



UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA – UNEB
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS – PPGFARMA

ABDON LUIZ ORNELAS LATIF

AVALIAÇÃO DO TEOR TOTAL E BIOACESSÍVEL DE
MACRO E MICROELEMENTOS EM SUPLEMENTOS
POLIVITAMÍNICOS E MINERAIS COMERCIALIZADOS
NA BAHIA, BRASIL.

Salvador

2023

ABDON LUIZ ORNELAS LATIF

**AVALIAÇÃO DO TEOR TOTAL E BIOACESSÍVEL DE
MACRO E MICROELEMENTOS EM SUPLEMENTOS
POLIVITAMÍNICOS E MINERAIS COMERCIALIZADOS
NA BAHIA, BRASIL.**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação *Stricto Sensu* Em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Dr^a. Clícia Maria de Jesus Benevides.

Coorientador: Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior.

Linha de Pesquisa: Linha 02 - Avaliação de Fármacos, Biomarcadores e Produtos Naturais e Sintéticos.

Salvador

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Biblioteca Professor Edivaldo Machado Boaventura - UNEB – Campus I

L356a Latif, Abdon Luiz Ornelas

Avaliação do teor total e da bioacessibilidade de macro e microelementos em suplementos polivitamínicos e minerais comercializados na Bahia, Brasil / Abdon Luiz Ornelas Latif. – Salvador, 2023.

98 f. : il.

Orientadora: Clícia Maria de Jesus Benevides.

Coorientador: Aníbal de Freitas Santos Júnior

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado da Bahia. Departamento Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação Stricto Senso em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, Campus I. 2023.

Contém referências.

1. Vitaminas na nutrição humana. 2. Minerais na nutrição humana. 3. Suplementos nutricionais – aspecto da saúde. 4. Suplementos dietéticos – Legislação - Brasil. 5. Micronutrientes. I. Benevides, Clícia Maria de Jesus. II. Santos Júnior, Aníbal de Freitas. III. Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Campus I. IV. Título.

CDD: 612.399

FOLHA DE APROVAÇÃO

"AVALIAÇÃO DO TEOR TOTAL E BIOACESSÍVEL DE MACRO E MICROELEMENTOS EM SUPLEMENTOS POLIVITAMÍNICOS E MINERAIS COMERCIALIZADOS NA BAHIA, BRASIL".

ABDON LUIZ ORNELAS LATIF

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 26 de julho de 2023, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:



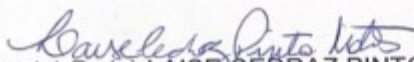
Professor(a) Dr.(a) CLICIA MARIA DE JESUS BENEVIDES
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Química
Universidade Federal da Bahia



Professor(a) Dr.(a) ANIBAL DE FREITAS SANTOS JUNIOR
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Química
Universidade Federal da Bahia



Professor(a) Dr.(a) WALTER NEI LOPES DOS SANTOS
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Química
Universidade Federal da Bahia



Professor(a) Dr.(a) LAISE CEDRAZ PINTO MATOS
Universidade Federal da Bahia - UFBA
Doutorado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Universidade Federal da Bahia

Dedicatória

Dedico aos amores da minha vida, meus pais, Latif e Graça, minha futura esposa Carla, e a toda minha família e amigos pelo apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por permitir sempre que eu alcance patamares maiores em minha vida me dando forças para superar os obstáculos.

À minha Orientadora Prof^a. Dr^a. Clícia Maria de Jesus Benevides e meu Coorientador Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior, pela confiança que colocaram em mim, atenção, disponibilidade, ensinamentos e pela inspiração.

À Prof^a Dr^a. Daniele Cristina Muniz Por permitir o uso das instalações da UFBA para a realização desse trabalho.

À Ma. Thaís Luz pela enorme contribuição ao me auxiliar em diversos procedimentos, técnicas e análises ao decorrer de todo o processo, assim como tirar dúvidas, planejar, debater e revisar todos os aspectos do meu trabalho.

A todos os professores do curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas do PPGFARMA/UNEB por terem contribuído para minha formação profissional.

Aos amigos Anderson Silva de Oliveira, Daniel Batista, Eduardo Assis, Jefferson Galdino, Nelma Lopes, Sandro Martins, Tainara Macedo e Tais Pereira, pela amizade e por todo apoio que me deram durante essa jornada.

A todos os membros do Grupo do Laboratório de Biofarmácia, pela grande ajuda durante a minha pesquisa.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) pela bolsa para permitir que eu pudesse me dedicar a pesquisa.

Enfim, agradeço a todos que, de alguma maneira, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

LATIF, A. L. O. Avaliação do teor total e da bioacessibilidade de macro e microelementos em suplementos polivitamínicos e minerais comercializados na Bahia, Brasil. Clícia M. J. Benevides. 2023. 98p. Dissertação (Ciências Farmacêuticas) Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, Salvador, 2023.

Introdução: Macro e microelementos desempenham um papel crucial no metabolismo humano, participando de reações enzimáticas e possuindo funções específicas. O aumento do consumo de alimentos industrializados tem levantado preocupações sobre a adequação desses nutrientes, especialmente os minerais, que podem afetar sua bioacessibilidade e aumentar o risco de doenças. Paralelamente, tem havido um aumento no consumo de suplementos polivitamínicos e minerais (SPM) como uma tentativa de suprir essa carência. No entanto, há questionamentos se informações nos rótulos atendem aos requisitos legais, bem como se há equivalência dos teores declarados e quanto que estes teores estão bioacessíveis contribuem aos valores diários de referência (VDR) estabelecidos pela legislação brasileira para SPM. **Objetivos:** Avaliar o teor total e a bioacessibilidade de macro e microelementos em suplementos polivitamínicos e minerais, comercializados no Brasil e correlacionar os valores encontrados com as VDR das legislações brasileiras vigentes. **Materiais e Métodos:** Para otimizar as variáveis (volume de HNO₃, volume de H₂O₂ e Tempo) da digestão ácida em bloco digestor fechado foi realizado um planejamento experimental onde foi determinada a condição ideal (2 mL de HNO₃ + 1 mL de H₂O₂ durante 90 minutos). ICP OES foi usado para quantificação da concentração de macro e microelementos (Al, Ba, Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Mo, Na, P, Se, Sn, Sr, Ti, V e Zn), assim como os potencialmente tóxicos. Além disso, foram realizadas comparações entre os dados encontrados com os valores de referência das legislações brasileiras vigentes. **Resultados e Discussão:** O teor total das amostras analisadas não correspondeu os teores declarados nos rótulos de 81% das amostras. Foram realizadas comparações entre as informações dos rótulos, com as legislações brasileiras vigentes onde 56% das amostras não atenderam ao exigido, além da constatação de inconsistência em uma delas. As concentrações bioacessíveis também se mostraram extremamente baixas, onde nenhum dos microelementos analisados superou os limites de quantificação ou determinação. **Conclusão:** O planejamento fatorial 2³ foi usado para otimizar o método de digestão, reduzindo o consumo de reagentes e o tempo de análise. Porém, a análise dos suplementos revelou que a maioria não atingiu o teor declarado de minerais, levantando preocupações sobre sua eficácia. A reduzida liberação de minerais durante os ensaios de bioacessibilidade *in vitro* indicam a necessidade de formulações mais eficazes. Regulamentações rigorosas e monitoramento são cruciais para garantir a precisão dos rótulos e confiança aos consumidores. Estes resultados destacam a importância da fiscalização e pesquisa para melhorar a qualidade dos suplementos e seus benefícios nutricionais.

Palavras-chave: Planejamento experimental; ICPOES; Macroelementos; Microelementos; Elementos potencialmente tóxicos.

ABSTRACT

LATIF, A.L.O. Evaluation of total content and bioaccessibility of macro and microelements in polyvitamin and mineral supplements marketed in Bahia, Brazil. Clícia M. J. Benevides. 2023. 98p. Dissertation (Pharmaceutical Sciences) Department of Life Sciences (DCV), State University of Bahia, Salvador, 2023.

Introduction: Macro and microelements play a crucial role in human metabolism, participating in enzymatic reactions and serving specific functions. The increased consumption of processed foods has raised concerns about the adequacy of these nutrients, especially minerals, which may impact their bioaccessibility and increase the risk of diseases. Simultaneously, there has been a rise in the consumption of multivitamin and mineral supplements (MVM) as an attempt to address these deficiencies. However, there are questions if information on the labels meets legal requirements and whether the declared contents, as well as their bioaccessibility, contribute with the daily reference values (DRV) established by Brazilian regulations for MVM. **Objectives:** Evaluate the total content and bioaccessibility of macro and microelements in multivitamin and mineral supplements, marketed in Brazil, and correlate the findings with the current Brazilian legal DRV. **Materials and Methods:** An experimental design was carried out to optimize the variables (volume of HNO₃, volume of H₂O₂, and time) of acid digestion in a closed digestion block, determining the ideal condition (2 mL of HNO₃ + 1 mL of H₂O₂ for 90 minutes). ICP OES was used to quantify the concentration of macro and microelements (Al, Ba, Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Mo, Na, P, Se, Sn, Sr Ti, V, and Zn), as well as potentially toxic elements. Additionally, comparisons were made between the data and the reference values of current Brazilian regulations. **Results and Discussion:** The total content of the analyzed samples did not match the declared levels on 81% of the labels. Comparisons between label information and current Brazilian regulations revealed that 56% of the samples did not meet the requirements, and inconsistency was found in one of them. The bioaccessible concentrations were extremely low, with none of the analyzed microelements surpassing the limits of quantification or determination. **Conclusion:** The 2³ factorial design was used to optimize the digestion method, reducing reagent consumption and analysis time. However, the analysis of supplements revealed that most of them did not reach the declared mineral content, raising concerns about their efficacy. The reduced release of minerals during *in vitro* bioaccessibility assays indicates the need for more effective formulations. Strict regulations and monitoring are crucial to ensure label accuracy and consumer confidence. These results emphasize the importance of oversight and research to improve supplement quality and nutritional benefits.

Keywords: Experimental design; ICP OES; Macroelements; Microelements; Potentially toxic elements.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABIA - Associação Brasileira da Indústria de Alimentos

ABIAD - Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Brasnutri - Associação Brasileira dos Fabricantes de Suplementos Nutricionais e Alimentos para Fins Especiais

DoE – Design de Experimento

ICP OES - Espectrometria de Emissão Óptica por Plasma Acoplado Indutivamente

ILSI - International Life Sciences Institute

IN - Instrução Normativa

NIH - National Institutes of Health

PBET - *Physiologically Based Extraction Test*

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

RDI - Recomendação diária de Ingestão

SBET - *Simple Bioaccessibility Extraction*

SPM - Suplementos polivitamínicos e minerais

VDR - Valores Diários de Referência

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1. Linha do tempo da Regulamentação Brasileira com relação a alimentos.....	35
Figura 2. Esquema do Espectrofotômetro de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente (ICP OES).....	40
Figura 3. Bloco digestor fechado empregado para a decomposição das amostras.....	46
Figura 4. Espectrômetro de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado.....	46
Figura 5. Fluxograma do método de digestão INFOGEST.....	49
Figura 6. Amostras após serem submetidas a fase gástrica do protocolo INFOGEST 2.0.....	50
Figura 7. Amostras após serem submetidas a fase gastrointestinal do protocolo INFOGEST 2.0.....	51
Figura 8. Concentração de Carbono Residual após digestão ácida em bloco digestor.....	52
Figura 9. Gráfico de Pareto do planejamento fatorial completo 2^3 com resposta múltipla.....	53

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1. Microelementos com suas recomendações diárias e os impactos à saúde devido sua toxicidade e deficiência.....	30
Tabela 2. Macroelementos, suas recomendações diárias e os impactos à saúde devido sua toxicidade e deficiência.....	31
Tabela 3. Identificação das amostras e sua respectiva composição mineral e vitamínica.....	42
Tabela 4. Resumo do Capítulo III da RDC nº 243/18.....	43
Tabela 5. Resumo do ANEXO da RDC nº 259/02.....	43
Tabela 6. Planejamento experimental aplicado à digestão ácida assistida por bloco digestor fechado.....	45
Tabela 7. Composição do MRC, em $\mu\text{g g}^{-1}$, RM-Agro E2001a, após digestão ácida em bloco digestor fechado (média \pm desvio padrão, n=3).....	54
Tabela 8. Valores percentuais obtidos para o teste de recuperação em três níveis de concentração para as determinações por ICP OES.....	54
Tabela 9. Valores percentuais obtidos para o teste de repetibilidade.....	55
Tabela 10. Limites de determinação (LOD) e limites de quantificação (LOQ) para determinação dos analitos em amostras SPM por ICP OES.....	56
Tabela 11. Comparação das Instruções Normativas 28/18 e 75/20 com relação a VDR.....	58
Tabela 12. Concentrações, em $\mu\text{g g}^{-1}$, de macroelementos para as amostras de multivitamínicos por ICP OES.....	61
Tabela 13. Concentrações, em $\mu\text{g g}^{-1}$, de microelementos para as amostras de multivitamínicos por ICP OES.....	62
Tabela 14. Identificação das amostras e sua respectiva composição mineral e comparação de teor total em %.....	64
Tabela 15. Identificação das amostras e sua respectiva composição mineral e comparação de teor total em % (continuação).....	65
Tabela 16. Frações bioacessíveis da digestão gastrointestinal (%), resíduo da digestão gastrointestinal (%) e recuperação de cada fase (%) de Cu, Cr Fe, Mn, Mo, Se e Zn em suplementos polivitamínicos e minerais.....	68

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 – Cálculo de resposta múltipla.....	47
Equação 2 – Cálculo de limite de determinação.....	48
Equação 3 - Cálculo de limite de Quantificação.....	48
Equação 4 – Cálculo de teor de bioacessibilidade.....	69

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	18
2.1 Geral.....	18
2.2 Específicos.....	18
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
3.1 Consumo de suplementos dietéticos.....	19
3.2. Macro e microelementos no metabolismo humano.....	22
3.2.1. Macroelementos.....	22
3.2.1.1. Cálcio.....	22
3.2.1.2. Fósforo.....	23
3.2.1.3. Magnésio.....	24
3.2.2 Microelementos.....	25
3.2.2.1 Ferro.....	25
3.2.2.2 Zinco.....	26
3.2.2.3 Selênio.....	26
3.2.2.4 Manganês.....	27
3.2.2.5 Molibdênio.....	28
3.2.2.6 Cobre.....	28
3.2.2.7 Cromo.....	28
3.3. Suplementos alimentares e polivitamínicos.....	32
3.3.1. Legislações de suplementos polivitamínicos.....	33
3.4. Bioacessibilidade de minerais.....	37
3.4.1 Determinação de bioacessibilidade em alimentos.....	38
3.4.2 Determinação de elementos por ICP OES.....	39
4. MATERIAIS E MÉTODOS	41
4.1. Amostragem.....	41
4.2 Análise de Rótulos.....	43
4.3 Reagentes, materiais de referência e soluções padrão.....	44
4.4 Planejamento experimental.....	44
4.5 Instrumentação.....	45
4.6 Otimização e Validação analítica.....	47
4.7 Teste de Bioacessibilidade in vitro.....	48

4.7.1 INFOGEST.....	48
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	52
5.1 Otimização da Digestão.....	52
5.2 Validação analítica.....	53
5.2.1 Exatidão.....	53
5.2.2 Precisão.....	55
5.2.3 Limites de determinação (LOD) e de quantificação (LOQ)	55
5.3 Avaliação de rótulos.....	56
5.4 Aplicação do método nas amostras de suplementos polivitamínicos e minerais (SPM).....	59
5.5 Comparação entre valores encontrados com os rótulos.....	63
5.6 Bioacessibilidade.....	68
5.7 Adaptações, Limitações e Otimizações.....	71
6. CONCLUSÕES.....	72
REFERÊNCIAS.....	74

1. INTRODUÇÃO

Os macro e microelementos possuem um papel ativo nas reações enzimáticas do organismo, visto que têm funções muito específicas e são cruciais para a homeostase do corpo (GHARIBZAHEDI; JAFARI, 2017). No entanto, em função das mudanças socioeconômicas, conseqüentemente, o uso de alimentos mais práticos e processados, o consumo de alimentos *in natura* saudáveis vem sendo reduzido, favorecendo o surgimento de deficiências nutricionais e, por sua vez, o aumento de necessidades nutricionais em decorrência ao estilo de vida que promovem uma série de doenças associadas (GUEDES; MELLO, 2021).

A falta de conhecimento de que uma alimentação equilibrada e com qualidade atende às necessidades nutricionais do indivíduo refletiu no aumento do consumo dos suplementos polivitamínicos e minerais (SPM) e alimentos enriquecidos com vitaminas e minerais na tentativa de suprir essas necessidades diárias. O incentivo ao uso de suplementos também está fortemente presente na publicidade, inclusive por meio de sites comerciais na internet e demonstra que os usuários desses produtos, o fazem, muitas vezes, por indicação popular ou sugestão de instrutores e treinadores sem qualificação técnica e ética para os mesmos (FRINHANI e LEONHARDT, 2016), o que pode se tornar um problema, tendo em vista que o uso indiscriminado de suplementos conduz a complicações hepáticas e cardiovasculares, alterar o sistema nervoso, dentre outros. Esses produtos (SPM) deveriam ser utilizados apenas, após diagnóstico de carências nutricionais específicas, por meio de resultados clínicos, bioquímicos, antropométricos e/ou dietéticos, a fim de não comprometer a saúde e bem estar do indivíduo (FRINHANI e LEONHARDT, 2016; DE MACEDO e FERREIRA, 2021).

Fisberg *et al.* (2013) avaliaram a ingestão inadequada de nutrientes em uma população de idosos do Brasil e, quando analisada a taxa de inadequação de macro e microelementos, os autores observaram que nos idosos do sexo masculino o Zn apresentou a maior porcentagem inadequada de ingestão (39,1%) seguido do Cu (21%) e Fe (8,8%), enquanto que nos idosos do sexo feminino o Cu teve a maior porcentagem (35,6%), seguido do Zn (30,5%) e Fe

(12,8%). Ainda nesse sentido, de acordo com o IBGE (2020) há em adolescentes, uma prevalência de inadequação de ingestão de nutrientes para Ca, Mg, P e Cu em ambos os sexos, inadequação de Fe para o sexo masculino e Zn para o feminino. Nos adultos, houve inadequação da ingestão de Ca, Mg, P e Cu para ambos os sexos e para o sexo masculino, também houve prevalência de inadequação de Fe. Quanto aos idosos, a inadequação ocorre para o Ca, Fe, Cu e Mg para ambos os sexos, para o sexo masculino a prevalência também ocorre para o P.

Ainda no que se refere ao uso indiscriminado de SPM sem orientação de um profissional da saúde, é também essencial o entendimento da bioacessibilidade dessas substâncias. A análise química é o ponto de partida para determinar o valor nutricional dos alimentos ou nos SPM, mas a absorção real dos nutrientes depende da capacidade do corpo de processá-los e também da biodisponibilidade de cada substância ou elemento. Assim, define-se biodisponibilidade como a quantidade de nutrientes ingeridos que é absorvido e disponível para os vários processos fisiológicos e funções do organismo, e que está diretamente relacionada com a matriz alimentar ou suplemento, para absorção e transporte pelas células intestinais (ETCHEVERRY; GRUSAK e FELIGE, 2012). Por outro lado, a bioacessibilidade é definida como a quantidade de nutrientes de uma matriz alimentar ou SPM disponível para absorção no trato gastrointestinal (GARCÍA-SARTAL *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2017). Isso depende da liberação dos analitos da matriz alimentar ou suplemento e as condições gastrointestinais e também da influência de outros compostos e/ou elementos químicos na mesma matriz devido à competição de sítios de ligação e absorção, por exemplo (ETCHEVERRY; GRUSAK e FELIGE, 2012).

Diante desse contexto, acredita-se que a investigação das concentrações totais dos minerais nesses SPM, assim como a bioacessibilidade dos mesmos se fazem necessários, visto que essas informações podem revelar a eficiência desses produtos na entrega dos nutrientes ao organismo, além de haver muita dificuldade no real entendimento da utilização deles pela população em geral e de alguns profissionais de saúde relacionados assim como, devido ao marketing intenso desse tipo de produto no mercado. Por outro lado, alguns estudos (ABE-MATSUMOTO; SAMPAIO;

BASTOS, 2015; KOWALSKA, NIENIEK e MANNING, 2019) tem mostrado a não conformidade das informações dos rótulos dos SPM com as Legislações vigente, o que poderá comprometer ainda mais a saúde do consumidor. É fundamental que estes estudos sejam fidedignos, o que está diretamente associado à validação do método utilizado e a aplicação de métodos sensíveis e robustos como a digestão ácida da amostra juntamente com a leitura dos minerais em ICP OES.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o teor total e a bioacessibilidade de macro e microelementos em suplementos polivitamínicos e minerais, comercializados na Bahia, Brasil.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar o teor total e a bioacessibilidade *in vitro* de macro e microelementos em SPM, comercializados no estado da Bahia (Brasil).

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar as informações nos rótulos de SPM de acordo os requisitos legais nacionais.
- Quantificar os macro e microelementos presentes em polivitamínicos e minerais comercializados na Bahia, Brasil;
- Correlacionar os teores de macro e microelementos determinados com os declarados nos rótulos e valor diário recomendado (VDR);
- Identificar a fração bioacessível *in vitro* de macro e microelementos presentes nos suplementos analisados;
- Comparar as concentrações totais de macro e microelementos com as suas frações bioacessíveis ao trato gastrointestinal;

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. Macro e microelementos no metabolismo humano

Os suplementos dietéticos são produtos complexos destinados complementar a dieta humana com nutrientes como vitaminas, minerais, aminoácidos, dentre outros, ou combinação destes (SANDER; SHARPLESS e WISE, 2006). Os minerais são nutrientes inorgânicos que se dividem em duas categorias: macroelementos (Na, K, Ca, Mg, P e Cl) e microelementos que também são classificados como “oligoelementos” por causa de sua essencialidade em baixas quantidades em humanos (Cu, Fe, Ni, Zn, Mn, Se, Co, Cr, Mo, V, F e I) (GUPTA e GUPTA, 2012). Como o corpo humano não pode sintetizá-los, macro e microelementos devem ser fornecidos por alimentos ou suplementos dietéticos (LESNIEWICZ; JAWORSKA e ZYRNICKI, 2005).

Os macro e microelementos são reconhecidos como essenciais para o funcionamento adequado do organismo humano e podem existir como componentes orgânicos ou íons. Muitos macro e microelementos desempenham papel importante no metabolismo, sendo que alguns destes fazem parte de metaloenzimas responsáveis pela eliminação de radicais livres, e sua deficiência poderia, por exemplo, dificultar a reparação do dano tissular (ALVES e LIMA, 2009; DE JESUS, 2015).

Os minerais são nutrientes inorgânicos que se dividem em macroelementos, microelementos e elementos traço. Macroelementos são aqueles que o corpo precisa em maior quantidade, microelementos são necessários em menor quantidade, mas ambos são igualmente importantes, enquanto elementos traço são definidos como metais catiônicos e aniônicos presentes em baixas concentrações ($< 0,1 \text{ dag kg}^{-1}$) em geral, associados com toxicidade e poluição. Os macroelementos incluem Cálcio (Ca), Fósforo (P), Potássio (K), Magnésio (Mg), Sódio (Na), Cloro (Cl) e Enxofre (S). Eles representam 4 a 5%, dos quais, cerca de 50% correspondem ao Ca, 25% ao P e os restantes 25% são representados por outros macroelementos essenciais como Mg. Os microelementos são Ferro (Fe), Cobre (Cu), Cromo (Cr),

Manganês (Mn), Zinco (Zn), Selênio (Se) e Molibdênio (Mo) (Tabela 1 e 2). Já os elementos traço são elementos como Chumbo (Pb), Cádmio (Cd), Mercúrio (Hg) e Arsênio (As) (DE JESUS, 2015; COSMO e GALERIANI, 2020; YADA *et al.*, 2020).

3.2.1. Macroelementos

3.2.1.1. Cálcio (Ca)

O Ca é o mineral mais abundante no organismo. Ele é essencial para estrutura óssea e dos dentes, além de ser um importante regulador de eventos intracelulares e diversos tecidos. É necessário para o crescimento das crianças e fundamental para serem ingeridos pelos idosos, já que sofrem de perdas diárias desse mineral. Ele participa de diversas funções como divisão celular, contração muscular, secreção de hormônios e coagulação sanguínea dentre outras (DE FRANÇA e MARTINI, 2014).

