

Estratégias de suplementação com zinco para adultos

Zinc supplementation strategies for adults

Estrategias de suplementación de zinc para adultos

Recebido: 29/06/2020 | Revisado: 01/07/2020 | Aceito: 03/07/2020 | Publicado: 16/07/2020

Regina Márcia Soares Cavalcante

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0500-9990>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: reginalunna@hotmail.com

Mayara Storel Beserra de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2012-1291>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: mayarastorel@hotmail.com

Gilmara Péres Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2770-8191>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: gilmaraperes@ufpi.edu.br

Nadir do Nascimento Nogueira,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2463-2606>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: nadirn@uol.com.br

Resumo

O zinco é um elemento multifuncional, essencial para todos os processos fisiológicos, atuando como catalisador, elemento estrutural e regulador. A deficiência do mineral associa-se a quadros patológicos graves que surgem em sua grande maioria em função da deficiência alimentar, presença de compostos quelantes nos alimentos, distúrbios no processo de absorção gastrointestinal ou elevação dos níveis urinários. Há muito tempo o zinco tem sido utilizado como um agente terapêutico no tratamento coadjuvante de várias doenças. A suplementação com zinco demonstrou efeitos benéficos, em situações de dietas pobres em produtos animais ou rica em fitatos e, ainda em indivíduos hipozincêmicos. O objetivo do trabalho foi realizar uma revisão sistemática sobre as estratégias de suplementação com zinco em adultos nos últimos dez anos. Os dados foram obtidos por meio de uma revisão sistemática da literatura

que foi desenvolvida com a busca de artigos nas bases de dados *Pub Med*, *Science Direct* e *Scielo* por dois pesquisadores de forma independente. Foram inclusos na revisão, 25 artigos. A forma mais utilizada para suplementação foi o sulfato de zinco (60% dos estudos) e gluconato de zinco em 24% das pesquisas. A dosagem diária variou entre 12 mg e 150 mg de zinco elementar, com duração variando de quatro dias a dezoito meses. O zinco é fundamental para a saúde humana e sua utilização como suplemento tem sido frequente para indivíduos saudáveis e na terapia auxiliar e prevenção de muitas doenças, tendo como principais formas de suplemento o sulfato e gluconato de zinco.

Palavras-chave: Zinco; Suplemento; Doenças.

Abstract

Zinc is a multifunctional element, essential for all physiological processes, acting as a catalyst, structural and regulatory element. Mineral deficiency is associated with severe pathological conditions that mostly arise due to dietary deficiency, the presence of chelating compounds in food, disturbances in the gastrointestinal absorption process or elevated urinary levels. Zinc has long been used as a therapeutic agent in the adjunctive treatment of various diseases. Zinc supplementation demonstrated beneficial effects, in situations of diets poor in animal products or rich in phytates and even in hypozincemic individuals. The aim of the study was to conduct a systematic review of zinc supplementation strategies in adults over the past ten years. The data were obtained through a systematic review of the literature that was developed by searching for articles in the Pub Med, Science Direct and Scielo databases by two researchers independently. 25 articles were included in the review. The most used form of supplementation was zinc sulfate (60% of the studies) and zinc gluconate in 24% of the surveys. The daily dosage varied between 12 mg and 150 mg of elemental zinc, with duration varying from four days to eighteen months. Zinc is essential for human health and its use as a supplement has been frequent for healthy individuals and in auxiliary therapy and prevention of many diseases, with zinc sulfate and gluconate as the main forms of supplement.

Keywords: Zinc; Supplements; Diseases.

Resumen

El zinc es un elemento multifuncional, esencial para todos los procesos fisiológicos, que actúa como catalizador, elemento estructural y regulador. La deficiencia mineral se asocia con condiciones patológicas severas que surgen principalmente debido a la deficiencia en la dieta, la presencia de compuestos quelantes en los alimentos, alteraciones en el proceso de

absorción gastrointestinal o niveles urinarios elevados. El zinc se ha utilizado durante mucho tiempo como agente terapéutico en el tratamiento complementario de diversas enfermedades. La suplementación con zinc demostró efectos beneficiosos, en situaciones de dietas pobres en productos animales o ricas en fitatos e incluso en individuos hipozincémicos. El objetivo del estudio fue realizar una revisión sistemática de las estrategias de suplementación de zinc en adultos durante los últimos diez años. Los datos se obtuvieron a través de una revisión sistemática de la literatura que se desarrolló mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos Pub Med, Science Direct y Scielo por dos investigadores de forma independiente. Se incluyeron 25 artículos en la revisión. La forma de suplementación más utilizada fue el sulfato de zinc (60% de los estudios) y el gluconato de zinc en el 24% de las encuestas. La dosis diaria varió entre 12 mg y 150 mg de zinc elemental, con una duración que varía de cuatro días a dieciocho meses. El zinc es esencial para la salud humana y su uso como suplemento ha sido frecuente en personas sanas y en la terapia auxiliar y la prevención de muchas enfermedades, con sulfato de zinc y gluconato como las principales formas de suplemento.

