,185 mg/L, com variação de 0,021 a 4,39 mg/L) (BJÖRKLUND *et al.*, 2012; PARR *et al.*, 1991). Nesse caso, a explicação mais provável é o aumento da ingesta desse elemento. Os alimentos do grupo dos tubérculos (por exemplo, a batata-doce e o taro, bastante consumidos em Campo Grande/MS), são fontes nutricionais muito ricas em alumínio (CÔNSOLO, 2014). Estudos demonstram que os utensílios domésticos transferem alumínio para os alimentos durante o cozimento, dependendo do tipo de liga utilizada industrialmente, do tempo de cozimento, do pH do alimento e da presença de sal ou açúcar, entre outros fatores (PENNINGTON, 1988; LIUKKONEN-LILJA; PIEPPONEN, 1992). A água é outra possível fonte de contaminação, em decorrência das chuvas ácidas dos últimos anos. No entanto, a água que abastece o município apresenta concentração de alumínio inferior a 0,1 mg/L, inferior à máxima permitida para esse metal (0,2 mg/L), não constituindo, por isso, fonte relevante desse mineral (ÁGUAS GUARIROBA, 2015; BRASIL, 2011b). Segundo a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (FAGÉRIA, 2004), o solo sul-mato-grossense apresenta altas concentrações de ferro e alumínio, devido a suas características geológicas, o que pode se refletir na concentração desses minerais nos alimentos. Em torno de 70% da área agriculturável do cerrado possui um índice de saturação de alumínio superior a 10% nas camadas subsuperficiais do solo (abaixo de 20 cm), valor considerado tóxico e prejudicial ao crescimento radicular das plantas, constituindo, portanto, um problema potencial para agricultura na região (SOUSA; LOBATO; REIN, 2004). Produtos de cuidados pessoais, como antitranspirantes a base de alumínio, também constituem fontes do mineral para o organismo. O alumínio é onipresente na vida cotidiana e o aumento da exposição, tem resultado em uma carga corporal crescente a este metal não essencial (EXLEY *et al.*, 2007).

## 6.6 Silício

A concentração de silício no presente estudo foi de 1,18 mg/L, com variações 0,18 a 7,21 mg/L. O único estudo encontrado em que se procedeu à dosagem de silício foi realizado na Espanha (0,112 mg/L). Não foram encontrados estudos brasileiros sobre esse mineral em leite humano (BERMEJO-BARRERA *et al.*, 2002; SALAMON; CSAPÓ, 2009). Outro complicador é a falta de valores de referência desse mineral, ao qual pouca importância clínica tem sido dada (BISSÉ *et al.*, 2005). Sua biodisponibilidade é maior em alimentos como arroz branco, arroz integral e trigo, mas parece ser mais bem absorvido pelo organismo quando ingerido em alimentos líquidos, como por exemplo, a cerveja (JUGDAOHSINGH *et al.*, 2002). Esses alimentos fazem parte da rotina alimentar da população brasileira e do município. Não foram estabelecidos valores de referência para a ingestão de silício. Tampouco há valor estabelecido para a água. O mineral não é dosado na água fornecida a Campo Grande/MS.

A alta concentração de silício no presente estudo pode ser benéfica, pois a concentração de alumínio também é alta. O silício na forma de silicatos bioativos remove o alumínio do organismo reduzindo seus efeitos tóxicos.

## 6.7 Cromo

A concentração de 0,36 mg/L de cromo no presente estudo, foi superior às relatadas para a Guatemala, Hungria, Nigéria, Filipinas, Suécia e Zaire (0,00117 mg/L, 0,00078 mg/L, 0,00435 mg/L, 0,00346 mg/L, 0,00148 mg/L e 0,00107 mg/L, respectivamente) (PARR *et al.*, 1991; BJÖRKLUND *et al.*, 2012). Já no Japão, o valor obtido foi de 0,059 mg/L, seis vezes menor que a do presente estudo (YAMAWAKI *et al.*, 2005). Em São Paulo/SP - Brasil, a média encontrada foi surpreendentemente elevada, de 0,62 mg/L, aproximadamente o dobro da obtida na nossa pesquisa (IZÁRIO FILHO *et al.*, 2014). Essas diferenças entre níveis nacionais e de outros países, e mesmo entre regiões brasileiras, podem estar relacionadas com especificidades locais e diferentes concentrações de indústrias. A pecuária é atividade característica de Mato Grosso do Sul, com cerca de 25 milhões de cabeças de gado, ou 13% do rebanho nacional. Essa oferta de matéria-prima, aliada aos incentivos fiscais implementados, favorece a instalação de curtumes. Há no estado 11 curtumes em operação, nos quais o cromo é utilizado no processamento de couro, com alta emissão desse elemento nos efluentes, em níveis

ecologicamente perigosos (FREITAS; MELNIKOV, 2006). Ressalte-se que o cromo não é dosado na água oferecida à população e seu valor máximo permitido pela legislação é de 0,05 mg/L (BRASIL, 2011b). Em estudo realizado por Cónsolo (2014) com tubérculos, as concentrações de cromo em batata-inglesa, batata-doce, mandioca e inhame foram inferiores ao limite de contaminantes inorgânicos permitido em alimentos pela legislação nacional. No entanto, o tubérculo taro apresentou concentração de cromo quatro vezes superior ao limite permitido. Possivelmente outros alimentos não investigados também contenham concentrações elevadas do elemento, explicando seus altos valores no leite humano. Em um estudo sobre metais potencialmente tóxicos nos alimentos consumidos no estado de São Paulo, Guerra *et al.*, (2012), identificaram altas concentrações de cromo em mais de 44,2% dos produtos analisados, principalmente nos vegetais verdes (59,9%), excedendo o valor máximo permitido pela legislação brasileira; as maiores concentrações foram encontradas no alho nacional e abóbora japonesa com valores 5 e 6 vezes acima do tolerado, respectivamente. Vale ressaltar que as amostras vegetais para o estudo realizado por Guerra *et al.*, (2012), são provenientes da Companhia de Entrepósitos e Armazéns de São Paulo (CEAGESP) responsável pelo fornecimento da maioria dos vegetais consumidos no país, bem como, em outros países. Painéis de material inox também são possíveis fontes desse mineral. Quintaes *et al.* (2004) observaram que na cocção de alimentos ácidos ocorre elevada migração desse mineral para o alimento.

Com base na média de concentração de cromo do presente estudo, a recomendação deste micromineral para um prematuro com peso de 2000 g é de 0,0001 - 0,002 mg/kg/d (conforme Consenso Grupo - tabela 1), com uma ingestão máxima de 160 kcal/d fornecido por um volume de 228,6 ml/d de leite humano, o que resulta em 0,082 mg/d de cromo, ou seja, muito acima do recomendado. No caso do recém-nascido a termo, a recomendação de cromo é de 0,0002 mg/d (DRI, 2001), baseado em um volume de ingestão de 800 ml/d de leite humano, o consumo em média seria de 0,3 mg/d, valor muito acima do recomendado.

## **6.8 Manganês**

A concentração de manganês obtida no presente estudo foi de 0,04 mg/L, quatro vezes maior que em estudos realizados na Hungria, Áustria, Portugal, Guatemala e Suécia (0,004 mg/L, 0,0043 mg/L, 0,0049 mg/L, 0,0038 mg/L e 0,0032 mg/L, respectivamente). Entretanto, valores próximos foram encontrados no Japão, Nigéria, Filipinas e Zaire (0,011 mg/L, 0,016

mg/L, 0,039 mg/L e 0,011 mg/L, respectivamente). A média encontrada em São Paulo/Brasil (0,04 mg/L) foi igual à da presente pesquisa. Os resultados apontam diferenças regionais e alimentares. Estudos indicam que 80% do manganês emitido está associado a partículas menores que 5 µm e aproximadamente 50% a partículas menores que 2 µm. Assim, grande parte do metal pode se introduzir no organismo por inalação. O manganês também é frequentemente transportado pelos rios, adsorvido em sedimentos suspensos, em maior proporção em rios sul-americanos. Uma dieta rica em grãos e castanhas reflete-se em maior concentração desse mineral no organismo (MARTINS; LIMA, 2001; ASCHNER; ASCHNER, 2005). O manganês também pode ser liberado na cocção de alimentos em panelas de ferro fundido, inox e pedra-sabão (QUINTAES *et al.*, 2004). Sua concentração na água distribuída em Campo Grande/MS é de menos de 0,10 mg/L, inferior, portanto ao máximo permitido de 0,1 mg/L (ÁGUAS GUARIROBA, 2015; BRASIL, 2011b).

Com base na média de concentração de manganês do presente estudo, a recomendação deste micromineral para um prematuro com peso de 2000 g é de 0,0007-0,0075 mg/kg/d (conforme Consenso Grupo - tabela 1), com uma ingestão máxima de 160 kcal/d fornecido por um volume de 228,6 ml/d de leite humano, o que resulta em 0,009 mg/d de manganês, ou seja, acima do valor máximo recomendado. No caso do recém-nascido a termo, a recomendação de manganês é de 0,003 mg/d (DRI, 2001), baseado em um volume de ingesta de 800 ml/d de leite humano, o consumo em média seria de 0,032 mg/d, valor muito acima do recomendado.

## 6.9 Ferro

A concentração de ferro neste estudo foi de 2,70 mg/L, com variações surpreendentemente altas, de 0,81 a 4,26 mg/L, portanto duas a seis vezes maiores que as encontradas em outros países – Japão (1,19 mg/L), Guatemala (0,35 mg/L), Hungria (0,36 mg/L), Nigéria (0,52 mg/L), Filipinas (0,72 mg/L), Suécia (0,45 mg/L), Zaire (0,55 mg/L) (YAMAWAKI *et al.*, 2005; PARR *et al.*, 1991). O resultado foi semelhante ao estudo realizado em Taubaté/SP - Brasil, de 2,56 mg/L, com variação de 0,6 a 7,12 mg/L (IZÁRIO FILHO *et al.*, 2014) e Ribeirão Preto/SP - Brasil (2,70 mg/L) (ANDRADE *et al.*, 2014). No entanto, outros estudos brasileiros revelaram valores mais baixos: 0,54 mg/L na cidade do Rio de Janeiro e 0,35 mg/L em Marília/SP (GÓES *et al.*, 2002; MORGANO *et al.*, 2005), o que demonstra diferenças regionais e até mesmo locais desse mineral. Suas fontes importantes são alimentos

como carne e feijão, sempre presentes na mesa sul-mato-grossense. Panelas de ferro fundido e de inox são consideradas outras fontes desse nutriente, e a disponibilidade do mineral depende do tempo de cocção e do pH do alimento (QUINTAES *et al.*, 2004). O solo de cerrado tem como característica a alta concentração de óxidos de ferro, o que pode se refletir nas concentrações do elemento em verduras, tubérculos, legumes e frutas (FONTANA *et al.*, 2013).

