

COBRE



ILSI

International Life
Sciences Institute
Brasil

SÉRIE DE PUBLICAÇÕES ILSI BRASIL:
Funções plenamente Reconhecidas de Nutrientes
Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos

VOLUME 19



ILSI

International Life
Sciences Institute
Brasil

**ILSI BRASIL
INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL**

Rua Hungria, 664 — conj.113

01455-904 — São Paulo — SP — Brasil

Tel./Fax: 55 (11) 3035-5585 e-mail: ilsibr@ilsi.org.br

© 2017 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Amancio, Olga Maria Silverio

Cobre / Olga Maria Silverio Amancio. -- 2. ed. --
São Paulo : ILSI Brasil, 2017. -- (Série de
publicações ILSI Brasil : funções plenamente
reconhecidas de nutrientes ; v. 19)

Bibliogtafia

ISBN: 978-85-86126-71-0

1. Cobre - Metabolismo 2. Ingestão de nutrientes
3. Nutrição 4. Nutrição - Necessidades 5. Saúde -
Promoção I. Título II. Série.

17-05884

CDD-613.2

Índices para catálogo sistemático:

1. Alimentos : Nutrientes : Nutrição aplicada :
Promoção da saúde 613.2

Esta publicação foi possível graças ao apoio da Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos, subordinada ao Comitê de Nutrição e este ao Conselho Científico e de Administração do ILSI Brasil.

Segundo o estatuto do ILSI Brasil, no mínimo 50% de seu Conselho Científico e de Administração deve ser composto por representantes de universidades, institutos e órgãos públicos, sendo os demais membros representantes de empresas associadas.

Na página 25, encontra-se a lista dos membros do Conselho Científico e de Administração do ILSI Brasil e na página 27, as empresas mantenedoras da Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos em 2017.

Para mais informações, entre em contato com o ILSI Brasil pelo telefone (11) 3035-5585 ou pelo e-mail: ilsibr@ilsibr.org.br

As afirmações e opiniões expressas nesta publicação são de responsabilidade dos autores, não refletindo, necessariamente, as do ILSI Brasil. Além disso, a eventual menção de determinadas sociedades comerciais, marcas ou nomes comerciais de produtos não implica endosso pelo ILSI Brasil.

Autora:

Olga Maria Silverio Amancio

Profa. Associada Livre Docente Departamento de Pediatria da
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo
Assessora da ANVISA, Área de Alimentos, Codex Alimentarius
Presidente da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição – SBAN.

ÍNDICE

Introdução	9
1. Teor de cobre nos alimentos	9
2. Metabolismo	10
3. Funções	11
3.1 Respiração celular	11
3.2 Defesa contra radicais livres	11
3.3 Metabolismo do ferro	11
3.4 Síntese de tecido conectivo	12
3.5 Síntese de melanina	12
3.6 Neurotransmissão normal	12
4. Recomendações	13
5. Deficiência	14
5.1 Manifestações clínicas	16
5.2 Deficiência marginal de cobre	16
6. Avaliação do estado nutricional	17
7. Biodisponibilidade	17
8. Toxicidade	18
9. Referências bibliográficas	19
10. Conselho científico e de administração do ILSI Brasil	25
11. Empresas mantenedoras da Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos	27

INTRODUÇÃO

O cobre é um metal de transição com massa atômica de 63.54 Da. e número atômico 29. Há sete radioisótopos de cobre, sendo que os dois de meia-vida mais longa, ^{67}Cu e ^{64}Cu , e os isótopos estáveis ^{65}Cu ou ^{63}Cu , são usados como marcadores do metabolismo do cobre, e a maioria das informações sobre o papel do cobre foi obtida por meio de estudos conduzidos em animais de laboratório (Turnlund, 1999).

O seu estudo data de 1816, quando Bucholz (apud Prasad, 1979) constatou ser este um dos componentes dos tecidos vegetais e animais. Porém, a prova de sua essencialidade como nutriente foi dada em 1928, quando Hart et al. demonstraram que ratos desmamados e alimentados exclusivamente com dieta láctea tornavam-se anêmicos e não reagiam à administração terapêutica de ferro se não recebessem cobre concomitantemente. Esses resultados foram posteriormente confirmados em humanos por Josephs (1931) e Lewis (1931).

O cobre é um nutriente essencial, querendo dizer, primeiro, que o organismo não o sintetiza, sendo necessário recebê-lo por meio dos alimentos, e, segundo, que é indispensável à vida. É chamado de micronutriente por ser necessário em pequena quantidade. Enquanto a unidade de medida dos macronutrientes é o grama (g), a de alguns minerais é o miligrama (mg) e para micronutrientes é o micrograma (μg).