A deficiência deste macroelemento no organismo resulta em diversos distúrbios, como a osteoporose, hipertensão e câncer de cólon. No entanto, um acúmulo exacerbado de Ca no corpo, também pode desencadear diversos problemas, dentre eles, a hipercalcemia, podendo levar a calcificação excessiva de tecidos moles, como os rins, e pôr em risco a manutenção da vida. A incidência elevada de fraturas está associada a níveis extremamente baixos de Ca, evidenciando uma taxa 30% maior de fraturas ósseas (TONGNON, 2012; BAKALOUDI *et al.*, 2021, TAKAYA, 2021). O aumento dos níveis séricos de Ca também antecede a resistência periférica à insulina, sendo essa conexão um fator relevante no surgimento de hipertensão e diabetes (FISCHER *et al.*, 2018). Altas concentrações de Ca^{2+} também podem promover a sinalização de Ca que desempenha um papel crucial na pancreatite aguda, resultando em níveis patologicamente elevados de íons Ca^{2+} nas células acinares. Esse processo desencadeia a morte celular, bem como vias pró-inflamatórias, incluindo a ativação prematura do tripsinogênio, ativação do fator nuclear- κB (NF- κB) e disfunção mitocondrial (LEE e PAPACHRISTOU, 2019).

3.2.1.2. Fósforo (P)

O P é vital para a produção de energia e desempenha funções importantes nos tecidos esqueléticos e não esqueléticos, atuando também como uma molécula sinalizadora. A homeostase do P é fundamental para a saúde e seus polímeros estão envolvidos em respostas metabólicas complexas, incluindo hemostasia, saúde cerebral e óssea, com efeitos positivos ou negativos para a saúde dependendo do comprimento da cadeia. No corpo, a maior parte do P que não se encontra mineralizado nos tecidos se apresenta em forma livre, sendo altamente ionizável e permeável através das membranas celulares. Ele é responsável por promover a ativação de diversas enzimas e conversão de carboidratos; respiração celular e exerce papel estrutural na composição da membrana celular, do DNA e RNA. Sua absorção está diretamente ligada ao pH intestinal que, quanto menor, promove uma maior biodisponibilidade no organismo (MONTEIRO e VANNUCCHI, 2010; BIRD e ESKIN, 2021).

A baixa concentração de P no organismo pode promover a hipofosfatemia que é uma enfermidade metabólica sistêmica. Essa condição pode levar à hipomineralização óssea, resultando em deformações dos membros e, em alguns casos, à ausência quase completa de ossos, inclusive do crânio (SALLES, 2020). Segundo Villa-Bellosta, (2021), a liberação insuficiente de fosfato leva a uma apoptose hipertrófica comprometida de condrócitos, resultando em atraso no crescimento, enquanto a calcificação anormal causa deformidades ósseas.

A ingestão excessiva de fosfato pode resultar em respostas hormonais aumentadas, como o aumento do hormônio paratireóideo e do crescimento de fibroblastos, além de afetar negativamente o metabolismo de fosfato e Ca caso esses efeitos adversos sejam crônicos ou repetidos. A alta ingestão de fosfato também pode prejudicar a saúde óssea e ter um efeito tóxico nas células, causando inflamação, apoptose ou induzindo sinais de crescimento e diferenciação celular anormal. Além disso, foi observada uma relação entre o fosfato sérico inorgânico e doenças neurodegenerativas e função cognitiva prejudicada, como a demência, o que destaca o papel da hiperfosfatemia no desenvolvimento dessas doenças, além disso observou-se que uma dieta

regularmente rica em fosfato pode deteriorar a função renal, aumentando o risco de hipertensão (BIRD e ESKIN, 2021).

3.2.1.3. Magnésio (Mg)

O Mg é um eletrólito crucial que desempenha um papel importante em várias reações que ocorrem no organismo humano, influenciando a função celular, a condução nervosa e outras funções vitais. Quando os níveis séricos de Mg caem abaixo do normal, ocorre um distúrbio eletrolítico conhecido como hipomagnesemia. Além disso, a deficiência de Mg também pode levar à hipocalcemia, uma vez que esses dois eletrólitos estão interligados. A falta de Mg diminui a produção do hormônio da paratireoide (PTH), o que, por sua vez, reduz os níveis de Ca regulados pelo PTH. Além disso, o Mg desempenha um papel importante na atividade elétrica do miocárdio e no tônus vascular, tornando os pacientes com hipomagnesemia mais propensos a desenvolver arritmias cardíacas (GRAGOSSIAN *et al.*, 2022). A falta de Mg estimula a liberação de mediadores inflamatórios, como interleucinas, fatores de necrose tumoral e óxido nítrico, o que aumenta a probabilidade de desenvolver aterosclerose e, conseqüentemente, aumenta o risco de demência (ZAKEN *et al.*, 2020).

A elevação dos níveis séricos de Mg pode ser causada por uma diminuição da excreção renal e pelo aumento da ingestão de Mg. Essa condição pode resultar em sintomas como reflexos reduzidos, confusão, sonolência, paralisia da bexiga, rubor, dor de cabeça, constipação, redução da pressão arterial e visão turva. Em concentrações excessivas, pode causar paralisia muscular, diminuição da frequência respiratória, baixa pressão arterial, coma e até mesmo parada cardíaca (KRUPESH *et al.*, 2021).

3.2.2 Microelementos

3.2.2.1 Ferro (Fe)

O Fe constitui-se como um mineral essencial para a homeostase orgânica do corpo humano. Ao fazer parte da composição estrutural do

grupamento heme, tal nutriente compreende, também, uma peça importante para o bom funcionamento de enzimas corporais, dentre elas a hemoglobina, a mioglobina, o citocromo, a peroxidase e a catalase (ZAGO *et al.*, 2013). Esse íon é fundamental para o transporte de oxigênio, para a síntese da molécula de DNA (ao se associar à enzima ribonucleotídeo redutase), e para o funcionamento adequado dos tecidos, bem como para a atividade ótima das enzimas do complexo mitocondrial energético, à medida em que atua como cofator enzimático (GROTTO, 2010).

O Fe está presente nos produtos alimentícios em duas formas, como o Fe heme, que é encontrado na carne e outros produtos de origem animal, e como Fe não-heme, que é encontrado tanto em plantas quanto em animais (GULEC; ANDERSON e COLLINS, 2016). Essas formas diferem em sua forma química, processos e mecanismos de absorção (WEINBOR *et al.*, 2016). O Fe heme é altamente biodisponível (25-30% desta forma é absorvida), embora represente uma parte menor de Fe dietético, enquanto a absorção de Fe não-heme é mais variável (1-10% desta forma é absorvida) (BECK *et al.*, 2014).

O Fe influencia a produção de radicais livres e a peroxidação lipídica através da reação de Fenton. Em lipídeos cerebrais, o ferro férrico, ferro quelatado e radicais livres de oxigênio têm papel essencial na peroxidação lipídica. A reação de Fenton pode agravar danos causados pelos radicais livres, levando à ferroptose, morte celular programada dependente de Fe (VAN RENSBURG *et al.*, 2021).

O Fe é o microelemento mais presente no organismo humano, sendo necessário em pequenas quantidades para manter os processos fisiológicos normais, e é essencial para a maioria das vias metabólicas. A deficiência de Fe pode levar a funções físicas e cognitivas prejudicadas. A depleção e a deficiência de Fe progridem em vários estágios, desde a diminuição das concentrações séricas de ferritina e dos níveis de Fe na medula óssea, até a eritropoiese deficiente em Fe e anemia. As causas comuns da deficiência de Fe são a ingestão insuficiente ou a absorção reduzida de Fe. As causas mais comuns da intoxicação por Fe são a hemocromatose hereditária, outras doenças genéticas raras secundárias a transfusões repetidas e a ingestão excessiva de Fe. Os sinais e sintomas de sobrecarga de Fe são inespecíficos e incluem fadiga crônica, dor nas articulações e diabetes. O distúrbio progride até

a falência de órgãos-alvo, envolvendo principalmente o pâncreas e o fígado (BERGER *et al.*, 2022).

3.3.2.2 Zinco (Zn)

O Zn, um micronutriente essencial para a vida, está envolvido em uma variedade de processos bioquímicos nas células humanas. Ele é necessário para a ativação catalítica de mais de 300 enzimas, desempenhando funções em processos celulares metabólicos. Além disso, ele se liga a mais de 2.500 proteínas no corpo humano, mantendo a integridade estrutural de muitas delas. A ingestão inadequada, a diminuição da absorção ou o aumento da perda de Zn podem levar a sérios impactos, incluindo retardo de crescimento, anemia e disfunção neuronal. Níveis inadequados de Zn também estão correlacionados com doenças cardiovasculares, como hipertensão, infarto do miocárdio e fibrilação atrial. Além disso, o Zn afeta a sinalização de Ca^{2+} que regula respostas celulares versáteis nas células cardíacas (CHOI, LIU e PAN, 2018). A ingestão excessiva de Zn pode resultar em desequilíbrio do Cu, sintomas gastrointestinais incluindo náuseas e vômitos, disfunção linfocitária e neurotoxicidade (SKALNY *et al.*, 2021).

3.2.2.3 Selênio (Se)

O Se é um microelemento essencial para a saúde humana e suas várias funções são realizadas na forma de selenoproteínas. Essas proteínas têm uma função importante no metabolismo e saúde normais, incluindo atividades antioxidantes através da glutathiona peroxidase (G-Px) que protege contra espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Além disso, o Se está envolvido na conversão da tiroxina inativa (T4) em triiodotironina (T3), o hormônio tireoidiano ativo. O Se também desempenha um papel crítico na função imunológica e na regressão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). A deficiência de Se tem sido associada a várias doenças, incluindo doenças cardiovasculares, infertilidade, doenças musculares degenerativas e declínio cognitivo (SHREENATH, AMEER e DOOLEY, 2022).

A ingestão inadequada de suplementos contendo Se pode levar a toxicidade, resultando em sintomas como dor de estômago, dor de cabeça, alterações na pressão arterial, vômitos e náuseas. A superexposição crônica pode causar selenose, caracterizada por perda de cabelo, deformação e perda de unhas, descoloração dos dentes, hálito de alho, distúrbios gastrointestinais, erupção cutânea, dormência, paralisia e hemiplegia. Aumento da mortalidade, diabetes mellitus tipo 2 e câncer de próstata também foram relatados em casos de overdose, assim como em casos de deficiência de Se (FERREIRA *et al.*, 2021).

3.2.2.4 Manganês (Mn)

O Mn é um microelemento essencial que está naturalmente presente em muitos alimentos. Também atua como um cofator para muitas enzimas que atuam no metabolismo de aminoácidos, colesterol, glicose, formação óssea, coagulação dentre outros. Sua deficiência pode causar desmineralização óssea e crescimento deficiente em crianças, erupções cutâneas, despigmentação do cabelo, diminuição do colesterol sérico e humor alterado. Também pode alterar o metabolismo de lipídios e carboidratos e causar tolerância anormal à glicose (BORDIGNON, 2003; NIH, 2021c).

Os efeitos tóxicos do Mn estão relacionados aos sintomas da síndrome de Parkinson. Esses efeitos são causados pela deposição do manganês nos gânglios e pela alteração da atividade de enzimas neuronais dopaminérgicas. Outros efeitos incluem cardiotoxicidade, hepatotoxicidade e aumento da mortalidade em lactentes. A neurotoxicidade do manganês é caracterizada por anormalidades psiquiátricas precoces que progridem para sintomas semelhantes à doença de Parkinson, como dificuldades posturais, marcha irregular e problemas de fala. Especificamente, os neurônios nos gânglios são afetados, produzindo, assim, a síndrome parkinsoniana (EVANS e MASULLO, 2022).

3.2.2.5 Molibdênio (Mo)

O Mo é um mineral essencial que está presente em muitos alimentos. Ele é um constituinte estrutural da molibdopterina, um cofator necessário para a metabolização de aminoácidos contendo enxofre, como também de diversas drogas e toxinas. Sua deficiência não foi relatada, exceto em pessoas com uma mutação genética que gera a deficiência de cofator de molibdênio, mutações em um dos vários genes impedem a biossíntese de molibdopterina. Sua ausência prejudica a função das enzimas que metabolizam o sulfito, levando convulsões, causando danos neurológicos graves podendo ser fatal (NIH, 2021d).

A toxicidade do Mo não tem sido uma preocupação para a saúde pública, devido à sua baixa necessidade no organismo, que geralmente é facilmente suprida por meio de dieta (NIELSEN, 2020).

3.2.2.6 Cobre (Cu)

O Cu é um microelemento importante que integra as cuproenzimas como cofator. Elas são fundamentais à vida e à sobrevivência das células e participam do metabolismo aeróbio que permitem a utilização do oxigênio como combustível para o fornecimento de energia à célula. Sua deficiência ocorre por problemas no metabolismo, assim como, por algumas doenças (como Menkes) que promovem má distribuição do mineral pelo organismo, além de baixa ingestão alimentar e/ou aumento na excreção (AMANCIO, 2011; NIH, 2021b).

A alta concentração de Cu está relacionada com danos no fígado, porém não está esclarecido se a causa principal da toxicidade é o dano oxidativo. O excesso de Cu pode levar a degeneração neural, sendo a doença de Wilson um exemplo disso. A doença de Wilson é um distúrbio genético do metabolismo do Cu que leva a acúmulo de Cu em muitos órgãos, especialmente no fígado e no cérebro (TARNACKA; JOPOWICZ e MAŚLIŃSKA, 2021; BARBER, GRENIER e BURKHEAD, 2021).

3.2.2.7 Cromo (Cr)

O Cr é um microelemento que está naturalmente presente em muitos alimentos e disponível como suplemento dietético. Ele pode desempenhar um papel no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, potencializando a ação da insulina. Acredita-se que o Cr se liga a um oligopeptídeo para formar cromodulina, uma substância de baixo peso molecular e ligante de Cr que se liga e ativa o receptor de insulina para promover a ação da insulina. O Cr também pode ter efeitos antioxidantes (NIH, 2021a).

A carência de Cr é associada a diversos distúrbios metabólicos e neurológicos, incluindo intolerância à insulina. O Cr é absorvido pelo intestino delgado e circula no organismo ligado a transferrina e albumina. O Cr pode influenciar a interação da insulina com seus receptores periféricos, provocando sintomas como dor abdominal, polaciúria e polidipsia (AFZAL e QUINONES, 2022).

A toxicidade do Cr depende do seu estado de oxidação e da espécie iônica. O Cr (VI) é mais solúvel e reativo em relação ao Cr (III). Ele pode atravessar facilmente a membrana plasmática e entrar no compartimento celular através de vários receptores de fosfato da superfície celular e transportadores de ânions. Em níveis elevados, pode afetar negativamente a saúde humana, causando danos a vários órgãos, incluindo pulmões, fígado e rins (SINGH *et al.*, 2022).

Diante da importância desses elementos para o organismo humano resumiu-se nas Tabelas 1 e 2 os microelementos e macrominerais, respectivamente, com suas recomendações diárias e os impactos à saúde devido sua toxicidade e deficiência.

Tabela 1. Microelementos com suas recomendações diárias e os impactos à saúde devido sua toxicidade e deficiência.

Mineral	Limites Máximos e Mínimos para SPM Dependendo da Idade e Sexo	Toxicidade	Deficiências
Cobre	Entre 51 µg e 7.000 µg	Seu excesso provoca dor abdominal, diarreia e vômito, além de fraqueza, letargia e anorexia.	Sua deficiência provoca crises convulsivas, clareamento e alterações no tecido conjuntivo
Cromo	Entre 0,03 µg e 250 µg	Seu excesso provoca reações alérgicas, erupção cutânea, secura e inchaço, ulceração e perfuração do septo nasal, bronquite asmática, hemorragia nasal, úlcera, lesão renal crônica, lesões hepáticas, genotoxicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade.	Sua deficiência pode levar à intolerância a glicose.
Ferro	Entre 0,04 mg e 39,73 mg	Seu excesso provoca náuseas, vômitos, diarreia e sangramento gastrointestinal, complicações hemodinâmicas, coagulopatia, hepatotoxicidade e estenose intestinal.	Pode causar anemia e toxicidade por catalisar a formação de radicais livres.
Manganês	Entre 0,35 mg e 1,66 mg	Seu excesso provoca psoríase, insuficiência hepática e renal, síntese interrompida de GSH e neurodegeneração.	Sua deficiência pode ocasionar em alterações no sistema nervoso central, no esqueleto e gônadas.
Molibdênio	Entre 2,55 µg e 1,955 mg	Seu excesso provoca anemia, distúrbios gastrointestinais, distúrbios ósseos e retardo de crescimento.	Pode causar toxicidade por sulfeto
Selênio	Entre 2,25 µg e 320 µg	Seu excesso provoca queda de cabelo e fragilidade das unhas, alopecia, câncer de pele não melanoma e diabetes tipo 2.	Sua deficiência pode acarretar problemas cardiológicos e nos ossos.
Zinco	Entre 0,3 mg e 30 mg	Seu excesso provoca diarreia, náusea, vômito e tontura.	Sua ausência pode causar alterações nos níveis séricos de testosterona e células de defesa; Letargia mental e cicatrização reduzida.

Fonte: AMANCIO, 2011; DE JESUS, 2015; BRASIL, 2018 (adaptado); MIAH *et al.*, 2020; PAVESI e MOREIRA, 2020; RAYMAN, 2020; ANSELMO E DRISCOLL, 2021; ALBIN e OSKARSSON, 2022.

Tabela 2. Macroelementos, suas recomendações diárias e os impactos à saúde devido sua toxicidade e deficiência.

Mineral	Limites Máximos e Mínimos para SPM Dependendo da Idade e Sexo	Toxicidade	Deficiências
Cálcio	Entre 30 mg e 2.517 mg	Seu excesso provoca fraqueza muscular, fadiga e dor nas articulações, aumento da sonolência, náuseas, vômitos, dor abdominal e constipação, poliúria e cálculos renais.	Sua deficiência provoca osteoporose, confusão, depressão e perda de memória, convulsões e ansiedade.
Fósforo	Entre 69 mg e 3.124 mg	Seu excesso provoca Calcificação da válvula cardíaca, Hipertensão, Calcificação vascular.	Pode causar massa óssea reduzida, fraqueza muscular e osteomalácia.
Magnésio	Entre 12 mg e 350 mg	Seu excesso provoca diarreia, náuseas e vômitos, fraqueza muscular e pressão arterial baixa, perda dos reflexos tendinosos profundos, bloqueios dos nódulos sinoatrial e atrioventricular, paralisia respiratória e parada cardíaca.	Sua deficiência pode ocasionar perda de apetite, fadiga, náuseas e vômitos, câibras, dormência, formigamento, alterações de personalidade, espasmos coronários, ritmos cardíacos anormais e convulsões.

Fonte: BRASIL, 2018 (adaptado); LEE e SHOBACK, 2018; TINAWI, 2021; ZHOU *et al.*, 2021; FIORENTINI *et al.*, 2021; AJIB e CHILDRESS, 2023.

3.3. Suplementos alimentares e polivitamínicos

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os suplementos multivitamínicos ou polivitamínicos, são alimentos que complementam a dieta diária de uma pessoa saudável, em casos onde a ingestão destes nutrientes, a partir da alimentação, seja insuficiente ou quando a dieta requerer suplementação (BRASIL, 2018a). Segundo a RDC N° 243, de 26 de julho de 2018, da ANVISA, um suplemento alimentar é produto para ingestão oral, que apresenta uma forma farmacêutica e tem a função de suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, sejam eles isolados ou combinados (BRASIL, 2018c).

A maioria das pessoas usa suplementos para garantir a ingestão adequada de nutrientes e prevenir doenças (HUANG *et al.*, 2006). Os suplementos vitamínicos têm sido bastante explorados pela indústria farmacêutica, promovendo a ideia de que os componentes contidos nesses produtos sejam mais eficazes que os presentes em alimentos *in natura* (DE MELO; SANTOS; LIRA, 2005). Existem na legislação, diversas normas fragmentadas para alimentos e suplementos em vigência que padronizam e identificam cada tipo. Contudo, o mercado de suplementos alimentares tem um forte conflito de informações, o que traz insegurança para o consumidor, uma vez que ele não é capaz de avaliar o produto devido à essas lacunas regulatórias (NOGUEIRA DE ALMEIDA *et al.*, 2018).

De acordo com Possebon e Oliveira (2016), o uso de suplementos nutricionais pode trazer benefícios como aumento da resistência, redução de gordura corporal, aumento da massa muscular, minimização do risco de doenças e melhora do desempenho durante os exercícios físicos. No entanto, o uso abusivo dessas substâncias, que prometem resultados mais rápidos, não é totalmente seguro. O consumo excessivo de vitaminas e minerais pode causar danos aos órgãos, como fígado e coração, além de náuseas, formação de cálculos renais e biliares, fraqueza muscular e outros problemas. (FRINHANI; LEONHARDT, 2016).

A utilização desenfreada de suplementos nutricionais pela população se dá pela falta de conhecimento sobre as consequências negativas do seu uso

abusivo, assim como o *marketing* ilimitado, principalmente na *internet* e orientações inadequadas de profissionais em academias, muitos dos quais não estão habilitados para as prescrições (DA SILVA *et al.*, 2018).

3.3.1. Consumo de suplementos dietéticos

O estudo da Associação Brasileira dos Fabricantes de Suplementos Nutricionais e Alimentos para Fins Especiais (BRASNUTRI) (2017), realizado entre os anos de 2010 e 2016, revela que a indústria nacional de suplementos nutricionais teve um crescimento de 234%, totalizando um faturamento de aproximadamente 1,5 bilhão. Possivelmente, esses dados induzam um marketing mais forte levando o consumidor a ingerir mais esses produtos de uma maneira livre sem diagnóstico ou prescrição médica.

A pesquisa de mercado da Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres (ABIAD) (2020), apurou que o consumo de suplementos alimentares no Brasil aumentou 10% quando comparada à primeira edição (2015) e apontou que os polivitamínicos estão presentes em 59% dos lares brasileiros com, pelo menos, uma pessoa consumindo esses produtos. O estudo também apontou que houve um aumento de 48% no consumo dos suplementos durante o período de restrições relacionadas à pandemia do Sars-Covid 19.

O estudo realizado por Neves *et al.*, (2017) mostrou que, no Brasil, o consumo e comercialização de SPM são crescentes em cidades do estado de São Paulo e Rio de Janeiro e apontou que a maioria das pessoas, de ambos os estados, 54% e 59% respectivamente, consomem algum tipo de suplemento alimentar. Os suplementos nutricionais são encontrados em diversos locais como em academias, lojas especializadas e, principalmente, na internet para comercialização e consumidos sob diversas formas farmacêuticas, o que contribui para o aumento do uso em todas as idades e por ambos os gêneros.

Segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018 realizada pelo IBGE (2020), o uso de pelo menos um suplemento alimentar foi referido por 19,2% da população, sendo 10,1% entre adolescentes, 19,2% em adultos e 34,0% em idosos, estes últimos com maior proporção de consumo para mulheres (41,0%).

O Brasil é o segundo maior consumidor de suplementos alimentares no mundo. Esses suplementos são vistos como uma alternativa para atingir objetivos relacionados à perda de peso e aumento de massa muscular e também como forma de promoção da saúde. Assim, muitos recorrem à suplementação alimentar como estratégia para atingir os objetivos estéticos de forma rápida e confortável, sem a devida orientação de um profissional capacitado. Além disso, possuem pouca consciência dos riscos à saúde associados ao consumo desses produtos quando realizado de forma inadequada (PEREIRA FILHO; COSTA e CAVALCANTI, 2021).

Resende, Molinari e Silva *et al.* (2020) realizaram uma revisão na literatura a fim de conhecer o perfil dos usuários de SPM, os tipos mais consumidos e as consequências do seu uso sem orientação de um profissional capacitado e constataram que grande parcela dos frequentadores de academias faz uso de algum suplemento sem orientação de profissional especializado. Dentre os efeitos adversos do uso indevido de suplementos alimentares relatados na literatura estão sobrecarga renal e hepática, aumento do sono e da manifestação de acne, dores abdominais, desidratação, redução da densidade óssea, alterações psicológicas e cardíacas. Isso demonstra a necessidade de cautela ao se utilizar esses produtos.

Anselmo e Driscoll (2021) demonstraram que a ingestão excessiva de zinco suplementar pode resultar em efeitos adversos agudos e crônicos, como dor epigástrica, diarreia, náusea, vômito e tontura. Os autores citam que a intoxicação por cobre pode causar sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, diarreia e vômito, além de fraqueza, letargia e anorexia. Em estágios mais avançados, pode ocorrer danos no trato gastrointestinal, fígado, rins e até insuficiência cardíaca. A toxicidade do ferro pode manifestar-se com náuseas, vômitos, diarreia e sangramento gastrointestinal nas primeiras horas após a ingestão, seguidos de complicações hemodinâmicas, coagulopatia, hepatotoxicidade e estenose intestinal.