Sabe-se que a concentração de ferro no leite humano independe de etnia, idade, números de filhos, dieta ou condição mineral da mãe, a não ser em casos de desnutrição materna grave. Em um estudo de caso-controle focalizando leite maduro de mães anêmicas, observou-se maior índice de capacidade de ligação do ferro e baixos índices de saturação de transferrina, sugerindo que os níveis de hemoglobina materna podem provocar não só alterações imunológicas, como também nutricionais, no leite em diferentes estágios da lactação (FRANÇA *et al.*, 2013). A literatura relata grande variabilidade nas concentrações de ferro. É possível que mecanismos reguladores da secreção láctea ainda não completamente elucidados possam explicar essas diferenças. Sabe-se que a concentração de ferro é mais alta em mulheres que fazem uso de contraceptivos orais, fato que pode influenciar a variabilidade das amostras (BORJA-MAGNO *et al.*, 2014). A água de abastecimento do município de Campo Grande/MS é adequada quanto à concentração desse elemento (< 0,008 mg/L, frente a um máximo permitido de 0,3 mg/L) (ÁGUAS GUARIROBA, 2015).

Com base na média de concentração de ferro do presente estudo, a recomendação deste micromineral para um prematuro com peso de 2000 g é de 2,0-4,0 mg/kg/d (conforme Consenso Grupo - tabela 1), com uma ingestão máxima de 160 kcal/d fornecido por um volume de 228,6 ml/d de leite humano, o que resulta em 0,61 mg/d de ferro, ou seja, muito abaixo do recomendado. No caso do recém-nascido a termo, a recomendação de ferro é de 0,27 mg/d (DRI, 2001), baseado em um volume de ingesta de 800 ml/d de leite humano, o consumo em média seria de 2,2 mg/d, valor muito acima do recomendado.

## 6.10 Cobalto

A concentração de cobalto no presente estudo foi de 0,21 mg/L, superior à média encontrada em outros países – Portugal (0,0007 mg/L), Áustria (0,0022 mg/L), Guatemala (0,0002 mg/L), Hungria (0,0001 mg/L), Nigéria (0,0006 mg/L), Filipinas (0,0014 mg/L), Suécia (0,0002), Zaire (0,0003 mg/L) (ALMEIDA *et al.*, 2008; KRACHLER; ROSSIPAL;

IRGOLIC, 1998; PARR *et al.*, 1991). Não foram encontrados estudos nacionais com dosagem desse mineral. Os solos próximos a aeroportos e rodovias ou expostos a poluição industrial podem conter altas concentrações de cobalto. Em instalações de arrefecimento nuclear, o elemento pode alcançar a água e se transferir ao ar, migrando para outros ambientes. Produtos industrializados tais como próteses artificiais, corantes, esmaltes, cerâmicas, plásticos e vidrarias também são fontes do mineral. Na natureza, a concentração de cobalto é mais alta sob condições ácidas, e o solo em Mato Grosso do Sul tem como característica a acidez. As plantas, grãos, frutas e sementes retêm pequenas concentrações de cobalto, sendo fontes desse mineral na dieta. No país, o elemento tem sido muito utilizado na agricultura, principalmente, de soja e feijão, para melhoria da produção e qualidade das sementes (DIESEL *et al.*, 2010; ATSDR, 2004a; FAGÉRIA, 2001, 2004). Em um estudo em que se investigou alguns metais com potencial tóxico nos alimentos mais frequentemente consumidos no estado de São Paulo/Brasil, Guerra *et al.*, (2012), identificaram que o arroz e a mandioca, foram os alimentos que apresentaram maior concentração de cobalto, 0,013 mg/d e 0,0018 mg/d, contribuindo com 33,98% e 4,54% da ingesta diária, respectivamente. Vale ressaltar que as amostras vegetais para o estudo realizado por Guerra *et al.*, (2012), são provenientes da Companhia de Entrepósitos e Armazéns de São Paulo (CEAGESP) responsável pelo fornecimento da maioria dos vegetais consumidos no país, bem como, em outros países. Panelas de material inox também são possíveis fontes desse mineral. Em Campo Grande/MS não se procede à dosagem de cobalto na água.

### 6.11 Níquel

A concentração de níquel no presente estudo foi de 0,55 mg/L, valor superior aos relatados na literatura. As fontes desse elemento são a dieta e a exposição ambiental, principalmente a decorrente de atividades industriais. Casey e Neville (1987) detectaram concentrações de níquel de cerca de 0,008 mg/L em leite um mês após o parto. Já outros estudos realizados na Guatemala, Hungria, Nigéria, Filipinas e Zaire mostraram concentrações de 0,0049 a 0,0161 mg/L (PARR *et al.*, 1991). Não foram encontrados estudos no Brasil sobre a concentração de níquel em leite humano. Um estudo realizado em Campo Grande/MS, no entanto, constatou que alimentos como mandioca e batata-doce são mais ricos nesse elemento que outros tubérculos (CÔNSOLO, 2014). Em um estudo em que se investigou alguns metais

com potencial tóxico nos alimentos mais frequentemente consumidos no estado de São Paulo, Guerra *et al.*, (2012), identificaram que o arroz e o feijão foram os alimentos que maior contribuíram para a ingestão de níquel, 0,015 mg/d e 0,0036 mg/d, respectivamente; representando 40,7% da ingesta diária total. Vale ressaltar que as amostras vegetais para o estudo realizado por Guerra *et al.*, (2012), são provenientes da Companhia de Entrepósitos e Armazéns de São Paulo (CEAGESP) responsável pelo fornecimento da maioria dos vegetais consumidos no país, bem como, em outros países. Painelas de material inox também são possíveis fontes desse mineral. Além disso, esses alimentos são frequentes na dieta sul-mato-grossense. A concentração máxima de níquel permitida na água de consumo é de 0,07 mg/L. No sistema de abastecimento de Campo Grande/MS, esse valor é de apenas 0,005 mg/L (ÁGUAS GUARIROBA, 2015). Os estudos sobre a presença de níquel no leite humano são limitados, relatando níveis na faixa de 0,00079 a 0,05 mg/L (CASEY, 1977; FEELEY *et al.*, 1983; RICA; KIRKBRIGHT, 1982). No presente estudo, as razões prováveis para a alta concentração desse elemento são o contato direto com o mineral (em produtos como bijuterias, utensílios domésticos e moedas) e a dieta (principalmente com alimentos que representam maior fonte de exposição, tais como frutas e legumes) (GÜRBAY *et al.*, 2012). Na pesquisa de Roese (2008), no município de Campo Grande/MS, em pontos amostrados nas bacias dos córregos Bandeira e Segredo as concentrações de cádmio, cobre e ferro foram elevadas, assim como as de níquel e cobre no solo de cultivo de hortaliças. O município não é, porém, área de atividade industrial, a qual poderia representar grande fonte de contaminação por esse metal. Outros estudos são necessários para esclarecer as causas da alta concentração de níquel observada em leite humano na presente pesquisa.

## 6.12 Cobre

A concentração de cobre no presente estudo (0,18 mg/L) foi similar à de pesquisas internacionais –Áustria (0,19 mg/L), Hungria (0,20 mg/L), Suécia (0,186 mg/L) e Zaire (0,20 mg/L). Por outro lado, em outros países as concentrações foram maiores na Nigéria (0,27 mg/L), Filipinas (0,31 mg/L), Portugal (0,49 mg/L), Japão (0,35 mg/L) e Guatemala (0,26 mg/L) (ALMEIDA *et al.*, 2008; KRACHLER *et al.*, 1998; PARR *et al.*, 1991; BJÖRKLUND *et al.*, 2012; YAMAWAKI *et al.*, 2004). Em estudos no Rio de Janeiro/Brasil, a média foi de 0,48 mg/L, semelhante a de estudos internacionais. No entanto, em Taubaté/SP, Brasil,

constatou-se uma concentração muito elevada desse mineral em leite humano maduro, de 1,98 mg/L (IZÁRIO FILHO *et al.*, 2014). Estudos realizados em Campo Grande/MS com colostro colhido por ordenha manual no segundo dia pós-parto, Melnikov *et al.* (2007) verificaram uma concentração de cobre de 1,8 mg/L. Essas variações podem ser atribuídas a influências geográficas e nutricionais. Além disso, um mercado em expansão é o dos utensílios inox que têm cobre em sua composição, elemento este que pode se transferir aos alimentos durante a cocção (KULINGOWSKI; HALPERIN, 1992; FLINT; PACKIRISAMY, 1997). Outro fator que pode influenciar a concentração desse elemento no organismo são as altas concentrações de níquel, pois ambos competem no organismo: o nível de cobre tende a ser baixo quando o de níquel está elevado (QUINTAES, 2000). O uso de contraceptivos orais ou dispositivos intrauterinos de cobre faz aumentar as concentrações desse mineral no organismo. As fases proliferativas e luteinizantes também afetam suas concentrações (SING *et al.*, 1978; KING, 1986; KAMP *et al.*, 2011; BORJA-MAGNO *et al.* 2014). Alguns produtos de consumo típico no Brasil, como a cachaça, possuem alto teor de cobre, proveniente do material empregado na fabricação de alambiques. Estudos realizados por vários autores em diferentes estados brasileiros e com diferentes marcas de cachaça identificaram valores de cobre acima dos padrões legais de 5 mg/L (BRASIL, 2005; LIMA; CARDOSO; KÜCHLER; NASCIMENTO *et al.*, 1998; AZEVEDO *et al.*, 2003; MIRANDA *et al.*, 2007; SOUZA *et al.*, 2009). Sampaio *et al.* (2009) observaram que alfaves cultivadas em diferentes tipos de solo e adubadas com compostos provenientes de lixo apresentam maior concentração de cobre nos tecidos foliares, os quais são fontes desse mineral na dieta humana. A concentração de cobre na água de Campo Grande/MS é de 0,10 mg/L, inferior ao máximo permitido de 2,0 mg/L (ÁGUAS GUARIROBA, 2015; BRASIL, 2011b).

Com base na média de concentração de cobre do presente estudo, a recomendação deste micromineral para um prematuro com peso de 2000 g é de 0,12-0,15 mg/kg/d (Consenso Grupo - tabela 1), com uma ingestão máxima de 160 kcal/d fornecido por um volume de 228,6 ml/d de leite humano, o que resulta em 0,041 mg/d de cobre, ou seja, muito abaixo do recomendado. No caso do recém-nascido a termo, a recomendação de cobre é de 0,20 mg/d (DRI, 2001), baseado em um volume de ingesta de 800 ml/d de leite humano, o consumo em média seria de 0,16 mg/d, valor abaixo do recomendado.

### 6.13 Zinco

A concentração de zinco no presente estudo (1,42 mg/L) foi semelhante as de pesquisas conduzidas na Áustria (1,01 mg/L), Japão (1,45 mg/L), Hungria (1,2 mg/L), Nigéria (1,68 mg/L), Filipinas (1,98 mg/L) e Zaire (1,92 mg/L) (KRACHLER *et al.*, 1998; YAMAWAKI *et al.*, 2005; PARR *et al.*, 1991). No entanto, esse teor varia amplamente, de 0,7 mg/L (BJÖRKLUND *et al.*, 2012; PARR *et al.*, 1991) a 6,6 mg/L (KIM *et al.*, 2012). Teores mais altos foram identificados em Portugal (2,78 mg/L) (ALMEIDA *et al.* 2008) e na Guatemala (2,61 mg/L) (PARR *et al.* 1991). No Brasil, as concentrações variaram de 0,38 a 7,8 mg/L no estado de São Paulo (MORGANO, 2005; IZÁRIO FILHO *et al.*, 2014; ANDRADE *et al.*, 2014) e de 1,75 a 8,08 mg/L no Paraná (BORTOLOZO; TIBONI; CÂNDIDO, 2004), enquanto no Rio de Janeiro as variações foram pequenas, de 1,00 a 1,65 mg/L. Em Campo Grande/MS, Melnikov *et al.* (2007) verificaram uma concentração de zinco de 12,7 mg/L em colostro colhido por ordenha manual no segundo dia pós-parto. As maiores fontes de zinco são os alimentos, o que pode justificar sua alta variabilidade das dosagens. A concentração de zinco em mulheres que fazem uso de contraceptivos orais é baixa, fato observado desde 1968. Os níveis também oscilam durante as fases proliferativas e luteinizantes (SING *et al.*, 1978; KING, 1986; KAMP *et al.*, 2011; BORJA-MAGNO *et al.*, 2014). A concentração de zinco na água do município é menor que 0,005 mg/L, inferior, portanto ao máximo permitido de 5,0 mg/L.