1. TEOR DE COBRE NOS ALIMENTOS

A distribuição de cobre nos alimentos vai desde traços em leite e produtos lácteos, quantidades pequenas em óleos, ovos, vegetais, frutas e cereais, até os alimentos-fonte, leguminosas, nozes, carnes principalmente e frutos do mar.

O leite humano e o colostro, apesar de apresentarem relativamente baixo teor de cobre, este é altamente biodisponível (Tabela 1).

Tabela 1. Teor de cobre em alimentos.

Alimentos	mgCu/100g alimentos
Leite e produtos lácteos	traços
Óleos	0,02 – 0,04
Ovos	0,02 – 0,12
Vegetais	0,04 – 0,22
Frutas	0,02 – 0,66
Cereais	0,25 – 0,90
Leguminosas	1,02
Nozes	1,23 – 3,90
Carnes	
Fígado	12
Cordeiro	9,9
Frutos do mar	4,80 – 5,80
Leite humano	0,25mg/L
Colostro	0,6 – 0,8mg/L

2. METABOLISMO

A dieta normal de adultos tem de 2 a 5 mg Cu. Desse total, estima-se que entre 1,0 e 1,6 mg/ dia seja absorvido principalmente no duodeno. O mecanismo de transporte na borda em escova é o de difusão não mediada, e a transferência através da membrana basolateral é por carregador saturável, dependente de energia (Linder et al., 1998).

No enterócito, o cobre encontra-se ligado à metalotioneína.

A absorção varia inversamente com a quantidade de cobre ingerido, enquanto a excreção endógena varia diretamente com a ingestão. Após a absorção, o cobre é transportado ligado principalmente à albumina e à transcupreína, sendo captado em sua maior parte pelo fígado e pelos rins.

No fígado com certeza e nos rins muito provavelmente, é sintetizada a apoceruloplasmina, à qual o cobre é incorporado (Linder et al., 1998). O cobre ligado à ceruloplasmina é liberado na circulação e entregue às células da mesma forma que aquele ligado à albumina, transcupreína e aos aminoácidos (Linder, 1996).

Por volta de 50% do cobre ingerido é excretado pelas fezes. A principal rota de excreção é via bile e esse cobre é menos reabsorvido do que o de outras secreções gastrintestinais. O cobre da bile, o proveniente de células intestinais, fluidos pancreáticos e intestinais e ainda o cobre dietético não absorvido são então eliminados nas fezes (Turnlund, 1999).

O organismo de um adulto de 70 kg contém por volta de 110 mg de cobre, distribuídos por todos os órgãos, estando a maior parte no fígado, com 10 mg, no cérebro, por volta de 9 mg, 6 mg no sangue, sendo que 80% do Cu das hemácias está presente na enzima superóxido-dismutase, e 80- 95% do cobre no plasma está ligado à ceruloplasmina. Encontra-se ainda no osso (46 mg) e no músculo (26 mg) (Linder et al., 1998).

3. FUNÇÕES

O cobre é integrante de uma série de importantes enzimas, as cuproenzimas, tanto como cofator quanto como componente alostérico, algumas das quais são fundamentais à vida e à sobrevivência das células (Linder, 1996).

Nas reações onde ocorre transferência de elétrons entre átomos, chamadas reações de oxirredução, o cobre é essencial como intermediário dessa transferência.

As enzimas que participam do metabolismo aeróbio permitem a utilização do oxigênio como combustível para o fornecimento de energia à célula, e nesse contexto duas cuproenzimas são muito importantes: citocromo-c-oxidase e superóxido-dismutase.

3.1 Respiração celular

A citocromo-c-oxidase, enzima mitocondrial, contém dois ou três átomos de Cu por molécula, é a ligação terminal na cadeia de transporte de elétrons, catalisando a redução de O₂ molecular à água e permitindo a formação de trifosfato de adenosina-ATP na produção de energia mitocondrial, sendo responsável pela utilização de provavelmente mais de 90% do O₂ consumido pelos seres vivos.

Sua atividade é mais alta no coração e alta no cérebro, fígado e rins (Larsson et al., 1995; Gennis, Ferguson-Miller, 1995; Tsukihara et al., 1996).