Infelizmente, segundo a literatura, alguns profissionais recomendam suplementos sem a devida conhecimento sobre os mesmos. No estudo realizado por Miranda *et al.* (2020), em que foi avaliado o conhecimento sobre Suplementos Alimentares por Profissionais da Saúde os resultados mostraram que 70% dos profissionais prescritores indicaram o uso de SPM. Isso pode ser

reflexo da maior demanda da população por essas substâncias, o que resulta em maior frequência de prescrição por parte desses profissionais. Do total de profissionais entrevistados, 30% responderam que não sabiam que os Suplementos Alimentares podem causar efeitos adversos.

Macedo e Ferreira (2021) também verificaram os riscos para a saúde associados ao consumo de suplemento alimentar sem orientação nutricional por meio de uma revisão de literatura, e enfatizaram a importância do trabalho em equipe de profissionais de saúde. Os autores citam que o nutricionista é de suma importância na orientação de uma alimentação equilibrada para atendimento das necessidades nutricionais e de suplementos alimentares para o uso de forma correta e segura, pois a dieta precisa ser prevista conforme a necessidade de cada indivíduo e para a prescrição apropriada de suplementos nutricionais.

O uso de suplementos alimentares pode ultrapassar o nível de ingestão superior tolerável (UL), o que pode causar efeitos colaterais indesejáveis (SOUSA e COSTA, 2021). Um estudo de Borges, Sousa e Costa (2022) revelou que 63% dos usuários de suplemento alimentar foram classificados como fisicamente inativos, indicando que aqueles que relataram menor frequência de prática de exercícios consumiram maiores quantidades de suplementos, o que sugere uso desnecessário. Esses dados permitem considerar que existe significativo aumento na venda e consumo de suplementos polivitamínicos e minerais, como também o uso inadequado dessas substâncias no país, demonstrando a importância de sua fiscalização e controle de qualidade.

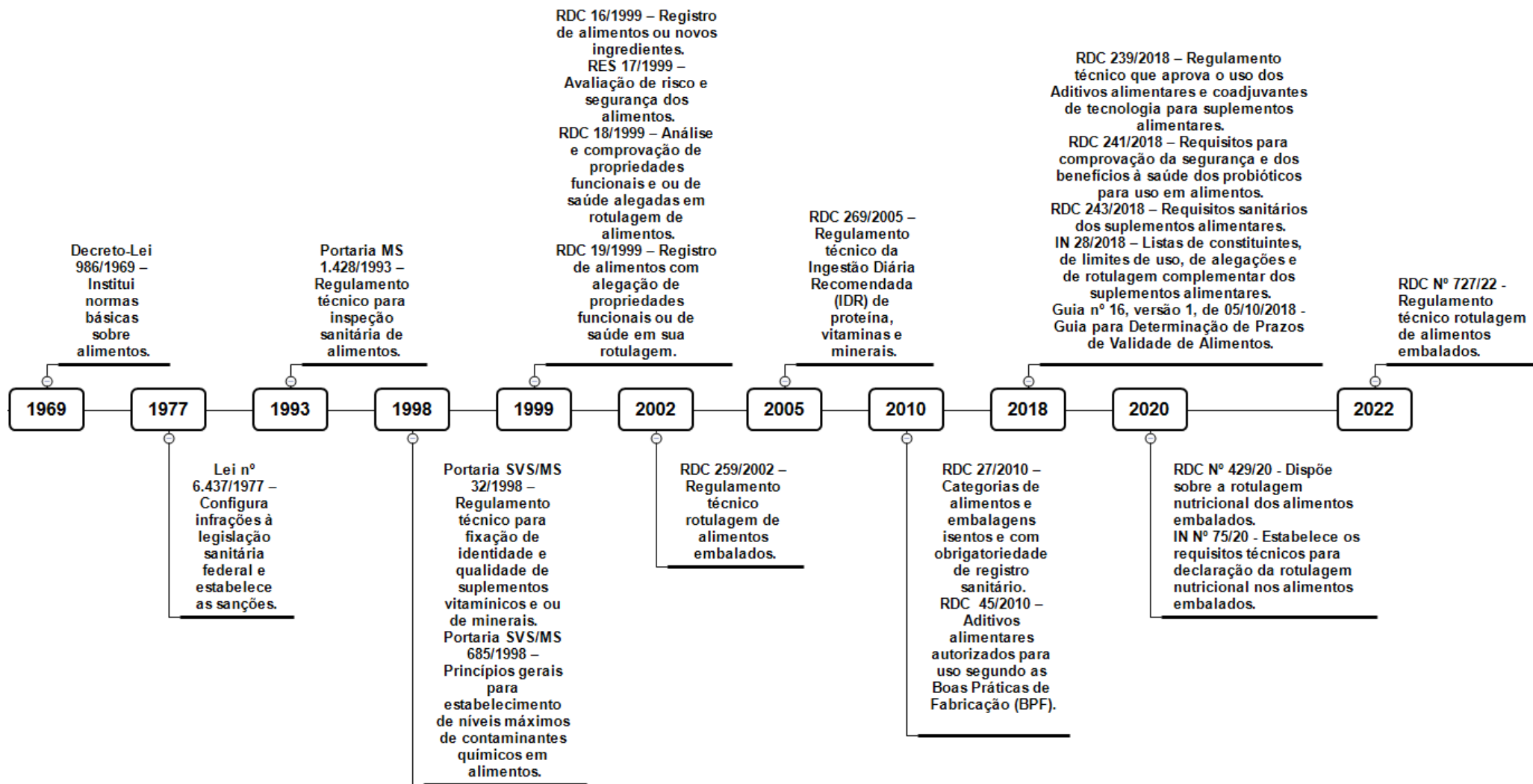
De acordo com a Lei Federal nº 8234/91, a prescrição de suplementos nutricionais é uma atividade exclusiva de profissionais prescritores com conhecimentos especializados em alimentação e nutrição humana. A utilização desses suplementos pode levar a uma sobrecarga nos órgãos responsáveis pela metabolização de nutrientes, como o fígado e os rins. O excesso de ingestão desses nutrientes pode levar à falência desses órgãos (KARKLE, 2015).

3.3.2. Legislações de suplementos polivitamínicos

Ao longo do tempo as normas sanitárias que regulamentam os alimentos no Brasil vêm sendo revisadas e atualizadas (Figura 1). No que se refere aos suplementos alimentares a legislação brasileira também abriga diversas medidas aplicadas durante o decorrer dos anos. Inicialmente, os polivitamínicos eram produtos sem diferenciação e considerados alimentos, o que permitia que esse tipo de produto fosse fiscalizado através de legislações como o Decreto-Lei nº 986/1969, que instituiu normas básicas sobre alimentos (BRASIL 1969), a Resolução (RES) Cisa/MA/MS nº 10/1984, que tratava da conservação durante transporte, comercialização e consumo dos alimentos (BRASIL, 1984), e a RES CNS 4/1988 que aprovava o uso de aditivos em diversas categorias de alimentos (BRASIL 1988) (Figura 1).

Na década de 90, com o surgimento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), surgiram também novas legislações como a RDC nº 16/1999 que trata do registro de novos alimentos ou novos ingredientes (BRASIL, 1999 a), a RDC nº 17/1999 que avaliava o risco e segurança de alimentos (BRASIL, 1999 b), a RDC nº 18/1999 e a RDC nº 19/1999 que tratavam da análise, comprovação e registro com alegação de propriedades funcionais ou de saúde em sua rotulagem (BRASIL, 1999 c; BRASIL, 1999 d). Na década de 2000, as principais legislações vigentes para esses produtos foram a RDC nº 259/2002 (BRASIL, 2002), que estabelecia o regulamento técnico sobre rotulagem de alimentos embalados, a RDC nº 269/2005 que estabelecia o regulamento técnico de Valores Diários Recomendados (VDR) de proteínas, vitaminas e minerais para alimentos (BRASIL, 2005) e surgiu a RDC Nº 27/2010 que tratava sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário (BRASIL, 2010). (Figura 1)

Figura 1 - Linha do tempo da Regulamentação Brasileira com relação a alimentos.



Fonte: Autor, 2023.

Até 2017, no Brasil, os produtos à base de vitaminas e minerais eram divididos em duas categorias: suplementos polivitamínicos e medicamentos à base de vitaminas e minerais. O que os diferenciava eram os níveis de micronutrientes oferecidos na dosagem diária recomendada. De acordo com a Portaria nº 32/1998 da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), “os suplementos vitamínicos deveriam conter um mínimo de 25% e no máximo até 100% do VDR de vitaminas e/ou minerais, na porção diária indicada pelo fabricante, não podendo substituir os alimentos, nem serem considerados como dieta exclusiva”. Os medicamentos à base de vitaminas e minerais, por outro lado, são definidos como aqueles cuja posologia diária indicava um mínimo de 100% do VDR (ABE-MATSUMOTO; SAMPAIO; BASTOS, 2015).

O novo marco dos suplementos alimentares alterou a forma utilizada para diferenciar um suplemento polivitamínico de um medicamento. As legislações que tratam desses produtos atualmente (Figura 1) são a RDC nº 243/2018, que aborda os requisitos sanitários dos suplementos alimentares (BRASIL, 2018b); a Instrução Normativa (IN) nº 28/2018, que estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares (BRASIL, 2018d); e Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 239/2018, que estabelece os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em suplementos alimentares (BRASIL, 2018a) e a RDC nº 241/2018 que define requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos usados em suplementos alimentares (BRASIL, 2018c).

Com a publicação da RDC nº 242/2018 e da RDC nº 243/2018, que alterou a RDC nº 24/2011 (BRASIL, 2018) e revogou as Portaria SVS/MS nº 32/1998 BRASIL e Portaria SVS/MS nº 40/1998, não são mais utilizados os valores de VDR como referência para definir um produto como suplemento polivitamínico ou medicamento (BRASIL, 2017).

Em 2020, entrou em vigor novas legislações que atualizaram o artº 15 da RDC nº 243/2018 e IN nº 28/2018 que são a RDC N° 429/2020 que dispõe sobre a rotulagem nutricional dos alimentos embalados e a IN N° 75/2020 - Estabelece os requisitos técnicos para declaração da rotulagem nutricional nos

alimentos embalados. Atualmente Assim a Figura 1, demonstra a linha do tempo das principais legislações sobre suplementos alimentares.

3.4. Bioacessibilidade de minerais

Desde a década de 90, os pesquisadores têm buscado formas eficientes de quantificar esses macro e microelementos em dietas de determinados grupos da população, visando avaliar a ingestão destes compostos e correlacionar estes dados com o estado nutricional dos mesmos. O objetivo desses estudos era determinar a biodisponibilidade desses macro e microelementos nas dietas (COZZOLINO, 1997).

A biodisponibilidade é a fração de uma substância presente em um dado alimento, suplemento ou medicamento que está disponível para ser usado ou armazenado no organismo, enquanto a bioacessibilidade é a quantidade de todos os macro e microelementos de um alimento, suplemento ou medicamento que serão usadas efetivamente pelo organismo, quando é liberada da sua matriz no trato gastrointestinal (por meio da digestão), e se torna disponível para a absorção intestinal e, conseqüentemente, entrar na corrente sanguínea (TOGNON, 2012).

Segundo Siqueira (2016), o estudo de minerais conseguiu grandes avanços graças à procura por técnicas mais cada vez mais sensíveis, versáteis e econômicas permitindo o desenvolvimento contínuo desta área. Esta procura, por novas alternativas, tem favorecido o desenvolvimento e a utilização de muitas técnicas analíticas instrumentais que ajudam a quantificar esses micro elementos presentes em alimentos, assim como os elementos traços, e tem colaborado para o estabelecimento de metodologias analíticas cada vez mais precisas, seletivas e confiáveis além de elucidar alguns dos mecanismos exercidos nas funções metabólicas e com pouca geração de resíduos.

A bioacessibilidade de macro e microelementos é uma área que tem crescido e visa identificar e analisar os fatores que possam interferir de maneira positiva ou negativa na absorção dos nutrientes, assim como a compreensão das rotas metabólicas específicas de cada macro e microelementos e sua influência nos mecanismos regulatórios para a manutenção da homeostase do corpo (CALLOU; DA SILVA, 2016). É comum utilizar uma grande margem de

segurança para atender às necessidades nutricionais de minerais, mas o uso excessivo pode afetar a bioacessibilidade de outros macro e microelementos. Isso ocorre devido às interações e competições pelos sítios de ligação, uma vez que os minerais estão na forma iônica e podem se complexar com outras substâncias (nutrientes) da dieta, impedindo a absorção adequada. Essas disputas pelos sítios de absorção, antagonismos e reações entre compostos podem causar perdas significativas (WANDERLEY, 2020).

O conhecimento da bioacessibilidade de cada substância e da ação metabólica formada através dos processos fisiológicos é crucial para o conhecimento dos aspectos metabólicos, correlação do estado nutricional relacionado aos micronutrientes com a saúde do indivíduo e como uma forma de implementar políticas públicas com as devidas orientações e doses compatíveis à disponibilidade dos minerais, promovendo a redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis e da melhoria de comorbidades associadas ao déficit do estado nutricional (CALLOU; DA SILVA, 2016).

3.4.1 Determinação de bioacessibilidade em alimentos

A determinação da bioacessibilidade em alimentos pode ser realizada por meio de dois métodos, *in vivo* e *in vitro*. Os métodos *in vivo* avaliam a concentração de nutrientes nos tecidos e o equilíbrio da absorção comparando a ingestão com a excreção, enquanto que os métodos *in vitro* simulam a digestão humana utilizando enzimas digestivas, sais biliares e condições controladas de pH, temperatura, tempo de digestão e agitação. Em comparação aos ensaios *in vivo*, os métodos *in vitro* apresentam as vantagens de serem mais rápidos, menos dispendiosos e trabalhosos, sem restrições éticas, além de permitirem que um número relativamente grande de amostras seja medido para fins de triagem (MINEKUS *et al.*, 2014; BRODKORB *et al.*, 2019). A princípio, os modelos de digestão *in vitro* são uma alternativa aos modelos *in vivo* para o estudo de nutrientes alimentares, fornecendo resultados precisos em pouco tempo e servindo como uma ferramenta de triagem. A maioria dos métodos desenvolvidos simula uma sequência de eventos que ocorrem durante a digestão no trato gastrointestinal humano, permitindo estimar qual porcentagem dos dessas substâncias estará disponível para

absorção (conteúdo bioacessível) e disponível para funções fisiológicas (conteúdo biodisponível) (ALEGRÍA - TORÁN, BARBERA - SÁEZ e CILLA - TATAY, 2015).

Há dois tipos de modelos *in vitro*: estáticos, amplamente utilizados há décadas, e dinâmicos, mais complexos e caros, mas adequados para simular a digestão em diferentes grupos populacionais. Alguns métodos *in vitro* estáticos são padronizados como os da *United States Pharmacopeia*, enquanto outros foram desenvolvidos para avaliar a bioacessibilidade de contaminantes do solo, como os do *Bioaccessibility Research Group of Europe* (BARGE). Devido à complexidade e variabilidade das estruturas alimentares, muitos métodos precisam ser revisados para se adequar à ciência de alimentos. A necessidade de uma digestão *in vitro* harmonizada resultou na criação da *network INFOGEST*, ou seja, uma rede internacional de institutos que realizam pesquisa básica multidisciplinar sobre digestão de alimentos. Os modelos experimentais são validados internacionalmente por mais de 300 pesquisadores de 40 países e são utilizados em projetos ligados à segurança e à qualidade dos alimentos. Isto resultou em um consenso internacional sobre um conjunto de parâmetros para uma simulação estática adequada para alimentos (HERRERA-AGUDELO, 2015; BRODKORB *et al.*, 2019).

Adicionalmente aos ensaios de bioacessibilidade, para uma melhor definição deste parâmetro, é importante também identificar os elementos que estão realmente presentes nas fórmulas de suplementos de minerais e suas concentrações, e se corroboram com as informações apresentadas nos rótulos dos produtos.

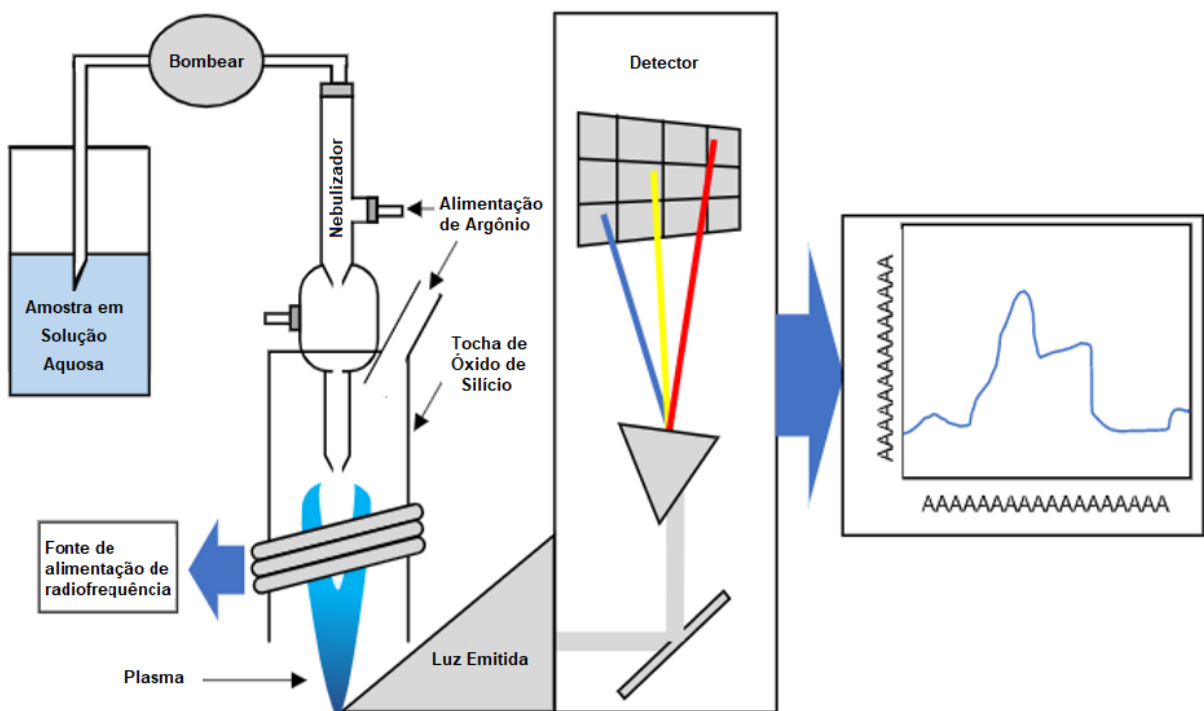
3.4.2 Determinação de elementos por Espectrometria de emissão atômica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES)

Existem vários estudos que utilizam diferentes métodos espectrofotométricos para a determinação dos minerais e em variadas matrizes orgânicas e de alimentos, como o de Santos, *et al.*, (2016) que utilizaram espectrometria de emissão atômica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES) para determinação de minerais em atemoia. Santos, *et al.*, (2018) que

aplicaram a espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) para a determinação de diversos minerais em leguminosas, Nakajima (2010) que usou a espectrometria de absorção atômica em forno de grafite (GF AAS) para determinação de Fe em genótipos de milho e Pohl, *et al.*, (2020) que aplicaram a espectrometria de absorção atômica com chama (F AAS), para determinar minerais no Pólen de abelha.

A Espectrometria de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente (ICP OES) é uma técnica capaz de determinar os macro e microelementos, e tem como base a excitação de elementos em plasma. A energia do plasma é utilizada para converter os átomos e as moléculas em um estado excitado. As espécies excitadas retornam ao estado fundamental, emitindo fótons que são analisados por um sistema de detecção (Figura 2). A técnica de ICP OES apresenta capacidade multielementar e determina, com boa sensibilidade, os elementos refratários, mas apresenta limites de detecção mais elevados (CADORE *et al.*, 2008).

Figura 2. Esquema do Espectrômetro de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente (ICP OES).



Fonte: NEALE, 2020 (Adaptado).

Assim, considerando todo o exposto, é importante avaliar o teor total e sua fração bioacessível nesses produtos, a fim de determinar a eficácia da utilização dos mesmos pelos consumidores.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Amostragem

As amostras foram adquiridas em drogarias na cidade de Salvador, Bahia, em uma das principais regiões comerciais da cidade, que possui um dos maiores fluxos populacionais do município, comumente conhecida como avenida sete, durante o período de março a maio de 2021. Um total de 26 tipos diferentes de suplementos polivitamínicos foi identificados, com base nos seguintes critérios: serem fabricados no Brasil, possuírem uma ampla variedade de minerais na sua composição (Ca, Mg, P, Fe, Cu, Cr, Mn, Mo, Se e Zn), além de estarem disponíveis na forma de cápsulas e comprimidos e serem indicadas para indivíduos adultos com idade igual ou superior aos 19 anos. Foram selecionadas 16 amostras de SPM para a pesquisa, que continham minerais e algumas vitaminas (vitamina A, vitamina B, vitamina C, vitamina D, vitamina E e vitamina K), sendo que estas não fazem parte do objeto de estudo. A Tabela 3 apresenta a composição de mineral e vitaminas das amostras selecionadas e codificadas de P1 até P16. Dessas amostras, 11 estavam na forma de comprimidos e 5 na forma de cápsulas, as quais foram posteriormente utilizadas na quantificação dos minerais e submetidas a simulação de digestão gastrointestinal *in vitro*. As amostras foram mantidas em sua embalagem original e em temperatura ambiente até a execução dos experimentos.

Tabela 3. Identificação das amostras e sua respectiva composição mineral e vitamínica.

Produto	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16
Ca (mg)	64	28,8	42,3	42,2	-	17,2	200	120	250	50	-	250	250	-	50	250
Mg (mg)	100	65	130	99	-	23	150	120	100	100	-	65	100	-	120	100
P (mg)	-	-	126	-	-	42	105	85	-	-	-	-	125	-	-	-
Fe (mg)	14	14	7	11	7	10	10	14	10	8,1	14	8,4	8,1	3,5	3,5	8,1
Cu (µg)	900	900	450	450	900	450	1000	900	900	450	900	270	450	450	450	450
Cr (µg)	35	35	26	26	35	25	50	35	35	18	35	35	18	25	35	18
Mn (mg)	2,3	2,3	1,5	1,2	2,3	1,8	1,6	2,3	2,3	1,2	2,3	0,9	1,2	1,7	1,7	1,2
Mo (µg)	45	45	23	23	45	23	-	45	45	23	45	45	23	23	23	23
Se (µg)	34	34	20	20	34	20	-	34	34	20	34	27	20	20	34	20
Zn (mg)	7	7	7	7	3,5	7	10	7	7	7	7	4,2	7	7	7	7
Vit A (µg)	600	600	510	420	600	400	600	600	600	400	600	600	267	600	500	400
Vit B1 (mg)	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1	1,8	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Vit B2 (mg)	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1	2	1,3	1,3	1,3	1,3	0,94	1,3	1,3	1,3	1,3
Vit B3(mg)	16	16	16	16	-	14	20	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Vit B5 (mg)	5	5	4,7	4,7	5	5	5,6	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Vit B6(mg)	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	80	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
Vit B7 (µg)	30	30	30	30	30	30	45	30	30	30	30	30	30	30	1,2	30
Vit B9 (µg)	240	240	240	240	240	240	300	240	240	240	240	240	240	200	333	240
Vit B12(µg)	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	3,6	1,2	1,3	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Vit C (mg)	45	45	45	45	45	45	300	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Vit D (µg)	5	5	5	5	5	5	5	2	5	5	5	5	5	5	5	5
Vit E (mg)	10	10	6,7	6,7	5	6,7	10	10	8,4	10	10	10	6,7	10	10	6,7
Vit K (µg)	-	65	33	26	65	25	-	65	-	65	65	26	65	30	30	65

Fonte: Autor, 2023.

4.2 Análise de Rótulos

Os rótulos das amostras foram analisados quanto a todos os parâmetros relevantes aos suplementos alimentares, contidos na RDC 243/2018 (BRASIL, 2018a), especificamente o art. 12º, art. 13º, art. 14º (Tabela 4), Instrução Normativa nº 75/2020 (BRASIL, 2020b), e RDC nº 727/2022 (BRASIL, 2022) (Tabela 5).