Com base na média de concentração de zinco do presente estudo, a recomendação deste micromineral para um prematuro com peso de 2000 g é de 1,0-2,0 mg/kg/d (Consenso Grupo - tabela 1), com uma ingestão máxima de 160 kcal/d fornecido por um volume de 228,6 ml/d de leite humano, o que resulta em 0,32 mg/d de zinco, ou seja, muito abaixo do recomendado. No caso do recém-nascido a termo, a recomendação de zinco é de 2,0 mg/d (DRI, 2001), baseado em um volume de ingestão de 800 ml/d de leite humano, o consumo em média seria de 1,14 mg/d, valor muito abaixo do recomendado.

### 6.14 Molibdênio

A concentração de molibdênio no presente estudo foi de 0,145 mg/L, ou seja, em torno de quatro vezes mais em relação as concentrações constatadas na Áustria (0,0015 mg/L), Guatemala (0,002 mg/L), Hungria (< 0,0003 mg/L), Nigéria (0,002 mg/L), Filipinas (0,016

mg/L), Suécia (0,004 mg/L) e Zaire (0,0013 mg/L). Essas diferenças estão relacionadas a variações geográficas e alimentares. Segundo Casey e Neville (1987), os níveis de molibdênio em fluidos corporais, incluindo leite materno, refletem os níveis ambientais desse mineral. O molibdênio tem sido utilizado isoladamente ou associado ao cobalto em lavouras de soja, feijão, milho, como constituinte de adubos (POSSENTI; VILLELA, 2010; SFREDO; OLIVEIRA, 2010). O molibdênio não é dosado na água de Campo Grande/MS.

Com base na média de concentração de molibdênio do presente estudo, a recomendação deste micromineral para um prematuro com peso de 2000 g é de 0,0003 mg/kg/d (Consenso Grupo - tabela 1), com uma ingestão máxima de 160 kcal/d fornecido por um volume de 228,6 ml/d de leite humano, o que resulta em 0,033 mg/d de molibdênio, ou seja, muito acima do recomendado. No caso do recém-nascido a termo, a recomendação de molibdênio é de 0,002 mg/d (DRI, 2001), baseado em um volume de ingestão de 800 ml/d de leite humano, o consumo em média seria de 0,12 mg/d, valor muito acima do recomendado.

### 6.15 Cádmi

A concentração de cádmio no presente estudo foi de 0,06 mg/L, teor cerca de 10 vezes maior que os obtidos em estudos internacionais – Turquia (0,004 mg/L), Áustria (0,0003 mg/L), Guatemala (< 0,0001 mg/L), Hungria (< 0,0001 mg/L), Nigéria (0,0036 mg/L), Filipinas (0,0026 mg/L), Suécia (< 0,0001 mg/L), Zaire (0,0001 mg/L). No estado de São Paulo, Brasil, a média foi de 0,01 mg/L (IZÁRIO FILHO *et al.*, 2014). Tal como o alumínio, o cádmio está presente em altas concentrações em tubérculos (como o taro) consumidos em Campo Grande/MS (CÔNSOLO, 2014). Altas concentrações de cádmio estão presentes em alimentos de consumo da maioria dos brasileiros, como o arroz, a batata, o trigo e outros cereais (EFSA, 2009). A ingestão destes alimentos pode se refletir na concentração final desse micromineral no organismo. O cádmio também é emitido no meio ambiente através da incineração de plástico e materiais como pigmentos de tintas (IARC, 1993). Maiores concentrações de cádmio foram encontradas em lactantes tabagistas, duas vezes mais que os níveis observados em não fumantes (IZÁRIO *et al.*, 2014; NRDC, 2005). Outra fonte possível é a água, embora o valor dosado na que abastece Campo Grande/MS seja adequado, de 0,001 mg/L, inferior, portanto ao máximo permitido pela legislação, de 0,005 mg/L (ÁGUAS GUARIROBA, 2015; BRASIL, 2011b). O regulamento Técnico Mercosul sobre limites máximos de contaminantes inorgânicos em

alimentos foi estabelecido com o propósito de manter o conteúdo de contaminantes toxicológicos em níveis aceitáveis nos alimentos. Os limites máximos de cádmio são de 0,30 mg/kg para cereais (incluindo arroz) e seus derivados, mel, hortaliças e frutas, de 0,40 mg/kg para chocolates e derivados de cacau, e de 0,80 mg/kg para castanhas (BRASIL, 2013). Além disso, vale ressaltar que os vegetais podem contribuir com 70% da ingestão de cádmio no organismo, variando de acordo com o consumo (WAGNER, 1993). Em um estudo em que se investigou alguns metais com potencial tóxico nos alimentos mais frequentemente consumidos no estado de São Paulo, Guerra *et al.*, (2012), identificaram que a batata “monalisa”, a banana prata, a laranja pera e a cenoura foram os alimentos que maior contribuíram para a ingestão de cádmio, 0,00049 mg/d, 0,00046 mg/d, 0,00041 mg/d e 0,00032 mg/d, respectivamente. Vale a ressaltar que as amostras vegetais para o estudo realizado por Guerra *et al.*, (2012), são provenientes da Companhia de Entrepósitos e Armazéns de São Paulo (CEAGESP) responsável pelo fornecimento da maioria dos vegetais consumidos no país, bem como, em outros países. Panelas de material inox também são possíveis fontes desse mineral.

A concentração alta de cádmio no presente estudo causa preocupação, pois as crianças são mais sensíveis aos efeitos tóxicos deste mineral, em consequência do seu crescimento e desenvolvimento constantes. Alerta-se, para o potencial tóxico deste mineral para o cérebro e, além disso, os níveis de cádmio são mais elevados no sangue, possivelmente a concentração de cádmio no organismo das mães do presente estudo são mais elevados. Em um estudo em que foi dosado os níveis de cádmio no sangue e leite maduro de mães fumante e não fumantes, Radisch; Luck e Nau (1987), evidenciaram aumento na concentração de cádmio no sangue e leite maduro de mães tabagistas, a concentração de cádmio no sangue e leite humano de mães não tabagistas foram de 0,54 e 0,07 µg/L, respectivamente e; 1,54 no sangue e 0,16 µg/L no leite de mães fumantes (mais de 20 cigarros ao dia). Os níveis de cádmio no leite humano corresponderam de 5 a 10% do nível sanguíneo.

### **6.16 Diferenças entre amostras individuais e *pools***

Na presente pesquisa constataram-se variações nos teores de alguns elementos ao se compararem os *pools* de leite maduro. Apenas no caso do cálcio e do ferro, pode-se considerar que os *pools* tenham apresentado efeito positivo, pois as concentrações destes elementos

aumentaram, tenuemente (3% e 20%, respectivamente). Já para o cádmio, foi observada redução de 30%, o que é bastante desejável.

Entretanto, no caso do sódio, o aumento observado no *pool*, ainda que limitado a 1%, não é irrelevante, uma vez que a sua concentração média nas amostras individuais já é elevada.

Para o alumínio, o aumento da concentração nos *pools* foi de 90%, o que é muito desfavorável. Outro elemento nutricionalmente importante que apresentou redução nos *pools* foi o zinco (10%). Os demais elementos mensurados não apresentam variações importantes ao se compararem amostras individuais e *pools*.

Dessa forma, podemos afirmar que, do ponto de vista nutricional, a oferta de leite humano de banco de leite proveniente de amostras individuais é altamente recomendável.

Os casos particulares do alumínio e do zinco em *pools* de leite humano de banco de leite sugerem maiores estudos.

### **6.17 Considerações gerais**

A análise do conjunto de resultados nos leva a considerar que os fatores geográficos são os principais responsáveis pelas amplas variações observadas na composição das amostras. Diversos outros fatores também estão envolvidos, não podendo deixar de ser considerados, incluindo os demográficos, obstétricos, de composição corporal, de período de lactação e ambientais.

Considerando-se a inquestionável importância do aleitamento materno, a monitoração da composição do leite humano deveria ser normatizada por políticas públicas e programas governamentais, como já ocorre em outros países.

Assim, é recomendável o controle da exposição de crianças recém-nascidas e lactentes a uma variedade de elementos químicos através do leite materno, de modo a evitar impactos, tanto imediatos como futuros, em sua saúde.

O presente estudo aponta a necessidade de controles locais periódicos das concentrações de microminerais no leite humano, tanto visando revelar elementos cujos teores sejam potencialmente tóxicos à criança, como na perspectiva de identificar as causas desses teores.

## 7 CONCLUSÕES

Este estudo permitiu identificar as concentrações dos macrominerais sódio, magnésio, potássio e cálcio em leite humano maduro de banco de leite. Também permitiu a identificação das concentrações dos microminerais alumínio, silício, cromo, manganês, ferro, cobalto, níquel, cobre, zinco, molibdênio e cádmio.

Constatou-se que o leite humano de nutrizes residentes em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, apresenta altas concentrações de sódio, alumínio, silício, cromo, manganês, ferro, cobalto, níquel, molibdênio e cádmio, e baixas concentrações de magnésio e zinco. Constatou-se que as concentrações de cálcio, potássio e cobre obtidas nesta pesquisa não diferiram substancialmente de valores publicados na literatura nacional e internacional.

Em comparação com as amostras individuais, os *pools* de leite apresentaram concentrações elevadas de elementos como sódio e alumínio. Não representando benefício do ponto de vista nutricional, com ressalva para alguns minerais.

No entanto, tais resultados mostram que os intervalos das variações conhecidos na literatura são muito amplos, indicando uma possível associação com particularidades geoquímicas.