3.2 Defesa contra radicais livres

A superóxido-dismutase localiza-se no citoplasma, contém dois átomos de Cu por molécula e converte o ânion superóxido a peróxido de hidrogênio, protegendo os componentes intracelulares do dano oxidativo. É encontrada em alta concentração no cérebro, tireoide, fígado, rins, hipófise e eritrócitos (Tainer et al., 1983; Harris, 1992).

3.3 Metabolismo do ferro

A ceruloplasmina é enzima extracelular, possui seis átomos de cobre por molécula e tem duas funções. Atua varrendo diversos tipos de radicais oxigênicos e atua também como

uma ferroxidase oxidando o ferro ferroso, oxidação esta necessária para a ligação do Fe à transferrina, tendo papel importante na transferência do ferro a partir dos depósitos aos locais de síntese de hemoglobina (Kaplan e O'Halloran, 1996; Linder, 1996).

3.4 Síntese de tecido conectivo

A lisil-oxidase atua na conversão de lisina em desmosina na elastina e colágeno imaturos, permitindo a formação das ligações transversais nessas estruturas. Portanto, atua na formação do tecido conectivo, incluindo osso, veias, pele, pulmões e dentes (Linder, 1996; Turnlund, 1999).

3.5 Síntese de melanina

A tirosinase catalisa a conversão de tirosina a dopamina e a oxidação desta a dopaquinona, que têm lugar na síntese de melanina. Está presente nos melanócitos dos olhos e pele, sendo responsável pela cor destes e dos cabelos (Turnlund, 1999).

3.6 Neurotransmissão normal

A monoamina-oxidase promove a degradação da serotonina, norepinefrina, tiramina e dopamina (Turnlund, 1999).

A diamina-oxidase inativa a histamina, agindo no intestino delgado e em reações alérgicas em todo o organismo, onde a histamina é liberada em resposta à exposição de antígenos. Também inativa as poliaminas envolvidas na proliferação celular. Sua atividade também é alta nos rins, onde inativa as diaminas filtradas a partir do sangue (Linder, 1996; Turnlund, 1999).

A dopamina- β -monooxigenase possui de seis a oito átomos de cobre por molécula e hidroxila a dopamina, da qual depende a síntese de epinefrina e norepinefrina, portanto, encontra-se na glândula adrenal e no cérebro em concentração de duas a três vezes maior na massa cinzenta do que na branca (Linder, 1996).

No sistema nervoso central, além da ação das enzimas monoamina-oxidase e dopamina- β -monooxigenase, o cobre é necessário para a formação e manutenção da mielina, composta principalmente de fosfolípidos, cuja síntese depende da citocromo-c-oxidase (Prohaska, 1990).

O papel que o cobre teria sobre a função cardíaca (Milne, 1994), os níveis plasmáticos de colesterol (Klevay et al., 1984; Reiser et al., 1987), o fator de coagulação V (Mann et al., 1984), a regulação térmica e o metabolismo da glicose (Klevay et al., 1986) ainda carecem de confirmação (Uauy et al., 1988; Turnlund, 1999). Os estudos do efeito da suplementação de cobre sobre a hipertensão arterial e sobre as alterações do colesterol ainda apresentam resultados contraditórios (Araya et al., 2009).

Praticamente todas as funções do cobre são aceitas para claims (alegações de saúde), segundo a Joint Health Claims Initiative (2003) para a Food Standards Agency-UK (Tabela 2).

Tabela 2. Funções do cobre aceitas para alegação de saúde.

Efeitos	Necessário	Contribuição	Estrutura normal	Função normal	Recomendação Comitê	Recomendação Conselho
Tecido conectivo		x	x		sim	sim
Transporte metabolismo de Fe		x		x	sim	sim
Atividade antioxidante		x		x	sim	sim
Produção energia	x			x	sim	sim
Sistema neurológico	x			x	sim	sim
Sistema imune	x			x	sim	sim
Pigmentação pele, cabelo	x		x		sim	sim

Fonte: JHCI (2003).

4. RECOMENDAÇÕES

A partir do estabelecimento das necessidades de cobre de acordo com o estágio de vida, tem-se as recomendações de ingestão diária de cobre (IOM, 2001) – Tabela 3.

De 0 a 6 meses de idade, a quantidade recomendada é baseada na quantidade de cobre no leite humano. A seguir, a recomendação vai aumentando com o passar da idade até atingir a idade adulta, em cujos 3 estágios de vida permanece em 900 µgCu/dia. Nota-se que, a partir dos 9 anos, os valores recomendados são iguais para ambos os sexos.