Palabras clave: Zinc; Suplementos; Enfermedad.

1. Introdução

O zinco (Zn) é um dos elementos mais abundantes na natureza e depois do ferro é o oligoelemento em maior quantidade no corpo humano, apresentando extraordinária importância biológica e para a saúde (Lander et al., 2001; Hambidge & Krebs, 2007). É um oligoelemento essencial, sendo principalmente um metal intracelular envolvido em vários processos metabólicos (Maret & Li, 2009; King et al, 2014), possuindo funções biológicas imprescindíveis para o crescimento e desenvolvimento adequados, atuando como catalisador, elemento estrutural das proteínas na estrutura e estabilização de membranas celulares ou como íon regulador (IOM, 2006; Maret & Li, 2009; King et al, 2014).

Tem função catalítica em aproximadamente 100 enzimas específicas, incluindo álcool desidrogenase, fosfatase alcalina e RNA polimerase. Participa da estrutura de determinadas proteínas, algumas associadas à expressão gênica como fatores de transcrição de ligação ao DNA, englobando também receptores de ácido retinóico e receptores de vitamina D. O Zn estrutura algumas enzimas, destacando-se a superóxido dismutase (SOD). Além disso, exerce papel na expressão gênica e pode influenciar a apoptose e a atividade da proteína C quinase (IOM, 2006). Está envolvido na síntese e secreção de insulina (Miao et al., 2013; Lemaire,

Chimienti, & Schuit, 2012), na regulação da pressão arterial (Tubek, 2007) e possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Kloubert & Rink, 2015; Bonaventura et al., 2015).

A deficiência nutricional ou absorção excessiva do Zn estão associadas a inúmeras doenças, em particular às imunológicas (Bonaventura et al., 2015). O Zn tem relação com muitas doenças metabólicas e crônicas, como: diabetes, câncer (esôfago, carcinoma oral de pequenas células, mama) e doenças neurodegenerativas. Além disso, há sólidas evidências que estabelecem relação entre a deficiência de Zn e várias doenças infecciosas, como malária, HIV, tuberculose, sarampo e pneumonia (Maret, 2013). A quantidade de Zn costuma ser reduzida em pacientes diarreicos crônicos ou com distúrbios de má absorção, como também, a deficiência do mineral é comum em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, nas fases ativa e em remissão, com prevalência variando de 15% a 40% (Vagianos et al., 2007).

De acordo com o estabelecido pelo *Institute of Medicine - IOM* (2006) vários fatores influenciam a recomendação para a ingestão diária Zn que depende da idade, sexo, peso e níveis de fitato da dieta. As recomendações são diferentes, de acordo com cada país e os utilizados no Brasil são os determinados pela *Food and Nutrition Board - EUA* que estabeleceu como ingestão dietética de referência (*DRI's*) de Zn para adultos, 11 mg/dia para homens e 8 mg/dia para mulheres. E ainda é importante considerar que as necessidades elevam-se em fases específicas da vida, como na gestação, infância, puberdade e senescência.

Segundo Santos, Teixeira & Schoenfeld (2019) ao tentar atingir doses medicamentosas através de ingestão alimentar de Zn, tem-se revelado associação à supernutrição, havendo possibilidade do consumo excessivo de energia, proteína e fibra. As doses medicamentosas de Zn são benéficas em potencial, no controle do estado nutricional e apoio dos níveis ideais de Zn durante todo o curso da vida. Até o momento, as evidências demonstram que uma dosagem medicamentosa de Zn (ou seja, > 40 mg / dia de Zn elementar) é considerada segura e, em decorrência de seu papel anti-inflamatório e antioxidante, pode promover benefícios extras no tratamento de várias doenças, como o doenças hepáticas, hipogonadismo, câncer, doenças cardíacas, dislipidemias e distúrbios do sistema nervoso central. Nesta perspectiva, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre as estratégias de suplementação com Zn utilizadas em adultos nos últimos dez anos.