## REFERÊNCIAS

- Abunrad NN, Scheneider AJ, Stell D, Rogers LS. Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reserved by molybdate therapy. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(11):2551-2559.
- Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *The New England Journal of Medicine.* 2000a;342(21):1581-1589.
- Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *The New England Journal of Medicine.* 2000b;342(20):1493-1499.
- Agertt F, Crippa ACS, Lorenzoni PJ, Scola RH, Bruck I, Paola LD, *et al.* Menkes' disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65(1):157-60.
- Agostini C, Buonocore G, Carnielli VP, Curtis M De, Darmaun D, Decsi T, Domellöf M, Embleton ND, Fusch C, Genzel-Boroviczeny O, Goulet O, Kalhan SC, Kolacek S, Lapillonne A, Mihatsch W, Moreno L, Neu J, Poidexter B, Puntis J, Putet G, Rigo J, Riskin A, Salle B, Sauer P, Shamir R, Szajewska H, Thureen P, Turck D, Goudoever JB van, Ziegler EE. Enteral Nutrient Supply for preterm infants: Commentary from the european Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):1-9.
- Águas Guariroba. Controle semestral: sistema de abastecimento de água (SAA). Campo Grande Mato Grosso do Sul, 15 de junho de 2015. Carta AG n. 756/2015. Protocolo n. 1485/2015.
- Aikoh H, Nishio MR. Aluminium content of various canned and bottled beverages. *Bull Environ Contam and Toxicol.* 1996;56:1-7.
- Akré J. Alimentação infantil: bases fisiológicas. IBFAN/Instituto de Saúde de São Paulo, 1994. (Trad. Anna Volochko).
- Al-Awadi FM, Srikumar TS. Trace-element status in milk and plasma of Kuwaiti and non-Kuwaiti lactating mothers. *Nutrit.* 2000; 16(11-12):1069-73.
- Almeida JAG. Amamentação: um híbrido natureza-cultura. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1999.
- Almeida JAG, Novak FR. O papel dos bancos de leite humano no incentivo ao aleitamento materno. In: Rego JD. Aleitamento materno. São Paulo: Atheneu; 2001.
- Almeida AM. Determinação voltamétrica de molibdênio (VI) utilizando um sistema ternário homogêneo de solventes [Tese]. Campinas, Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas; 2003.
- Almeida JAG, Novak FR. O papel dos bancos de leite humano no incentivo ao aleitamento materno. In: Rego JD. Aleitamento materno. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 321-32.

Almeida AA, Lopes CMPV, Silva AMS, Barrado E. Trace elements in human milk: Correlation with blood levels, inter-element correlations and changes in concentration during the first month of lactation. *J Trace Elements Med Biol.* 2008; 22:196-205.

Amancio, OMS. Funções plenamente conhecidas de nutrientes: cobre. São Paulo: ILSI Brasil; 2011. (Série de publicações ILSI Brasil: funções plenamente reconhecidas de nutrientes, 19.)

American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012; 129:e827-41.

Anderson RA. Stress effects on chromium nutrition of humans and farm animals. In: *Biotechnology in the feed Industry. Proceedings of Alltech's Tenth Symposium.* Univ Press, Nottingham, England: 1994;pp. 267-274.

Anderson RA. Chromium as an essential for humans. *Regul Toxicol and Pharmacol.* 1997;26: S35-S41.

Andrade MTS, Del Ciampo LA, Del Ciampo IRL, Ferraz IS, Barbosa Jr F. Breast milk in lactating mothers from Ribeirão Preto (SP), Brazil. *Food and Nutrition Sciences.* 2014; 5:1196-201.

Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999; 341(26):1986-95.

Apitz C, Wirbelauer J. [Circulatory failure due to severe cardiac arrhythmia as a result of hyperkalemia in a very low birth weight infant]. *Klin Padiatr.* 2006;218(1):16-19.

Arya m, Koletzko B, UAUY R. Copper deficiency and excess in infancy: developing a research agenda. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(4):422-429.

Aschner J, Aschner M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Mol Aspects Med.* 2005; 26(4-5):353-62.

ATSDR. Toxicological profile for asbestos. U.S. Department of Health and Human Services: Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Sept. 2001 [acesso em 26 jul 2015]. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp61.pdf>

ATSDR. Toxicological profile for cobalt. U.S. Department of Health and Human Services: Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Apr. 2004a [acesso em 26 jul 2015]. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp33.pdf>

ATSDR. Toxicological profile for copper. U.S. Department of Health and Human Services: Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Sept. 2004b [acesso em 26 jul 2015]. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp132.pdf>

ATSDR. Toxicological profile for nickel. U.S. Department of Health and Human Services: Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Aug. 2005 [acesso em 26 jul 2015]. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf>

ATSDR. Interaction profile for: persistent chemicals found in breast milk (chlorinated dibenzo-p-dioxins, hexachlorobenzene, p,p'-DDE, methylmercury, and polychlorinated biphenyls. U.S. Department of Health and Human Services: Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. may. 2004c [acesso em 24 set 2015]. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/IP-breastmilk/ip03.pdf>

ATSDR. Toxicological profile for chromium. U.S. Department of Health and Human Services: Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Sept. 2012 [acesso em 24 sept. 2015]. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp7.pdf>

ATSDR. Toxicological profile for cadmium. U.S. Department of Health and Human Services: Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Aug. 2012 [acesso em 26 jul 2015]. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>

ATSDR. Toxicological profile for manganese. U.S. Department of Health and Human Services: Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Sept. 2012 [acesso em 24 sept. 2015]. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151.pdf>

Azevedo SM, Cardoso, MG, Pereira NE, Ribeiro CFS, Silva VF, Aguiar FC. Levantamento da contaminação por cobre nas aguardentes de cana-de-açúcar produzidas em Minas Gerais. *Ciênc Agotec*. 2003; 27(3):618-24.

Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics of North America*. 2013; 60(1):49-74.

Bates CJ, Prentice A. Breast milk as a source of vitamins, essential minerals and trace elements. *Pharmacology & Therapeutics*. 1994; 62(1-2):193-220.

Bauchspiess NGA, Nunes EB, Maia CS, Paz CRP, Santana HT, Santi LQ. Higiene, conduta, segurança e saúde do trabalhador. In: Banco de Leite humano: funcionamento, prevenção e controle de riscos. Brasília: Anvisa; 2008.

Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterms. *Clinical Nutrition*. 2011; 30(2):215-20.

Beatty R. Copper. New York: Benchmark Books/Marshall Cavendish; 2001.

Beard JL. Iron Biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr*. 2001;131:568S-580S.

Bermejo-Barrera P, Barciela-Alonso MC, Dominguez-González R, Bermejo-Barrera A, Cocho JJA, Fraga-Bermúdez JMF. Silicon determination in milk by electrothermal atomic absorption spectrometry using palladium as chemical modifier. *Anal Bioanal Chem*. 2002; 374:1290-3.

Berthon G. Aluminium speciation in relation to aluminium bioavailability metabolism and toxicity. *Coord Chem Rev*. 2002; 228:319-410.

Bianchi MLP, Ruz M, Francescato HDC, Tirapegui J. Minerais. In: Tirapegui J. Nutrição: fundamentos e aspectos atuais. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 77-88.

Bissé E, Epting T, Beil A, Lindinger G, Lang H, Wieland H. Reference values for serum silicon in adults. *Analytical Biochemistry*. 2005; 337(1):130-5.

Björklund KL, Vahter M, Palm B, Grandér M, Lignell S, Berglund M. Metals and trace element concentrations in breast milk of first time healthy mothers: a biological monitoring study. *Envir health*. 2012; 11(92):1-8.

Bordurant S, Ernster VL, Herdman R. Safety of silicone breast implants. 4 ed. Institute of Medicine (U.S.). Committee on the Safety of Silicone Breast Implants; 2000.

Borja-Magno A, Mujica-Coopman MF, Pizarro FA. Estado nutricional de hierro, cobre y zinc en relación con el uso de método anticonceptivo hormonal. *Rev Chil Nutr [online]*. 2014; 41(3) [acesso em 26 ago 2015]. Disponível em: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182014000300011&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182014000300011&script=sci_arttext)

Bortolozo EAFQ, Tiboni EB, Cândido LMB. Leite humano processado em bancos de leite para o recém-nascido de baixo peso: análise nutricional e proposta de um novo complemento. *Rev Pan de Salud Public*. 2004; 16 (3):199-205.

Bosco SMD. *Terapia Nutricional em Pediatria*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2010.

Bowen HJM, Peggs A. Determination of the silicon content in food. *J of the Science of Food and Agriculture*. 1984;35(11):1225-1229.

Braga LPM, Palhares DB. Evaporação e pasteurização na composição do leite humano. *J Ped*. 2007; 83(1):59-63.

Bragança, VLC, Melnikov P, Zanoni LZ. Trace elements in different brands of yerba mate tea. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 144(1-3):1197-204.

Bragança, VLC, Melnikov P, Zanoni LZ. Trace elements in fruit juices. *Biol Trace Elem Res*. 2012; 146:256-61.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.

Brasil. Portaria 126, de 24 de junho de 2005. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior/Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial.

Brasil. Ministério da Saúde. RDC/Anvisa 171, de 2006. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento de bancos de leite humano. 2006a.

Brasil. Ministério de Minas e Energia. Departamento Nacional de Produção Mineral. Anuário mineral brasileiro 2006. Brasília: MME; 2006b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso: método canguru. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011a.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 2914 de 12/12/2011 (Federal). Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para o consumo humano e seu padrão de potabilidade. 12 dez 2011b [acesso em 14 ago 2015]. Disponível em: [http://www.comitepcj.sp.gov.br/download/portaria\\_ms\\_2914-11.pdf](http://www.comitepcj.sp.gov.br/download/portaria_ms_2914-11.pdf)

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de ações programáticas e estratégicas. Atenção a saúde do recém-nascido de baixo peso: guia para os profissionais de saúde. 4v.: iL - (série A. Normas e manuais técnicos). Brasília: Ministério da Saúde; 2011c.

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada RDC 42, de 29 de agosto de 2013. Dispõe sobre o Regulamento Técnico Mercosul sobre limites máximo de contaminantes inorgânicos em alimentos. ANVISA, 2013.

Breibart S, Lee JS, McCoord A, Forbes G. Relation of age to radiomagnesium in bone. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1960; 105:361-363.

Britto MGM, Barbosa LL, Merchán-Hamann E. Avaliação sanitária dos bancos de leite humano na rede hospitalar do Distrito Federal, 1999-2000. *Rev Saúde Dist Fed*. 2002; 13(3/4):17-28.

Bronner F. Recent developments in intestinal calcium absorption. *Nutri Rev*. 2009; 67(2):109-13.

Bruyn GW, Klawans HL. Wilson's disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*. v. 49. Amsterdam: Elsevier; 1987.

Bunker VW, Lawson MS, Delves HT, Clayton BE. The uptake and excretion of chromium by the elderly. *Am J Clin Nutr*. 1984; 39(5):797-802.

Burton RD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *The Amer J of Med*. 1985; 81(6):1033-44.

Caires EF, Kusman MT, Barth G, Garbuio FJ, Padilha JM. Alterações químicas do solo e resposta do milho à calagem e apicação de gesso. *Rev Bras Ci Solo*. 2004;28:125-136.

Calil VMLT, Falcão MC. Composição do leite humano: o alimento ideal. *Rev Med (São Paulo)*. 2003; 82(1-4):1-10.

Camelo Júnior JS, Martinez FE. Lactoengenharia do leite humano. In: Pereira GR, Alves Filho N, Leone CR, Trindade Filho O. *Nutrição do recém-nascido pré-termo*. São Paulo: Medbook; 2008. p. 11-29.

Canada. Ministry of Health. Health Canada. Consumer factsheet. 2008 [acesso em 25 jul. 2015]. Disponível em: [www.hcsc.gc.ca](http://www.hcsc.gc.ca).

Canonne-Hergaux F, Zhang A, Ponka P, Gros P. Characterization of the iron transporter DMT1 (NRAMP2/DCT1) in red blood cells of normal and anemic mk/mk mice. *Blood Journal*. 2001; 98(13):3823-30.