Durante o período gestacional a quantidade aumenta, mas é a mesma para os diferentes estágios de vida, 1000 µgCu/dia.

Para a lactação, também não varia com a faixa etária e é de 1300 µg Cu/dia.

Tabela 3. Ingestão recomendada de cobre ($\mu\text{g}/\text{dia}$).

Estágios de vida	AI	RDA
0 – 6 m	200	
7 – 12 m	220	
1 – 3 a		340
4 – 8 a		440
9 – 13 a		750
14 – 18 a		890
19 – 50 a		900
51 – 70 a		900
> 70 a		900
gestação/lactação		
14-18/19-30/31-50		1000/1300

AI: adequate intake
RDA: recommended dietary allowances
m: meses
a: anos

5. DEFICIÊNCIA

Em humanos, a deficiência de cobre ocorre por erro inato do metabolismo, doenças de Wilson e de Menkes, e por baixa ingestão alimentar e/ou aumento na excreção. A doença de Wilson, autossômica recessiva, relaciona-se com o depósito de cobre.

A excreção de cobre pelo trato biliar está diminuída (Cartwright e Wintrobe, 1960) e pelo trato urinário está aumentada. Os valores de ceruloplasmina são baixos, indicando haver defeito no catabolismo e excreção de ceruloplasmina na bile.

O cobre acumula-se no cérebro, fígado, rins e olhos, provocando distúrbios neurológicos, alteração das funções hepática e renal e a presença dos anéis de Kayser-Fleisher na córnea (Walshe e Potter, 1977).

A doença de Menkes, hereditária, ligada ao cromossomo X, é caracterizada por má distribuição de cobre (baixos níveis séricos, níveis adequados no fígado e cérebro e acúmulo na mucosa intestinal, músculos, baço e rins) e por síntese prejudicada de ceruloplasmina, superóxido-dismutase e citocromo-oxidase.

Essas alterações resultam em afecção cerebral degenerativa, lesões ósseas, alteração de cabelo, retardo do crescimento e artérias defeituosas (Menkes et al., 1962; Danks et al., 1973; Oakes et al., 1976).

Após a descoberta da deficiência de cobre em animais, durante um determinado período, a literatura considerou pouco provável a ocorrência dessa deficiência em humanos.

Somente a partir de estudos controlados da deficiência de cobre em lactentes em recuperação de desnutrição, realizados por Cordano et al. em 1964, é que essa possibilidade foi admitida. Embora a deficiência de cobre seja relativamente rara em humanos, ela tem sido descrita em circunstâncias especiais, a saber:

Em prematuros, por causa do reduzido depósito ao nascimento, em função do tamanho relativamente menor do fígado e da maior necessidade determinada pela alta velocidade de crescimento comparada à de recém-nascidos a termo (Widdowson et al., 1974; Sutton et al., 1985).

Em lactentes alimentados exclusivamente com dieta à base de leite de vaca, pelo baixo conteúdo de cobre do leite de vaca e pela baixa absorção do mineral a partir desse tipo de leite (Dörner et al., 1989; Ehrenkranz et al., 1989).

Em indivíduos com síndrome de má absorção (doença celíaca, sprue tropical e não tropical, fibrose cística, síndrome do intestino curto), episódios de diarreia recorrente ou prolongada, perda anormal de bile, fístula intestinal, pelo aumento da perda de cobre gastrointestinal (Williams, 1983; Rodriguez et al., 1985).

Em pacientes recebendo nutrição parenteral total prolongada, sem a devida suplementação de cobre (Fleming, 1989; Tamura et al., 1994).

Mais recentemente, a literatura registra a necessidade de suplementação de cobre após cirurgia bariátrica em virtude da associação entre os procedimentos dessa cirurgia e a subsequente deficiência de cobre (Griffith et al., 2009), levando a uma anemia que não responde à administração de ferro se não se administrar cobre concomitantemente, como descrito em 1931 por Josephs e Lewis.

A prevalência da deficiência de cobre é menor que a da de ferro e a da de zinco, recaindo predominantemente sobre os lactentes, especialmente os desnutridos. Mais recentemente, observou-se essa deficiência em adultos mais velhos, principalmente com idade superior a 70 anos.

Em nível mundial, não há informação sobre essa prevalência. Alguns trabalhos realizados na América Latina mostram que a deficiência de cobre é prevalente em algumas populações (Tabela 4).

Esse fato é importante porque há grupos de profissionais de países desenvolvidos que pensam que a deficiência de cobre é tão rara que não merece atenção (Araya et al., 2009).

