

Série de Publicações ILSI Brasil

FUNÇÕES PLENAMENTE
RECONHECIDAS DE NUTRIENTES

CÁLCIO

Natasha Aparecida Grande de França

*Especialista em Medicina do Exercício Físico e do Esporte pela Faculdade de Medicina da UNESP – Botucatu;
Mestranda do Programa de Pós-graduação em Nutrição e Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública – FSP/USP*

Lígia Araújo Martini

*Profa. Livre-docente e Associada nível III do Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública – FSP/USP;
membro do Núcleo de Apoio a Pesquisas em Alimentos e Nutrição – NAPAN – USP*



ILSI

International Life
Sciences Institute
Brasil

FORÇA-TAREFA ALIMENTOS FORTIFICADOS E SUPLEMENTOS

COMITÊ DE NUTRIÇÃO

ILSI BRASIL

FEVEREIRO 2014

2ª EDIÇÃO REVISADA

© 2014 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil



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@ilsil.org.br

© 2014 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

(Elaboração: Aglaé de Lima Fierli, CRB-9/412)

F882c França, Natasha Aparecida Grande de
Cálcio / Natasha Aparecida Grande de, Lígia Araújo Martini. – 2.
ed. rev. -- São Paulo: ILSI, 2014.
21p. : Il.; 26 cm. (Funções plenamente reconhecidas de nutrientes,
n. 1).

ISBN: 978-85-86126-42-0

1. Cálcio – Efeito fisiológico. 2. Cálcio – Nutrição humana.
I. Martini, Lígia Araujo, colab. II. Brasil International Life Sciences
Institute do Brasil. III. Título. IV. Série.

CDD 613.286

ÍNDICE PARA CATÁLOGO SISTEMÁTICO

Cálcio : Efeito fisiológico 612.39
Cálcio na nutrição humana 612.3924

ISBN: 978-85-86126-42-0

1. INTRODUÇÃO

O cálcio é o mineral mais abundante no corpo humano, essencial para a mineralização de ossos e dentes e para a regulação de eventos intracelulares em diversos tecidos. O esqueleto é o seu principal reservatório no organismo, uma vez que abriga, juntamente com os dentes, 99% do total de cálcio, sendo um dos responsáveis pela manutenção da concentração do cálcio sérico.

Necessário durante a infância para o adequado processo de crescimento, o principal papel da ingestão de cálcio no adulto e idoso é compensar as perdas diárias desse mineral, uma vez que, quando a excreção excede a absorção (como em casos de ingestão insuficiente), pode ocorrer desmineralização do esqueleto, visto que o cálcio sérico é fundamental para funções fisiológicas vitais ao organismo (Heaney, 2006).

1.1 Estrutura e distribuição

O cálcio presente na fração mineral dos ossos e dentes encontra-se sob a forma de cristais de hidroxiapatita [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$], estrutura que garante a característica de sustentação associada ao esqueleto.

Do total de cálcio presente no organismo humano, 1% está distribuído no sangue, fluido extracelular e tecidos moles, sendo que 50% desse encontra-se na forma ionizada (fração biologicamente ativa), 40% ligado a proteínas não difundíveis, principalmente albumina (fração biologicamente inativa) e os 10% restantes sob a forma de complexos com íons fosfato e citrato.

Os valores séricos de cálcio total normalmente variam entre 8,5 e 10,5 mg/dL (2,12 a 2,62 mmol), e do cálcio ionizado, entre 4,65 e 5,25 mg/dL (1,16 a 1,31 mmol). Quando há variação nas concentrações proteicas, como em casos de desidratação, o cálcio total também varia, porém o cálcio ionizado se mantém estável. Além disso, alterações no pH sanguíneo também podem afetar o equilíbrio do complexo proteína- Ca^{2+} , com a acidose reduzindo a capacidade de ligação e a alcalose aumentando-a (Favus; Goltzman, 2008).

1.2 Metabolismo

A manutenção das concentrações de cálcio nos fluidos extracelulares é de extrema importância, uma vez que o cálcio está envolvido em inúmeras funções, como divisão celular, contração dos músculos, secreção de hormônios e coagulação sanguínea. A homeostase do cálcio é regulada pela ação de células cálcio-sensíveis, as quais modulam a produção de hormônios que atuam no esqueleto, no intestino e nos rins (Favus; Goltzman, 2008).

A diminuição do cálcio plasmático estimula a produção do paratormônio (PTH), o qual aumenta a reabsorção de cálcio no osso, elevando sua concentração na circulação, e também nos rins, garantindo redução em sua excreção. Adicionalmente, o PTH, assim como a hipocalcemia *per se*, estimula a conversão da vitamina D em sua forma ativa, o calcitriol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], o qual, por sua vez, estimula a absorção intestinal de cálcio (Figura 1). Tal conjunto de ações garante a normalização das concentrações nos fluídos extracelulares (Favus; Goltzman, 2008).

A calcitonina é outro hormônio envolvido na homeostase do cálcio, porém com efeito hipocalcêmico, principalmente via inibição dos osteoclastos, acarretando redução da reabsorção do cálcio do osso, o que confere proteção contra a perda excessiva durante períodos de alta demanda (Davey; Findlay, 2013).

A absorção intestinal de cálcio e a adequada atuação dos hormônios envolvidos são fundamentais na manutenção da massa óssea. Qualquer fator, dietético ou não, que interfira neste sistema comprometerá a massa óssea.

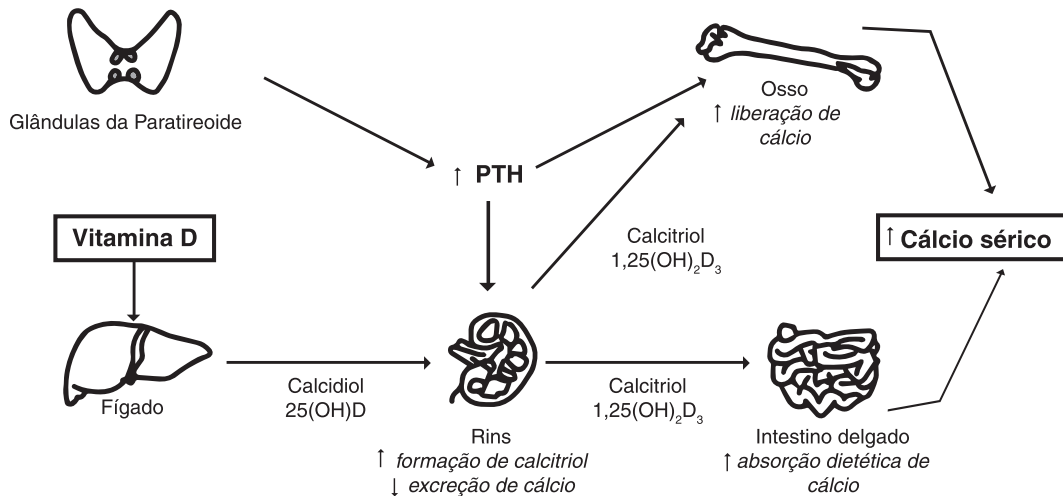


Figura 1 – Homeostase do cálcio em situações de redução do cálcio sérico.