Cardoso LMN, Chasin AAM. Ecotoxicologia do cádmio e seus compostos. Série Cadernos de Referência Ambiental. v. 6. Salvador: CRA; 2001.

Carlisle EM. Silicon. In: O'Dell BL, Sunde RA. Handbook of nutritionally essential mineral elements. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 603-18.

Casey CE. The content of some trace elements in infant milk foods and supplements available in New Zealand. The New Zealand Medical Journal. 1977; 85(585):275-8.

Casey CE, Neville MC. Studies in human lactation 3: molybdenum and nickel in human milk during the first month of lactation. Am J Clin Nutr. 1987; 45:921-6.

Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. Br J Nutr. 2002; 87(Suppl 2):S169-77.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Cobalt. 15 Aug 2013 [acesso em 25 jul 2015]. Disponível em: [www.cdc.gov/niosh/topics/cobalt/](http://www.cdc.gov/niosh/topics/cobalt/).

Chaney RL, Reeves PG, Ryan JA, Simmons RW, Welch RM, Angle JS. An improved understanding of soil Cd risk to humans and low cost methods to phytoextract Cd from contaminated soils to prevent soil Cd risks. BioMetals. 2004; 17:549-53.

Chen DC, Nommsen-Rivers L, Dewey KG, Lönnerdal B, Stress during labor and delivery and early lactation performance. Am J Clin Nutr. 1998; 68:335-344.

Chowdhury S, Pandit K, Roychowdury P, Bhattacharya B. Role of Chromium in human metabolism, with special reference to type 2 diabetes. J Assoc Physicians India. 2003;51:701-705.

Clarckson PM. Effects of exercise on chromium levels. Is supplementation required? Sports Med. 1997;23(96):341-349.

Collins BJ, Stout MD, Levine KE, Kissling GE, Melnick RL, Fennel TR, Walden R, Abdo K, Pritchard JB, Fernando RA, Burka LT, Hooth MJ. Exposure to hexavalent chromium resulted in significantly higher tissue chromium burden compared with trivalent chromium following similar oral doses to male F344/N Rats and female B6C3F1 Mice. Toxicol Sci. 2010;118(2):368-379.

Cônsolo LZZ. Alterações plasmáticas do cobre e do zinco em crianças submetidas à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea [Tese]. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2008.

Cônsolo FZ. Avaliação das concentrações de magnésio, zinco, cobre, ferro, manganês, alumínio, cromo, cádmio, níquel, cobalto e molibdênio nas hortaliças tuberosas comercializadas e consumidas em Mato Grosso do Sul [Tese]. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2014.

Cortecci G. Geologia e saúde. São Paulo. (Trad. Wilson Scarpelli), 2002.

- Coudray C, Demigne C, Rayssiguier Y. Effects of dietary fibers on magnesium absorption in animals and humans. *J Nutr.* 2003; 133:1-4.
- Coutinho SB, Figueiredo CSM. Aleitamento materno em situações especiais. In: Rego JD. Aleitamento materno. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 205-16.
- Cozzolino SMF, Cominetti C. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. Barueri: Manole; 2013, p. 219-20.
- Crichton RR. Biological inorganic chemistry. Part 3. Oxford: Elsevier; 2008.
- De Flora S. Threshold mechanisms and site specificity in chromium (VI) carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2000;21(4):533-541.
- Defronzo MJ, Bia MJ. Extrarenal potassium homeostasis. *Amer Journal of Physiol – Renal Physiol Pub.* 1981; 240(4):F257-68.
- Diesel P, Silva CAT, Silva TRB, Nolla A. Molibdênio e cobalto no desenvolvimento da cultura de soja. *Rev Agrarian.* 2010; 3(8):169-74.
- Dietary Guidelines for Americans. 7 ed. U.S Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Washington: U.S. Government Printing Office; 2010.
- Domingo JL, Llobet JM, Bernat R. A study of the effects of cobalt administered orally to rats. *Archivos de Farmacologia y Toxicologia.* 1984; 10(1):13-20.
- Dorea, JG. Iron and copper in human milk. *Nutrition.* 2000; 16(3):209-20.
- DRI – Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride and sulfate. 2005 [acesso em 14 ago 2015. Disponível em: <http://www.nap.edu/read/10925/chapter/1#ii>
- DRI – Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. 2001 [acesso em 14 ago 2015. Disponível em: <http://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dri-reports/vitamin-k-arsenic-born-chromium-copper-iodin-iron-manganese>
- Duarte RPS, Pasqual A. Avaliação do cádmio (Cd), chumbo (Pb), níquel (Ni) e zinco (Zn) em solos, plantas e cabelos humanos. *Energia na Agricultura.* 2000; 15(1):43-51.
- Dyck KV, Robberecht H, Cauwenbergh RV, Vlaslaer VV, Deelstra H. Serum concentrations in belgian children and adults, including pregnant women. *Biol trace Elem res.* 2000;7791):25-32.
- EFSA - European Food Safety Authority, Opinion of the scientific panle on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the Comission related toth tolerable upper intake level of silicon. *The EFSA J.* 2004;60:1-11.

EFSA – European Food Safety Authority. Scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain on a request from the European Commission on cadmium in food. *The EFSA J.* 2009;980:1-139.

Ellertson C. History and efficacy of emergency contraception: beyond coca-cola. *Family Planning Perspectives.* 1996; 28(2):44-8.

Erikson K, Topson K, Aschner J, Aschner M. Manganese neurotoxicity: a focus on the neonate. *Pharmac & Tec.* 2007; 113:369-77.

Evans GW. Copper homeostasis in the mammalian system. *Physiological reviews.* 1973;53(3):535-569.

Exley C, Charles LM, Barr L, Martin C, Polwart A, Darbre PD. Aluminium in human breast tissue. *J of Inorganic Biochemistry.* 2007;101:1344-1346.

Fagéria NK. Efeito da calagem na produção de arroz, feijão, milho e soja em solo de cerrado. *Pesq Agropec Bras.* 2001; 36(11):1419-24.

Fagéria NK. Produção de sementes sadias de feijão comum em várzeas tropicais. *Embrapa Arroz e Feijão Sistemas de Produção (versão eletrônica).* 2004; (3) [acesso em 4 ago 2015]. Disponível em: <http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Feijao/FeijaoVarzeaTropical/solo.htm>.

Fairweather-Tait S, Hurrell RF. Bioavailability of minerals and trace elements. *Nutrition Research Reviews.* 1996;9:295-324.

Falcão MC. Suporte nutricional do recém-nascido doente ou prematuro. *Rev de Medic.* 2003; 82(1-4):11-21.

Fanetti S, Lapini A, Pagliai MP, Citroni M, Di Donato M, Scandolo S, Righini R, Bini R. Structure and dynamics of low-density and high-density liquid water at high pressure. *J Phys Chem Lett.* 2014;5:235-240.

FAO/WHO – Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization. Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand. Food and Nutrition Division FAO Rome, 2001.

Feeley RM, Eitenmiller RR, Jones Jr JB, Barnhari. Copper, iron, and zinc contents of human milk at early stages of lactation. *Am J Clin Nutr.* 1983; 37(3):443-8.

Ferberbaum R, Quintal VS, Araujo MC. Nutrição enteral do recém-nascido de baixo peso. In: Ferberbaum R, Falcão MC, editores. *Nutrição do recém-nascido.* São Paulo: Atheneu; 2005. p. 315-28.

Festa MD, Anderson HL, Dowdy RP, Ellersieck MR. Effect of zinc intake on copper excretion and retention in men. *Am J Clin Nutr.* 1985; 41:285-92.

Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med*. 1982; 306(25):1520-8.

Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz. Como o Brasil chegou a ter a maior rede de banco de leite do mundo. 2015 [acesso em 19 fev 2015]. Disponível em: <http://www.redeblh.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?inford=1530&sid=173>

Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz. A rede brasileira de bancos de leite humano: dados estatísticos. [acesso em 19 de set 2015]. Disponível em: <http://www.redeblh.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=352>

Flint GN, Packirisamy S. Purity of food cooked in stainless steel utensils. *Food Addit Contam*. 1997;14(2):115-26.

Flora SJS. Toxic metals: health effects, and therapeutic measures. *J Biomed Ther Sci*. 2014;1(1):48-64.

FNB/IOM – Food and Nutrition Board. Institute of medicine. Dietary reference intakes. Washington, DC: National Academy Press; 2001. In: Soares NT, Maia FM. Avaliação do consumo alimentar: recursos teóricos e aplicações DRIs. Rio de Janeiro: MedBook; 2013.

Fontana A, Lomba LPS, Assis SR, Towesend VJ, Ribeiro IC, Silva MF. Matéria orgânica e a relação com os solos da reunião brasileira de classificação e correlação: Pantanal e cerrado do estado de Mato Grosso do Sul. Rio de Janeiro: Embrapa; 2013.

Fraga CG. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Molec Aspects of Medic*. 2005; 26:235-44.

França EL, Silva VA, Volpato RMJ, Silva PA, Brune MFS, Honorio-França AC. A anemia materna induz mudanças na imunologia e componentes nutricionais do leite materno. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine & Neonatal*. 2013; 26(12):1223-7.

Freitas TCM. O cromo na indústria de curtumes de Mato Grosso do Sul, Brasil: aspectos ecológicos [Tese]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2006.

Freitas TCM, Melnikov P. O uso e os impactos da reciclagem de cromo em indústrias de curtume de Mato Grosso do Sul, Brasil. *Eng San Ambient*. 2006; 11(4):305-10.

Galhardo ALSM, Araújo WMC, Borgo LA. Acidez Dornic como parâmetro de qualidade, em brancos de leite humano. *Hig. Aliment*. 2002;16(100):16-27.

Giebisch G. Renal potassium transport: mechanisms and regulation. *Am J Physiol*. 1998; 274(5 Pt 2):F817-33.

Giugliani ERJ. Rede Nacional de Bancos de Leite Humano do Brasil: tecnologia para exportar. *J Ped*. 2002; 78(3):183-4.

Giugliane ER, Victoria CG. Normas alimentares para crianças brasileiras menores de dois anos: embasamento científico. Organização Mundial de Saúde/Organização Pan-Americana da Saúde. 1997.

Góes HCA, Torres AG, Donangelo CM, Trugo NMF. Nutrient composition of banked human milk in Brazil and influence of processing on zinc distribution in milk fractions. *Nutrition*. 2002;18(7-8):590-594.

Gomes MR, Rogero MM, Tirapegui J. Considerações sobre cromo, insulina e exercício físico. *Rev Bras Med Esporte*. 2005; 11(5):262-6.

Goullé JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, Bouige D, Lacroix C. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasm, urine and hair. Reference values. 2005; 153(1):39-44.

Grangeiro LC, Cecílio Filho AB. Acúmulo e exportação de macronutrientes pelo híbrido de melancia Tide. 2004. *Hortic Bras*. 2004;22(1):93-7.

Grazziotin AL, Graziotin MCB, Letti LAJ. Descarte de leite humano doado a banco de leite antes e após as medidas para reduzir a quantidade de leite imprópria para consumo. *J Pediatr*. 2010;86(4):290-294.

Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B, Finch C, Layrisse M. Body iron excretion in man: a collaborative study. *Am J Med*. 1968;45(3):336-53.

Green MLH. An introduction to the chemistry of molybdenum. In Braithwaite ER, Haber J. *Molybdenum: An outline of its chemistry and uses*. Cap 2. Amsterdam: Elsevier;1994.

Greenwood N, Earnshaw A. Cobalt, rhodium and iridium. In: Greenwood N, Earnshaw A., editors. *Chemistry of the elements*. 2 ed. Elsevier; 2002. p. 1113-43.

Gropper SS, Smith JL, Groff JL. *Advanced nutritional and human metabolism*. 5 ed. Belmont: Wadsworth; 2009. p. 448-510.

Gruskay J, Costarino AT, Polin RA, Baumgart S. Nonoliguric hyperkalemia in th premature infant weighing less than 1000 grams. *J Pediatr*. 1988;(113(2):381-386.

Guerra F, Trevizan AR, Muraoka T, Marcante NC, Canniatti-Brazaca SG. Heavy metals in vegetables and potential risk for human health. *Sci. Agirc*. 2012;69(1):54-60.

Guilherme LRG, Marques JJ, Pierangeli MAP, Zuliane DQ, Campos ML, Marchi G. Elemnetos-traços em solos e sistemas aquáticos. *Tópicos Ci. Solo*. 2005;4:345-390.

Guimarães MA, Santana TA, Silva EV, Zenzen IL, Loureiro ME. Toxicidade e tolerância ao cádmio em plantas. *Rev Trópica – Ciências Agrárias e Biológicas*. 2008; 3(1):58-68.

Guo M. *Human milk biochemistry and infant formula manufacturing technology*. WP Series in Food Science, Technology and Nutrition. Elsevier; 2014.

Gupta VB, Anitha S, Hegde ML, Zecca L, Garruto RM, Ravid R, Shankar SK, Stein R, Shanmugavelu P, Rao KSJ. Review: Aluminium in Alzheimer's disease: are we still at a crossroad? *Cell mol Life Sci*. 2005; 62:143-58.

Gürbay A, Charehsaz M, Eken A, Sayal A, Girgin G, Yurdakök m, Yigit S, Erol DD, Sahin G, Aydm. *Biol Trace Elem Res.* 2012; 149:117-22.

Guy E, Abraham MD. The importance of bioactive silicates in human health. 2005 [acesso em 13 ago 2015].. Disponível em: <http://optimox.com/pics/Cogimax/BioActiveS/BioActSilicate.htm>

Hall B. Uniformity of human milk. *Am j Clin Nutr.* 1979; 32:304-12.

Hall JE. Gravidez e lactação. In: Guyton & Hall: tratado de fisiologia médica. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011a. p. 1059-73.

Hall JE. Fisiologia fetal e neonatal. In: Guyton & Hall: tratado de fisiologia médica. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011b. p. 1075-85.

Halberb L, Hulthén L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1147-1160.

Hellström H, Mjöberg B, Mallmin H, Michaëlsson K. No association between the aluminium content of trabecular bone and density, mass or size of the proximal femur in elderly and women. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2006;7(69).

Henriques GS, Hidrata MH, Cozzolino SMF. Aspectos recentes da absorção e biodisponibilidade do zinco e sua correlação com a fisiologia da isoforma testicular da Enzima conversora de Angiotensina. *Rev Nutr.* 2003;16(3):333-345.

Hibberd CM, Brooke OG, Carter ND, Haug M, Harzer G. Variarion in the composition of breast milk during the first 5 weeks of lactation: implications for the feeding of preterm infants. *Archives of Disease in Childhood.* 1982; 57:658-62.

Hinrichsen SL. Biossegurança e controle de infecções: risco sanitário hospitalar. Rio de Janeiro: Medse; 2004.

Hornberger H, Virtanen S, Boccaccini AR. Biomedical coatings on magnesium alloys – a review. *Acta Biomaterialia.* 2012;8:2442-2455.

Hurrell RF, Lynch SR, Trinidad TP, Dassenko SA, Cook JD. Iron absorption in humans: bovine serum albumin compared with beef muscle and egg white. *Am J Clin Nutr.* 1988; 47(1):102-7.

IBGE. Pesquisa nacional de saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro: IBGE; 2014.

Izário Filho HJ, Baccan N, Kus MMM, Soares VA, Salazar RFS, Alcântara MAK, Nascimento LFC. Determination of essential and toxic elements in maternal milk collected in Taubaté, São Paulo state, Brazil. *J of Food, Agriculture & Environment.* 2014; 12(1)88-92.

Jabeen R, Ahjmad A, Iqbal M. Phytoremediation of heavy metals: physiological and biochemical mechanisms. *Bot Rev.* 2009; 75:339-64.

Jackson MJ. Physiology of zinc: General aspects. In: Mills CF. Zinc in human biology. New York: Springer; 1989. p. 1-14.

Jansen S, Watanabe T, Dessein S, Smets E, Robbecht E. Comparative study of metal levels in leaves of some Al-accumulating Rubiaceae. *Ann Bot.* 2003; 91(60):657-63.

Jensen RG. Miscellaneous factors affecting composition and volume of human and bovine milk. In: Jensen RG. Handbook of milk composition. San Diego; Academic Press; 1995.

Jensen RG. Lipids in human milk. *Lipids.* 1999; 34(12):1243-71.

Johnson JL, Wuebbens MM, Mandell R, Shih VE. Molybdenum cofactor deficiency in a patient previously characterized as deficient in sulfite oxidase. *Biochem Med Metab Biol.* 1988; 40(1):86-93.

Judd A, Haycock GB, Dalton N, Chantler C. Hyponatremia in premature babies and following surgery in older children. *Acta Paediatrica.* 1987;76(3):385-393.

Jugdaohsingh R, Anderson AHC, Tucker KL, Elliot H, Kiel DP, Thompson RPH, Powel JJ. Dietary silicon intake and absorption. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75:887-93.

Jugdaohsingh R, Anderson SHC, Lakasing L, Sripanyakorn S, Ratcliffe S, Powell JJ. Serum silicon in pregnant women and newborn babies. *British Journal of Nutrition.* 2013;110:2004-2010.

Kamp F, Rodrigues TSL, Donangelo CM. Effect of oral contraceptive use and zinc supplementation on zinc, iron and copper biochemical indices in young women. *E-SPEN, the European e-journal of clinical nutrition and metabolism* [online]. 2011; 6:e253-8 [acesso em 27 ago 2015]. Disponível em: [http://www.e-spenjournal.org/article/S1751-4991\(11\)00056-4/pdf](http://www.e-spenjournal.org/article/S1751-4991(11)00056-4/pdf)

Kawara M, Konoha K, Nagata T, Sadakane Y. Aluminium and human health: its intake, bioavailability and neurotoxicity. *Biomed Res Trace Elements.* 2007;18(3):211-220.

Keen CL, Bell JG, Lönnerdal B. The effect of age on manganese uptake and retention from milk and infant formulas in rats. 1986;116:395-402.

Keen, CL, Ensunsa JL, Watson, MH; Baly DL, Donovan SM, Monaco MH, Clegg MS. Nutritional aspects of manganese from experimental studies. *Neurotoxicology.* 1999; 20(2-3):213-23.

Kelleher SL, Lönnerdal B. Mammary gland copper transport is stimulated by prolactin through alterations in *Ctrl* and *atp7A*. *AJP-Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 291:R1181-91.

Kelleher SL, Velasquez V, Croxford TP, McCormick NH, Lopez V, Macdavid J. Mapping the zinc transporting system in mammary cells: molecular analysis reveals a phenotype-dependent zinc transporting network during lactation. *J Cell Physiol.* 2012; 227(4):1761-70.

Kim S, Park JH, Kim EA, Lee-kim YC. Longitudinal study on trace mineral compositions (selenium, zinc, copper, manganese) in Korean human preterm milk. *Journal Korean Med Sci.* 2012; 27:532-6.

King JC. Do women using oral contraceptive agents require extra zinc? *American Institute of Nutrition.* 1987;117:217-9.

Kira CS, Maihara VA. Determinação de elementos essenciais maiores e traço em queijos por espectrometria de emissão atômica com plasma de argônio. *Ciênc Tecnol Aliment.* 2007; 27(3):446-50.

Klein CJ, Heird WC. Summary and comparison of recommendations for nutrient contents of low-birth-weight infant formulas.

Klevay LM, Copper and ischemic heart disease. *Biological Trace Element Research.* 1983;5(4):245-255. *Life Sciences Research Office.* 2005;1-25.

Kochian LV. Cellular mechanisms of aluminium resistance in plants. *Ann Rev Plant Physiol.* 1995; 46:237-60.

Kotas J, Stasicka Z. Chromium occurrence in the environment and methods of its speciation. 2000; 107(3):263-83.

Krachler M, Li FS, Rossipal E, Irgolic KJ. Changes in the concentrations of trace elements in human milk during lactation. *J Trace Elements Med Biol.* 1998; 12:159-76.

Krebs J. Calcium biochemistry. In: Meyer RA. *Encyclopedia of molecular cell biology and molecular medicine.* 2 ed. Weinheim: Wiley; 2004. p. 133-70.

Kretsinger RH, Uversky VN, Permyakov EA. *Encyclopedia of metalloproteins.* New York: Springer; 2013.

Küchler IL; Silva FAM. Método potenciométrico para determinação de cobre na cachaça. *Química Nova.* 1999; 22(3):339-41.

Kuligowski J, Halperin KM. Stainless steel cookware as a significant source of nickel, chromium, and iron. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1992; 23(2):211-15.

Kumpulainen JT. Chromium content of foods and diets. *Biol trace Elem Res.* 1992;32:9-18.

Kunz C, Palmero-Rodriguez M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk. Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol.* 1999; 26(2):307-33.

Lamounier JA, Vieira GO, Gouvêa LC. Composição de leite humano: fatores nutricionais. In: Rego JD. *Aleitamento materno.* São Paulo: Atheneu; 2001. p. 47-58.

Leaf A, Winterson R. Breast-milk banking: evidence of benefit. *Paediatrics and Child Health.* 2009;19(9):395-399.

Lemire J, Appanna VD. Aluminium toxicity and astrocyte dysfunction: a metabolic link to neurological disorders. *J of Inorganic Biochemistry*. 2011;105:1513-1527.

Lava SAG, Bianchetti MG, Simonetti GD. Salt intake in children and its consequences on blood pressure. *Pediatric Nephrology*. 2014; 30(9):1389-96.

Levy RB, Claro RM, Mondini L, Sichieri R, Monteiro CA. Distribuição regional e socioeconômica da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil em 2008-2009. *Rev Saúde Pública*. 2012; 46(1):6-15.

Linder MC, Lomeli NA, Donley S, Mehrbod F, Cerveza P, Cotton S, Wooten L, Copper transport in mammals. *Advances in Experimental medicine and Biology*. 1999;448(series):1-16.

Linus Pauling Institute – Micronutrient Information Center [online] 2015. [acesso em 30 de set 2025] . Disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals>

Lima AJB, Cardoso MG, Guimarães LGL. Efeito de substâncias empregadas para remoção de cobre sobre o teor de compostos. *Quim Nova*. 2009; 32(4):845-8.