Tabela 4. Prevalência da deficiência de cobre em alguns países da América Latina.

Grupo estudado	Prevalência %	Cidade/País
lactentes desnutridos	40	Santiago, Chile, década 70
lactentes desn. grave	90	Cochabamba, Bolívia
lactentes desn. moderado	64	Cochabamba, Bolívia
criança < 2 anos	20	Lima, Peru
gestantes	9	Lima, Peru
pré-escolares e escolares	8,5	Buenos Aires, Argentina (zona suburbana)
adultos mais velhos	30	Santiago, Chile

Fonte: Araya et al., 2009.

5.1 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da deficiência de cobre compreendem:

- anemia hipocrômica, normo ou macrocítica (raras vezes microcítica), acompanhada de contagem reduzida de reticulócitos, hipoferremia, neutropenia e trombocitopenia (Williams, 1983; Danks, 1988). A medula óssea mostra alterações megaloblásticas, de maturação de precursores mieloides e presença de sideroblastos anelados (Ashkenazi et al., 1973). Essas alterações não respondem à terapia com ferro e são prontamente corrigidas pela suplementação de cobre (Prohaska et al., 1985) e ocorrem em função de mobilização inadequada de ferro, resultante da atividade reduzida da ceruloplasmina (Danks, 1988).

- anormalidades ósseas, incluindo osteoporose, fraturas de ossos longos, hipopigmentação do cabelo, hipotonia (Danks, 1988), retardo do crescimento (Castillo-Durán e Uauy, 1988), aumento da incidência de infecções (Catillo-Durán et al., 1983) e alteração na capacidade fagocitária dos neutrófilos (Heresi et al., 1985), são manifestações menos frequentes.

- anormalidades no metabolismo de colesterol e glicose foram relatadas, mas não estão ainda bem estabelecidas (Reiser et al., 1987).

5.2 Deficiência marginal de cobre

A literatura admite a possibilidade da deficiência marginal de cobre devida à baixa ingestão de cobre durante longo período. Nesse caso, as possíveis manifestações seriam condições tais como artrite, doença arterial, perda de pigmentação, doença do miocárdio e efeitos neurológicos. No entanto, futuras pesquisas são necessárias para estabelecer se essas condições estão ou não relacionadas ao estado nutricional em cobre (Turnlund, 1994).

6. AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

Deficiência de cobre: cobre e ceruloplasmina séricos e atividade da superóxido-dismutase eritrocitária são indicadores usados para diagnosticar a deficiência de cobre, uma vez que, nessa situação, eles se encontram diminuídos e respondem à suplementação de cobre. No entanto, a não ser quando a dieta é deficiente em cobre, eles não refletem a ingestão dietética (IOM, 2001).

O ponto de corte para identificação de deficiência geralmente utilizado é $< 70 \mu\text{g/dL}$ (Laitinen et al., 1989).

As concentrações séricas de cobre e de ceruloplasmina não são sensíveis e específicas o suficiente para serem usados como indicadores do estado nutricional em cobre em indivíduos aparentemente saudáveis.

Na vigência de deficiência marginal de cobre, esses indicadores não são sensíveis e não respondem à suplementação de cobre. Além disso, as concentrações séricas de cobre e ceruloplasmina aumentam em algumas doenças, podendo mascarar a deficiência marginal nessas circunstâncias.

A concentração de cobre plaquetário e a atividade da citocromo-c-oxidase podem ser mais sensíveis à ingestão dietética marginal de cobre, mas têm sido medidas em poucos estudos (Gibson, 1990; IOM, 2001).

7. BIODISPONIBILIDADE

A composição da dieta tem pouco efeito sobre a biodisponibilidade de cobre, exceto em circunstâncias excepcionais. A biodisponibilidade de cobre é influenciada pela quantidade de cobre na dieta, variando de 75% de cobre dietético absorvido quando a dieta contém somente $400 \mu\text{g/dia}$ a 12% de absorção quando a dieta contém $7,5 \text{ mg/dia}$ (Turlund et al., 1989; 1998).

Por outro lado, a excreção é diretamente proporcional à ingestão. A regulação homeostática da absorção e excreção endógena controla a quantidade retida no organismo, protegendo contra a deficiência ou a toxicidade do mineral (Turnlund, 1999).