Fonte: adaptado de Linus Pauling Institute (s.d).

2. FUNÇÕES

Diante do crescente aumento na demanda por alimentos considerados “saudáveis” e nas evidências de benefícios relacionados à ingestão destes ou de determinados nutrientes, a Comissão Europeia, visando à promoção e proteção à saúde pública, adotou uma proposta para a regulamentação de *health claims* nutricionais, segundo a qual todos os *health claims* para alimentos devem ser aprovados antes de sua liberação ao mercado.

Segundo a *UK Joint Health Claims Initiative* (UK JHCI), *health claims* podem ser definidos como a informação direta, indireta ou implícita na rotulagem de alimentos ou publicidade, de que a ingestão do alimento confere benefícios específicos à saúde ou previne algum detrimento desta. Em 2003, juntamente com a *Food Standards Agency*, a UK JHCI elaborou um documento com a função plenamente reconhecida de diversos nutrientes para utilização como base de *health claims* (Joint Health Claims Initiative to the Food Standards Agency, 2003).

A seguir, na tabela 1, estão descritas as funções aceitas e não aceitas pelo Comitê de cientistas líderes, revisadas posteriormente por um Conselho da UK JHCI, para o cálcio.

Tabela 1

Efeitos	Necessário	Contribuição	Função Estrutural	Função Normal	Recomendado pelo Comitê	Recomendado pelo Conselho
Ossos e dentes	x		x		Sim	Sim
Função neuromuscular	x			x	Sim	Sim
Coagulação	x			x	Sim	Sim
Transmissão nervosa	x			x	Não	Não
Permeabilidade de membrana	x			x	Não	Não
Secreção hormonal		x		x	Não	Não
Pressão arterial		x		x	Não (dados inconsistentes)	Não
Digestão	x				Não (dados imprecisos)	Não

Fonte: adaptado de UK JHCI (2003).

2.1 Ossos

O cálcio é um dos principais minerais constituintes da fração inorgânica do osso, a qual é responsável pela “dureza” e por garantir resistência às forças mecânicas e proteção aos tecidos moles (Bonucci, 2012).

O conteúdo de cálcio dos ossos é responsável pelo ajuste entre a formação óssea (transferência do mineral do sangue para o osso) e a reabsorção óssea (transferência do mineral do osso para o sangue). Assim, a redução da reserva esquelética de cálcio é equivalente à redução de massa óssea, enquanto o aumento ou a adequação está relacionado ao ganho de massa do osso.

Segundo recente revisão publicada por Zhu e Price (2012), a ingestão de cálcio (principalmente via laticínios) influencia a retenção desse mineral no esqueleto durante o crescimento, afetando o pico de massa óssea alcançado no início da idade adulta. Além disso, desempenha papel fundamental na prevenção da perda óssea e de fraturas com o decorrer da idade.

Normalmente, o ganho de massa óssea é lento, progressivo e acompanha o crescimento linear, desde o início da infância até o final da adolescência. Quando o equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea é atingido, tem-se o pico de massa óssea, o qual indica maturação do esqueleto e tem sido considerado um dos principais determinantes para o risco de fraturas osteoporóticas. A idade em que o pico é alcançado varia de acordo com o sexo, tipo de mensuração, sítio avaliado e maturação sexual (Boot *et al.*, 2010), mas parece ocorrer em torno dos 20 anos e representa quase o dobro de massa óssea que será perdida entre os 50 e 80 anos de idade, tornando esse momento bastante crítico (Baxter-Jones *et al.*, 2011).

Kalkwarf *et al.* (2003), ao avaliarem 3251 mulheres caucasianas do III *National Health and Nutrition Examination* (NHANES III), observaram menor densidade mineral óssea e maior risco de fraturas após os 50 anos entre aquelas que ingeriam leite menos de uma vez por semana durante a infância e adolescência.

A partir da meia-idade, a perda de massa óssea em ambos os sexos ocorre na proporção de 0,5% a 1% ao ano, sendo mais acentuada entre as mulheres na primeira década após a menopausa, atingindo valores de 2% a 3% ao ano (Nordin *et al.*, 1998). Tal acentuação se dá principalmente pela redução na produção de estrógeno, levando a menor absorção intestinal e reabsorção renal de cálcio e a maior secreção de PTH, elevando o remodelamento ósseo (Prince, 1994).

Em estudos de metanálise, Shea *et al.* (2002) e Tang *et al.* (2007) encontraram efeito benéfico da suplementação de cálcio na redução do risco de fraturas de quadril e de coluna em mulheres idosas. Segundo Napoli *et al.* (2007), o efeito favorável do cálcio sobre o osso parece ser ainda mais evidente quando por via alimentar. Portanto, a oferta adequada de cálcio neste período é fundamental para a manutenção do conteúdo mineral ósseo.

Contudo, a atribuição deste efeito benéfico ao cálcio *per se* requer algumas considerações, uma vez que a reserva de cálcio no esqueleto pode sofrer interferência de variáveis de estilo de vida, como prática de exercícios físicos, exposição solar, qualidade da dieta, fumo, consumo de bebidas alcoólicas, uso de determinados medicamentos, ou mesmo pelo perfil hormonal. Além disso, muitos dos estudos com efeito positivo do cálcio sobre a massa óssea utilizaram tratamento concomitante com a vitamina D.

Dessa forma, a adequada ingestão cálcio é fundamental para a manutenção da massa óssea, porém a avaliação desta adequação deve considerar as diversas variáveis que potencialmente interferem no metabolismo ósseo.

2.2 Função neuromuscular

A ativação celular é coordenada por uma ampla gama de mecanismos de sinalização que geralmente envolve o influxo de cálcio para o citoplasma. Para que este ocorra, os canais de cálcio localizados tanto na membrana plasmática quanto nas endomembranas de organelas se abrem. No caso de células excitáveis, como as musculares e nervosas, o fluxo de cálcio é controlado principalmente pelos canais de cálcio sensíveis à voltagem (VOCC), mas estoques intracelulares de cálcio também podem cooperar para ampliar a sinalização (Awumey; Bukoski, 2005).

A transmissão nervosa mais comum no organismo humano é a sinapse química, a qual envolve a entrada de íons cálcio no terminal sináptico via despolarização da membrana. O fluxo de cálcio para o interior permite que as vesículas sinápticas se movam para locais de liberação da membrana pré-sináptica, esvaziando o seu conteúdo na fenda sináptica, por exocitose. O neurotransmissor difunde-se através da fenda para se ligar a proteínas receptoras na superfície da membrana do neurônio pós-sináptico. A quantidade de neurotransmissor liberado está diretamente associada à quantidade de cálcio que entra no terminal (Guyton; Hall, 2006).