Tabela 4 – Resumo do Capítulo III da RDC nº 243/18

Item	CAPÍTULO III - RDC 243/18
Art. 12º	Os produtos de que trata esta Resolução devem ser designados como " Suplemento Alimentar " acrescido da sua forma farmacêutica .
Art. 13º	A designação deve ser declarada próxima à marca do produto e com caracteres legíveis que atendam aos requisitos de declaração.
Art. 14º	A recomendação de uso, incluindo as informações agrupadas no mesmo local do rótulo e instruções de conservação, inclusive após a abertura da embalagem.

Fonte: BRASIL, 2018c (Adaptado).

Tabela 5 – Resumo da RDC nº 727/22.

Item	RDC 727/22
Art. 4º	Utilize vocábulos, sinais, denominações, símbolos, emblemas, ilustrações ou outras representações gráficas que possam tornar a informação falsa, incorreta, insuficiente, ou que possa induzir o consumidor a equívoco, erro, confusão ou engano, em relação à verdadeira natureza, composição, procedência, tipo, qualidade, quantidade, validade, rendimento ou forma de uso do alimento;
	Atribua efeitos ou propriedades que não possuam ou não possam ser demonstradas;
	Destaque a presença ou ausência de componentes que sejam intrínsecos ou próprios de alimentos de igual natureza, exceto nos casos previstos em Regulamentos Técnicos específicos;
	Ressalte, em certos tipos de alimentos processados, a presença de componentes que sejam adicionados como ingredientes em todos os alimentos com tecnologia de fabricação semelhante;
	Ressalte qualidades que possam induzir a engano com relação a reais ou supostas propriedades terapêuticas que alguns componentes ou ingredientes tenham ou possam ter quando consumidos em quantidades diferentes daquelas que se encontram no alimento ou quando consumidos sob forma farmacêutica;
	Indique que o alimento possui propriedades medicinais ou terapêuticas;
	Aconselhe seu consumo como estimulante, para melhorar a saúde, para prevenir doenças ou com ação curativa.
Art. 8º, 9º, 10º, 11º e 13º	Denominação de venda do alimento; Lista de ingredientes; Identificação da origem; Nome ou razão social e endereço do importador, no caso de alimentos importados; Identificação do lote e Prazo de Validade, Advertência sobre alimentos Alérgicos e Instruções sobre o preparo e uso do alimento, quando necessário.

Fonte: BRASIL, 2002 (Adaptado).

4.3 Reagentes, materiais de referência e soluções padrão

Os reagentes utilizados foram os de mais alta pureza comercialmente disponíveis. Ácido nítrico Suprapur grau 69% (m m⁻¹) (Merck®, Darmstadt, DA, Alemanha), peróxido de hidrogênio 30% (m m⁻¹) (Vetec®, São Paulo, SP, Brasil). Soluções mono-elementares SpecSol® (São José dos Campos, SP, Brasil) contendo 1000 mg L⁻¹ de Al, As, Ba, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, Ti, V e Zn foram adquiridas para a preparação de soluções multi-elementares para os elementos. O gás argônio, com pureza mínima de 99,999% (White Martins, São Paulo, Brasil), foi utilizado para purgar o sistema óptico e gerar plasma. Foram utilizadas soluções multi-elementares (com concentração de 20 mg L⁻¹) em ácido nítrico 0,5% (v v⁻¹) para a construção das curvas analíticas em que as mesmas foram preparadas em HNO₃ 2,0 mol L⁻¹ para Al, As, Ba, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, Ti, V e Zn na faixa de concentração de 0–10,0 mg L⁻¹ para microelementos e 0–200,0 mg L⁻¹ para macroelementos. Foi utilizada água de alta pureza com uma resistividade específica de 18,2 MΩ cm⁻¹ obtida pelo sistema de purificação de água Milli-Q® (Millipore, Bedford, MA, EUA) para o preparo das soluções. Todos os materiais (vidrarias, tubos de polipropileno e materiais diversos) utilizados no laboratório foram descontaminados com HNO₃ 10% (v v⁻¹), banhados por 24 horas (durante a noite) e lavados abundantemente com água ultrapura. Em seguida, todos os materiais foram secos em condições de ar limpo em uma sala com temperatura controlada e ar condicionado.

4.4 Planejamento experimental

Uma das etapas iniciais do processo analítico dos macro e microelementos foi a digestão ácida por bloco digestor fechado. Para otimizar as condições ótimas dessa etapa, inicialmente foi realizado um planejamento experimental considerando as variáveis (volume de HNO₃ (1 a 3 mL), volume de H₂O₂ (0,5 a 1,5mL) e tempo de digestão (1 a 2 h), conforme mostra a Tabela 6.

Tabela 6. Planejamento experimental aplicado à digestão ácida assistida por bloco digestor fechado.

Experimento	Volume HNO₃ (mL)	Volume H₂O₂ (mL)	Tempo (min)
1	1,0(-)	0,5(-)	60(-)
2	1,0(-)	0,5(-)	120(+)
3	1,0(-)	1,5(+)	60(-)
4	1,0(-)	1,5(+)	120(+)
5	3,0(+)	0,5(-)	60(-)
6	3,0(+)	0,5(-)	120(+)
7	3,0(+)	1,5(+)	60(-)
8	3,0(+)	1,5(+)	120(+)
9	2,0(0)	1,0(0)	90(0)
10	2,0(0)	1,0(0)	90(0)
11	2,0(0)	1,0(0)	90(0)

Os reagentes foram misturados em um tubo teflon para bloco digestor fechado junto com 250 mg de suplemento polivitamínico e mineral (P1) e o volume total foi completado com água ultrapura até 8 mL. Em seguida, os tubos foram aquecidos gradualmente até 180°C por duas horas em temperatura máxima entre o período máximo de duas horas, conforme Tabela 6. Todas as análises foram realizadas em triplicata e foi utilizado o software Statistica 7.0 e Microsoft Excel 2019® para o tratamento dos dados obtidos.

4.5 Instrumentação

Para a digestão ácida total das amostras de polivitamínicos e minerais, foi utilizado um sistema com bloco digestor (Tecnal®, Brasil), modelo TE-040/25, com microprocessador digital para controle de temperatura e galeria de alumínio com capacidade para 10 mL de politetrafluoretileno (tubos de PTFE) (Figura 3), uma balança analítica (Shimadzu ATX224, Nakagyo-ku, Kyoto, Japão) para a pesagem dos materiais.

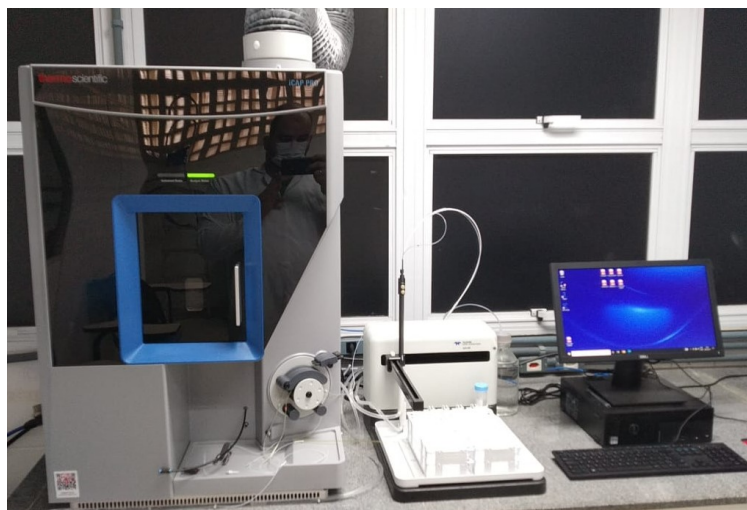
Figura 3. Bloco digestor fechado empregado para a decomposição das amostras.



Fonte: Autor, 2022

As determinações de multielementos foram conduzidas em um espectrômetro de emissão óptica de plasma acoplado indutivamente Thermo Scientific™ iCAP™ XPS (Waltham, Estados Unidos) com um gerador de imagens e detector de matriz de injeção de carga (CID) de acesso aleatório que fornece cobertura total de comprimento de onda de 167,021 a 852,145 nm. O sistema de introdução de amostra foi realizado usando um sistema equipado com uma bomba peristáltica de alta precisão de quatro canais, um prisma de dispersão cruzada combinado com um echelle para fornecer uma resolução de 7 pm e minimizar interferências (Figura 4).

Figura 4. Espectrômetro de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado.



Fonte: Autor, 2022

As condições instrumentais do ICP OES foram as seguintes: potência de RF de 1,25 kW, taxa de fluxo de gás de plasma de 14 L min⁻¹ (Axial e Radial), taxa de fluxo de gás auxiliar de 0,50 L min⁻¹ (Axial e Radial), gás nebulizador taxa de fluxo (Axial) de 0,5 L min⁻¹ e taxa de fluxo do gás nebulizador (Radial) de 0,7 L min⁻¹ uma taxa de absorção de amostra de 1,0 L min⁻¹. Os comprimentos de onda das linhas analíticas foram selecionados de acordo com estudos de interferência anteriores, considerando a linha mais proeminente e, alternativamente, linhas secundárias foram usadas para evitar possíveis interferências.

4.6 Otimização e Validação analítica

A validação de métodos analíticos é de grande importância na garantia da qualidade na produção de dados para alimentos, suplementos alimentares e medicamentos, pois assegura a confiabilidade de seus resultados e da qualidade desses produtos, levando segurança aos consumidores. Assim, foi realizado um Planejamento experimental aplicado à digestão ácida assistida por bloco digestor fechado das amostras (Tabela 6), de forma a se obter as melhores condições para os experimentos, assim como o uso de menor quantidade de solvente e que o mesmo seja menos poluente.

Posteriormente, foi determinado o teor de carbono residual dos experimentos descritos através da leitura feita por ICP OES utilizando a linha de emissão 193,027 nm. O planejamento fatorial completo foi aplicado para todas as amostras, com o objetivo de verificar se havia alguma interferência na eficiência de digestão de diferentes formas farmacêuticas. Através dos resultados, obteve-se um gráfico de Pareto para avaliar a significância das variáveis. Após isso para facilitar a soma das respostas individuais dos elementos, foi utilizada a função Resposta Múltipla, que normaliza as concentrações. A Equação 1 foi usada para calcular a resposta múltipla, na qual o valor no denominador representa a maior concentração encontrada para o analito no planejamento experimental (SANTANA, 2020).

$$\text{Equação 1. } RM = \frac{\text{Elemento 1}}{MC1} + \frac{\text{Elemento 2}}{MC2} + \frac{\text{Elemento n}}{MCn}$$

Foi realizada uma comparação entre os valores de concentração de carbono residual e a resposta múltipla para verificar se havia algum conteúdo mineral significativo entre as condições mais promissoras. Ao aplicar um teste t para comparar as duas médias experimentais, com um nível de confiança de 99%, não foram encontradas diferenças significativas ($t_{\text{calculado}} > 0,02$) para os analitos.

Para ser validado, este método foi submetido às análises de precisão (Repetibilidade) e exatidão (Ensaio de recuperação e Material de Referência Certificado), limites de determinação (LOD) e quantificação (LOQ), de acordo com os protocolos sugeridos pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO, 2016).

Para calcular o LOD foi aplicado o método simplificado, onde este parâmetro pode ser estimado pela equação_2, sendo que o “s” representa o desvio padrão da resposta do branco enquanto que o “b” representa a inclinação (coeficiente angular) da curva analítica. O cálculo para o limite de quantificação utiliza a estimativa a partir da curva analítica onde o limite de quantificação (LOQ) pode ser estimado pela equação 3 (SANTANA, 2020).

$$\text{Equação 2. } LOD = \frac{3,3 \cdot s}{b}$$

$$\text{Equação 3. } LOQ = \frac{10 \cdot s}{b}$$

A repetibilidade expressa a precisão sob as mesmas condições de operação em um curto intervalo de tempo. A repetibilidade foi avaliada através do desvio padrão relativo (RSD) a partir dos dados obtidos no mesmo dia onde foi realizada a análise de soluções de macro e microelementos com concentração de trabalho de $5 \mu\text{g mL}^{-1}$ em dez repetições.

Além disso, a exatidão do método analítico foi atestada pela análise de preparações multiminerais e material de referência certificado, fornecido pela

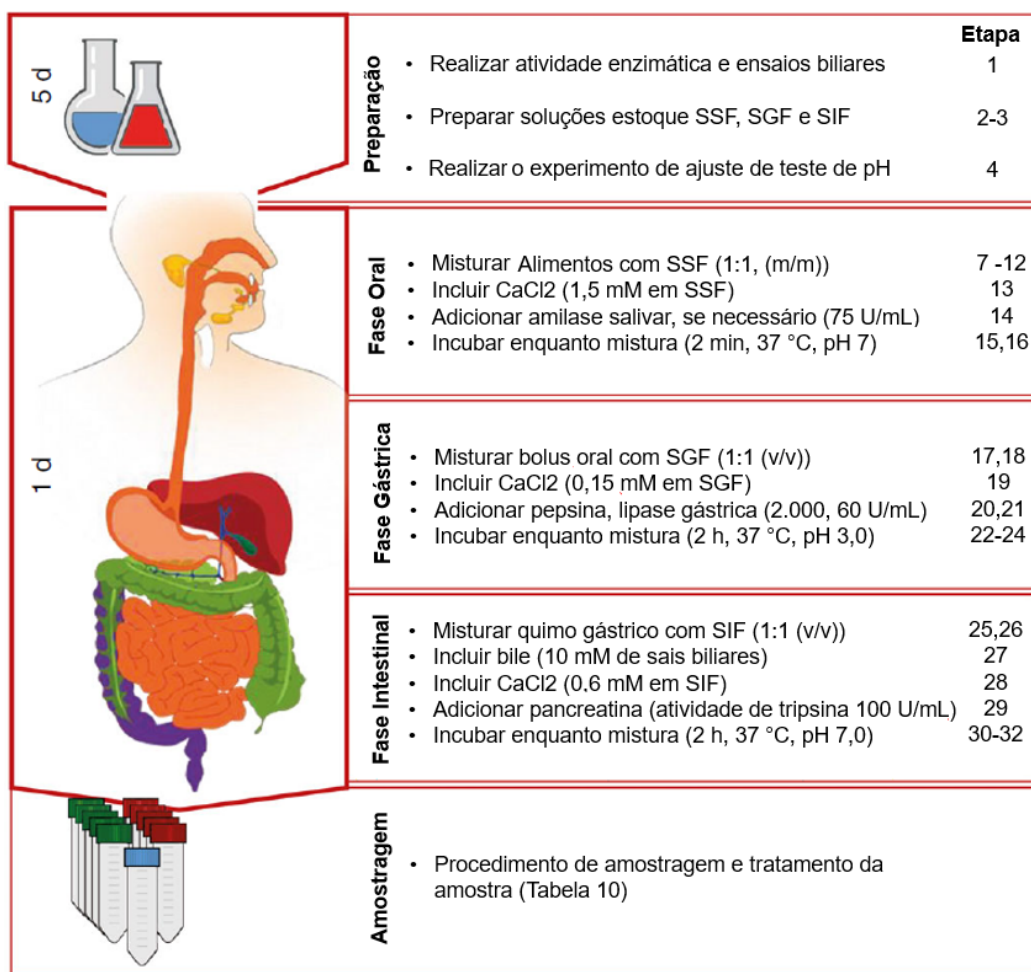
Embrapa (Brasil), Suplemento Mineral RM-Agro E2001a. Os materiais, aproximadamente 750 mg, foram submetidos a digestão em bloco digestor fechado. Foram adicionados a cada recipiente 4 mL de H₂O (resistividade de 18.2 MΩ cm⁻¹), 2 mL de 30% (m m⁻¹) de H₂O₂ e 2,0 mL de soluções de HNO₃, e as condições operacionais do sistema de digestão por bloco digestor foram otimizadas. Brancos foram preparados em cada lote de amostra. As soluções resultantes foram analisadas por ICP OES. Todos os experimentos foram realizados em triplicata. Também, para avaliar a exatidão, foram realizados testes de adição e recuperação de analitos, em triplicata, utilizando concentrações de 0,25; 1,0 e 5,0 µg para os microelementos (Al, As, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, Ti, V e Zn) e de 5; 50 e 150 µg para os macroelementos dos analitos (Ca, K, Mg, Na e P) e 0,25 g das amostras (escolhidas de acordo com a maior massa disponível). As recuperações (entre 80% e 110%) foram consideradas satisfatórias para avaliação da acurácia do método proposto (BRASIL, 2016).

4.7 Teste de Bioacessibilidade *in vitro*

4.7.1 INFOGEST

No protocolo INFOGEST a digestão é composta por três fases principais: preparação, processo de digestão e análise da amostra (Figura 5).

Figura 5. Fluxograma do método de digestão INFOGEST.



Fonte: BRODKORB *et al.*, 2019 (Adaptado)

SSF = Fluido Simulado Salivar; SGF= Fluido Simulado Gástrico; SIF = Fluido Simulado Intestinal.

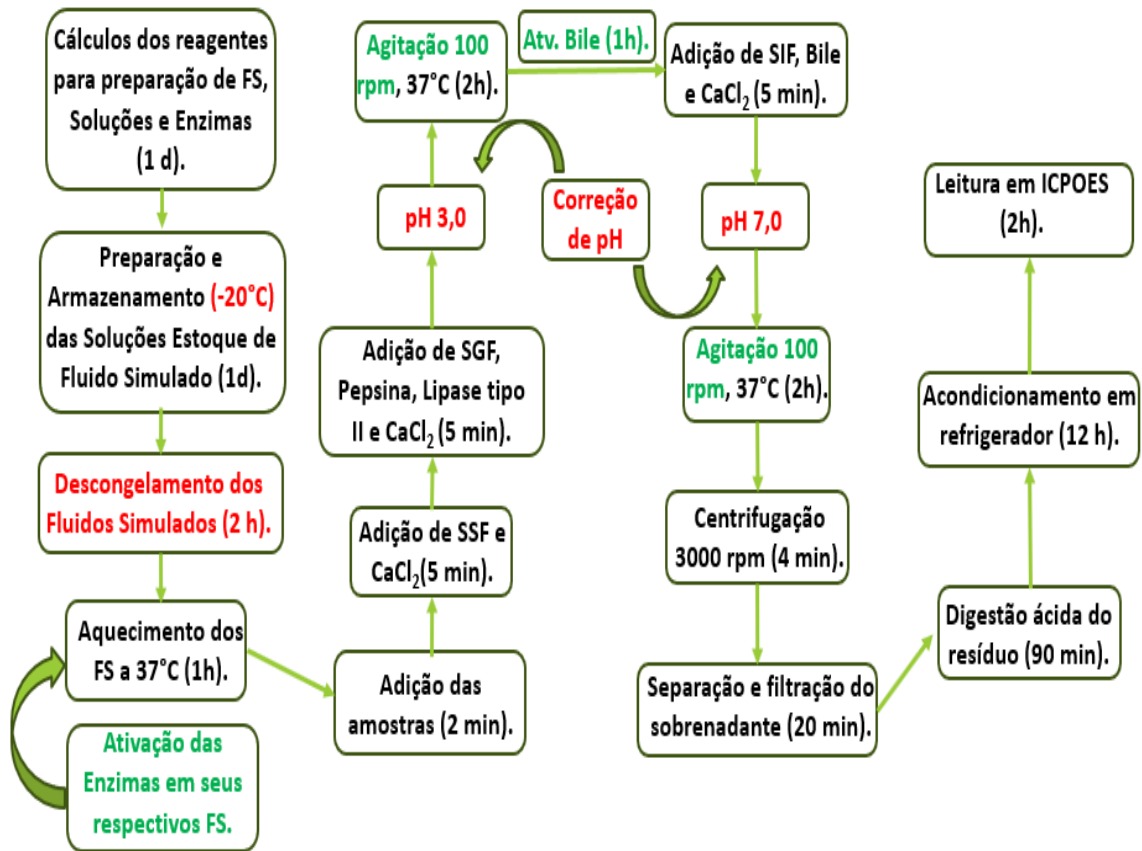
Previa-se inicialmente determinar a bioacessibilidade de Al, As, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, Ti, V e Zn por meio da técnica ICP OES. No entanto, devido a presença de sais de fosfato, cloretos e carbonatos, presentes nos fluidos simulados do protocolo, que interagem facilmente com os macroelementos, havia a possibilidade de resultados imprecisos, portanto foi decidido, determinar apenas os microelementos. Foram

selecionadas apenas três amostras entre as 16 analisadas, com concentrações mais elevadas de microelementos e diferentes formas farmacêuticas (comprimidos revestidos (P5), cápsulas duras (P14) e cápsulas moles (P10)), para a realização do protocolo INFOGEST. O teor de bioacessibilidade foi calculado em porcentagem, conforme a equação 3 (DE CARVALHO *et al.*, 2022).

Equação 4.
$$\text{Bioacessibilidade (\%)} = \frac{\text{Teor bioacessível} + \text{Teor do resíduo digerido}}{\text{Teor total}} \times 100$$

A fase de preparação é crucial, pois é responsável por avaliar a atividade enzimática correta, o que pode afetar o sucesso da digestão geral. Já o processo de digestão inclui três etapas consecutivas: oral, gástrica e intestinal, e foi realizado por meio de condições experimentais constantes (2 min, 2h e mais 2h) em agitação a uma temperatura de 37°C) durante cada fase onde foram utilizados diversos reagentes como: cloreto de potássio (KCl), fosfato monopotássico (KH₂PO₄), bicarbonato de sódio (NaHCO₃), cloreto de Mg hexahidratado (MgCl₂ (H₂O)₆), carbonato de amônio ((NH₄)₂CO₃), cloreto de sódio (NaCl), ácido clorídrico (HCl), cloreto de cálcio (CaCl₂) que são utilizados no preparo dos fluidos simulados, além de enzimas como pepsina, lipase tipo II e bile que devem sofrer ativação (aquecimento durante 1h a 37°C) antes de serem adicionadas. A figura 6 apresenta o fluxograma do método aplicado destacando as limitações e otimizações realizadas. As amostras foram adicionadas inteiras, sem terem sofrido modificações em suas formas farmacêuticas, para replicar de forma eficiente a digestão original. A digestão oral envolve a diluição da amostra com um fluido salivar simulado (KCl, KH₂PO₄, NaHCO₃, MgCl₂ (H₂O)₆, (NH₄)₂CO₃, HCl, CaCl₂) com a exposição à amilase salivar por 2 minutos. Salienta-se que a utilização de amilase nesta etapa foi excluída uma vez que as formas farmacêuticas das amostras não sofrem a ação dessa enzima. O bolo oral obtido da etapa anterior foi então diluído com fluido gástrico simulado (KCl, KH₂PO₄, NaHCO₃, MgCl₂ (H₂O)₆, (NH₄)₂CO₃, NaCl, HCl, CaCl₂) contendo enzima gástrica (pepsina), seguido da incubação em pH 3,0 por 2 horas.

Figura 6. Fluxograma do protocolo INFOGEST Aplicado.



Fonte: BRODKORB *et al.*, 2019 (Adaptado)

A Figura 7 apresenta o registro fotográfico de soluções oriundas das fases gástricas de alguns SPM avaliados. Por fim, a mistura gástrica é diluída com fluido intestinal simulado (KCl, KH₂PO₄, NaHCO₃, MgCl₂ (H₂O)₆, NaCl, HCl, CaCl₂) contendo lipase tipo II e bile com posterior incubação por mais 2 horas em pH 7 à temperatura de 37°C durante todo o procedimento. As condições experimentais para o processo de digestão são baseadas em dados fisiológicos disponíveis de indivíduos que se encontravam em estado alimentado (BRODKORB *et al.*, 2019).

Figura 7. Amostras após serem submetidas a fase gástrica do protocolo INFOGEST 2.0.



Fonte: Autor, 2023

_____ A última etapa envolveu a coleta, tratamento e análise da amostra. As amostras foram coletadas e transferidas para tubos falcon de 15 mL, centrifugados à 3000 rpm durante 4min (Figura 8).

Figura 8. Amostras após serem submetidas a fase gástrica do protocolo INFOGEST 2.0.



Fonte: Autor, 2023

Os sobrenadantes foram filtrados com filtros 0,45 μm e analisados em ICPOES. O precipitado foi submetido a uma nova digestão ácida com bloco digestor fechado obedecendo a condição ótima estabelecida, filtrado em papel acetato e novamente em filtros 0,45 μm e analisados em ICPOES. Por fim, foi realizado o balanço de massa para validar o processo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Otimização da Digestão

Os resultados obtidos a partir da realização do planejamento experimental (Tabela 6) estão apresentados na Figura 9, os quais foram expressos em teor de carbono dissolvido (%), pois a partir dele é possível demonstrar a eficácia da digestão apontando o quão próximo está de oxidar completamente a matéria orgânica. Quanto menor a porcentagem de carbono dissolvido significa que melhor foi a digestão (OLIVEIRA, 2021). Inicialmente, fez-se uso da análise da significância das variáveis através do Gráfico de Pareto com resposta múltipla (Figura 10).