A ingestão dietética excessiva de zinco pode diminuir a absorção de cobre em adultos (Turlund, 1999). Esse fato pode ser o resultado de competição por transportador comum nas células intestinais, a metalotioneína. Porque essa proteína tem maior afinidade pelo

cobre do que pelo zinco, o cobre é retido nos eritrócitos e sua absorção é reduzida. Essa resposta tem sido usada para diminuir a absorção de cobre em pacientes com doença de Wilson (Yuzbasiyan-Gurkan et al., 1992).

Essa interação pode também ser a responsável pela reduzida absorção de cobre durante o consumo de suplementos de zinco. Quando razões de zinco:cobre de 2:1, 5:1 e 15:1 foram utilizadas para humanos, houve efeitos limitados sobre a absorção de cobre (Augustus et al., 1989).

Essa interação pode também levar à anemia, sendo o caminho: alta ingestão de zinco -> diminuição da absorção de cobre -> cobre insuficiente para atuar no metabolismo de ferro -> anemia (Hill e Matrone, 1970).

8. TOXICIDADE

São relatados efeitos gastrintestinais adversos a partir da ingestão de altos níveis de cobre (4 mg/L) em refrigerantes carbonatados (Donohue, 1997).

Em mulheres chilenas tomando água normal adicionada de concentrações graduais de sulfato de cobre, por 11 semanas, foi relatado aumento na incidência de náusea e outros efeitos gastrintestinais em níveis de cobre > 3 mg/L. (Pizarro et al., 1999).

A média de consumo de água foi de 1,6 L/dia, o que significa média de ingestão de cobre de 4,8 mg/dia. E parece ser esse o valor limiar de cobre na água potável para efeitos gastrintestinais agudos.

Baseados nos dados de consumo de água de 1988-1994 do Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), estima-se o consumo médio de água para crianças em aproximadamente 400mL, o que seria equivalente a 3,5 mg Cu/dia (IOM, 2001).

REFERÊNCIAS

1. Araya M, Olivares M, Pizarro F. El cobre y nuestra salud. En: Sierralta H ed. Cobre: salud, medio ambiente y nuevas tecnologías. Santiago: INTA; 2009. p.7-29.
2. Ashkenazi A, Levine S, Dialjetti M et al. The syndrome of neonatal copper deficiency. *Pediatrics* 1973;52:525-33.
3. Augustus D, Janghorbani M, Young VR. Determination of zinc and copper absorption at three dietary Zn-Cu ratios by using stable isotopic methods in young adult and elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1457-63.
4. Cartwright GE, Wintrobe MM. Studies on copper metabolism. XXIX. A critical analysis of serum copper and ceruloplasmin concentrations in normal subjects, patients with Wilson's disease and relatives of patients with Wilson's disease. *Am J Med* 1960;28:555-63.
5. Castillo-Durán C, Fisberg M, Valenzuela A et al. Controlled trial of copper supplementation during the recovery from marasmus. *Am J Clin Nutr* 1983;37:898-903.
6. Castilho-Durán C, Uauy R. Copper deficiency impairs growth of infants recovering from malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1988;47:710-4.
7. Cordano A, Baertl JM, Graham GG. Copper deficiency in infancy. *Pediatrics* 1964;34:324-36. 7- Danks DM. Copper deficiency in humans. *Annu Rev Nutri* 1988;8:235-57.
8. Danks DM. Copper deficiency in humans. *Annu Rev Nutri* 1988;8:235-57.
9. Danks DM, Cartwright E, Stevens BJ et al. Menkes' kinky hair disease: further definition of the defect in copper transport. *Science* 1973;179:1140-2.
10. Donohue J. New ideas after five years of the lead and copper rule: a fresh look at the MCLG for copper. In: Lagos Ge, Badilla-Ohlbaum R, eds. *Advances in risk assessment of copper in the environment*. Santiago: Catholic University of Chile, 1997; pp.265-272.
11. Dörner K, Dziadzka S, Hohn A et al. Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breast milk formulas. *Br J Nutr* 1989;61:559-72.