Tanto o músculo esquelético quanto o liso sofrem estímulo inicial para a contração via aumento intracelular dos íons cálcio, aumento esse que pode ser causado, nos diferentes tipos de músculos lisos, por estímulo nervoso, hormonal, estiramento da fibra ou alteração química. A contração se iniciará pela ligação do cálcio à proteína reguladora troponina, no caso do músculo esquelético, e calmodulina, no do músculo liso (Guyton; Hall, 2006).

2.3 Coagulação

O mecanismo de coagulação ou reparo do vaso sanguíneo lesado envolve outros fatores nutricionais além da vitamina K. A aderência de plaquetas às fibras de colágeno expostas (formação de tampão para cessação do fluxo sanguíneo) e, em um momento posterior, a presença de fragmentos de plaquetas nos trombos (ativados pela trombina e outros agonistas) são estimulados pelo aumento prolongado de íons cálcio (Heemskerk *et al.*, 2013).

A coagulação do sangue apresenta duas vias distintas que convergem em uma via comum a fim de gerar os coágulos de fibrina. A presença do cálcio é fundamental para que todo o processo ocorra, uma vez que estimula a liberação de tromboplastina das plaquetas do sangue e age como cofator para conversão da protrombina em trombina, a qual auxilia na polimerização do fibrinogênio em fibrina (Figura 2).

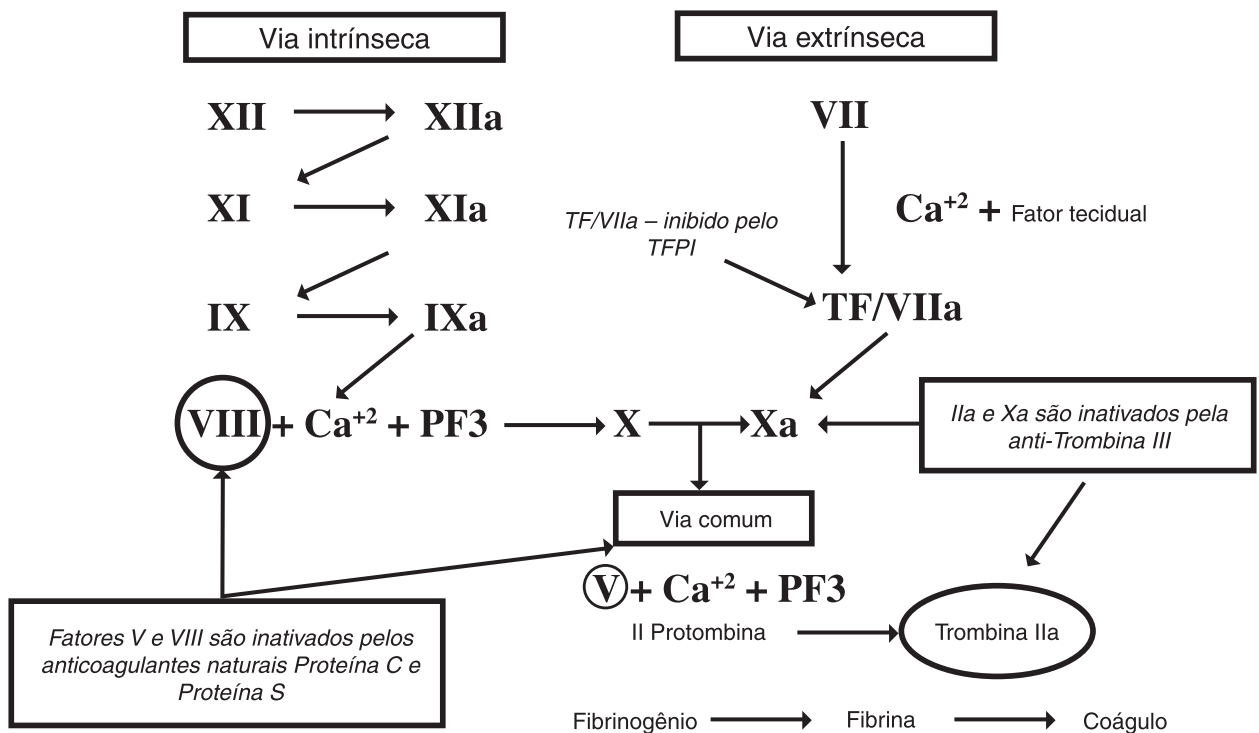


Figura 2

2.4 Permeabilidade de membrana, secreção de hormônios e digestão

No interior das células, o cálcio atua como mensageiro responsável por diversas funções fisiológicas. Quando ligado a fosfolipídios e proteínas, é necessário para manutenção e permeabilidade de membranas (Brody, 1999). Nas células adrenais, é um dos responsáveis pela secreção de hormônios esteroides (Gurr, 1999).

Com relação à função de algumas enzimas, o cálcio extracelular pode atuar como cofator na ativação de proteases, fosfolipases e nucleases (Brody, 1999).

Os íons de cálcio parecem desempenhar diferentes papéis no processo de digestão lipídica, com impacto tanto sobre a velocidade quanto a extensão da hidrólise. O cálcio se faz necessário como cofator para ativação da lipase pancreática e, alternativamente, se liga aos ácidos graxos de cadeia longa, produzidos durante a lipólise de triacilgliceróis emulsificados, precipitando-os. A concentração de íons livres de cálcio no intestino delgado depende da presença de outros componentes capazes de se ligarem ao cálcio, os quais podem ocorrer naturalmente no organismo humano, como as mucinas e proteínas específicas, ou via ingestão de alimentos contendo agentes quelantes (EDTA, fosfatos) ou biopolímeros (proteínas, peptídios e polissacarídios) (Hu *et al.*, 2010).

2.5 Pressão arterial

A relação entre ingestão de cálcio e pressão arterial tem sido bastante investigada nas últimas décadas. Uma metanálise, ao avaliar 23 estudos observacionais sobre este tema, encontrou redução de 0,34 mmHg na pressão arterial sistólica e de 0,15 mmHg na pressão arterial diastólica para cada 100 mg de cálcio ingerido (Birkett, 1998). No ano seguinte, Griffith *et al.* (1999) revisaram estudos randomizados, placebo-controlados, sobre suplementação de cálcio e pressão arterial, e observaram redução média de 1,44 mmHg na pressão arterial sistólica e 0,84 mmHg na pressão arterial diastólica.

Resultados do estudo DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), com 549 indivíduos randomizados em 3 dietas distintas durante 8 semanas, mostraram redução de 5,5 mmHg e 3 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente, entre indivíduos que receberam dieta combinada: rica em frutas e vegetais mais a ingestão de 3 porções diárias de laticínios de baixo teor de gordura (aproximadamente 1200 mg cálcio/dia), em comparação ao grupo controle (Appel *et al.*, 1997). Resultado semelhante ao observado por Hipert *et al.* (2009), que, em estudo controlado, observaram redução mais proeminente dos valores pressóricos quando lácteos eram adicionados à dieta DASH. Tal redução parece ser ainda maior em indivíduos hipertensos: 11,4 mmHg na pressão sistólica e 5,5 mmHg na pressão diastólica (Conlin *et al.*, 2000).