Figura 9- Concentração de Carbono Dissolvido após digestão ácida em bloco digestor.

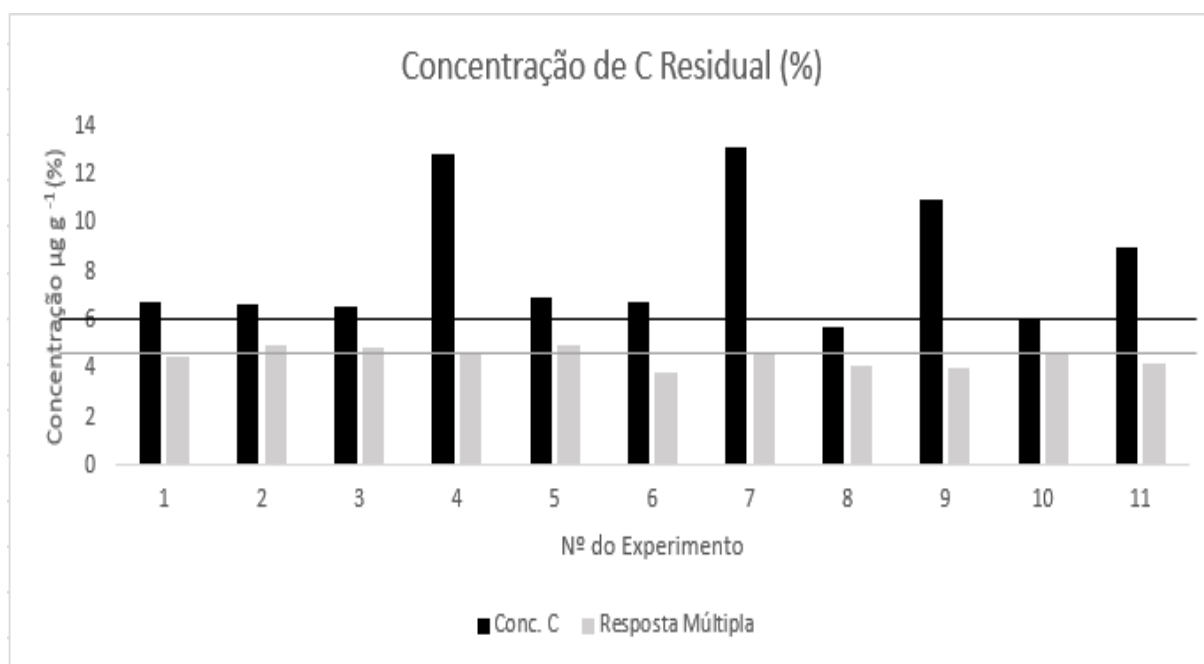
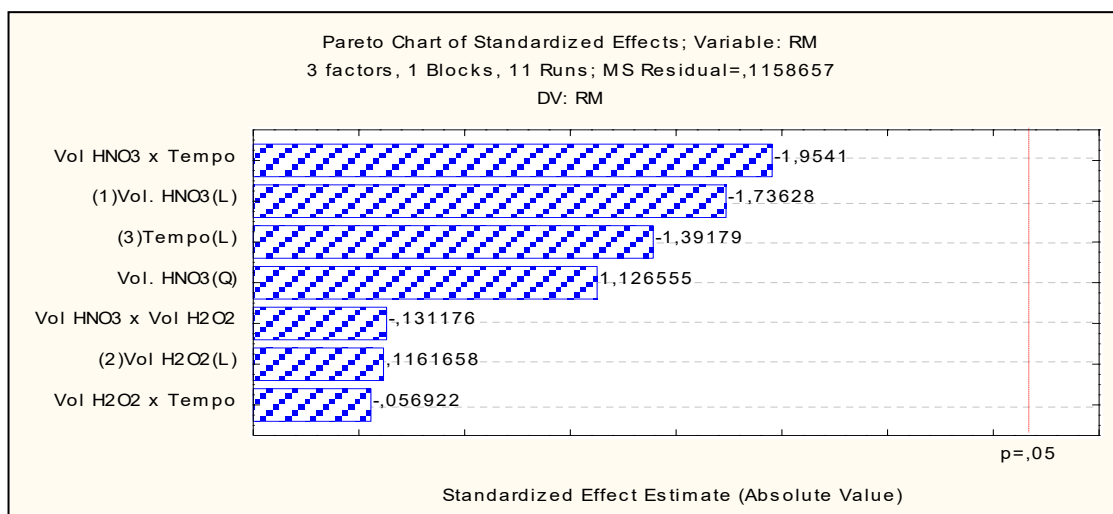


Figura 10. Gráfico de Pareto do planejamento fatorial completo 2³ com resposta múltipla.



Fonte: Autor, 2023.

O Gráfico de Pareto permitiu avaliar a existência de possíveis influências nas condições desenvolvidas no planejamento (Tabela 6) em que se percebeu que a concentração encontrada de carbono residual se mostrou muito baixa ($p < 0,05$), demonstrando que não há significância das variáveis, caracterizando, portanto, que qualquer condição do planejamento pode ser utilizada resultando em uma grande eficiência de digestão.

A partir do planejamento experimental foi escolhida a condição 10 (Tabela 6) para a realização da digestão ácida de todas as amostras devido à relação entre baixa concentração de carbono residual e uma alta resposta múltipla em comparação as demais condições. Após a digestão ácida seguiu-se a determinação dos macro e microelementos, por meio do espectrômetro de emissão óptica de plasma indutivamente acoplado (ICP OES).

5.2 Validação analítica

5.2.1 Exatidão

Nesta etapa foi realizada a exatidão das determinações pela análise do Suplemento Mineral e material de referência certificado (RM-Agro E2001a). Os resultados (Tabela 7) demonstraram boa concordância (entre 80% e 110%) com os valores da amostra de Material de Referência Certificado (MRC) para

Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na e P. Aplicando-se o teste t de Student (com 95% de confiança), concluiu-se que não há diferenças significativas entre os valores obtidos pelo método proposto e o valor certificado, o que confere precisão ao método.

Tabela 7. Composição do MRC, em $\mu\text{g g}^{-1}$, RM-Agro E2001a, após digestão ácida em bloco digestor fechado (média \pm desvio padrão, n=3).

Elemento	MRC Encontrado	Valor Certificado	REC (%)
Ca	154126 \pm 6786,9	187800 \pm 36300	82
Cu	673,9 \pm 31,3	803,8 \pm 86,5	84
Fe	2368,9 \pm 97,6	2725 \pm 213	86
K	31379,7 \pm 320,3	35600 \pm 4600	88
Mg	8644,0 \pm 134,5	10800 \pm 2700	80
Mn	1262,7 \pm 15,1	1567 \pm 141	81
Na	67924,2 \pm 1360,7	80000 \pm 15000	85
P	84061,3 \pm 1990,9	84500 \pm 17300	99

Fonte: Autor, 2023.

Para verificar a precisão do método, testes de adição e recuperação de analitos foram realizados e mostraram que os resultados (Tabela 8) estão em concordância significativa ($p < 0,05$) com os valores de referência obtidos (entre 80% e 110%).

Tabela 8. Valores percentuais obtidos para o teste de recuperação em três níveis de concentração para as determinações por ICP OES.

Macroelementos			
	5 mg L ⁻¹	50 mg L ⁻¹	150 mg L ⁻¹
Ca	101,7	101,2	100,5
K	96,9	93,0	94,0
Mg	103,9	102,8	102,5
Na	100,8	99,0	101,6
P	103,5	105,1	105,2
Microelementos			
	0,25 mg L ⁻¹	1 mg L ⁻¹	5 mg L ⁻¹
Al	100,2	103,9	140,8
Ba	394,2	1251,4	5408,6
Cu	95,9	98,8	104,4
Fe	100,9	96,7	98,1
Mn	99,1	95,2	102,3
Mo	98,2	103,3	162,2
Se	124,3	137,5	336,8
Sn	146,9	246,1	861,7
Sr	94,8	108,1	168,6
Ti	93,9	109,0	231,4
V	95,0	99,8	136,2
Zn	99,9	99,2	97,2

Fonte: Autor, 2023.

5.2.2 Precisão

A precisão também foi examinada sob a repetibilidade (Tabela 9) e, de modo geral, desvios padrões com valores inferiores a 10% indicaram uma precisão significativa desse método. Apenas Mo, Se e Sn mostraram valores de coeficiente de variação superiores a 10%.

Tabela 9. Valores percentuais obtidos para o teste de repetibilidade de Macro e Micro elementos.

Elementos	Concentração ($\mu\text{g/g}^{-1}$)	Coefficiente de Variação (%)
Al	1074,2 \pm 61,5	5,7
Ca	57444,8 \pm 586,0	1,0
Cu	1445,0 \pm 67,7	4,7
Fe	4189,7 \pm 165,6	4,0
K	1674,7 \pm 63,6	3,8
Mg	8393,4 \pm 231,3	2,8
Mn	1981,5 \pm 61,8	3,1
Mo	118,6 \pm 27,8	23,4
Na	3177,5 \pm 165,3	5,2
P	47191,0 \pm 988,2	2,1
Se	57,6 \pm 9,5	16,5
Sn	19,6 \pm 2,5	12,8
Sr	147,2 \pm 6,6	4,5
Ti	110,3 \pm 5,9	5,3
V	220,2 \pm 22,5	10
Zn	2998,9 \pm 40,2	1,3

Fonte: Autor, 2023.

5.2.3 Limites de determinação (LOD) e de quantificação (LOQ)

Os valores LOD e LOQ foram obtidos para Al, As, Ba, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, Ti, V e Zn determinados por ICP OES (Tabela 10). Foi utilizado o método simplificado para o cálculo do limite de determinação (LOD) e quantificação (LOQ), estimado a partir da curva analítica.

Tabela 10. Limites de determinação (LOD) e limites de quantificação (LOQ) para determinação dos analitos em amostras SPM por ICP OES.

Elemento	LOD ($\mu\text{g g}^{-1}$)	LOQ ($\mu\text{g g}^{-1}$)	Elemento	LOD ($\mu\text{g g}^{-1}$)	LOQ ($\mu\text{g g}^{-1}$)
Al	0,6	1,8	Mo	0,01	0,02
As	0,003	0,01	Na	1,4	4,2
Ba	0,01	0,04	Ni	0,5	1,5
Ca	3	10	P	5,1	15
Cd	0,001	0,002	Pb	0,01	0,03
Co	0,003	0,01	Sb	0,004	0,01
Cr	0,001	0,003	Se	0,005	0,01
Cu	0,2	0,7	Sn	0,005	0,01
Fe	0,3	1,0	Sr	0,01	0,02
K	0,1	0,4	Ti	1	3
Mg	0,003	0,01	V	0,01	0,02
Mn	0,1	0,4	Zn	0,4	1,2

Fonte: Autor, 2023.

Portanto, os dados obtidos da validação analítica demonstram a confiabilidade do método a ser utilizado para o estudo dos macro e microelementos em suplementos alimentares.

5.3 Avaliação de rótulos

Foi realizada uma análise de controle de qualidade dos rótulos das amostras adquiridas no mercado baseada na RDC nº 243/18 (BRASIL, 2018a), a qual dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. O Art. 15. da RDC nº 243/18 cita que a rotulagem nutricional dos suplementos alimentares deve seguir o disposto na RDC nº 360, de 23 de dezembro de 2003, que aprova o regulamento técnico sobre rotulagem nutricional de alimentos embalados, a qual já foi revogada pela atual RDC de rotulagem 429 de 2020 (BRASIL, 2020).

Das amostras analisadas em relação ao Capítulo III da RDC nº 243, no qual estabelece os requisitos de rotulagem, 6 produtos (43%) não estavam em conformidade com o Art. 13º, onde a declaração "Suplemento Alimentar" não se apresentava em caixa alta e, nem em negrito, em uma das amostras; 5 amostras (31%) não traziam as advertências de que o produto não é um medicamento, nem a de "manter fora do alcance de crianças", conforme orienta

o Art. 14º. Quanto a RDC nº 727/22, não foram encontradas inconformidades em todos os pontos analisados. No que refere aos minerais em suplementos alimentares, o Art. 15 da RDC nº 243/2018 passa a seguir o disposto na RDC nº 429/2020 e na IN nº 75/2020.

Esses resultados corroboraram com o estudo de Bensa *et al.* (2023), onde a análise de 20 suplementos alimentares mostrou que 95% dos produtos apresentavam irregularidades. De acordo os autores, a avaliação dos 20 rótulos de suplementos alimentares incluíram informações obrigatórias e voluntárias sobre alimentos, informações sobre suplementos alimentares, novas informações sobre alimentos, alegações de saúde e alegações nutricionais. A maioria dos rótulos continha as informações necessárias.

Do ponto de vista da segurança alimentar, ainda há muitas melhorias necessárias no campo dos suplementos alimentares. Ainda nesse sentido, outro estudo de Kowalska, Nieniek e Manning (2019), aponta que dentro da maioria das irregularidades reportadas e associadas a suplementos alimentares, 77% estiveram relacionadas com rotulagem incorreta.

No que se refere às informações dos macros e microminerais nos rótulos das embalagens, a legislação sanitária não estabelece atualmente limites máximos de contaminantes metálicos em suplementos alimentares. Portanto, a RDC 243/2018 no Art.4 cita que os constituintes autorizados para uso na composição de suplementos alimentares restringem-se àqueles previstos nos Anexos I e II da Instrução Normativa nº 28, de 26 de julho de 2018, que estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares.

Os microelementos (Cu , Cr, Mo e Se) apesar de serem benéficos aos organismos quando presentes em pequenas concentrações, são considerados tóxicos quando ocorre o contrário (BERGER, *et al.*, 2022). Segundo os autores, intoxicação por Cu é rara, mas pode ocorrer através da ingestão de suplementos dietéticos ou água contaminada, levando a sintomas como vômitos, diarreia e icterícia. O Cr pode ser tóxico quando gera espécies reativas de oxigênio, mas sua baixa absorção reduz o risco de toxicidade. De acordo com Novotny e Peterson (2018), o molibdênio apresentou toxicidade aguda em um estudo de caso em que suplementos de molibdênio foram tomados de 300 a 800 µg/dia durante um período de 18 dias, resultando em alucinações e convulsões. Segundo o estudo de Hadrup e Ravn-Haren (2020)

os sintomas e sinais de toxicidade por Se, incluem dores abdominais, odor de alho na respiração e possíveis complicações cardíacas e pulmonares. A ingestão de soluções contendo Se, como produtos de azulamento de armas, pode levar à mortalidade. As doses letais variam de 1 a 100 mg de Se/kg de peso corporal. Níveis sanguíneos acima de 300 µg Se/L e níveis urinários acima de 170 µg Se/L estão associados à mortalidade, enquanto os níveis normais são de 100 µg/L e 20-90 µg/L, respectivamente.

Ainda no que se refere aos contaminantes, a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) não estabelece as metodologias que devem ser utilizadas para verificar o atendimento aos limites dos contaminantes em alimentos e suplementos, devendo ser aplicadas metodologias validadas e que seguem os critérios de desempenho estabelecidos pelo *Codex Alimentarius*, de acordo com o artigo 11 da RDC n. 487/2021 (BRASIL, 2021). Baseado nesse contexto, é que foi realizada a validação analítica antes que as análises para todos os macro e microelementos nos suplementos alimentares fossem executadas neste trabalho.

5.4 Aplicação do método de determinação de elementos nas amostras de suplementos polivitamínicos e minerais (SPM)

Após otimização e validação do método, foram analisadas 16 amostras, cujos resultados para os macro (Ca, K, Mg, Na e P) e microelementos (Al, Ba, Cu, Fe, Mn, Mo, Se, Sn, Sr, Ti, V e Zn) são apresentados nas Tabelas 12 e 13. Nota-se que em uma das amostras, o Mg esteve abaixo do LOD. Por outro lado, observa-se na Tabela 13, que as concentrações de alguns elementos ficaram abaixo do LOQ do método proposto a exemplo do Vanádio (V) ($<0,02 \mu\text{g g}^{-1}$) em todas as amostras; o Bário (Ba) ($<0,004 \mu\text{g g}^{-1}$) em 13 amostras; o Estanho (Sn) ($<0,01 \mu\text{g g}^{-1}$) em 11 produtos, o Se e Titânio (Ti) ($<0,01$ e $<3 \mu\text{g g}^{-1}$, respectivamente) em 3 amostras; e o Estrôncio (Sr) e Mo ($<0,02 \mu\text{g g}^{-1}$) em 2 duas amostras. As maiores concentrações foram observadas para os macroelementos Ca, K, Mg, Na e P, variando de $439,4 \pm 8,2$ (Na) a $56093,5 \pm 133,3$ (Ca) $\mu\text{g g}^{-1}$. Por outro lado, as menores concentrações foram observadas para o macroelemento Mg ($<0,003 \mu\text{g g}^{-1}$) e os microelementos Ba ($<0,004 \mu\text{g g}^{-1}$), seguido por Sn e Se ($<0,01 \mu\text{g g}^{-1}$), V, Mo e Sr ($<0,02 \mu\text{g g}^{-1}$).

Esses resultados concordaram com o estudo de Bitencourt (2021), onde foram analisados 6 amostras de suplementos polivitamínicos e minerais para a determinação de 4 macro e 4 microelementos (Ca, Co, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Mo, Na e Zn) e 13 elementos tóxicos (Ag, Al, B, Ba, Be, Cd, Cr, La, Li, Ni, Pb, Sr e V) com destaque para quatro amostras, nas quais não foi possível realizar a determinação do Mo; duas não foi possível determinar o Sr e uma que as concentrações do mesmo se mostraram abaixo do limite de determinação (LOD). Ainda nesse sentido, os resultados do trabalho desses autores também corroboraram com a maior concentração encontrada para o macroelemento Ca, tendo Sr e V como alguns dos microelementos com as menores concentrações.

Outras pesquisas também citaram similaridade nos resultados. Barbosa (2018), analisou 18 amostras de suplementos, das quais três delas não foi possível determinar o elemento Ti devido às concentrações estarem abaixo do limite de quantificação. O trabalho de Pereira *et al.* (2019), mostrou maior concentração encontrada entre os macroelementos para Ca ($3078 \pm 221 \mu\text{g g}^{-1}$), assim como apresentam limites de detecção e quantificação, respectivamente, similares para Cu (0.27 - 0.55) e Fe (0.39 - 0.50). Os resultados corroboraram com o estudo realizado Marrero, *et al.* (2013), em relação ao Ca, que apresentou a maior concentração entre os macroelementos e ao V como um dos microelementos com as menores concentrações. De acordo com o estudo de Udousuro, Ikem e Akinbo (2017), a ordem de abundância dos macro e microelementos nos suplementos foi, respectivamente: Na ($98400 \mu\text{g/g}^{-1}$) > Ca ($82600 \mu\text{g/g}^{-1}$) > P ($27800 \mu\text{g/g}^{-1}$) e Fe ($9940 \mu\text{g/g}^{-1}$) > Zn ($5980 \mu\text{g/g}^{-1}$) o que também demonstra concordância com o presente trabalho.

Tabela 12. Concentrações, em $\mu\text{g g}^{-1}$, de macromelementos para as amostras de multivitamínicos por ICP OES.

Amostra	Ca	K	Mg	Na	P
P1	50191 \pm 745,1	1944,1 \pm 58	10500,8 \pm 252	1421,1 \pm 58,1	774,1 \pm 95,8
P2	47997,2 \pm 2433,3	1712,2 \pm 98,9	10263,5 \pm 394,7	439,4 \pm 8,2	904,7 \pm 142,2
P3	52880,1 \pm 497,1	1266,5 \pm 13,8	9719,9 \pm 53,4	2280,7 \pm 59,0	33111,4 \pm 4157,1
P4	56093,5 \pm 133,3	1759,5 \pm 19,3	9954,7 \pm 129,8	1624,2 \pm 16,7	769,4 \pm 42,3
P5	2120,1 \pm 124,6	3377,1 \pm 63,7	1187,2 \pm 41,7	870,2 \pm 31,8	1844,6 \pm 207,6
P6	37231,4 \pm 354,8	3280 \pm 17,3	11279,5 \pm 79,1	1167,6 \pm 47,8	31875,5 \pm 3661,9
P7	38371 \pm 189,3	2414,7 \pm 6,2	10662,8 \pm 72,4	1869,2 \pm 24,7	31773,8 \pm 3573,0
P8	39217,9 \pm 343,8	1161,6 \pm 20,8	11047,8 \pm 50,6	18841,1 \pm 684,1	28771,0 \pm 2920,4
P9	43183,0 \pm 963,5	1089,9 \pm 23	11376,9 \pm 141,4	1039,9 \pm 13,7	856,9 \pm 84,6
P10	34023,6 \pm 449,9	2183 \pm 34,5	9983,1 \pm 574,7	553,7 \pm 20,0	1602,4 \pm 143,6
P11	3117,7 \pm 22,1	563,5 \pm 20,6	<0,003	459,9 \pm 19,0	1026,6 \pm 145,5
P12	55884,9 \pm 1161,9	1816,4 \pm 39,8	10195,5 \pm 344,1	1252,3 \pm 22,7	1610,2 \pm 200,0
P13	54403,3 \pm 583,3	1589,2 \pm 36,5	9862,9 \pm 30,4	1613,1 \pm 15,9	43404,7 \pm 229,4
P14	25238 \pm 1745,2	2150,8 \pm 38	10591,7 \pm 393,4	2944,3 \pm 105,1	10447,3 \pm 109,9
P15	28809,4 \pm 257,2	992,2 \pm 18,9	10008,9 \pm 359,7	472,4 \pm 24,7	1770,5 \pm 36,4
P16	52131,6 \pm 464,5	1260,7 \pm 44,5	10126,5 \pm 36,1	2297,8 \pm 103,5	45692, \pm 367,5

Fonte: Autor, 2023.

Tabela 13. Concentrações, em $\mu\text{g g}^{-1}$, de microelementos para as amostras de multivitamínicos por ICP OES.