12. Ehrenkranz RA, Gettner PA, Nelli CM, et al. Zinc and copper nutritional studies in very low birth weight infants: comparison of stable isotopic extrinsic tag and chemical balance methods. *Pediatr Res* 1989;26:298-307.
13. Fleming CR. Trace element metabolism in adult patients requiring total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1989;49:573-9.
14. Gennis R, Ferguson-Miller S. Structure of cytochrome-c-oxidase, energy generator of aerobic life. *Science* 1995;269:1063-4.
15. Gibson RS. Assessment of copper status. In: Gibson RS. Principles of nutritional assessment. New York: Oxford University Press, 1990; pp. 520-527.
16. Griffith DP, Liff DA, Ziegler TR et al. Acquired copper deficiency: a potentially serious and preventable complication following gastric bypass surgery. *Obstet Gynecol* 2009;17(4):827-31.
17. Harris ED. Copper as a cofactor and regulator of copper, zinc superoxide dismutase. *J Nutr* 1992;122:636-40.
18. Hart EB, Steenbock H, Waddell J et al. Iron nutrition. VII. Copper is a supplement to iron for hemoglobin building in the rat. *J Biol Chem* 1928;77:797-812.
19. Heresi G, Castillo-Durán C, Muños C et al. Phagocytosis and immunoglobulins levels in hypocupremic infants. *Nutr Res* 1985;5:1327-34.
20. Hill CH, Matrone G. Chemical parameters in the study of in vivo and in vitro interactions of transition elements. *Fed Proc* 1970;29:1474-81.
21. IOM – Institute of Medicine (US). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
22. JHCI – Joint Health Claims Initiative for the Food Standards Agency UK. Final Technical Report, 2003. p.34
23. Josephs H. Treatment of anemia of infancy with iron and copper. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1931;49:246-58.
24. Kaplan J, O'Halloran TV. Iron metabolism in eukaryotes: Mars and Venus at it again. *Science* 1996;271:1510-2.

25. Klevay LM, Inman L, Johnson LK et al. Increased cholesterol in plasma in a young man during experimental copper depletion. *Metabolism* 1984;33:1112-8.
26. Klevay LM, Canfield WK, Gallagher SK et al. Decreased glucose tolerance in two men during experimental copper depletion. *Nutr Rep Int* 1986;33:371-82.
27. Laitinen R, Vuori E, Dahlstrom S, Akerblom HK. Zinc, copper, and growth status in children and adolescents. *Pediatr Res* 1989;25(4):323-6.
28. Larsson S, Kallebring B, Wittung P et al. The CuA center of cytochrome-c-oxidase: electronic structure and spectra of models compared to the properties of CuA domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7167-71.
29. Lewis M S. Iron and copper in the treatment of anemia in children. *J Am Med Assoc* 1931;96:1135-8.
30. Linder MC. Copper. In: Ziegler EE, Filer, Jr. LJ (eds). *Present knowledge in nutrition*. 7. ed. Washington, DC: ILSI Press, 1996; pp.307-19.
31. Linder MC, Wooten L, Cerveza P, Cotton S, Shulze R, Lomeli N. Copper transport. *Am J Clin Nutr* 1998;67 (Suppl):965-71.
32. Mann KG, Lawler CM, Vehar GA et al. Coagulation factor V contains copper iron. *J Biol Chem* 1984;259:12.949-51.
33. Menkes JH, Alter M, Steigleder GK et al. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics* 1962;29:764-9.
34. Milne DB. Assessment of copper nutritional status. *Clin Chem* 1994;40:1479-84.
35. Oakes BW, Danks DM, Campbell PE. Human copper deficiency: ultrastructural studies of the aorta and skin in a child with Menkes' syndrome. *Exp Mol Pathol* 1976;25:82-98.
36. Pizarro F, Olivares M, Uauy R et al. Acute gastrointestinal effects of graded levels of copper in drinking water. *Environ Health Perspect* 1999;107:117-21.
37. Prasad AS. Trace elements: biochemical and clinical effects of zinc and copper. *Am J Hematol* 1979;6:77-87.

38. Prohaska JR. Biochemical changes in copper deficiency. *J Nutr Biochem* 1990;1:452-61.
39. Prohaska JR, Bailey WR, Cox DA. Failure of iron injection to reverse copper dependent anemia in mice. In: Mills CF, Bremner I, Chesters JK(eds). Trace elements in man and animals. Bucks, United Kingdom: Commonwealth Agricultural Bureau, 1985; pp. 27-32.
40. Reiser S, Powell A, Yang CY et al. Effect of copper intake on blood cholesterol and its lipoprotein distribution in men. *Nutr Rep Int* 1987;36:641-9.
41. Rodriguez A, Soto G, Torres S, Venegas G, Castilho-Duran C. Zinc and copper in hair and plasma of children with chronic diarrhea. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:770-4.
42. Sutton AM, Harvie A, Cockburn A et al. Copper deficiency in the preterm infant of very low birthweight: four cases and a reference range for plasma copper. *Arch Dis Child* 1985;60:644-51.
43. Tainer JA, Getzoff ED, Richardson JS et al. Structure and mechanism of copper, zinc superoxide dismutase. *Nature* 1983;306:284-7.
44. Tamura H, Hirose S, Watanabe O et al. Anemia and neutropenia due to copper deficiency in enteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1994;18:185-9.
45. Tsukihara A, Aoyama H, Yamashita E et al. The whole structure of the 13-subunit oxidized cytochrome c oxidase at 2.8 Å. *Science* 1996;272:1136-44.
46. Turnlund JR. Copper. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (eds). *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1994; pp.241-52.
47. Turnlund JR. Human whole-body copper metabolism. *Am J Clin Nutr* 1998;67:960S-964S.
48. Turnlund JR. Copper. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (eds). *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; pp. 241-52.
49. Turnlund JR, Keyes WR, Anderson HL et al. Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper by use of stable isotope ⁶⁵Cu. *Am J Clin Nutr* 1989;49:870-8.