O efeito hipotensor do cálcio ocorre também via suplementação (van Mierlo *et al.*, 2006), contudo parece ser mais evidente via ingestão dietética de leite e derivados (Ruidavets *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2008; Hipert *et al.*, 2009). O adequado aporte de cálcio garante maior estabilidade das membranas das células vasculares, inibindo o influxo intracelular de cálcio, reduzindo a vasoconstrição (Das, 2001). Além disso, o cálcio reduz a atividade do sistema renina-angiotensina (Resnick *et al.*, 1983) e melhora o balanço entre os íons sódio e potássio (Resnick, 1999).

Os resultados encontrados indicam que a ingestão adequada de cálcio pode auxiliar na prevenção e tratamento da hipertensão, porém discute-se se é apenas o cálcio ou a combinação deste com uma dieta “saúdável” (rica em frutas e vegetais e com pouco sal) que resulta na diminuição da pressão arterial. De qualquer maneira, é consenso entre profissionais da nutrição que uma dieta rica em frutas e vegetais, com quantidades adequadas de cálcio e de sódio, é benéfica à saúde como um todo.

2.6 Cálcio e obesidade

McCarron *et al.* (1984), analisando os dados do NHANES I (*National Health and Nutrition Examination Survey*), observaram associação inversa entre ingestão de cálcio e peso corporal, porém, devido à falta de plausibilidade biológica, esta relação foi tratada como uma associação ao acaso por quase duas décadas. No início dos anos 2000, surgiu a hipótese de ação do cálcio sobre os hormônios PTH e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, os quais, em concentrações reduzidas, decorrente do maior aporte de cálcio, estimulariam a lipólise (Zemel, 2002; 2003). Além disso, identificou-se a provável contribuição do cálcio na redução da eficiência energética devido ao aumento na excreção fecal de ácidos graxos, visto que estes formam sabões insolúveis com o cálcio no intestino, o que favorece a termogênese e a redução da absorção lipídica (Zemel 2000; 2002).

A partir de então, aumentaram os estudos epidemiológicos e ensaios clínicos a fim de comprovar tais hipóteses *in vivo*. Parikh e Yanovski (2003), analisando dados do *Nationwide Food Consumption Survey*, observaram que pessoas com menor ingestão de cálcio tendiam a apresentar maior peso corporal. Zemel *et al.* (2000) observaram redução progressiva no risco de obesidade a cada quartil de consumo de cálcio. Em um estudo multicêntrico com jovens adultos americanos ($n = 3.157$), verificou-se associação inversa entre excesso de peso e produtos lácteos consumidos (Pereira *et al.*, 2002).

No Brasil, a relação entre cálcio e adiposidade também foi observada. Bueno *et al.* (2008), avaliando dados de 1.459 adultos do Estado de São Paulo, observaram relação inversa entre a ingestão de cálcio e o Índice de Massa Corporal. Santos *et al.* (2008) encontraram menor ingestão de cálcio em adolescentes obesos comparada à de adolescentes eutróficos (585 *versus* 692 mg, respectivamente), além da ingestão de cálcio ter sido inversamente associada à gordura abdominal, aos níveis de insulina e à resistência à insulina.

Entretanto, o efeito do cálcio sobre a redução da adiposidade tem sido mais relacionado à ingestão de leite e derivados, efeito que pode estar associado a outros componentes bioativos presentes nos laticínios, os quais atuam em conjunto com o cálcio na alteração do metabolismo lipídico (Schrager, 2005).

Além disso, recentes revisões sistemáticas e metanálises conduzidas de forma a reduzir os possíveis efeitos confundidores não sustentam a afirmação de que o cálcio possa de fato contribuir para a perda de peso ou gordura corporal *per se* (Reid *et al.*, 2010; Onakpoya *et al.*, 2011; Soares *et al.*, 2011; Song; Sergeev, 2012;), porém há evidências de que atue em sinergismo à restrição energética (Zemel, 2003; Song; Sergeev, 2012;). Adicionalmente, o efeito, ainda que reduzido, da ingestão adequada do nutriente somado à dieta saudável ao longo dos anos pode ter efeito benéfico em nível de saúde pública (Onakpoya *et al.*, 2011).

2.7 Recentes evidências – cálcio e o risco cardiovascular

A partir de evidências sobre o aumento da calcificação arterial em pacientes com insuficiência renal que faziam uso de suplementação de cálcio (Russo *et al.*, 2007; Di Iorio *et al.*, 2012;), procurou-se investigar se tal associação também se estendia a outras populações.

A fim de investigar quanto a suplementação de cálcio interfere sobre o risco de eventos cardiovasculares, Bolland *et al.* (2010) realizaram uma metanálise com 11 estudos controlados com indivíduos de ambos os sexos, que recebiam dose de suplementação maior ou igual a 500 mg/dia, e observaram um aumento de 30% na incidência de infarto do miocárdio (IM). Ao reavaliar a base de dados do *Women's Health Initiative Calcium/Vitamin D Supplementation Study* (WHI CaD), observou-se aumento no risco de IM entre as mulheres que iniciaram suplementação de cálcio com vitamina D ao longo do seguimento (HR 1,16, 95% CI: 1,01-1,34; $p = 0,04$). Apesar dos resultados parecerem modestos, os autores sugerem que a soma destes com os de outros ensaios clínicos indicam que a suplementação de cálcio eleve o risco de eventos cardiovasculares, principalmente de IM. Além disso, o efeito deletério parece não ser dose-responsivo, visto que os resultados foram semelhantes nas diferentes dosagens (< 500 mg/dia *versus* ≥ 1.000 mg/dia) (Bolland *et al.*, 2011).

Ao se avaliarem prospectivamente os dados da coorte com 23.980 indivíduos participantes do estudo *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study* (EPIC), Li *et al.* (2012) também observaram um aumento no risco de IM, após 11 anos de seguimento, entre aqueles que faziam uso de suplemento de cálcio (HR 1,86, 95% CI: 1,15-2,96; $p < 0,05$), sendo os resultados mais proeminentes quando havia suplementação exclusiva (HR 2,39; 95% CI: 1,12-5,12, $p < 0,05$).

Por outro lado, recente metanálise realizada por Rejnmark *et al.* (2012) mostrou haver uma redução na mortalidade de idosos suplementados com cálcio mais vitamina D (HR: 0,93, 95%IC: 0,88-0,99), efeito não observado na suplementação exclusiva de vitamina D. Rojas-Fernandez *et al.* (2012) analisaram as principais metanálises sobre essa temática e apontam limitações, uma vez que, em geral, os estudos são delineados para avaliar outros desfechos e não o risco CV *per se*; além disso, há administração concomitante de vitamina D e discrepâncias em relação à dose e duração da suplementação.