Lima IV. Ferro. In: Azevedo FA, Chasin AAM. *Metais: gerenciamento da toxicidade*. São Paulo: Atheneu; 2003.

Lissardy G. Cómo llegó Brasil a tener la mayor red de bancos de leche humana del mundo. *BBC Mundo, Brasil*, 18 ago 2014 [acesso em 19 fev 2015]. Disponível em: [http://www.bbc.co.uk/mundo/noticias/2014/08/140812\\_salud\\_brasil\\_bancos\\_leche\\_humana\\_gl.shtml](http://www.bbc.co.uk/mundo/noticias/2014/08/140812_salud_brasil_bancos_leche_humana_gl.shtml)

Liukkonen-Lilja H, Piepponen S. Leaching of aluminium from aluminium dishes and packages. *Food Addit Contam*. 1992; 9(3):213-23.

Lönnerdal B. Trace element transport in the mammary gland. *Annu Rev Nutr*. 2007; 27:165-7.

Lönnerdal, B. Trace element nutrition of infants: molecular approaches. *J Trace Elem Med Biol*. 2005; 19(1):3-6.

Lönnerdal B, Keen CL, Hurley LS. Iron, copper, zinc, and manganese in milk. *Ann Rev Nutr*. 1981;1:149-174.

Maia PRS, Almeida JAGA, Novak FR, Silva DA. Rede Nacional de Bancos de Leite Humano: gênese e evolução. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2006; 6(3):285-92.

Mailloux RJ, Lemire J, Appanna VD. Hepatic response to aluminium toxicity: dyslipidemia and liver diseases. *Experimental cell Research*. 2011;317:2231-2238.

Makrides M, Crosby DD, Bain E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane database of Systematic Reviews*. 2014;2(4):1-73.

Mamillapalli R, VanHouten J, Dann P, Bikle D, Chang W, Brown E, Wysolmerski J. Mammary-specific ablation of the calcium-sensing receptor during lactation alters maternal calcium metabolism, milk calcium transport, and neonatal calcium accrual. *Endocrinology*. 2013; 154(9):3031-42.

Martins I, Lima IV. *Ecotoxicologia do manganês e seus derivados*. Salvador: CRA; 2001.

Mataloun MMGB, Catache M. Cálcio, fósforo e magnésio. In: Ferfebaun R, Falcão MC. *Nutrição do recém-nascido*. São Paulo: Atheneu, 2003.

McMichael AJ. Integrating nutrition with ecology: balancing the health of humans and biosphere. *Public Health Nutrition*. 2005;8(6A):706-715.

Melnikov P, Moura AJC, Palhares DB, Figueiredo CSM. Zinc and copper in colostrum. *Indian Pediatrics*. 2007; 44:355-7.

Mendel RR, Kruse T. Cell biology of molybdenum in plants and humans. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1823:1568-1579.

Miranda MB, Martins NGS, Belluco AES, Horii J, Alcarde AR. Qualidade química de cachaças e de aguradentes brasileiras. *Ciênc Tecnol Aliment*. 2007; 27(4):897-901.

Mize C, Johnson JL, Rajagopalan KV. Defective molybdopterin biosynthesis: clinical heterogeneity associated with molybdenum cofactor deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 1995; 18(3):283-90.

Moreira MEL, Rocha, AD. *Nutrição do recém-nascido prematuro*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2004.

Morgano MA, Souza LA, Mello Neto J, Rondó, PHC. Composição mineral do leite materno de bancos de leite. *Ciênc e Tec de Alim*. 2005; 25(4):819-24.

Moritz ML. Electrolyte disorders in newborn. In: Chishti, Aftab S., Alam, Shumyle, Kiessling, Stefan G., editors. *Kidney and urinary tract diseases in the newborn*. New York: Springer; 2014. p. 99-115.

Moritz ML, Ayus JC. Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia. *Pediatrics in Review*. 2002; 23(11):371-80.

Moriwaki Y, Yamamoto T, Higashino K. Distribution and pathophysiologic role of molybdenum-containing enzymes. *Histol Histopathol*. 1997; 12(2):513-24.

Nascimento RF, Cardoso DR, Lima Neto BS, Franco DW. Influência do material do alambique na composição química das aguardentes de cana-de-açúcar. *Quim Nova*. 1998; 21(6):735-9.

Neville MC, Keller RP, Seacat Joy, Casey CE, Allen JC, Archer P. Studies on human lactation: within-feed and between-breast variation in selected components of human milk. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1984; 40:635-46.

NHMRC/NRMMC. Australian drinking water guidelines 6. 2011 [acesso em 14 ago 2015]. Disponível em: [https://www.clearwater.asn.au/user-data/resource-files/Aust\\_drinking\\_water\\_guidelines.pdf](https://www.clearwater.asn.au/user-data/resource-files/Aust_drinking_water_guidelines.pdf)

Nishimura Y, Inaba J, Ichikawa R. Fetal uptake of  $^{60}\text{Co}$  and  $^{57}\text{Co}$ -cyanocobalamin in different gestation stages of rats. *J Radiat Res.* 1978;19:236-245.

Nielsen FH. Possible future implications of nickel, arsenic, silicon, vanadium, and other ultratrace elements in human nutrition. In: Prasad AS, editor. *Clinical, biochemical, and nutritional aspects of trace elements.* New York: Alan R. Liss; 1982. p. 319-404.

Nielsen FH. Should bioactive trace elements not recognized as essential, but with beneficial health effects, have intake recommendations. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2014;28(4):406-408.

Nommsen-Rivers LA, Chantry CJ, Pearson JM, Cohen RJ, Dewey KG. Delayed onset of lactogenesis among first-time mothers is related to maternal obesity and factors associated with ineffective breastfeeding. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92:574-84.

Nordberg M, Jin T, Nordberg GF. Cadmium, metallothionein and renal tubular toxicity. IARC Scientific Publications. 1992;118:293-297.

Novak FR, Cordeiro DMB. The correlation between aerobic mesophilic microorganism counts and Dornic acidity in expressed human breastmilk. *J Ped* 2007;83(1):87-91.

Novotny JA, Turnlund JR. Molybdenum kinetics in men differ during molybdenum depletion and repletion. 2006; 136(4):953-7.

NRDC – Natural Resources defense council. Chemicals: lead, mercury, cadmium and other metals. Issues: health/healthy milk, healthy baby: chemical pollution and mother's milk. 2005 [acesso em 24 set de 2015]. Disponível em: <http://www.nrdc.org/breastmilk/lead.asp>

Nriagu JO, Nieboer E. Chromium in the natural and human environments. New York: John Wiley & Sons; 1988.

Nunes JA, Batista BL, Rodrigues JL, Caldas NM, Barbosa Jr F. A simple method based on ICP-MS for estimation of background levels of arsenic, cadmium, copper, manganese, nickel, lead, and selenium in blood of the Brazilian population. *J Toxicol Environ Health A.* 2010; 73(13-14):878-87.

Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. Nutrient needs and feeding of premature infants. *Can Med Assoc J.* 1995;152(11):1765-175.

Oliveira SMR, Bertagnolli D, Bohrer D, Nascimento PC, Pomplum SCG, Arantes LC, Barros EJG. Nível sérico de alumínio: influencia da água e dos alimentos ingeridos por pacientes com insuficiência renal crônica mantidos em hemodialise. *J Bras Nefrol.* 2005; 27:101-9.

Olsson I, Bensryd I, Lundh T, Ottosson H, Skerfving S, Oskarsson A. Cadmiun in blood and urine – impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking – association of renal effects. *Environ Health Perspectives*. 2002;110(12):1185-1190.

OMS – Organização Mundial de Saúde. Elementos-traço na nutrição e saúde humanas. São Paulo: Roca; 1998.

O'Neal SL, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure: a decade review. *Curr Environ Health Rep*. 2015;2(3):315-328.

Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010; 2(4):137-43.

Parr RM, Demaier EM, Iyengar VG, Byrne AR, Kirkbright GF, Schöch G, Pineda O, Hofvander Y, et. al. Minor and trace elements in human milk from Guatemala, Hungary, Nigeria, Philippines, Sweden and Zaire: results from a WHO/IAEA joint project. *Biol Trace Elem Res*. 1991; 29(1): 51-75.

Pechova A, Pavlata L. Chromium as an essential nutrient: a review. *Medic Vet*. 2007;(52(1):1-18.

Pedrozo, MFM. Cobre. In: Azevedo FA, Chasin AAM, editores. *Metais: gerenciamento da toxicidade*. São Paulo: Atheneu; 2003. p.143-85.

Pedroza LFC, Cozzolino SMF. Alterações metabólicas e funcionais do cobre em Diabetes mellitus. *Rev Nutr*. 1999;12(3):213-224.

Pennington JAT. Aluminium content of foods and diets. *Food Addit Contam*. 1988; 5(2):161-232.

Pereira TC, Hessel G. Deficiência de zinco em crianças e adolescentes com doenças hepáticas crônicas. *Rev Paul Pdair*. 209;2793);322-328.

Picciano MF. Trace element and mineral nutrition during lactation. *Clinical Nutrition of the essential trace elements and minerals*. 2000; 139-51.

Picciano MF. Nutrient composition of human milk. *Pediatric Clinics of North America*. 2001; 48(1):53-67.

Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. *Annu Rev Nut*. 2006; 26:251-70.

Possenti JC, Villela FA. Efeito do molibdênio aplicado via foliar e via sementes sobre o potencial fisiológico e produtividade de sementes de soja. *Rev Brasileira de Sementes*. 2010; 32(4):142-50.

Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr*. 2013; 4:176-190.

Prohaska, JR. Role of copper transporters in copper homeostasis. *The Amer Journal of Clin Nutr*. 2008; 88:826S-9S.

Pruksa S, Siripinyanond A, Powell JJ, Jugdaohsingh R. Silicon balance volunteers; a pilot study to establish the variance in silicon excretion versus intake. *Nutrition & Metabolism*. 2014;11(4):1-8.

Quintaes KD. Utensílio para alimentos e implicações nutricionais. *Rev Nutr*. 2000;13(3):151-156.

Quintaes KD, Amaya-Farfan J, Tomazini FM, Morgano MA, Mantovani, DMB. Migração de minerais de panelas brasileiras de aço inoxidável, ferro fundido e pedra sabão (esteatito) para simulantes de alimentos. 2004; 24(3):397-402.

Quintal VS, Diniz EMA. Banco de Leite Humano. In: Feferbaum R, editor. *Nutrição do recém-nascido*. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 265-74.

Radisch B, Luck W, Nau H. Cadmium concentrations in milk and blood of smoking mothers. *Toxicol Lett*. 1987;36(2):147-152.

Ragsdale SW. Nickel and the carbon cycle. *J Inorg Biochem*. 2007; 101(11-12):1657-66.

Reffitt DM, Ogston N, Jugdaohsingh R, Cheung HF, Evans BA, Thompson RP, Powell JJ, Hampson GN. Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone*. 2003; 32(2):127-35.

Reichel W. *Assistência ao idoso, aspectos clínicos do envelhecimento: a doença de Alzheimer*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 1999.

Rica CC, Kirkbright GF. Determination of trace concentrations of lead and nickel in human milk by electrothermal atomisation atomic absorption spectrophotometry and inductively-coupled plasma emission spectroscopy. *Science of the Total Environment*. 1982; 22(3):193-201.