Amostra	Al	Ba	Cu	Fe	Mn	Mo	Se	Sn	Sr	Ti	V	Zn
P1	202,3 ± 35,5	< 0,004	438,8 ± 7,5	4827,5 ± 141,8	895,5 ± 26,4	14,3 ± 3,5	16,2 ± 1,3	< 0,01	26,2 ± 1,1	61,6 ± 6,1	< 0,02	1829,0 ± 55,6
P2	26,8 ± 1,7	< 0,004	348,2 ± 10,5	4257,3 ± 256,2	625,0 ± 16,3	15,3 ± 0,6	11,4 ± 0,4	< 0,01	17,0 ± 0,7	< 3,0	< 0,02	1815,4 ± 62,8
P3	91,0 ± 7,5	1,2 ± 0,1	266,8 ± 7,0	3124,9 ± 41,0	701,4 ± 16,0	3,9 ± 0,4	10,1 ± 0,9	< 0,01	44,0 ± 0,8	99,3 ± 5,3	< 0,02	1987,1 ± 34,1
P4	123,8 ± 5,8	< 0,004	249,6 ± 1,2	4363,0 ± 53,9	572,9 ± 2,9	3,8 ± 0,4	13,3 ± 0,2	< 0,01	38,5 ± 0,2	47,8 ± 2,7	< 0,02	2008,5 ± 12,5
P5	256,0 ± 22,2	< 0,004	1327,9 ± 25,6	8480,6 ± 146,9	2538,9 ± 55,2	29,0 ± 1,4	54,7 ± 1,6	4,8 ± 0,1	< 0,02	58,8 ± 3,2	< 0,02	2996,7 ± 13,0
P6	183,2 ± 15,5	< 0,004	523,5 ± 14,7	8320,0 ± 39,9	1600,7 ± 26,7	7,5 ± 1,1	15,4 ± 0,9	< 0,01	23,2 ± 0,4	85,8 ± 9,2	< 0,02	3103,2 ± 45,3
P7	66,1 ± 2,3	0,5 ± 0,1	495,2 ± 1,0	6044,2 ± 13,7	1070,1 ± 5,2	15,4 ± 1,1	< 0,01	< 0,01	23,8 ± 0,2	72,4 ± 8,1	< 0,02	2072,1 ± 12,2
P8	58,3 ± 26,0	< 0,004	356,1 ± 6,2	2845,6 ± 52,2	539,3 ± 8,8	< 0,02	< 0,01	1,5 ± 0,2	22,1 ± 0,5	38,4 ± 12,9	< 0,02	1921,9 ± 42,3
P9	58,9 ± 3,2	< 0,004	256,8 ± 0,9	2665,1 ± 58,5	582,3 ± 9,4	3,8 ± 0,2	14,7 ± 2,8	< 0,01	30,1 ± 1,0	16,0 ± 0,8	< 0,02	1204,3 ± 8,3
P10	46,1 ± 0,6	< 0,004	426,2 ± 7,8	5474,3 ± 77,4	958,5 ± 16,8	11,9 ± 0,6	15,9 ± 0,7	< 0,01	10,8 ± 0,3	< 3,0	< 0,02	2793,0 ± 50,4
P11	15,9 ± 0,6	< 0,004	11,0 ± 0,9	1373,2 ± 49,7	443,6 ± 3,9	< 0,02	< 0,01	< 0,01	< 0,02	13,4 ± 0,8	< 0,02	551,5 ± 21,2
P12	11,2 ± 0,2	< 0,004	191,0 ± 11,3	4512,0 ± 93,4	566,3 ± 15,6	20,8 ± 0,9	14,5 ± 0,7	1,7 ± 0,1	45,3 ± 0,5	34,6 ± 0,8	< 0,02	1684,3 ± 29,1
P13	63,8 ± 2,2	< 0,004	287,3 ± 1,1	3941,6 ± 91,9	613,2 ± 6,5	6,4 ± 0,4	10,9 ± 2,5	< 0,01	50,4 ± 0,9	38,9 ± 3,1	< 0,02	2111,1 ± 19,2
P14	14,8 ± 0,6	< 0,004	935,5 ± 12,0	5350,3 ± 97,5	2670,7 ± 137,5	86,2 ± 28,4	111,9 ± 14,0	15,0 ± 2,4	23,4 ± 2,1	205,8 ± 3,7	< 0,02	3675,5 ± 40,3
P15	12,3 ± 1,0	< 0,004	353,0 ± 17,4	2434,6 ± 47,3	1053,0 ± 20,9	8,4 ± 1,0	26,1 ± 1,3	7,7 ± 0,2	5,8 ± 0,2	< 3,0	< 0,02	2613,4 ± 23,9
P16	77,5 ± 3,7	0,5 ± 0,1	237,2 ± 3,8	3123,2 ± 126,6	617,5 ± 8,6	7,7 ± 0,6	16,0 ± 1,0	< 0,01	60,4 ± 0,7	41,7 ± 2,7	< 0,02	1894,5 ± 35,2

Fonte: Autor, 2023.

5.5 Comparação entre valores encontrados com os rótulos

Para verificar a confiabilidade das informações com relação às concentrações de minerais nas embalagens das amostras de SPM (16), comparou-se essas informações com os dados encontrados nesse estudo conforme apresentado nas Tabelas 14 e 15.

Tabela 14. Identificação das amostras e sua respectiva composição mineral e comparação de teor total em %.

Produto	P1			P2			P3			P4		
	Rótulo	Obtido	%	Rótulo	Obtido	%	Rótulo	Obtido	%	Rótulo	Obtido	%
Ca (mg)	64,0	50,2	78,4	28,8	48,0	167,0	42,3	52,9	125,0	42,2	56,1	132,9
Mg (mg)	100,0	10,5	10,5	65,0	10,3	15,8	130,0	9,7	7,5	99,0	9,9	10,0
P (mg)	-	-	-	-	-	-	126,0	33,1	26,3	-	-	-
Fe (mg)	14,0	4,8	34,3	14,0	4,2	30,0	7,0	3,1	44,3	11,0	4,4	40,0
Cu (µg)	900,0	439,0	48,8	900,0	348,2	38,7	450,0	266,8	59,3	450,0	250,0	55,6
Cr (µg)	35,0	-	-	35,0	-	-	26,0	-	-	26,0	-	-
Mn (mg)	2,3	0,9	39,1	2,3	0,6	26,1	1,5	0,7	46,7	1,2	0,5	41,7
Mo (µg)	45,0	14,3	31,8	45,0	15,3	34,0	23,0	3,9	17,0	23,0	4,0	17,4
Se (µg)	34,0	16,2	47,6	34,0	11,4	33,5	20,0	10,1	50,5	20,0	13,3	66,5
Zn (mg)	7,0	1,8	25,7	7,0	1,8	25,7	7,0	2,0	28,6	7,0	2,0	28,6
Produto	P5			P6			P7			P8		
	Rótulo	Obtido	%	Rótulo	Obtido	%	Rótulo	Obtido	%	Rótulo	Obtido	%
Ca (mg)	-	-	-	17,2	37,2	216,3	200,0	38,4	19,2	120,0	39,2	32,7
Mg (mg)	-	-	-	23,0	11,3	49,1	150,0	10,7	7,1	120,0	11,0	9,2
P (mg)	-	-	-	42,0	31,9	76,0	105,0	31,8	30,3	85,0	28,8	33,9
Fe (mg)	7,0	8,5	121,4	10,0	8,3	83,0	10,0	6,0	60,0	14,0	2,8	20,0
Cu (µg)	900,0	1328,0	147,6	450,0	523,5	116,3	1000,0	495,2	49,5	900,0	356,1	39,6
Cr (µg)	35,0	-	-	25,0	-	-	50,0	-	-	35,0	-	-
Mn (mg)	2,3	2,5	108,7	1,8	1,6	88,9	1,6	1,1	68,8	2,3	0,5	21,7
Mo (µg)	45,0	29,0	64,4	23,0	7,5	32,6	-	-	-	45,0	-	-
Se (µg)	34,0	55,0	161,8	20,0	15,4	77,0	-	-	-	34,0	-	-
Zn (mg)	3,5	3,0	85,7	7,0	3,1	44,3	10,0	2,1	21,0	7,0	1,9	27,1

Fonte: Autor, 2023.

Tabela 15. Identificação das amostras e sua respectiva composição mineral e comparação de teor total em % (*continuação*).

Produto	P9			P10			P11			P12		
	Rótulo	Obtido	%	Rótulo	Obtido	%	Rótulo	Obtido	%	Rótulo	Obtido	%
Ca (mg)	250,0	43,2	17,3	50,0	34,0	68,0	-	-	-	250,0	55,9	22,4
Mg (mg)	100,0	11,4	11,4	100,0	10,0	10,0	-	-	-	65,0	10,2	15,7
P (mg)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fe (mg)	10,0	2,7	27,0	8,1	5,6	68,5	14,0	1,4	10,0	8,4	4,5	53,6
Cu (µg)	900,0	257,0	28,6	450,0	426,2	94,7	900,0	-	-	270,0	191,0	70,7
Cr (µg)	35,0	-	-	18,0	-	-	35,0	-	-	35,0	-	-
Mn (mg)	2,3	0,6	26,1	1,2	0,9	75,0	2,3	0,4	17,4	0,9	0,6	65,2
Mo (µg)	45,0	3,8	8,4	23,0	11,9	51,7	45,0	-	-	45,0	20,8	46,2
Se (µg)	34,0	14,7	43,2	20,0	15,9	79,5	34,0	-	-	27,0	14,5	53,7
Zn (mg)	7,0	1,2	17,4	7,0	2,7	38,6	7,0	0,5	7,1	4,2	1,7	40,5
Produto	P13			P14			P15			P16		
	Rótulo	Obtido	%	Rótulo	Obtido	%	Rótulo	Obtido	%	Rótulo	Obtido	%
Ca (mg)	250,0	54,4	21,8	-	-	-	50,0	28,8	57,6	250,0	52,1	20,8
Mg (mg)	100,0	9,9	9,9	-	-	-	120,0	10,0	8,3	100,0	10,1	10,1
P (mg)	125,0	43,4	34,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fe (mg)	8,1	3,9	48,1	3,5	5,3	151,4	3,5	2,4	68,6	8,1	3,1	38,3
Cu (µg)	450,0	287,3	63,8	450,0	935,5	207,9	450,0	353,0	78,4	450,0	237,2	52,7
Cr (µg)	18,0	-	-	25,0	-	-	35,0	-	-	18,0	-	-
Mn (mg)	1,2	0,6	50,0	1,7	2,7	162,7	1,7	1,0	60,2	1,2	0,6	50,0
Mo (µg)	23,0	6,4	27,8	23,0	86,2	374,8	23,0	8,4	36,5	23,0	7,7	33,5
Se (µg)	20,0	10,9	54,5	20,0	111,9	559,5	34,0	26,1	76,8	20,0	16,0	80,0
Zn (mg)	7,0	2,1	30,0	7,0	3,6	51,4	7,0	2,6	37,1	7,0	1,9	27,1

Fonte: Autor, 2023.

As amostras adquiridas desses SPM comumente vendidos no Brasil continham entre sete e dez minerais. Quando o conteúdo mineral diário dos suplementos polivitamínicos e minerais foi comparado com os VDR, apenas duas amostras (12,5%) apresentaram valores iguais ou superiores aos declarados nos rótulos, enquanto nove (56,25%) apresentaram valores inferiores a 50%. Em relação aos macro e microelementos comparados isoladamente, Fe, Mn e Zn estavam presentes em todas as amostras (100%), Cu em 15 (93,75%), o Ca, Mg, Mo e Se estavam presentes em 13 das amostras (81,25%). O Ca, em especial, em oito amostras (50%) apresentou, em seus rótulos, valores inferiores ao mínimo estabelecido pela IN 28/18 (BRASIL, 2018b), porém em quatro dessas amostras (25%) foram encontrados valores superiores a 100% ao alegado nos rótulos. Também foram encontrados, em duas amostras (12,5%), valores superiores aos alegados em rótulos para os microelementos Fe, Cu, Mn e Se. O microelemento Mo, teve valores superiores aos alegados em 1 única amostra. Em contrapartida, o P estava presente em apenas 5 amostras (31,25%) e o Cr não foi determinado em nenhuma delas. Por fim, a amostra P14 demonstrou as maiores concentrações entre todas analisadas enquanto a P11 demonstrou as menores.

Segundo Stępień e Giebułtowicz (2022), a análise do conteúdo, identidade e liberação de ingredientes ativos dos produtos é importante para avaliar sua qualidade. O seu estudo demonstra que todos os suplementos analisados contêm quantidades inferiores às informadas no rótulo, além da falta de distribuição uniforme entre as unidades, o que pode levar a consequências ao consumidor com relação à absorção e efeito fisiológico no organismo.

No estudo realizado por Gusev *et al.* (2020), no qual foram analisados os macroelementos (Ca, Mg e P), todos os suplementos estudados apresentaram concentrações inferiores às rotuladas. De acordo o estudo de Žmitek, Krušič e Pravst (2021), 33% das amostras demonstraram concentrações abaixo das recomendadas de acordo com as orientações da Comissão Europeia, levando a suspensão da produção e venda desses produtos já que pode ser considerado um problema de saúde pública e não apenas um problema de qualidade.

Brzezińska-Rojek, *et al.* (2021) também avaliaram suplementos alimentares, tanto em cápsulas quanto em comprimidos, os quais foram caracterizados com um teor de macroelementos (Na, K, P, Mg, Ca) muito menor à ingestão diária total. Em relação aos microelementos, continham quantidades baixas de (Ba, Cu, Mn, Se e Zn). Em geral, os suplementos alimentares analisados por diferentes pesquisadores apresentaram uma fonte menor de micro e macrominerais. A comparação com os valores de ingestão adequada para Na e K nos suplementos não excedeu 1,5%. Da mesma forma, cápsulas e comprimidos forneceram não mais de 2,8% para P, Mg e Ca. Para Zn foi inferior a 0,12% e para Mn variou de 1,1% a 4,9%, mostrando concentrações muito inferiores as recomendadas. Outro estudo de Santos Júnior *et al.* (2017) demonstrou que para a maioria dos produtos analisados, a liberação de quantidades de analitos foi inferior às informadas nos rótulos dos fabricantes, sendo que apenas o Zn atingiu as concentrações recomendadas.

Sabe-se que a suplementação com vitaminas e minerais é importante para manter uma dieta equilibrada e saudável, e a falta de nutrientes essenciais, assim como o excesso pode trazer uma série de problemas de saúde (MARTINS, 2022). Além disso, essa discrepância entre o que é declarado no rótulo e o que de fato está presente nos suplementos pode indicar falhas na produção e na rotulagem desses produtos, diferentes metodologias utilizadas para as análises, inexistência de validação dos métodos utilizados, assim como a forma química em que se encontrava o mineral, reações químicas durante a vida de prateleira do produto, dentre outros, o que levanta questões sobre a qualidade e segurança dos mesmos (DWYER, COATES, e SMITH, 2018).

Desse modo, a falta de controle de qualidade, de regulamentação e fiscalização adequada na indústria de suplementos alimentares pode ser um fator contribuinte para esse tipo de problema, o que coloca em risco a saúde e bem-estar dos consumidores. É importante que as indústrias de SPM atendam à legislações e requisitos legais, assim como as autoridades responsáveis adotem medidas efetivas para garantir a qualidade e segurança desses produtos, e que os consumidores estejam atentos e conscientes ao escolher e utilizar suplementos alimentares, o que deve ser utilizado e, de preferência, sob

a orientação de um profissional de saúde, como o nutricionista, nutrólogo, farmacêuticos ou outras especialidades afins.

5.6 Bioacessibilidade

_____ Não foram realizadas análises dos macroelementos devido à presença de sais fosfato e carbonato nos fluidos salivar, gástrico e intestinal utilizados no protocolo, que contêm Ca, Na e P, por exemplo. Esses compostos afetam as concentrações dos macroelementos nas amostras preparadas (LORIEAU *et al.*, 2018). Desse modo na tabela 16 constam os teores bioacessíveis, em %, em triplicatas de três amostras de SPM por ICP OES.

Tabela 16. Frações bioacessíveis da digestão gastrointestinal (%), resíduo da digestão gastrointestinal (%) e recuperação de cada fase (%) de Cu, Cr Fe, Mn, Mo, Se e Zn em suplementos polivitamínicos e minerais.

Elementos	Teor Total Obtido (µg g ⁻¹)	Fração Bioacessível (µg g ⁻¹)	Resíduo da Fração (µg g ⁻¹)	Rec (%)	Elementos	Teor Total Obtido (µg g ⁻¹)	Fração Bioacessível (µg g ⁻¹)	Resíduo da Fração (µg g ⁻¹)	Rec (%)	Elementos	Teor Total Obtido (µg g ⁻¹)	Fração Bioacessível (µg g ⁻¹)	Resíduo da Fração (µg g ⁻¹)	Rec (%)			
CR	Cu	438.8 ± 7.5	104.3 ± 1.4 (23,8)	399.3 ± 56.3 (91,0)	114	CD	Cu	348.2 ± 10.5	> 0,0007*	289.7 ± 4,0 (83)	83	CM	Cu	353.0 ± 17.4	> 0,0007*	361.1 ± 6,7 (102,3)	102
	Fe	4827,5 ± 141,8	760.6 ± 38.4 (15,75)	4795.7 ± 614,6 (99,3)	115		Fe	4257,3 ± 256,2	> 0,002*	3634.6 ± 851,2 (85,4)	85		Fe	2434,6 ± 47,3	> 0,002*	1848.0 ± 513,6 (75,9)	76
	Mn	895,5 ± 26,4	102,4 ± 8.4 (11,4)	855,9 ± 120,5 (95,6)	107		Mn	625,0 ± 16,3	> 0,0004*	436,7 ± 312,7 (69,9)	70		Mn	1053,0 ± 20,9	> 0,0004*	782,8 ± 188,1 (74,3)	74
	Mo	14,3 ± 3,5	> 0,003*	11,6 ± 2,3 (81,4)	81		Mo	15,3 ± 0,6	> 0,003*	14,9 ± 3,2 (97,6)	98		Mo	8,4 ± 1,0	> 0,003*	6,9 ± 2,0 (82,1)	82
	Se	16,2 ± 1,3	> 0,001*	15,2 ± 3,8 (93,8)	94		Se	11,4 ± 0,4	> 0,001*	8,4 ± 2,2 (73,8)	74		Se	26,1 ± 1,3	> 0,001*	20,8 ± 8,2 (79,7)	80
	Zn	1829,0 ± 55,6	177 ± 3,0 (9,7)	1317,2 ± 34,1 (72)	82		Zn	1815,4 ± 62,8	> 0,006*	1589,5 ± 384,1 (87,6)	88		Zn	2613,4 ± 23,9	> 0,006*	1683,7 ± 783,7 (64,4)	64

Fonte: Autor, 2023. *Limite de determinação dos Brancos da etapa de digestão gastrointestinal *in vitro*. CR = Comprimido Revestido; CD = Cápsula Dura; CM = Cápsula Mole e Rec = Recuperação.

Os valores de recuperação para Cu, Cr Fe, Mn, Mo, Se e Zn apresentados na tabela 16 foram calculados através do balanço de massa, a partir do somatório das frações bioacessíveis e resíduos dos elementos quantificados (Equação 3). Os resultados referentes a digestão *in vitro* mostraram que as recuperações variaram de 81 a 115% para o comprimido revestido, 70 a 98% para a capsulas duras e 64 a 102% para a capsulas moles. A partir desses percentuais pode-se afirmar que o método de digestão *in vitro* INFOGEST 2.0 está validado para determinar a bioacessibilidade de elementos nas amostras de suplementos polivitamínicos e minerais. Os valores de recuperação para os elementos potencialmente tóxicos, se mostraram todos abaixo do LOD apesar de terem sido encontrados no teor total, o que demonstra a baixa bioacessibilidade desses possíveis contaminantes.

Os resultados mostram um percentual de fração bioacessível irrisório, tendo em vista que as amostras de comprimidos revestidos apresentaram valores de Cu, Fe, Mn e Zn inferiores a 25% do teor total encontrado enquanto as amostras de cápsulas duras e moles apresentaram concentrações inferiores aos seus limites de determinação. Algumas pesquisas corroboraram com os dados deste estudo. Os dados deste estudo corroboraram com algumas pesquisas, tais como a de Lorieau *et al.* (2018), citam que o Ca analisado apresentou fração bioacessível que variou entre 12 e 46% após aplicação do protocolo INFOGEST em 4 diferentes amostras. Segundo Da Silva, De Farias e Cadore (2018), os valores de bioacessibilidade para a maioria dos microelementos avaliados se mostraram muito baixos e variaram entre 28–38% (Cu), 0–23% (Fe), 24–60% (Mn) e 22–91% (Zn) nas amostras analisadas. Martínez-Castro *et al.* (2023), também citaram que a bioacessibilidade dos elementos nas amostras foi extremamente baixa e os percentuais não ultrapassaram 1% na maioria dos casos. Em um estudo de De Carvalho *et al.* (2022), foram observados baixos teores bioacessíveis de microelementos das amostras onde Cu, Mn e Zn mostraram concentrações até mesmo abaixo dos limites de quantificação.

Existem vários fatores que influenciam a bioacessibilidade, como os que atuam antes da ingestão alimentar e os que se manifestam durante a digestão dos alimentos. É afetado por suas características físico-químicas, como o estado físico, a estrutura química, a solubilidade e a forma farmacêutica, por

exemplo (DIMA *et al.*, 2020). Para elementos metálicos, agentes quelantes e interações de íons metálicos são os principais fatores que afetam sua solubilidade no trato gastrointestinal e transporte através da barreira celular. Dependendo da natureza química e das constantes de complexação, os componentes orgânicos presentes no quimo gastrointestinal podem afetar negativamente a bioacessibilidade.

Levando em conta a solubilidade, podemos inferir como a amostra em comprimido revestido apresentou melhor desempenho da produção bioacessível em comparação com as cápsulas. O comprimido revestido possuía, em sua formulação, álcool polivinílico, um glaceante bastante solúvel em água e álcool, e conseqüentemente que reage mais facilmente com o ácido clorídrico. Também tinha em sua composição a croscarmelose sódica, que promove características de dissolução e desintegração, o que permite uma desintegração do comprimido e a absorção dos microelementos ainda no estômago (GOFF, 2018; NAGARKAR e PATEL, 2019; DIMA *et al.*, 2020; BERARDI, JANSSEN e DICKHOFF, 2022). Em contrapartida, as cápsulas possuíam revestimento de cera de abelha, substância apolar, que reage mais com ácidos orgânicos e tendem a chegar íntegros ao intestino para começar a absorção (AGUILAR, *et al.*, 2007).

Formas inorgânicas solúveis de Cr^{3+} , como o cloreto de Cromo III (CrCl_3), têm uma taxa de absorção de apenas 2%. Fe em grandes quantidades pode interferir na absorção de Cu e Zn. Estes, por sua vez, também são antagonistas, onde interferem na absorção um do outro. Com relação ao Fe, quando está na forma não-heme (fumarato ferroso, sulfato ferroso e pirofosfato ferroso), que são as mais utilizadas na SPM, apresenta baixa absorção pelo organismo. Também neste sentido, altas concentrações de Ca, K e P inibem a absorção de Mn e Se. (GOFF, 2018; LUZ DE SOUZA, 2018). Em relação ao molibdênio, a presença do sulfato pode inibir sua absorção, sugerindo um efeito antagônico entre S e Mo, uma vez que esses elementos compartilham o mesmo transportador (DA SILVA e CADORE, 2019).

As amostras trazem em sua composição diversos sais de sulfato (sulfato de manganês, sulfato ferroso, sulfato de cobre, sulfato de zinco). Quando observadas todas as possibilidades, as razões para tais baixas concentrações tornam-se evidentes tendo em vista que o protocolo utiliza de diversos sais, e

as próprias amostras trazem quantidades significativas de outros sais, o que gera diversas reações que provem tanto o antagonismo por transportadores e sítos de ligação quanto a complexação que leva, conseqüentemente, a diminuição da fração bioacessível desses elementos e uma maior concentração nos resíduos da fração bioacessível.

5.7 Adaptações, Limitações e Otimizações

Durante a realização do protocolo INFOGEST 2.0, foram identificadas algumas limitações que precisaram ser abordadas para obter resultados mais robustos. Uma das limitações foi a necessidade de uma massa mínima relativamente elevadas (igual ou maior que 2g) para o protocolo funcionar adequadamente, devido à relação entre a massa e o volume dos reagentes. Também houve limitação quanto a determinação de macromelementos devido aos sais presentes nos fluidos simulados do protocolo. Além disso, o armazenamento dos fluidos simulados a -20°C resultou em congelamento, atrasando o início do experimento. Outra limitação foi a falta de valores específicos para a velocidade de agitação (RPM) e a ausência de um método para a ativação enzimática. Para superar essas limitações, foram realizadas adaptações no protocolo. Em relação à velocidade de agitação, foi adotada a velocidade de 100 RPM do processo de digestão *in vitro* UBM/BARGE (OLIVEIRA, 2021). Para a ativação enzimática, as enzimas foram aquecidas a 37°C durante 1 hora. Além disso, foram realizadas otimizações adicionais, a exemplo das enzimas que foram ativadas previamente e mantidas em resfriamento até o momento da digestão para minimizar sua degradação. No entanto, esse passo não foi necessário no presente estudo, pois o período de aclimatização dos fluidos simulados foi expandido para 1 hora, permitindo a ativação das enzimas na mesma temperatura (37°C) na incubadora.

Essas adaptações e otimizações contribuíram para melhorar a execução do protocolo INFOGEST 2.0. Finalmente, apesar das limitações acima mencionadas, o método original ainda é um protocolo de triagem adequado e economicamente viável para estimar a bioacessibilidade de microelementos em amostras de suplementos alimentares.

6. CONCLUSÕES

O planejamento fatorial 2³ completo utilizado neste trabalho para avaliar a influência das variáveis no método de digestão mostrou-se eficaz reduzindo o consumo de reagentes e diminuindo o tempo de análise. A análise dos SPM revelou preocupações significativas, uma vez que apenas duas das 16 amostras apresentaram valores de minerais conforme declarado nos rótulos, outros elementos se mostraram superiores enquanto a maioria das amostras não atingiu 50% do teor total declarado. Esses achados sugerem que muitos dos suplementos disponíveis podem não fornecer a quantidade adequada de minerais aos consumidores. A avaliação da bioacessibilidade dos minerais destacou a importância dessa análise, já que os consumidores dependem desses produtos para suprir suas necessidades nutricionais. Além disso, a baixa liberação de minerais durante a digestão simulada indica a necessidade de uma formulação mais eficaz para garantir a bioacessibilidade adequada desses minerais no organismo. Regulamentações rigorosas e monitoramento contínuo são cruciais para assegurar a precisão da formulação e dos rótulos dos suplementos, proporcionando confiança aos consumidores.