50. Walshe JM, Potter G. The pattern of whole body distribution of radioactive copper (Cu^{67} , Cu^{64}) in Wilson's disease and various control-groups. *Q J Med* 1977;184:445-62.
51. Widdowson EM, Dauncey J, Shaw JCL. Trace elements in foetal and early post-natal development. *Proc Nutr Soc* 1974;33:275-84.
52. Williams DM. Copper deficiency in humans. *Semin Hematol* 1983;20:118-28.
53. Yuzbasiyan-Gurkan V, Grider A, Nostrant T et al. Treatment of Wilson's disease with zinc: X. Intestinal metallothionein induction. *J Lab Clin Med* 1992;120:380-6.

DIRETORIA/CONSELHO

Presidente do Conselho Científico e de Administração

- Dr. Franco Lajolo (FCF - USP)

Presidente

- Ary Bucione (DuPont)

Diretoria

- Adriana Matarazzo (Danone Ltda.)
- Alexandre Novachi (Mead Johnson)
- Elizabeth Vargas (Unilever)
- Dr. Helio Vannucchi (FMUSP - RP)
- Káthia Schmider (Nestlé)
- Dra. Maria Cecília Toledo (UNICAMP)
- Dr. Mauro Fisberg (UNIFESP)
- Dr. Paulo Stringheta (Universidade Federal de Viçosa)

Conselho Científico e de Administração

- Alexandre Novachi (Mead Johnson)
- Amanda Poldi (Cargill)
- Ary Bucione (DuPont)
- Dra. Bernadette Franco (Fac. Ciências Farmacêuticas/USP)
- Dr. Carlos Nogueira-de-Almeida (Faculdade de Medicina/USP-RP)
- Cristiana Leslie Corrêa (IBTOX)
- Dra. Deise M. F. Capalbo (EMBRAPA)
- Elizabeth Vargas (Univeler)
- Dr. Felix Reyes (Fac. Eng. Alimentos/UNICAMP)
- Dr. Flávio Zambrone (IBTOX)
- Dr. Franco Lajolo (Fac. Ciências Farmacêuticas/USP)
- Dr. Helio Vannucchi (Faculdade de Medicina/USP-RP)
- Ilton Azevedo (Coca-Cola)
- Dra. Ione Lemonica (UNESP/Botucatu)
- Kathia Schimder (Nestlé Brasil Ltda.)

Vice-Presidente do Conselho Científico e de Administração

- Dr. Flavio Zambrone (IBTOX)

Diretor Financeiro

- Ilton Azevedo (Coca-Cola)

Diretora Executiva

- Flavia Franciscato Cozzolino Goldfinger

- Luiz Henrique Fernandes (Pfizer)
- Dra. Maria Cecília Toledo (Fac. Eng. Alimentos/UNICAMP)
- Mariela Weingarten Berezovsky (Danone)
- Dr. Mauro Fisberg (UNIFESP)
- Othon Abrahão (Futuragene)
- Dr. Paulo Stringheta (Universidade Federal de Viçosa)
- Dr. Robespierre Ribeiro (Sec. do Estado de Minas Gerais)
- Dra. Sílvia Maria Franciscato Cozzolino (FCF-USP)
- Taiana Trovão (Mondelez)
- Tatiana da Costa Raposo Pires (Herbalife)

Empresas Mantenedoras da Força-Tarefa Alimentos Fortificados e Suplementos 2017

Ajinomoto do Brasil

Amway do Brasil

BASF S/A

Danone Ltda.

DSM Produtos Nutricionais Brasil S.A.

Herbalife International do Brasil Ltda.

Kerry do Brasil

Pfizer Consumer Healthcare