Richards AA, Darboe MK, Tilling K, Smith GD, Prentice AM, Lawlor DA. Breast milk sodium content in rural Gambian women: between and within-women variation in the first 6 months after delivery. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2010; 24:255-61.

Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Kunz C, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk: II. Lipids, micronutrients, and bioactive factors. *Clinics in Perinatology*. 1999;26(2):335-59.

Roese FM. *Metais em água, solo e hortaliças produzidas na região urbana do município de campo Grande, MS [Tese]*. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2008.

Rona MSS, Novak FR, Portilho M, Pelissari FM, Martins ABT, Matioli G. Efeito do tempo e da temperatura de estocagem nas determinações de acidez, cálcio, proteínas e lipídios de leite de doadoras de bancos de leite humano. *Rev Bras de Saúde Mat Inf*. 2008; 8(3):257-63.

Rozolen CDAC. Aleitamento materno. In: Kopelman BI, Santos AMN, Goulart AL, Almeida MFB, Miyoshi MH, Guinsburg R, et al. Diagnóstico e tratamento em neonatologia. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 365-76.

Chellan P, Sadler PJ. The elements of life and medicines. The Royal Society Publishing. 2015;1-56.

Sampaio RA, Silva LG, Costa CAC, Fernandes LA, Guilherme DO. Caracterização qualitativa e quantitativa de metais pesados em alface adubada com composto de lixo urbano. Rev Brasileira de Eng Agricol e Amb. 2009; 13(supl):948-54.

Sandstead HH. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper. Am J Clin Nutr. 1995;61(suppl):621S-624S.

Salamon NZ, Csapó J. Composition of the mother's milk III: macro and micro element contents: a review. Acta Univ Sapientiae Alimentaria. 2009; 2(2):235-75.

Sarici D, Sarici SU. Neonatal hypokalemia. Research and Reports in Neonatology. 2012;2:15-19.

Sarno F, Claro RM, Levy RB, Bandoni DH, Monrito CA. Estimativa de consumo de sódio pela população brasileira, 2008-2009. Rev Saúde Pública. 2013; 47(3):571-80.

Schintu M, Meloni P, Contu A. Aluminium fractions in drinking water from reservoirs. Ecotoxicol Environ Saf. 2000; 46:29-33.

Schrauzer GN. The discovery of the essential trace elements: an outline of the history of biological trace element: research. Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements. 1984;3:17-31.

Seghizzi P, D'Adda F, Borleri D, Barbic F, Mosconi G. Cobalt miocardiopathy. A critical review of the literature. Sci Tot Environ. 1994; 150(1-3):105-9.

Sfredo GJ, Oliveira MCN. Soja, molibdênio e cobalto. Paraná: Embrapa; 2010.

Seiner R, Hesse A. A influence of a mixed and vegetarian diet on urinary magnesium excretion and concentration. Br J Nutr. 1995; 73(5):783-90.

Seldén AI, Berg NP, Söderbergh A, Bergström BEO. Occupational molybdenum exposure and a gouty electrician. Occup Med (Lond). 2005; 55(2):145-8.

Semple JL, Lugowsski SJ, Baines CJ, Smith DC, McHugh A. Breast milk contamination and silicon implants: preliminary results using silicon as a proxy measurement for silicone. Plast Reconstr Surg. 1998;102(2):528-533.

Shaw JCL. Growth and nutrition of the very preterm infant. Br Med Bull. 1988;44(4):984-1009.

Shennan DB, Peaker M. Transport of milk constituents by the mammary gland. Physiological Reviews. 2000; 80(3):925-51.

Shillingman KP, Konrad M, Seyberth JW. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19(1):13-25.

Schröder HR, Nason AP. Essential metals in man. *J Chron Dis*. 1969;21:815-841.

Silva ES. Zinco. In: Azevedo FA, Chasin AAM. *Metais: gerenciamento de toxicidade*. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 187-201.

Simonsen LO, Harbak H, Bennekou P. Cobalt metabolism and toxicology: a brief update. *Sci Total Environ*. 2012; 432:210-5.

Sing EJ, Baccarini IM, O'Neill H, Olwin JH. Effects of oral contraceptives on zinc and copper levels in human plasma and endometrium during the menstrual cycle. *Arch Gynecol*. 1978; 226:303-6.

Siqueira Neto M, Piccolo MC, Scopel E, Costa Jr C, Cerri CC, Bernoux M. Carbono total e atributos químicos com diferentes usos do solo no cerrado. *Acta Scientiarum Agronomy*. 2009; 31(4):709-17.

Sousa PPR, Silva JA. Monitoramento da qualidade do leite humano ordenhado e distribuído em banco de leite de referência. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2010; 69(1):7-14.

Sousa DMG, Lobato E, Rein TA. *Uso de gesso agrícola nos solos do cerrado*. Planaltina, DF: EMBRAPA CERRADOS, 2005.

Souza JP. Toxicidade do cádmio em uma cadeia alimentar constituída por uma microalga (*Scenedesmus quadricauda*), um cladóceros (*Simocephalus serrulatus*) e um peixe (*Hyphessobrycon eques*) [Tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Carlos; 2012.

Souza LM, Ferreira KS, Passoni LC, Bevitori LC, Melo KV, Viana AR. Teores de compostos orgânicos em cachaças produzidas na região norte fluminense - Rio de Janeiro. *Quim Nova* [online]. 2009; 32(9) [acesso em 26 ago 2015]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422009000900012&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000900012&lng=en&nrm=iso)

Sturniolo GC, Montino MC, Rossetto L, Martin A, D'Inca R, D'Odorico A, Nacarrato R. Inhibition of gastric acid secretion reduces zinc absorption in man. *J Am Coll Nutr*. 1991; 10(4):372-5.

Sunderman FWJr. Biological monitoring of nickel in humans. *Scand J Work Environ Health*. 1993;19(supl 1):34-38.

Thomas AK, McVie R, Levine SN. Disorders of maternal calcium metabolism implicated by abnormal calcium metabolism in the neonate. 1999;16(10):515-520.

Thomson AM, Black AE. Nutritional aspects of human lactation. *Bull. World Health Organ*. 1965;52:163-176.

Torre M, Rodriguez AR, Saura-Calixto F. Effects of dietary fiber and phytic acids in mineral availability. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1991; 30:1-22.

Tran TT, Chowanadisai W, Crinella FM, ChicZDeMet A, Lönnerdal B. Effect of high dietary manganese intake of neonatal rats on tissue mineral accumulation, strial dopamine levels, and neurodevelopmental status. *Neuro Toxicol.* 2002;23(4-5):635-643.

Trindade CEP. Importância dos minerais na alimentação do pré-termo extremo. *J Ped.* 2005; 81(1 Supl. 1):S43-49.

Tsalev DL. Atomic absorption spectrometry in health practice. 2 ed. Florida: CRC Press; 1995.

Tsang RC. Calcium and magnesium metabolism in early life. Filadelfia: CRC Press; 1995.

Tsang Rc, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin S. Nutrition of the preterm infant. Scientific basic and practical guidelines. Cincinnati, OH: Digital Eduactional Publishing Inc; 2005.

Tudehope D, fewtrell M, Kashyap S, Udaeta E. Nutritional Nedds of the micropreterm Infant. In: Uauy R. Global neonatal Consensus Symposium: Feeding the preterm infant. *The Journal of Pediatrics (supl).* 2013;162(3 supl 1):S72-S80.

Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL, Chiang G. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men during depletion and repletion. 1995; 61(5):1102-9.

Unice KM, Kerger BD, Paustenbach DJ, Finley BL, Tvermoes BE. Refined biokinetic model for humans exposed to cobalt dietary supplements and other sources os systemic cobalt exposure. 2014; 216:53-74.

Velasco-Reynold C, Navarro-Alarcon M, López-Ga De La Serrana H, Lopez-Martinez MC. Copper in foods, beverages and waters from South East Spain: influencing factor and daily dietary intake by the Andalusian population. *Foods Additives & Contaminants: Part A.* 2008; 25(8):937-45.

Verseick J, Hoste J, Barbier F, Vanballenberghe L, DeRudder J, Cornellis R. Determination of molybdenum in human serum by neutron activation analysis. *Clin Chim Acta.* 1978;87(1): 135-140.

Vieira AA, Moreira MEL, Rocha AD, Pimenta HP, Lucena S. L. Análise do conteúdo energético do leite humano administrado a recém-nascidos de muito baixo peso ao nascimento. *J Ped.* 2004; 80(6):490-4.

Xu ZX, Fox L, Melethil S, Winberg L, Badr M. Mechanism of aluminium-induced inhibition of hepatic glycolysis: inactivation of phosphofructokinase. *J. Pharmacol Exp Ther.* 1990;254(1):301-305.

Wagner GJ. Accumulation of cadmium in crop plants and its consequences to humans health. *Adv Agron.* 1993; 51: 173-212.

Waisberg M, Joseph P, Hale B, Beyersmann D. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology*. 2003; 192:95-117.

Walker CF, Kordas K, Stoltzfus RJ, Black RE. Interactive effects of iron and zinc biochemical and functional outcomes in supplementation trials. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82:5-12.

Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J*. 2011; 434(Pt 3):365-81.

Watanabe T, Osaki M. Mechanisms of adaptation to high aluminium condition in native plant species growing in acid soils: a review. *Commun Soil Sci Plant Analysis*. 2002; 33:1247-60.

Weaver CM. Potassium and health. *Advances in Nutrition*. 2013; 4:368S-77S.

Williams DM. Copper deficiency in humans. *Semin Hematol*. 1983; 20:118-28.

Wills MR, Savory J. Aluminum and chronic renal failure: sources, absorption, transport and toxicity. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1989; 27(1):50-107.

WHO – World Health Organization. Protecting, promoting and supporting breast-feeding: the special role of maternity services. Geneva: WHO; 1989a.

WHO – World Health Organization. Minor and trace elements in breast milk. Geneva: WHO; 1989b.

WHO- World Health Organization. Environmental health criteria 108: nickel. Geneva: WHO; 1991.

WHO- World Health Organization. Aluminium in drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2 ed. Geneva; 1998.

WHO - World Health Organization. Nutrient adequacy of exclusive breastfeeding for the term infant during the first six months of life. Geneva: WHO; 2002.

WHO – World Health Organization. Cobalt and inorganic cobalt compounds. Concise International chemical Assessment Document 69. Geneva: WHO; 2006.

WHO – World Health Organization. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analyses. Geneva: WHO; 2007.

WHO – World Health Organization. Guideline: sodium intake for adults and children. Geneva: WHO; 2012.

WHO/IARC – World Health Organization/International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. Lyon: IARC; 1993;58:1-444.

Wolf FI, Cittadini A. Chemistry and biochemistry of magnesium. *Mol Aspects Med*. 2003;24(1-3).

Wuana RA, Okieimen Fe. Heavy metals in contaminated soils: a review of sources, chemistry, risks and best available strategies for remediation. *ISRN Ecology*. 2011;1-20

Yamawaki N, Yamada M, Kan-no T, Kojima T, Kaneko T, Yonekubo, A. Macronutrient, mineral and trace element composition of breast milk from Japanese women. *J Trace Elements Med Biol*. 2005; 19:171-81.