Os possíveis efeitos adversos do cálcio sobre o risco cardiovascular parecem se limitar à suplementação, uma vez que Samelson *et al.* (2012) não encontraram associação entre a ingestão de cálcio alimentar e o risco CV em participantes do estudo de Framingham. Resultado semelhante ao descrito por Li *et al.* (2012) em coorte com participantes do EPIC e de Elwood *et al.* (2004) em metanálise com dez estudos prospectivos.

Dessa forma, parece ainda não haver um consenso quanto ao real risco do uso de suplementos de cálcio sobre o sistema cardiovascular, uma vez que carecem estudos controlados que avaliem tal desfecho, porém entende-se que, mediante os achados preliminares, deve-se priorizar a ingestão de cálcio por via alimentar, restringindo a suplementação para casos em que a ingestão não seja possível.

3. RECOMENDAÇÕES

A saúde óssea é o indicador utilizado para as preconizações de ingestão de cálcio e vitamina D estabelecidas pelas *Dietary Reference Intakes* (DRIs). As recomendações definidas em 1997 referiam apenas valores de Ingestão Adequada (AI) para todas as faixas etárias, porém novos achados permitiram que valores de *Estimated Average Requirements* (EARs) e *Recommended*

Dietary Allowances (RDAs) também fossem especificados (com exceção para bebês) (Institute of Medicine, 2011).

Há dados que sugerem que há variação biológica entre os diferentes grupos raciais/étnicos, principalmente entre os afrodescendentes, porém a limitação dos dados não permite que recomendações distintas sejam feitas. Vale ressaltar ainda que os valores estabelecidos pelas DRIs baseiam-se nas necessidades para a população norte-americana e que não deveriam ser estendidos a toda a população (Institute of Medicine, 2011). Outros países definiram diferentes recomendações para ingestão adequada do nutriente, como demonstrado na tabela 2.

O requerimento de cálcio varia conforme a idade e o estado fisiológico, sendo que, em períodos de rápido crescimento, como final da infância e adolescência, a necessidade de cálcio é superior. Nestes períodos ocorre, além do crescimento ósseo, um aumento no depósito mineral até que o pico de massa óssea (por volta da segunda década de vida) seja atingido.

Na idade adulta, a formação e reabsorção óssea estão estáveis, assim, a ingestão de cálcio deve ser mantida em torno de 1.000 mg/dia em ambos os sexos. Nas gestantes e lactantes, ocorre maior absorção intestinal, assim, a recomendação deve seguir a relativa à faixa etária. Nos períodos em que a absorção intestinal desse nutriente está diminuída e a taxa de reabsorção óssea aumentada como nos indivíduos idosos, o requerimento de cálcio novamente se eleva.

Tabela 2. Recomendação de ingestão para o cálcio em diversos países

País/organização	Bebês	Crianças	Adolescentes		Adultos		Idosos
			M	F	M	F	
Austrália	300-550	700-800	1000 1200	800 1000	800	800	800
Comunidade Europeia	400	450-550	1000	800	700	700	700
FAO/OMS	300-400	600-700	1300	1300	1000	1000	1300
México	450-600	800	1200	1200	800	800	800
Venezuela	210-270	500-800	1300	1300	1000	1000	1200
Reino Unido	525	350-550	1000	1000	700	700	700
Food Nutrition Board	200- 260	500-800	1300	1300	800 1200	800 1200	1200
Países nórdicos	360-540	600-700	900	900	800	800	800

Fonte: adaptado de Looker (2006).

4. FONTES

A principal fonte alimentar de cálcio para a maioria das pessoas é o leite e seus derivados, uma vez que apresentam elevada quantidade do mineral por porção usualmente consumida e são facilmente incorporados à alimentação habitual da população. Porém, recomenda-se que as fontes magras desses alimentos sejam priorizadas em relação às versões gordurosas, uma vez que as quantidades de cálcio não sofrem grande influência. As verduras verdes-escuras, como a couve, e alguns frutos do mar, como determinados peixes, são consideradas fontes alternativas, mas em geral necessitam que maiores porções sejam ingeridas para que a necessidade seja atingida (Greer *et al.*, 2006).

A tabela 3 mostra a quantidade de cálcio em alguns alimentos em porções normalmente consumidas pela população.

Tabela 3. Alimentos ricos em cálcio: quantidade por porção normalmente consumida

Alimento	Porção	Peso (g)	Cálcio (mg)
Camarão 7 barbas, frito	5 unidades	150	1.440
Pescada frita	1 filé médio	120	454
Sardinha em lata	3 unidades	72	396
Leite enriquecido com cálcio*	1 copo	240	384
Queijo fresco	2 fatias médias	60 g	347
Leite desnatado	1 copo	240	322
Leite integral	1 copo	240	295
Iogurte natural	1 potinho	200	286
Queijo muçarela	2 fatias finas	30	262
Bebida à base de soja enriquecida	1 copo	200	240
Espinafre cozido	1 xícara	190	213
Couve refogada	5 colheres de sopa	100	177
Ricota	2 fatias médias	60	152
Iogurte de morango	1 potinho	130	130
Gergelim	1 colher de sopa	15	124
Requeijão cremoso	1 colher de sopa	30	78
Tofu	¼ do bloco	81	66
Laranja-lima	1 unidade	180	56
Queijo parmesão	1 colher de sopa	5	50
Mamão formosa	1 fatia média	170	42
Pão de queijo	2 unidades médias	40	41
Extrato solúvel de soja fluido	1 copo	240	41
Rúcula	1 prato raso	30	35

* Informação do fabricante.

Fonte: adaptado de TACO (2011).

Mediante a presença de intolerância à lactose, algumas alternativas são sugeridas a fim de que a necessidade de cálcio seja atingida. Há casos em que a ingestão fracionada em pequenas porções diárias de leite não causa desconforto, além disso, queijos e iogurtes costumam ser mais bem tolerados e também há opção de leites livres de lactose. Recomenda-se maior ingestão de fontes não lácteas, como os vegetais verdes-escuros, ou mesmo alimentos fortificados, e, para aqueles que não conseguem atingir as quantidades recomendadas via dieta, o uso de suplementos deve ser considerada (Greer *et al.*, 2006).

5. BIODISPONIBILIDADE

O termo biodisponibilidade, nesse caso, é usado em referência ao cálcio aproveitado pelo organismo, especificamente à retenção de cálcio a partir da ingestão de determinado alimento ou suplemento. Há múltiplas técnicas para avaliar a biodisponibilidade do cálcio, porém as mais comuns são o balanço de massa ou técnicas com isótopos, principalmente isótopos estáveis (Abrams, 2010).

Além da quantidade de cálcio proveniente da dieta, deve-se atentar para a quantidade que realmente é absorvida, dessa forma, há necessidade em identificar os componentes alimentares e/ou os ingredientes que possam influenciar a absorção do cálcio positiva ou negativamente (Kennefick; Cashman, 2000). Deve-se salientar ainda que a biodisponibilidade do cálcio também é influenciada por fatores endógenos como idade, condições fisiológicas e regulação hormonal (Pereira *et al.*, 2009), porém nesse tópico serão discutidos apenas os fatores exógenos (alimentares).