Esses resultados levantam questões sobre a qualidade e eficácia dos suplementos, destacando a importância de regulamentação e fiscalização adequadas no mercado. Adicionalmente, a baixa bioacessibilidade dos minerais destaca a necessidade de pesquisas adicionais e possíveis melhorias nos processos de fabricação desses suplementos, a fim de garantir os benefícios nutricionais esperados pelos consumidores.

REFERÊNCIAS

ABE-MATSUMOTO, Lucile Tiemi; SAMPAIO, Geni Rodrigues; BASTOS, Deborah H. M. Suplementos vitamínicos e/ou minerais: regulamentação, consumo e implicações à saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 31, n. 7, p. 1371-1380, jul. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00177814>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/RZLbxy8Ngz8LnkFH6KyV7Wq/#>. Acesso em: 21 abr. 2021.

ABIAD. **Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres**, 2020. Disponível em: <https://abiad.org.br/>. Acesso em: 08 maio 2021.

AFZAL, Soha; QUINONES, Gisela A. Ocasio. Chromium Deficiency. **Statpearls [Internet]**., [S. L.], v. 1, p. 1-7, 12 dez. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582150/>. Acesso em: 09 jan. 2023.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **PERGUNTAS & RESPOSTAS: Suplementos alimentares**. 8 ed. Brasília, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/alimentos/perguntas-e-respostas-arquivos/suplementos-alimentares.pdf/view>. Acesso em: 05 out. 2022.

AGUILAR, Fernando *et al.* Beeswax (E 901) as a glazing agent and as carrier for flavours. **The Efsa Journal**, [S. L.], v. 615, p. 1-28, 27 nov. 2007. Disponível em: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=41a6f2e4aa43e1e6e0e09ac442fea6fae8d922cd>. Acesso em: 24 nov. 2021.

AJIB, F. A.; CHILDRESS, J. M. Magnesium Toxicity. **StatPearls [Internet]**., [S. L.], v. 1, p. 1-6, 03 março 2020. Disponível em: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk554593>. Acesso em: 21 junho 2023.

ALBIN, Maria; OSKARSSON, Agneta. Molybdenum. In: NORDBERG, Gunnar F.; COSTA, Max. **Handbook on the Toxicology of Metals**. 5. ed. [S. L.]: Elsevier, 2022. Cap. 23. p. 601-614. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128229460000210>. Acesso em: 21 jun. 2023.

ALEGRÍA-TORÁN, A.; BARBERA-SÁEZ, R.; CILLA-TATAY, A. Bioavailability of minerals in foods. In: DE LA GUARDIA, M.; GARRIGUES, **Handbook of mineral elements in food**. Valencia: John Wiley & Sons, 2015., p. 41-67. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118654316.ch3>. Acesso em: 21 março 2023.

ALVES, Crésio; LIMA, Renata Villas Boas. Uso de suplementos alimentares por adolescentes. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 85, n. 4, p. 287-294, ago. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0021-75572009000400004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/y89fzn5JSvc6JtGcQPghK7K/?lang=en>. Acesso em: 25 mar. 2021.

AMANCIO, O. M. S. **Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes - Cobre**. 1. ed. São Paulo: INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL, v. 19, 2011. Disponível em: <https://ilsi.org/brasil/wp-content/uploads/sites/9/2016/05/19-Cobre.pdf>. Acesso em: 02 abril 2021.

ANSELMO, F.; DRISCOLL, M. S. Deleterious side effects of nutritional supplements. **Clinics in Dermatology**, [S. I.], 39, Setembro 2021., p. 745-756 <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.05.002>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X21000663?casa_tok=en=Y8gGhQxCyjQAAAAA:2fARqsMvBV9SUvd-iNXXqCfCYy2bjLxjiBI4rfgeBP3bOUHQvpNz6vvG67ADKkVWnCJWE5Y_FWY. Acesso em: 13 junho 2023.

BAKALOUDI, D. *et al.* Intake and adequacy of the vegan diet. A systematic review of the evidence. **Clinical Nutrition**, 40, maio 2021., p. 3506-3521 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561420306567>. Acesso em: 14 fevereiro 2023.

BARBER, R. G.; GRENIER, A.; BURKHEAD, L. Copper Toxicity Is Not Just Oxidative Damage: Zinc Systems and Insight from Wilson Disease. **Biomedicines**, 9, 20 março 2021., p. 316. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030316>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/3/316>. Acesso em: 14 fevereiro 2023.

BARBOSA, Alexandre Duarte. **Avaliação da Composição Mineral de Suplementos Alimentares, por Fluorescência de Raios-X**. 2018. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Fitotecnologia Nutricional Para A Saúde Humana, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2018. Disponível em: https://run.unl.pt/bitstream/10362/58110/1/Barbosa_2018.pdf. Acesso em: 04 jun. 2023.

BECK, Kathryn L. *et al.* Dietary Determinants of and Possible Solutions to Iron Deficiency for Young Women Living in Industrialized Countries: A Review. **Nutrients**. [S. L.], p. 3747-3776. 19 set. 2014.

<https://doi.org/10.3390/nu6093747>. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/2072-6643/6/9/3747>. Acesso em: 04 jun. 2023.

BENSA, Maja *et al.* Resveratrol Food Supplement Products and the Challenges of Accurate Label Information to Ensure Food Safety for Consumers. **Nutrients**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 474, 16 jan. 2023. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3390/nu15020474>. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/2072-6643/15/2/474>. Acesso em: 16 jan. 2023.

BERARDI, Alberto; JANSSEN, Pauline H.M.; DICKHOFF, Bastiaan H.J. Technical insight into potential functional-related characteristics (FRCs) of sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and crospovidone. **Journal Of Drug Delivery Science and Technology**, [S.L.], v. 70, p. 103261, abr. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103261>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S177322472200171X>. Acesso em: 08 jun. 2022.

BERGER, Mette M. *et al.* ESPEN micronutrient guideline. **Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 41, n. 6, p. 1357-1424, jun. 2022. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.015>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561422000668>.

Acesso em: 08 fev. 2023.

BIRD, Ranjana P.; ESKIN, N.A. Michael. The emerging role of phosphorus in human health. **Advances In Food and Nutrition Research**, [S.L.], v. 96, p. 27-88, 2021. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.afnr.2021.02.001>.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043452621000061>.

Acesso em: 14 fev. 2022.

BITENCOURT, Gustavo Rossato. **Determinação elementar e avaliação da geração química de vapor para determinação simultânea de As e Hg em suplementos alimentares por MIP OES**. 2021. 160 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/23942>. Acesso em: 04 jun. 2022.

BORDIGNON, Clara Venilda Melchior. OS MINERAIS DO CORPO: UMA VISÃO INTERDISCIPLINAR. **Arquivos do Mudi**, [S. L.], v. 7, n. 2, p. 61, 15 mar. 2003. Disponível em:

<https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/20164>. Acesso em: 19 jan. 2021.

BORGES, Lara Pereira Saraiva Leão; SOUSA, Alessandra Gaspar; COSTA, Teresa Helena Macedo da. Physically inactive adults are the main users of sports dietary supplements in the capital of Brazil. **European Journal of Nutrition**, [S.L.], v. 61, n. 5, p. 2321-2330, 31 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-022-02799-x>. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-022-02799-x>. Acesso em: 02 jan. 2023.

BRASIL (a). Resolução da Diretoria Colegiada nº 239, de 26 de julho de 2018. Estabelece os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em suplementos alimentares. **Diário Oficial da União**. 144. ed. Brasília, DF, 27 jul. 2018. Seção 1, p. 90. Disponível em:

https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380515/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-239-de-26-de-julho-de-2018-34380387. Acesso em: 30 maio 2021.

BRASIL (a). Resolução da Diretoria Colegiada nº 429, de 08 de outubro de 2020. Dispõe sobre a rotulagem nutricional dos alimentos embalados.

Diário Oficial da União. 195. ed. Brasília, DF, 09 out. 2020. Seção 1, p. 106. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-429-de-8-de-outubro-de-2020-282070599>. Acesso em: 16 out. 2022.

BRASIL (b). Instrução Normativa nº 75, de 08 de outubro de 2020.

Estabelece os requisitos técnicos para declaração da rotulagem nutricional nos alimentos embalados. **Diário Oficial da União**. 195. ed. Brasília, DF, 09 out. 2020. Seção 1, p. 113. Disponível em:

<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-75-de-8-de-outubro-de-2020-282071143>. Acesso em: 04 jun. 2022.

BRASIL (b). Resolução da Diretoria Colegiada nº 241, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimentos. **Diário Oficial da União**. 144. ed. Brasília, DF, 27 jul. 2018. Seção 1, p. 97. Disponível em:

https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379910/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-241-de-26-de-julho-de-2018-34379900. Acesso em: 30 maio 2021.

BRASIL (c). Resolução da Diretoria Colegiada nº 243, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União**. 144. ed. Brasília, DF, 27 jul. 2018. Seção 1, p. 100. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379969/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-243-de-26-de-julho-de-2018-34379917. Acesso em: 30 maio 2021.

BRASIL (d). Instrução Normativa nº 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União**. 144. ed. Brasília, DF, 27 jul. 2018. Seção 1, p. 141. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380639/do1-2018-07-27-instrucao-normativa-in-n-28-de-26-de-julho-de-2018-34380550. Acesso em: 30 maio 2021.

BRASIL. Congresso. Câmara dos Deputados. Constituição (1991). **Lei nº 8.234, de 17 de setembro de 1991**. Regulamenta a profissão de Nutricionista e determina outras providências. Brasília, DF, Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/1989_1994/l8234.htm. Acesso em: 12 maio 2022.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 259, de 20 de setembro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico sobre Rotulagem de Alimentos Embalados. **Diário Oficial da União**. 148. ed. Brasília, DF, 23 set. 2002. Seção 1, p. 33. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0259_20_09_2002.html. Acesso em: 05 jul. 2021.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 27, de 05 de agosto de 2010. Dispõe sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 06 ago. 2010. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0027_06_08_2010.html. Acesso em: 28 nov. 2022.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 360, de 22 de dezembro de 2003. Aprova o Regulamento Técnico sobre Rotulagem Nutricional de Alimentos Embalados, tornando obrigatória a rotulagem nutricional. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 23 dez. 2003. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/rdc0360_23_12_2003.html. Acesso em: 05 jul. 2021.

BRASNUTRI. **Associação Brasileira dos Fabricantes de Suplementos Nutricionais e Alimentos para Fins Especiais**, 2017. Disponível em: <http://www.brasnutri.org.br/>. Acesso em: 02 maio 2021.

BRODKORB, André *et al.* INFOGEST static in vitro simulation of gastrointestinal food digestion. **Nature Protocols**, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 991-1014, 18 mar. 2019. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41596-018-0119-1>. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/s41596-018-0119-1>. Acesso em: 05 dez. 2022.

BRZEZINSKA-ROJEK, Joanna *et al.* Mineral Composition of Dietary Supplements-Analytical and Chemometric Approach. **Nutrients**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 106, 27 dez. 2021. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3390/nu14010106>. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/2072-6643/14/1/106>. Acesso em: 05 jan. 2023.

CADORE, Solange *et al.* A espectrometria atômica e a determinação de elementos metálicos em material polimérico. **Química Nova**, [S.L.], v. 31, n. 6, p. 1533-1542, 2008. FapUNIFESP (SciELO).

<http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422008000600044>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/qn/a/mPQHBNFmYt8FJ4sqQK4n7kq/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 23 out. 2021.

CALLOU, K. R. A.; DA SILVA, M. C. F. Biodisponibilidade de micronutrientes e compostos bioativos: aspectos atuais. **Revista Eletrônica da Estácio Recife**, Recife, v. 12, n. 1, p. 1-15, 2016. Disponível em: reer.emnuvens.com.br. Acesso em: 05 out. 2021.

CHOI, Sangyong; LIU, Xian; PAN, Zui. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. **Acta**

Pharmacologica Sinica, [S.L.], v. 39, n. 7, p. 1120-1132, 21 jun. 2018.

Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1038/aps.2018.25>. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/aps201825>. Acesso em: 07 ago. 2021.

COSMO, Bruno Marcos Nunes; GALERIANI, Tatiani Mayara. Minerais na alimentação animal. **Revista Agronomia Brasileira**, [S.L.], v. 4, n. 1, p.

2594-6781, 2020. Revista Agronomia

Brasileira.<http://dx.doi.org/10.29372/rab202011>.

COZZOLINO, Silvia M. Franciscato. Biodisponibilidade de minerais. **Revista de Nutrição**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 87-98, jun. 1997. FapUNIFESP (SciELO).

<http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52731997000200001>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rn/a/VHKVQJctmYvprsL98chNwNH/>. Acesso em: 01 mar. 2021.

DA SILVA, Camila Ferreira *et al.* Conhecimento acerca da alimentação saudável e consumo de suplementos alimentares por praticantes do treinamento funcional. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, [S. L.], v.

12, n. 74, p. 757-765, 17 nov. 2018. Disponível em:

<http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/view/1132>. Acesso em: 14 dez. 2021.

DA SILVA, Francisco L.F. da *et al.* Comparison between boiling and vacuum cooking (sous-vide) in the bioaccessibility of minerals in bovine liver samples. **Food Research International**, [S.L.], v. 100, p. 566-571, out.

2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2017.07.054>.

Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996917303915?casa_token=ldPMc3td-

[olAAAAA:QyFjdJOLx_AH7HWcSkgGHSoGDijcDukj_Glop8LhzGJhYpOYazilIdXHITTC6285R7NrNTKapB0](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996917303915?casa_token=ldPMc3td-olAAAAA:QyFjdJOLx_AH7HWcSkgGHSoGDijcDukj_Glop8LhzGJhYpOYazilIdXHITTC6285R7NrNTKapB0). Acesso em: 06 jun. 2021.

DE CARVALHO, Wellington Correia *et al.* Effect of losartan potassium, metformin hydrochloride, and simvastatin on in vitro bioaccessibility of Cu, Fe, Mn, and Zn in oat flour from Brazil. **Journal Of Trace Elements in**

Medicine And Biology, [S.L.], v. 73, p. 127032, set. 2022. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127032>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X22001122?cas>

a_token=DcdDfigdHpQAAAAA:4YEMjkFggLREI1Gzr-SIRVoP_WcyHogtxLah8gDLtTV-RNjX8_GOVtfzLfLaO4zJ_inBJunLCA.

Acesso em: 16 dez. 2022.

DE JESUS, Bianca Raquel Teixeira. **Micronutrientes na Prevenção da Doença no Idoso**. 2016. 66 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

Disponível em:

<https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/30515/1/Micronutrientes%20na%20Prevenção%20do%20idoso.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2021.

DE MACEDO, Mikaelen Goes; FERREIRA, José Carlos de Sales. Os riscos para a saúde associados ao consumo de suplemento alimentar sem orientação nutricional. **Research, Society and Development**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 1-9, 22 mar. 2021. Research, Society and Development.

<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13593>. Disponível em:

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/13593>. Acesso em: 05 maio 2022.

DIMA, Cristian *et al.* Bioavailability of nutraceuticals: role of the food matrix, processing conditions, the gastrointestinal tract, and nanodelivery systems. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 954-994, 4 mar. 2020. Wiley.

<http://dx.doi.org/10.1111/1541-4337.12547>. Disponível em:

<https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1541-4337.12547>. Acesso em: 23 fev. 2021.

DWYER, Johanna; COATES, Paul; SMITH, Michael. Dietary Supplements: regulatory challenges and research resources. **Nutrients**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 41, 4 jan. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10010041>.

Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/1/41>. Acesso em: 12 jun. 2023.

ETCHEVERRY, Paz; GRUSAK, Michael A.; FLEIGE, Lisa E. Application of in vitro bioaccessibility and bioavailability methods for calcium, carotenoids, folate, iron, magnesium, polyphenols, zinc, and vitamins B6, B12, D, and E. **Frontiers in Physiology**, [S.L.], v. 3, n. 317, p. 1-22, 06 ago. 2012.

Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2012.00317>. Disponível

em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2012.00317/full>.

Acesso em: 18 jan. 2022.

EVANS, Garrett R.; MASULLO, Lawrence N. Manganese

Toxicity. **Statpearls [Internet]**., Treasure Island, v. 1, n. 1, p. 1-21, 19 ago.

2020. Disponível em:

<https://europepmc.org/article/MED/32809738/NBK430685#free-full-text>.

Acesso em: 30 out. 2021.

Federação das Indústrias do Estado de São Paulo, 2018, A MESA DOS BRASILEIROS – TRANSFORMAÇÕES, CONFIRMAÇÕES E

CONTRADIÇÕES, São Paulo: **FIESP**. Disponível em:

<http://hotsite.fiesp.com.br/amesadosbrasileiros/>, Acesso em: 02 Maio 2021.

FERREIRA, Rannapaula Lawrynhuk Urbano *et al.* Selenium in Human

Health and Gut Microflora: bioavailability of selenocompounds and

relationship with diseases. **Frontiers In Nutrition**, [S.L.], v. 8, n. 685317, p.

1-19, 4 jun. 2021. Frontiers Media SA.

<http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2021.685317>. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.685317/full>. Acesso em: 09 nov. 2021.

FIORENTINI, Diana *et al.* Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n.

4, p. 1136, 30 mar. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13041136>.

Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/4/1136>. Acesso em: 21 jun. 2022.

FISBERG, Regina Mara *et al.* Ingestão inadequada de nutrientes na

população de idosos do Brasil: inquérito nacional de alimentação 2008-

2009. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 222-230, fev. 2013.

FapUNIFESP (SciELO). [http://dx.doi.org/10.1590/s0034-](http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102013000700008)

89102013000700008. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rsp/a/6Hv3RhHqLhpZysnm3fYZp8h/?lang=en>.

Acesso em: 09 set. 2022.

FISCHER, V. *et al.* Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. **European Cells and Materials**, [S.L.], v. 35, p.

365-385, 22 jun. 2018. European Cells and Materials.

<http://dx.doi.org/10.22203/ecm.v035a25>. Disponível em:

<https://www.ecmjournal.org/papers/vol035/pdf/v035a25.pdf>. Acesso em: 13 set. 2021.

FRINHANI, Thaisy Oliveira; LEONHARDT, Valeria. Consumo de suplementos alimentares enriquecidos de vitaminas e minerais, e/ou suplemento vitamínico-mineral em uma Universidade Privada de Brasília-DF. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, [S. L.], v. 10, n. 60, p. 654-659, 08 ago. 2016. Disponível em:

<http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/view/715>. Acesso em: 03 mar. 2021.

GARCÍA-SARTAL, Cristina *et al.* Use of an in vitro digestion method to evaluate the bioaccessibility of arsenic in edible seaweed by. **Microchemical Journal**, [S.L.], v. 98, n. 1, p. 91-96, maio 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2010.12.001>. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026265X10002481?casa_token=D-ieDrMVCKMAAAAA:FkN3dCIW26fojxfZ_ij6qFxFiYICd-bWOUdKySLUXfQH6VY9MDgqOAliWvRn306UFW5qyvRwgQc. Acesso em: 31 jan. 2022.

GHARIBZAHEDI, Seyed Mohammad Taghi; JAFARI, Seid Mahdi. The importance of minerals in human nutrition: bioavailability, food fortification, processing effects and nanoencapsulation. **Trends In Food Science & Technology**, [S.L.], v. 62, p. 119-132, abr. 2017. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2017.02.017>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224416306203?casa_token=AT1rGS1DKIEAAAAA:wzbqj9r9991fCP09T32EFuMAJBbhFTImExFkJuKO09-hkMwzLmfNllugDNURWVStjbTMwGomvSw. Acesso em: 31 Não é um mês valido! 2022.

GOFF, Jesse P. Invited review: mineral absorption mechanisms, mineral interactions that affect acid-base and antioxidant status, and diet considerations to improve mineral status. **Journal Of Dairy Science**, [S.L.], v. 101, n. 4, p. 2763-2813, abr. 2018. American Dairy Science Association.

<http://dx.doi.org/10.3168/jds.2017-13112>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030218300614>. Acesso em: 31 jan. 2022.

GRAGOSSIAN, Alin *et al.* Hypomagnesemia. **Statpearls [Internet]**., [S. L.], v. 1, n. 1, p. 1-9, 16 maio 2018. Disponível em:

<https://europepmc.org/article/nbk/nbk500003#free-full-text>. Acesso em: 13 fev. 2023.

GROTTO, Helena Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 32, p. 08-17, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842010005000050>.

Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/DBW7X6wnFGpbLPmr6m63sGM/>. Acesso em: 08 fev. 2022.

GUEDES, Dartagnan Pinto; MELLO, Ellen Rodrigues Barbosa. Prevalence of overweight and obesity among Brazilian children and adolescents: systematic review and meta-analysis. **Abcs Health Sciences**, [S.L.], v. 46, p. 1-12, 15 jan. 2021. NEPAS.

<http://dx.doi.org/10.7322/abcshs.2019133.1398>. Disponível em:

<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/02/1147213/abcs46e21301.pdf>.

Acesso em: 08 fev. 2022.

GULEC, Sukru; ANDERSON, Gregory J.; COLLINS, James F. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, [S.L.], v. 307, n. 4, p. 397-409, 15 ago. 2014. American Physiological Society.

<http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00348.2013>. Disponível em:

<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00348.2013>. Acesso em: 13 mar. 2021.

GUPTA, Ajai Prakash; GUPTA, Suphla. Elemental Profiling: Its Role and Regulations. In: FARRUKH, Muhammad Akhyar. **ATOMIC ABSORPTION SPECTROSCOPY**. Rijeka: Intech, 2012. Cap. 3. p. 37-60. Disponível em:

[https://books.google.com.br/books?hl=pt-](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=tlqfDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA37&dq=Elemental+profiling:+Its+role+and+regulations.+In:+Dr+Farrukh,+M.A.+(Ed.),+Atomic+absorption+spectroscopy&ots=QCn_xgXfFD&sig=4Kkp_KQltMQpSv-U_LJhUE_uCDg&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)

[BR&lr=&id=tlqfDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA37&dq=Elemental+profiling:+Its+role+and+regulations.+In:+Dr+Farrukh,+M.A.+\(Ed.\),+Atomic+absorption+spectroscopy&ots=QCn_xgXfFD&sig=4Kkp_KQltMQpSv-](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=tlqfDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA37&dq=Elemental+profiling:+Its+role+and+regulations.+In:+Dr+Farrukh,+M.A.+(Ed.),+Atomic+absorption+spectroscopy&ots=QCn_xgXfFD&sig=4Kkp_KQltMQpSv-U_LJhUE_uCDg&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)

[U_LJhUE_uCDg&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=tlqfDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA37&dq=Elemental+profiling:+Its+role+and+regulations.+In:+Dr+Farrukh,+M.A.+(Ed.),+Atomic+absorption+spectroscopy&ots=QCn_xgXfFD&sig=4Kkp_KQltMQpSv-U_LJhUE_uCDg&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false). Acesso em: 19 abr. 2021.

GUSEV, Pavel *et al.* Children's Multivitamin/Mineral Supplements: label claims and measured content compared to recommended dietary allowances and tolerable upper intake levels. **Current Developments in Nutrition**, [S.L.], v. 4, p. 37-61, jun. 2020. Elsevier BV.

http://dx.doi.org/10.1093/cdn/nzaa061_037. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2475299123094271>.
Acesso em: 22 jan. 2021.

HADRUP, Niels; RAVN-HAREN, Gitte. Acute human toxicity and mortality after selenium ingestion: a review. **Journal Of Trace Elements in Medicine And Biology**, [S.L.], v. 58, p. 126435, mar. 2020. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126435>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0946672X19305292>.
Acesso em: 12 jun. 2023.

HUANG, Han-Yao *et al.* The Efficacy and Safety of Multivitamin and Mineral Supplement Use To Prevent Cancer and Chronic Disease in Adults: a systematic review for a national institutes of health state-of-the-science conference. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 145, n. 5, p. 372, 5 set. 2006. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-145-5-200609050-00135>. Disponível em:

<https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/0003-4819-145-5-200609050-00135>. Acesso em: 03 set. 2021.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018 – **POF**. Rio de Janeiro, 2020.

INMETRO. INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA. **DOQ-CGCRE-008**: Orientação sobre validação de métodos analíticos. Rio de Janeiro, 2016. 31 p. Disponível em:

http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/Cgcre/DOQ/DOQ-Cgcre-8_05.pdf.
Acesso em: 04 jun. 2022.