5.1 Componentes que aumentam a biodisponibilidade do cálcio

Alguns constituintes alimentares têm sido sugeridos como facilitadores da absorção de cálcio, sendo a lactose e os oligossacarídeos não digeríveis os componentes mais comumente associados ao aumento da biodisponibilidade.

O mecanismo que elucida o efeito positivo da lactose sobre a absorção do cálcio ainda não está bem estabelecido, provavelmente pelo desenho dos estudos, os quais utilizam como controle outros glicídios que também parecem exercer efeito sobre a absorção do cálcio (Kwak *et al.*, 2012). A ação da lactose parece ser mais evidente em estudos com animais. No estudo conduzido por Armbrecht e Wasserman (1976), houve um aumento de zero para 72% de íons cálcio no íleo quando a concentração de lactose passou de 40 mM para 160 mM. Uma possível explicação para tal efeito seria via maior difusão passiva de íons cálcio mediante o aumento da concentração hídrica no intestino delgado, resultante da hidrólise da lactose (Schuette *et al.*, 1989).

Entretanto, quando comparada a glicídios não absorvíveis, como o manitol, ou a carboidratos de elevado peso molecular, como o amido, a lactose parece exercer efeito significativo sobre o aumento da absorção de cálcio, efeito que também é associado aos seus componentes monossacarídicos (glicose e galactose). Além disso, a lactose não hidrolisada também parece exercer efeito positivo na absorção de cálcio, uma vez que, ao atingir o intestino grosso, atua como prebiótico, estimulando o crescimento bacteriano e levando à consequente formação de oligossacarídeos não digeríveis, que também parecem estimular a absorção (Kwak *et al.*, 2012).

As fibras não digeríveis de natureza oligossacarídica, como inulina e oligofrutose, podem aumentar a absorção de cálcio em sítios onde a fração de absorção é reduzida. A fermentação desses no intestino grosso resulta em produção de ácidos graxos de cadeia curta, que levam à redução do pH do conteúdo luminal, melhorando a solubilidade do cálcio e sua consequente absorção. Outro mecanismo seria através do aumento do número de vilosidades e do número de células epiteliais por cripta, e assim a melhora no fluxo venoso e transporte passivo do cálcio na célula (Scholz-Ahrens *et al.*, 2001).

De fato, alguns estudos (Coudray, 1997; Roberfroid *et al.*, 2001; Cashman, 2003) mostram o efeito positivo da inulina e oligofrutose na absorção de cálcio e também na mineralização óssea. Porém mais estudos ainda são necessários para provar os efeitos benéficos tanto na absorção do mineral como no metabolismo ósseo, nas diferentes faixas etárias.

5.2 Componentes que reduzem a biodisponibilidade do cálcio

Existem componentes presentes em alguns alimentos capazes de reduzir a biodisponibilidade do cálcio, como o ácido fítico, presente em alimentos ricos em fibras, e o ácido oxálico, encontrado no espinafre e no ruibarbo (Buzinaro *et al.*, 2006).

O ácido fítico pode prejudicar a absorção do cálcio, porém apenas em fontes concentradas, como farelo de trigo ou grãos secos (Miller, 1989).

Weaver *et al.* (1999), ao compararem a absorção de cálcio de diversos alimentos, demonstraram que aqueles ricos em ácido oxálico, como o espinafre, apresentavam absorção fracional de cálcio de aproximadamente 5%, enquanto o leite, em quantidades semelhantes, tinha 32% de seu cálcio normalmente absorvido. O reduzido percentual de absorção observado é atribuído à presença de ácido oxálico, o qual parece ser o inibidor mais potente. Tal indício se torna ainda mais evidente, uma vez que, ao comparar a biodisponibilidade de cálcio entre a couve e o espinafre, Heaney e Weaver (1990) observaram haver menor absorção no segundo, o qual apresenta maiores concentrações do ácido oxálico.

Diante do exposto, o leite e seus derivados são de fato considerados as principais fontes alimentares de cálcio, visto que são os alimentos mais consumidos pela população, além de apresentarem maior taxa de absorção do mineral.

5.3 Biodisponibilidade via suplementação

Outra questão bastante discutida é qual o melhor sal de cálcio a ser usado na suplementação. Estudos sobre a biodisponibilidade de sais de cálcio mostram que o carbonato é o sal com maior porcentagem de cálcio elementar (40%) por peso, quando comparado a 24,1% encontrado no citrato de cálcio (Reis, 2003; Hanzlik *et al.*, 2005). O carbonato de cálcio é o mais empregado como suplemento nutricional ou medicamento.

Nos últimos 20 anos, a absorção do cálcio proveniente de suplemento dietético tem sido estudado por diversos métodos. Os estudos divergem em seus resultados, alguns apontam para uma melhor absorção do citrato de cálcio, outros do carbonato de cálcio e outros não encontraram diferença

significativa entre eles (Hanzlik *et al.*, 2005). Essa diferença pode ser atribuída aos diferentes desenhos e análises metodológicas empregadas em cada estudo. Heaney (1999) comparou a absorção de cálcio proveniente do carbonato e citrato de cálcio utilizando duas metodologias independentes (excreção urinária de cálcio e cálcio marcado). Os resultados comparando os métodos demonstraram que o método da excreção urinária é substancialmente menos preciso do que o método cálcio marcado. O autor concluiu que a absorção de cálcio do carbonato foi tão boa quanto a do citrato quando ingeridos concomitantemente às refeições.

Segundo a revisão conduzida por Straub (2007), o carbonato de cálcio apresenta melhor custo-benefício e deve ser priorizado, porém é contraindicado em pacientes com acloridria ou em uso de medicamentos supressores do ácido gástrico, sendo recomendável o uso de citrato mediante tais situações.

6. TOXICIDADE

Há a toxicidade aguda, caracterizada por hipercalcemia e/ou hipercalcúria, e a toxicidade crônica, a qual se manifesta de outras formas, incluindo o aumento no risco do desenvolvimento de doenças, como câncer ou doença cardiovascular (Institute of Medicine, 2011).

A hipercalcemia moderada pode não apresentar sintomas, ou apresentar sintomas inespecíficos, como perda de apetite, náusea, vômito, constipação, dor abdominal, sensação de boca seca, sede. Já a hipercalcemia severa pode se caracterizar por confusão mental, delírio, coma e, se não tratada, levar à morte. Apesar do risco para a formação de cálculos renais (litíase renal) ser relacionado à hipercalcúria (elevação do cálcio urinário), esta condição não se associa à ingestão elevada de cálcio, mas sim ao efeito de diminuição de reabsorção renal do íon (Curhan *et al.*, 1993). Ao contrário, a ingestão insuficiente de cálcio parece estar associada ao risco de litíase renal, uma vez que dietas restritas em cálcio resultam em maior absorção de oxalato (Arrabal-Polo *et al.*, 2013).