KOWALSKA, Aleksandra; BIENIEK, Milena; MANNING, Louise. Food supplements' non-conformity in Europe – Poland: a case study. **Trends In Food Science & Technology**, [S.L.], v. 93, p. 262-270, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2019.09.022>. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224419305229?casa_token=JDDaorwjf9UAAAAA:lqpLy2M13qLGvuKnX0yz2ftA8_7zv3GQgS-

t665ZaQgqylGUnTC3bDUDkhtgdd7RyBgygZUaNGY. Acesso em: 30 jun. 2021. KRUPESH, Vijay *et al.* Hypermagnesemia in critically ill patients with cancer: a case report. **Molecular And Clinical Oncology**, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 1-3, 21 abr. 2021. Spandidos Publications.

<http://dx.doi.org/10.3892/mco.2021.2285>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8082223/pdf/mco-14-06-02285.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2021.

LEE, Janet Y.; SHOBACK, Dolores M. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 32, n. 5, p. 609-619, out. 2018. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.004>. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X18300721?casa_token=hD_DRvmSrxEAAAAA:hY7ZPEPV9OAjwW_p-fOCIYxxu02FRtX9_IVIQyWbFp1wLphUZtmE93DdXR647S-P3CO7hh_LII.

Acesso em: 21 jun. 2023.

LEE, Peter J.; PAPACHRISTOU, Georgios I. New insights into acute pancreatitis. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [S.L.], v. 16, n. 8, p. 479-496, 28 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2>. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/s41575-019-0158-2>. Acesso em: 13 abr. 2023.

LESNIEWICZ, A.; JAWORSKA, K.; ZYRNICKI, W. Macro- and micro-nutrients and their bioavailability in polish herbal medicaments. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 99, n. 4, p. 670-679, 17 out. 2005. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.08.042>. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814605007338?casa_token=EUneXX4RfH0AAAAA:Ybmu. Acesso em: 27 abr. 2021.

LORIEAU, Lucie *et al.* Bioaccessibility of four calcium sources in different whey-based dairy matrices assessed by in vitro digestion. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 245, p. 454-462, 15 abr. 2018. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.10.108>. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814617317429?casa_token=27gFLOXIGTMAAAAA:gSoQ00srM2JGeUZNsjj-

aFtafAimk7MUq9WmXsaWVwfYsj4OgE1P-9zTF2sCY1uJ5Oj41ziAF7Q.

Acesso em: 17 fev. 2022.

MALVE, Harshad O. Sports pharmacology: a medical pharmacologist's perspective. **Journal Of Pharmacy and Bioallied Sciences**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 126-136, set. 2018. Medknow.

http://dx.doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_229_17. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142890/>. Acesso em: 02 fev. 2021.

MARTÍNEZ-CASTRO, J. *et al.* Bioaccessibility of glucosinolates, isothiocyanates and inorganic micronutrients in cruciferous vegetables through INFOGEST static in vitro digestion model. **Food Research International**, [S.L.], v. 166, p. 112598, abr. 2023. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112598>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996923001436>.

Acesso em: 20 jun. 2023.

MARTINS, Maria Leonor Gomes. **O Papel dos Micronutrientes**. 2022. 73 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Algarve, Algarve, 2022. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/handle/10400.1/19530>. Acesso em: 12 jun. 2023.

DE MELO, Maria de Fátima Gallindo; SANTOS, Leonor Maria Pacheco;

LIRA, Pedro Israel Cabral de. Uso de suplementos vitamínicos e/ou minerais por crianças menores de seis meses no interior do estado de Pernambuco. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 359-366, set. 2005. FapUNIFESP (SciELO).

<http://dx.doi.org/10.1590/s1519-38292005000300012>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/B8GqxSwK79VWbSFjLDrGrJB/>. Acesso em: 09 out. 2021.

MIAH, Mahfuzur R. *et al.* The effects of manganese overexposure on brain health. **Neurochemistry International**, [S.L.], v. 135, p. 104688, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104688>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197018619306102?casa_token=wCCNSonBrXMAAAA:tgxf4s5VoHrxpt3DanCOZWSx0lg8jzAyLaUqLq_NX00mMjpG8C1rjVOAZGiZhhaqcBBeoqs_7K0. Acesso em: 08 fev. 2021.

MINEKUS, M. *et al.* A standardised staticin vitrodigestion method suitable for food – an international consensus. **Food Funct.**, [S.L.], v. 5, n. 6, p. 1113-1124, abr. 2014. Royal Society of Chemistry (RSC).
<http://dx.doi.org/10.1039/c3fo60702j>. Disponível em:
<https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2014/fo/c3fo60702j>. Acesso em: 13 jul. 2021.

MIRANDA, Marcella Santos Cardoso *et al.* CONHECIMENTO SOBRE SUPLEMENTOS ALIMENTARES POR PROFISSIONAIS DA SAÚDE. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 133-140, 23 nov. 2020. Portal de Periodicos UFPB.
<http://dx.doi.org/10.22478/ufpb.2317-6032.2020v24nsupl.2.36684>.
Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Lucia-Gratao/publication/347436398_Conhecimento_sobre_Suplementos_Alimentares_por_Profissionais_da_Saude_Knowledge_about_Food_Supplements_by_Health_Professionals/links/5fdb554445851553a0c265f3/Conhecimento-sobre-Suplementos-Alimentares-por-Profissionais-da-Saude-Knowledge-about-Food-Supplements-by-Health-Professionals.pdf. Acesso em: 19 set. 2022.

NAGARKAR, Rigved; PATEL, Jatin. Polyvinyl Alcohol: A Comprehensive Study. **Acta Scientific Pharmaceutical Sciences**, [S. L.], v. 3, n. 4, p. 34-44, 12 mar. 2019. Disponível em:
https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:3xFGvQhL_GUJ:scholar.google.com/+Polyvinyl+alcohol:+A+comprehensive+study&hl=pt-BR&as_sdt=0,5&as_vis=1. Acesso em: 17 fev. 2022.

NAKAJIMA, Vânia Mayumi. **Iron bioavailability of maize: in vitro and in vivo evaluation**. 2010. 83 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nutrição, Valor Nutricional de Alimentos e de Dietas, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2010. Disponível em:
<https://www.locus.ufv.br/handle/123456789/2725>. Acesso em: 05 nov. 2021.

National Institutes of Health - NIH (a), U.S. Department of Health and Human Services, Office of Dietary Supplements. Chromium Fact Sheet for Health Professionals (March 29, 2021). Disponível em:
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Chromium-HealthProfessional/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

National Institutes of Health - NIH (b), U.S. Department of Health and Human Services, Office of Dietary Supplements. Copper Fact Sheet for Health Professionals (June 13, 2021). Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Copper-HealthProfessional/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

National Institutes of Health - NIH (c), U.S. Department of Health and Human Services, Office of Dietary Supplements. Molybdenum Fact Sheet for Health Professionals (March 30, 2021). Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Molybdenum-HealthProfessional/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

National Institutes of Health - NIH (d), U.S. Department of Health and Human Services, Office of Dietary Supplements. Manganese Fact Sheet for Health Professionals (June 23, 2021). Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Manganese-HealthProfessional/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

National Institutes of Health - NIH, U.S. Department of Health and Human Services, Office of Dietary Supplements. ORIA M., HARRISON M., STALLINGS V.A., editors. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. Washington (DC): National Academies Press (US); 2019 Mar 5. Appendix J, Dietary Reference Intakes Summary Tables. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545442/>. Acesso em: 27 jun. 2021. NEALE, Zachary. Inductively coupled plasma optical emission spectroscopy (ICP-OES) Overview. **Youtube**, 24 de abr. de 2020. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=InFhIHPZYIc>. Acesso em: 27 jun. 2021. NEVES, Daniele Custódio Gonçalves das *et al.* Consumo de suplementos alimentares: alerta à saúde pública. **Oikos**, [S. L.], v. 28, n. 1, p. 224-238, 25 jun. 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufv.br/oikos/article/view/3724>. Acesso em: 27 jun. 2021.

NIELSEN, Forrest H. Manganese, molybdenum, boron, silicon, and other trace elements. **Present Knowledge in Nutrition**, [S.L.], v. 1, p. 485-500, 24 jun. 2020. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-323-66162-1.00029-9>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323661621000299>. Acesso em: 14 fev. 2023.

NOGUEIRA DE ALMEIDA, Carlos *et al.* Consenso da Associação Brasileira de Nutrologia sobre o uso de suplementos alimentares para crianças com dificuldades alimentares. **International Journal of Nutrology**, [S.L.], v. 11, n. 01, p. 4-15, set. 2018. Zotarelli-Filho Scientific Works.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1670717>. Disponível em:

<https://ijn.zotarellifilhoscientificworks.com/index.php/ijn/article/view/149>.

Acesso em: 16 out. 2021.

NOVOTNY, Janet A.; PETERSON, Catherine A. Molybdenum. **Advances In Nutrition**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 272-273, maio 2018. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1093/advances/nmx001>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5952949/>. Acesso em: 15 mar. 2021.

OLIVEIRA, Sidimar Santos. **Estratégias analíticas para avaliação do perfil mineral e estimativa da bioacessibilidade de elementos essenciais e potencialmente tóxicos em amostras de mel**. 2021. 93 f.

Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2021. Disponível em:

<https://repositorio.ufba.br/handle/ri/34012>. Acesso em: 05 mar. 2022.

OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde. Alimentos e bebidas ultraprocessados na América Latina: tendências, efeito na obesidade e implicações para políticas públicas. **Departamento de Doenças não Transmissíveis e Saúde Mental**, Brasília, Distrito Federal, 2018.

Disponível em:

<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34918/9789275718643-por.pdf?sequence=5&isAllowed=y>. Acesso em: 18 abr. 2021.

PAVESI, Thelma; MOREIRA, Josino Costa. Mechanisms and individuality in chromium toxicity in humans. **Journal of Applied Toxicology**, [S.L.], v. 40, n. 9, p. 1183-1197, 12 mar. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.3965>.

Disponível em:

https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jat.3965?casa_token=Ag4UhyEbaecAAAAA%3A1JKYWiI8VQqTEu_Pzdx8ZYWLwo51GZRAf2FrRNYhU7Ucf3MjniO7N6dwLGyrpK9xKhE1uhZzbo44_mg.

Acesso em: 21 jun. 2023.

PEREIRA FILHO, Jeferson Mendonça; COSTA, Marconi Freitas; CAVALCANTI, Jonas Alves. Healthy lifestyle and opinion seeking in the consumption of food supplements. **Revista de Administração da Ufsm**, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 750-768, 9 nov. 2021. Universidad Federal de Santa Maria. <http://dx.doi.org/10.5902/1983465944497>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reaufsm/a/FLCgHW5PZ68qpYrN4bkYpDJ/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 29 jun. 2022.

PEREIRA, Rodrigo Mendes *et al.* Multitechnique determination of metals and non-metals in sports supplements after microwave-assisted digestion using diluted acid. **Microchemical Journal**, [S.L.], v. 145, p. 235-241, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2018.10.043>.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026265X18308403>.

Acesso em: 12 jun. 2023.

POHL, Pawel *et al.* Room temperature solvent extraction for simple and fast determination of total concentration of Ca, Cu, Fe, Mg, Mn, and Zn in bee pollen by FAAS along with assessment of the bioaccessible fraction of these elements using in vitro gastrointestinal digestion. **Journal Of Trace Elements in Medicine and Biology**, [S.L.], v. 60, p. 126479, jul. 2020.

Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126479>. Disponível em:

[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X20300444?casa_token=C6lsgQ1VO54AAAAA:osR2UOU_zpvr4tNgARLx67T-](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X20300444?casa_token=C6lsgQ1VO54AAAAA:osR2UOU_zpvr4tNgARLx67T-DV2hkLr7oH5lalfJQE07LLP_6fIMvDCI2IVMtoMf-ksTLgwO0B8)

[DV2hkLr7oH5lalfJQE07LLP_6fIMvDCI2IVMtoMf-ksTLgwO0B8](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X20300444?casa_token=C6lsgQ1VO54AAAAA:osR2UOU_zpvr4tNgARLx67T-DV2hkLr7oH5lalfJQE07LLP_6fIMvDCI2IVMtoMf-ksTLgwO0B8). Acesso em: 27 jan. 2022.

POSSEBON, J.; OLIVEIRA, V. Consumo de suplementos na atividade física: uma revisão. **Disciplinarum Scientia**, v. 7, n. 1, p. 71-82, 2016.

RAYMAN, Margaret P. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. **Hormones**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 9-14, 6 ago. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s42000-019-00125-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42000-019-00125-5>. Acesso em: 21 jun. 2023.

RESENDE, Geiciene Barbosa; MOLINARI, Maria Goreti; SILVA, Aline Costa e. Efeitos adversos do uso inadequado de suplementos alimentares por praticantes de exercício físico. **Revista Saúde Multidisciplinar**, [S. L.], v. 3,

n. 1, p. 100-116, 02 out. 2020. Disponível em:

<http://revistas.famp.edu.br/revistasaudemultidisciplinar/article/view/30>.

Acesso em: 08 fev. 2022.

SALLES, Jean Pierre. Hypophosphatasia: biological and clinical aspects, avenues for therapy. **Clinical Biochemist Reviews**, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 13-26, 2020. Australasian Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine. <http://dx.doi.org/10.33176/aacb-19-00031>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7043401/>. Acesso em: 09 out. 2022.

SANDER, Lane C.; SHARPLESS, Katherine E.; WISE, Stephen A. Dietary supplement Standard Reference Materials. **Life Sciences**, [S.L.], v. 78, n. 18, p. 2044-2048, mar. 2006. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2005.12.037>. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320505012464?casa_token=jBlh9dkw-pgAAAAA:JMhcCkWkYgW2K1KJj_UfK4Hk5Z7dn-QR9_tqVfFTSIWEvorjqgn-guOCz_khOOiKI8ID-6jLbAc. Acesso em: 23 set. 2021.

SANTANA, Filipe Barbosa. **Desenvolvimento de métodos analíticos para quantificação do teor total de minerais em palmas forrageiras cruas e cozidas do estado da Bahia**. 2020. 99 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2020. Disponível em:

https://ppgq.ufba.br/sites/ppgq.ufba.br/files/versao_final_de_dissertacao_filipe_barbosa_santana.pdf. Acesso em: 16 fev. 2022.

SANTOS JÚNIOR, Aníbal de Freitas *et al.* In vitro Monitoring of Macro and Microelements in Multiminerals Preparations across Dissolution Profiles by Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry (ICP OES). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [S.L.], v. 8, n. 11, p. 2163-2171, 2017. Sociedade Brasileira de Química (SBQ).

<http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20170065>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/jbchs/a/XqQ7dRnbsLdGVMW9khdDXdn/?lang=en#>. Acesso em: 15 set. 2022.

SANTOS, Wagner Piler Carvalho *et al.* Bioaccessibility assessment of toxic and essential elements in produced pulses, Bahia, Brazil. **Food Chemistry**,

[S.L.], v. 240, p. 112-122, fev. 2018. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.051>. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814617311950?casa_token=JJ6M6z_E7GUAAAAA:VR80PZMsxYaTYAjb1eHC8H_WfaYfPLbkmn3zbV7vrQBhLHpxfNXMF8XQEOEEWIQm5xYCfzpAc6E. Acesso em: 02 jul. 2021.

SANTOS, Walter N.L. dos *et al.* Mineral composition, nutritional properties, total phenolics and flavonoids compounds of the atemoya fruit (*Annona squamosa* L. x *Annona cherimola* Mill.) and evaluation using multivariate analysis techniques. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [S.L.], v. 88, n. 3, p. 1243-1252, 1 set. 2016. FapUNIFESP (SciELO).

<http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201620150537>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/aabc/a/hDk7hWnjNxpTcvkRrRXkPTr/?lang=en&format=html#>. Acesso em: 06 set. 2022.

SHREENATH, Aparna P.; AMEER, Muhammad Atif; DOOLEY., Jennifer.

Selenium Deficiency. **Statpearls [Internet]**., [S. L.], v. 1, p. 1-7, 19 jun.

2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482260/>.

Acesso em: 23 mar. 2023. SINGH, Veer *et al.* Hexavalent-Chromium-

Induced Oxidative Stress and the Protective Role of Antioxidants against Cellular Toxicity. **Antioxidants**, [S.L.], v. 11, n. 12, p. 2375, 30 nov. 2022.

MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox11122375>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9774749/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

DA SILVA, Emanuelli do Nascimento; CADORE, Solange. Bioavailability Assessment of Copper, Iron, Manganese, Molybdenum, Selenium, and Zinc from Selenium-Enriched Lettuce. **Journal Of Food Science**, [S.L.], v. 84, n. 10, p. 2840-2846, 13 set. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1750-3841.14785>. Disponível em:

[https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1750-](https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1750-3841.14785?casa_token=yYP1wKmtBj0AAAAA%3AptXosovAu6ojY2jCI4e_I)

[3841.14785?casa_token=yYP1wKmtBj0AAAAA%3AptXosovAu6ojY2jCI4e_I](https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1750-3841.14785?casa_token=yYP1wKmtBj0AAAAA%3AptXosovAu6ojY2jCI4e_I)
[TfJdgCWAQecCJhkmMc40LQdfMoS3rXqJNofLXTYOvsprproJtqOjpgRuU0](https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1750-3841.14785?casa_token=yYP1wKmtBj0AAAAA%3AptXosovAu6ojY2jCI4e_I).

Acesso em: 06 jan. 2021.

DA SILVA, Emanuelli do Nascimento; FARIAS, Leticia Onofre de; CADORE, Solange. The total concentration and bioaccessible fraction of nutrients in

purées, instant cereals and infant formulas by ICP OES: a study of dietary recommended intakes and the importance of using a standardized in vitro digestion method. **Journal Of Food Composition and Analysis**, [S.L.], v. 68, p. 65-72, maio 2018. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfca.2017.06.007>. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889157517301497?casa_token=M-

QK0ptYqDEAAAAA:G4_Ty3sSt4Dz8lHrzVKqxlsjfx_NabLBBpijghrCZoi_wlfv o10uONB5Na7N_F8fsxC3p6L1HNA. Acesso em: 20 jun. 2023.

SIQUEIRA, Ana Elisa Barbosa. **Quantificação de nutrientes minerais através do método convencional (faas) e alternativo (edxf) em alimentos em pó enriquecidos**. 2016. 23 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia de Alimentos, Departamento de Ensino, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia, Cuiabá, 2016. Disponível em:

https://cea.blv.ifmt.edu.br/media/filer_public/c5/d7/c5d7ad3c-c4d7-47c8-ad8e-735911ff6877/ana_elisa_barbosa_siqueira.pdf. Acesso em: 09 abr. 2021.

SKALNY, Anatoly V.; ASCHNER, Michael; TINKOV, Alexey A.

Zinc. **Advances In Food and Nutrition Research**, [S.L.], v. 96, p. 251-310, 24 maio 2021. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.afnr.2021.01.003>.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8208231/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

SOUSA, Alessandra Gaspar; COSTA, Teresa Helena Macedo da. Diet and supplement assessment in a Brazilian urban population. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 55, p. 26, 24 maio 2021. Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA).

<http://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055002356>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rsp/a/FySFLpYSbwqQWRTchcxQCpB/>. Acesso em: 27 out. 2022.

SOUZA, Thaís Luz de. **Quantificação multielementar e avaliação da bioacessibilidade de Al, Cu, Fe e Zn em amostras de suplementos à base de proteína e farinhas nutritivas**. 2018. 120 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2018. MARRERO, Julieta *et al.* Inductively coupled

plasma optical emission spectrometric determination of fifteen elements in dietary supplements: are the concentrations declared in the labels accurate? **Microchemical Journal**, [S.L.], v. 108, p. 81-86, maio 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2012.12.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026265X13000027>. Acesso em: 13 jun. 2023.

STĘPIEŃ, Krzysztof Adam; GIEBUŁTOWICZ, Joanna. Application of Liquid Chromatography Coupled to Mass Spectrometry in Quality Assessment of Dietary Supplements—A Case Study of Tryptophan Supplements: release assay, targeted and untargeted studies. **Pharmaceuticals**, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 448, 4 abr. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ph15040448>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/4/448>. Acesso em: 12 fev. 2023.

TAKAYA, Junji. Calcium-Deficiency during Pregnancy Affects Insulin Resistance in Offspring. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 13, p. 7008, 29 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22137008>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268058/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

TARNACKA, Beata; JOPOWICZ, Anna; MAŚLIŃSKA, Maria. Copper, Iron, and Manganese Toxicity in Neuropsychiatric Conditions. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 15, p. 7820, 22 jul. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22157820>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8346158/>. Acesso em: 14 fev.

TINAWI, Mohammad. Disorders of Calcium Metabolism: hypocalcemia and hypercalcemia. **Cureus**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-11, 1 jan. 2021. Cureus, Inc.. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.12420>. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/47852-disorders-of-calcium-metabolism-hypocalcemia-and-hypercalcemia.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2023.

TOGNON, André Luiz. **Quantificação e avaliação da bioacessibilidade in vitro de micro e macroelementos em frutas, hortaliças e cereais**. 2012. 128 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Faculdade de Filosofia, Ciências e

Letras de Ribeirão Preto, São Carlos, 2012. Disponível em:

<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59138/tde-14052012-211233/pt-br.php>. Acesso em: 18 mar. 2021.

UDOUSORO, Imaobong; IKEM, Abua; AKINBO, Olujide T. Content and daily intake of essential and potentially toxic elements from dietary supplements marketed in Nigeria. **Journal Of Food Composition and Analysis**, [S.L.], v. 62, p. 23-34, set. 2017. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfca.2017.04.017>. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889157517301151?casa_token=cZA32Szs8QYAAAAA:-

KKKAW5M5aZbqmWzeLRTZYOLHStHEwsg2mH3958NGGsaKe1U9Ycq_D1zh1pl129dvb_wrQXf1S8. Acesso em: 14 fev. 2023.

VAN RENSBURG, Zuné Jansen *et al.* Toxic Feedback Loop Involving Iron, Reactive Oxygen Species, α -Synuclein and Neuromelanin in Parkinson's Disease and Intervention with Turmeric. **Molecular Neurobiology**, [S.L.], v. 58, n. 11, p. 5920-5936, 23 ago. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-021-02516-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-021-02516-5>. Acesso em: 16 maio 2022.

VERDAN, Karine Fino Gomes; DOS SANTOS, Jéssica Ezidoro; SENNA JÚNIOR, Vicente Antônio. RISCOS E BENEFÍCIOS DA UTILIZAÇÃO DE SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS NA PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S.L.], v. 7, n. 10, p. 1592-1606, 31 out. 2021. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciencias e Educacao.

<http://dx.doi.org/10.51891/rease.v7i10.2683>. Disponível em:

<https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2683>. Acesso em: 07 ago. 2022.

VILLA-BELLOSTA, Ricardo. Vascular Calcification: key roles of phosphate and pyrophosphate. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 24, p. 13536, 17 dez. 2021. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijms222413536>. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/24/13536>. Acesso em: 14 fev. 2023.

WANDERLEY, Jamille Sheila da Silva. **Histologia intestinal, parâmetros ósseos e deposição mineral na gema dos ovos de galinhas alimentadas com minerais complexados a aminoácidos**. 2020. 61 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Zootecnia, Departamento de Zootecnia, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2020. Disponível em: <http://tede2.ufrpe.br:8080/tede/handle/tede2/8554>. Acesso em: 16 jun. 2022.

YADA, Marcela Midori; MELO, Wanderley José de; MELO, Valéria Peruca de. Elementos-traço no solo, na planta e no grão de plantas de milho cultivadas em latossolos tratados com lodo de esgoto por 16 anos. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 371-379, mar. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-41522020150124>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/esa/a/PvfCPkVWPXvcYL4xcNF9f6h/?lang=pt>. Acesso em: 20 nov. 2021.

ZAGO, Marco Antonio *et al.* **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2014. 924 p.

ZAKEN, Sara Ben *et al.* Water desalination, serum magnesium and dementia: a population-based study. **Journal Of Water and Health**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 722-727, 21 set. 2020. IWA Publishing. <http://dx.doi.org/10.2166/wh.2020.132>. Disponível em: <https://iwaponline.com/jwh/article/18/5/722/76899/Water-desalination-serum-magnesium-and-dementia-a>. Acesso em: 14 fev. 2023.

ZHOU, Chao *et al.* Hyperphosphatemia and Cardiovascular Disease. **Frontiers In Cell and Developmental Biology**, [S.L.], v. 9, p. 1-11, 4 mar. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2021.644363>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.644363/full>. Acesso em: 14 fev. 2023.

ŽMITEK, Katja; KRUŠIČ, Sanja; PRAVST, Igor. An Approach to Investigate Content-Related Quality of Nutraceuticals Used by Slovenian Consumers: a case study with folate and vitamin d supplements. **Foods**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 845, 13 abr. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/foods10040845>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2304-8158/10/4/845>. Acesso em: 13 jun. 2023.