O Nível Máximo Tolerável de Ingestão (UL) especifica valores que, ao serem atingidos ou ultrapassados, podem levar ao aumento dos riscos para a saúde do indivíduo e, portanto, não devem ser utilizados como meta de ingestão. A ingestão excessiva de cálcio por via alimentar é muito difícil de ocorrer, sendo mais comumente associada à suplementação do mineral (Institute of Medicine, 2011). A tabela 4 expressa os valores de ULs para cálcio, de acordo com os estágios de vida.

Tabela 4. Nível Máximo Tolerável de Ingestão para o cálcio (UL)

Estágio de vida	Idade	Homens (mg)	Mulheres (mg)
Bebês	0-6 meses	1.000	1.000
Bebês	7-12 meses	1.500	1.500
Crianças	1-3 anos	2.500	2.500
Crianças	4-8 anos	2.500	2.500
Crianças	9-13 anos	3.000	3.000
Adolescentes	14-18 anos	3.000	3.000
Adultos	19-50 anos	2.500	2.500
Adultos	51-70 anos	2.000	2.000
Adultos	> 70 anos	2.000	2.000
Gestantes/Lactantes	≤18 anos	-	3.000
Gestantes/Lactantes	³ 19 anos	-	2.500

Fonte: adaptado de Institute of Medicine (2011)

7. CONSUMO NO BRASIL

Pinheiro *et al.* (2009), em estudo de base populacional, avaliaram a ingestão de homens e mulheres com mais de 40 anos nas 5 regiões brasileiras (150 municípios) e encontraram maior ingestão de cálcio entre os habitantes da região Norte (454 mg/d), sem distinção entre as classes socioeconômicas.

Martini *et al.* (2013), ao avaliarem amostra do estudo de base populacional desenvolvido em São Paulo (*Health Survey – São Paulo*), observaram haver significativa redução na média de ingestão de acordo com o estágio de vida e aumento de acordo com o nível educacional, sendo a menor média observada entre as mulheres adultas ($507,2 \pm 193$ mg/dia) e a maior entre os meninos adolescentes ($690,9 \pm 295,9$ mg/d). Porém, o que se destaca nesse estudo é o achado de uma inadequação de ingestão variando entre 85% (homens adultos) e 99% (mulheres idosas).

Um estudo transversal envolvendo adolescentes (15 a 18 anos) da cidade de São Paulo encontrou uma inadequação de ingestão de 97%, com a média de ingestão em torno de 700 mg/dia (Rodrigues *et al.*, 2009).

Tais estudos mostram que a ingestão de cálcio no Brasil, nas diferentes regiões, estágios de vida e sexo, está aquém da recomendação desse mineral, o que pode contribuir para a crescente prevalência de osteoporose em nosso país.

8. REFERÊNCIAS

- 1- Abrams AS. Setting Dietary reference Intakes with the use of bioavailability data: calcium. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(suppl): 1474S-7S.
- 2- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-1124.
- 3- Armbrecht HJ, Wasserman RH. Enhancement of Ca⁺⁺ uptake by lactose in the rat small intestine. *J Nutr* 1976; 106: 1265-1271.
- 4- Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Garrido-Gomez J. Clacium renal lithiasis: metabolic diagnosis and medical treatment. *Sao Paulo Med J* 2013; 131: 46-53.
- 5- Awumey EM, Bukoski RD. Cellular functions and fluxes of calcium. In: Weaver CW, Heaney RP. *Calcium in Human Health*. Totowa, NJ: Humana Press; pp13-35, 2005.
- 6- Baxter-Jones ADG, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1729-1739.
- 7- Birkett NJ. Comments on a meta-analysis of the relation between dietary calcium intake and blood pressure. *Am J Epidemiol* 1998; 148(3): 223-228; discussion 232-223.
- 8- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c3691.
- 9- Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d2040.
- 10- Bonucci E. Bone mineralization. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 2012; 17: 100-128.
- 11- Boot AM, Ridder MAJ, van der Sluis IM, van Slobbe, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone* 2010; 46: 336-341.
- 12- Brody T. *Nutritional Biochemistry*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1999.

- 13- Bueno M, Galvão CL, Martini LA, Fisberg RM. Dietary calcium intake and overweight: an epidemiological view. *Nutrition* 2008; 24: 1110-5.
- 14- Buzinaro EF, de Almeida RNA, Mazeto, GMFS. Biodisponibilidade do cálcio dietético. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50: 852-861.
- 15- Cashman K. Probiotics and calcium bioavailability. *Curr ISS Intes Microbiol* 2003; 4: 21-32.
- 16- Conlin PR, Chow D, Miller ER 3rd, Svetkey LP, Lin PH, Harsha DW *et al.* The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Am J Hypertens* 2000; 13: 949-955.
- 17- Coudray C, Bellanger J, Castiglia-Delavaud, Vermorel V, Rayssiguier Y. Effect of soluble or partly soluble dietary fibers supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron, zinc in healthy young men. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 375-80.
- 18- Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporosis fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1321-29.
- 19- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-838.
- 20- Das UN. Nutritional factors in the pathobiology of human essential hypertension. *Nutrition* 2001; 17: 337-346.
- 21- Davey RA, Findlay DM. Calcitonin: Physiology or Fantasy? *J Bone Miner Res* 2013; 28: 973-979.
- 22- Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:487-493.
- 23- Dos Santos LC, de Pádua Cintra I, Fisberg M, Martini LA. Calcium intake and its relationship with adiposity and insulin resistance in post-pubertal adolescents. *J Hum Nutr Diet* 2008; 21: 109-16.
- 24- Elwood PC, Pickering JE, Hughes J, Fehily AM, Ness AR. Milk drinking, ischaemic heart disease and ischaemic stroke II. Evidence from cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 718-724.
- 25- Favus MJ, Goltzman D. Regulation of calcium and magnesium. In: Rosen CJ, Compston JE, Lian JB. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 7th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; pp104-108, 2008.

- 26- Greer FR, Krebs NF, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006; 117: 578-585.
- 27- Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and non-dietary calcium supplementation on blood pressure: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999; 12: 84-92.
- 28- Gurr M. Calcium in Nutrition. *ILSI Europe Concise Monograph Series*. International Life Sciences Institute, 1999.
- 29- Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 11th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- 30- Hanzlik RP, Fowler SC, Fisher DH. Relative Bioavailability of Calcium from Calcium Formate, Calcium Citrate, and Calcium Carbonate. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313:1217-22.
- 31- Heaney R. Calcium intake and disease prevention. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50: 685-693.
- 32- Heaney RP, Dowell MS, Barger-Lux MJ. Absorption of Calcium as the Carbonate and Citrate Salts, with Some Observations on Method. *Osteoporosis International* 1999; 9: 19-23.
- 33- Heaney RP, Weaver CM. Calcium absorption from kale. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 656-7.
- 34- Heemskerk JWM, Mattheij NJA, Cossemans JMEM. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 2-16.
- 35- Hilpert KF, West SG, Bagshaw DM, Fishell V, Barnhart L, Lefevre M *et al*. Effects of dairy products on intracellular calcium and blood pressure in adults with essential hypertension. *J Am Coll Nutr* 2009; 28:142-149.
- 36- Hu M, Li Y, Decker EA, McClements DJ. Role of calcium and calcium-binding agents on the lipase digestibility of emulsified lipids using an *in vitro* digestion model. *Food Hydrocolloid* 2010; 24: 719-725.
- 37- Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
- 38- Johari V, Loke C. Brief overview of the coagulation cascade. *Dis Mon* 2012; 58: 421-3.
- 39- Joint Health Claims Initiative to the Food Standards Agency. Final Technical Report; pp 4-266, 2003.

40- Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 257-65.

41- Kennefick S, Cashman KD. Investigation of an *in vitro* model for predicting the effect of food components on calcium availability from meals. *Int J Food Sci Nutr* 2000; 51: 45-54.

42- Kwak HS, Lee WJ, Lee MR. Revisiting lactose as an enhancer of calcium absorption. *Int Dairy J* 2012; 22: 147-151.

43- Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012; 98: 920-925.

44- Linus Pauling Institute. Micronutrient Research for Optimum Health. Minerals – Calcium. Oregon, USA. Oregon State University; [acesso em: 02/07/13]. Disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/minerals/calcium>.

45- Looker AC. Dietary calcium: Recommendation and intakes around the world. In: Weaver CM & Heaney RP. Calcium in the Human Health. 1 ed. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2006. p 105-127.

46- Martini LA, Verly EJ, Marchioni DML, Fisberg RM. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey – São Paulo. *Nutrition* 2013; 29: 845-850.

47- McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science* 1984; 224: 1392-1398.

48- Miller DD. Calcium in the diet: food sources, recommended intakes, and nutritional bioavailability. *Adv Food Nutr Res* 1989; 33: 103-56.

49- Napoli N, Thompson J, Civitelli R, Armamento-Villareal RC. Effects of dietary calcium compared with calcium supplements on estrogen metabolism and bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1428-33.

50- Nordin BE, Need AG, Steurer T, Morris HA, Chatterton BE, Horowitz M. Nutrition, osteoporosis, and aging. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 854: 336–51.

51- Onakpoya IJ, Perry R, Zhang J, Ernst E. Efficacy of calcium supplementation for management of overweight and obesity: systematic review of randomized clinical trials. *Nutr Rev* 2011; 69: 335-343.

- 52- Parikh SJ, Yanovski. Calcium intake and adiposity. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 281-7.
- 53- Pereira GAP, Genaro OS, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Martini LA. Cálcio dietético – estratégias para otimizar o consumo. *Ver Bras Reumatol* 2009; 49: 164-80.
- 54- Pereira MA, Jacobs DR, van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, Obesity and the insulin resistance syndrome in young adults – The CARDIA study. *JAMA* 2002; 287(16): 2081-2089.
- 55- Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women - The *Brazilian Osteoporosis Study* (BRAZOS). *Nutr J* 2009; 8:6.
- 56- Prince RL. Counterpoint: estrogen effects on calcitropic hormones and calcium homeostasis. *Endocr Rev* 1994; 15: 301–9.
- 57- Rejnmark L, Avenell A, Masud T, Anderson F, Meyer HE, Sanders KM *et al*. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2670-2681.
- 58- Reid IR, Ames R, Mason B, Bolland MJ, Bacon CJ, Reid HE *et al*. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 131-139.
- 59- Reis AMM, Campos LMM, Pianetti GA. Estudo da biodisponibilidade de comprimidos de carbonato de cálcio. *Rev Bra. Farm* 2003; 84: 75-79.
- 60- Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE, Alderman MH. Divalent cations in essential hypertension. Relations between serum ionized calcium, magnesium, and plasma renin activity. *N Engl J Med* 1983; 309: 888-891.
- 61- Resnick LM. The role of dietary calcium in hypertension: a hierarchical overview. *Am J Hypertens* 1999; 12: 99-112.
- 62- Roberfroid MB, Cumpus J, Devogelaer JP. Dietary chicory inulin increases whole-body bone mineral density in growing male rats. *J Nutr* 2002; 132: 3599-3602.
- 63- Rodrigues AM, Cintra IP Santos LC, Martini LA, Mello MT, Fisberg M. Bone mineral density, body composition, and food intake of adolescent runway models. *J Pediatr* 2009; 85: 503-508.

- 64- Rojas-Fernandez CH, Maclaughlin EJ, Dore NL, Ebsary S. Assessing the potential adverse consequences of supplemental calcium on cardiovascular outcomes: should we change our approach to bone health? *Ann Pharmacother* 2012; 46:696-702.
- 65- Ruidavets JB, Bongard V, Simon C, Dallongeville J, Ducimetière P, Arveiler D *et al.* Independent contribution of dairy products and calcium intake to blood pressure variations at a population level. *J Hypertens* 2006; 24: 671-681.
- 66- Russo D, Corrao S, Miranda I, Ruocco C, Manzi S, Elefante R *et al.* Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol* 2007; 27:152-158.
- 67- Samelson EJ, Booth SL, Fox CS, Tucker KL, Wang TJ, Hoffmann U *et al.* Calcium intake is not associated with increased coronary artery calcification: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1274-1280.
- 68- Scholz-Ahrens KE, Schaafsma G, Heuvel EGHM, Schrezenmeier J. Effects of prebiotics on mineral metabolism. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 459-464.
- 69- Schragger S. Dietary calcium intake and obesity. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 205-210.
- 70- Schuette SA, Knowles JB, Ford HE. Effect of lactose or its component sugars on jejunal calcium absorption in adult man. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1084-1087.
- 71- Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L *et al.* Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 552-9.
- 72- Song Q, Sergeev IN. Calcium and vitamin D in obesity. *Nutr Res Rev* 2012; 25: 130-141.
- 73- Soares MJ, Chan She Ping-Delfos W, Ghanbari MH. Calcium and vitamin D for obesity: a review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 994-1004.
- 74- Straub DA. Calcium Supplementation in Clinical Practice: A Review of Forms, Doses, and Indications. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 286-296.
- 75- TACO. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. 4th ed. Campinas: NEPA/UNICAMP, 2011.
- 76- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.

- 77- Van Mierlo LA, Arends LR, Streppel MT, Zeegers MP, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 571-580.
- 78- Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertens* 2008; 51: 1073-1079.
- 79- Weaver CM, Proulx WR, Heaney R. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(3 Suppl):543S-548S.
- 80- Zemel MB. Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. *J Am Col Nutrition* 2002; 21: 146S-151S.
- 81- Zemel MB. Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *The Journal of nutrition*; 2003; 133(1): 252S-256S.
- 82- Zemel MB, Shi H, Greer Betty, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB* 2000; 14: 1132-1138.
- 83- Zhu K, Prince RL. Calcium and bone. *Clin Biochem* 2012; 45: 936-942.



ILSI

International Life
Sciences Institute

Brasil

ISBN: 978-85-86326-42-0



9 788586 126420

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