2. Metodologia

Estratégia de pesquisa

Esta pesquisa consiste numa revisão sistemática da literatura (RS), que foi construída a partir de ensaios clínicos que abordaram suplementação com Zn em adultos. A definição da pergunta norteadora foi realizada por meio da estratégia PICO, acrônimo que representa problema ou população (P), intervenção (I), comparação (C) e desfecho (O). Utilizando esta estratégia, a pergunta norteadora resultante foi: Quais as estratégias utilizadas para suplementação com zinco em adultos nos últimos 10 anos? A busca virtual de artigos foi realizada nas bases de dados *PubMed*, *Science Direct* e *Scielo*, por dois autores de forma independente, no período de 01 a 15 de novembro de 2019. Foram utilizados com descritores os Termos de Assuntos Médicos (termos MeSH): *Zinc*, *Supplementation* de forma combinada, utilizando-se o conectivo “AND” na combinação dos termos.

Seleção de trabalhos

Inicialmente foram analisados os títulos e resumos dos artigos, para verificar se os mesmos atendiam os critérios de inclusão: ter um desenho de ensaio clínico, ter sido realizado com adultos de ambos os sexos com idade igual ou superior a 18 anos, com intervenção constituída apenas de suplementação com Zn, ter especificado o tipo de suplementação utilizada e ter sido publicado em língua inglesa nos últimos 10 anos (de 2009 a 2019). A seleção dos artigos foi conduzida por dois autores de forma independente, e na existência de dúvida, foi consultado um terceiro.

Avaliação da qualidade dos estudos

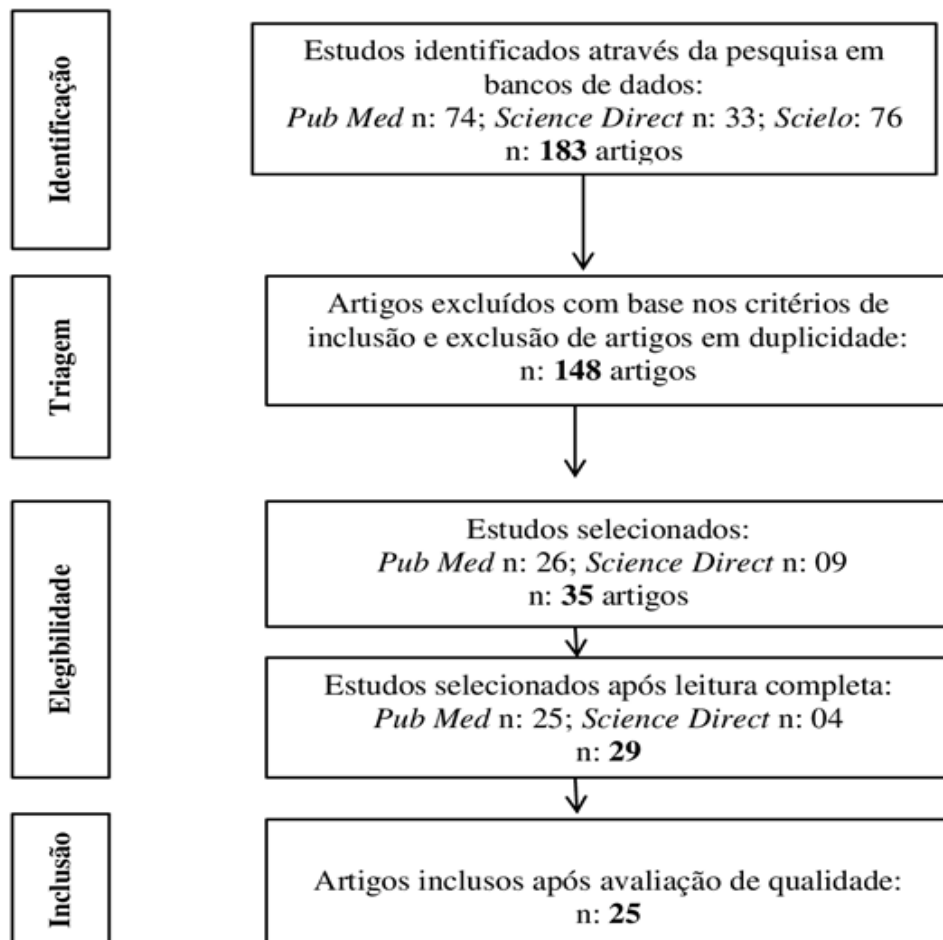
Para a garantia da qualidade da revisão foi seguido o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes* – PRISMA (Moher et al., 2009) e para avaliação da qualidade dos artigos foi utilizado o instrumento de avaliação a escala de Jadad (Jadad et al., 1996), onde houve a atribuição de escores de zero a cinco aos estudos selecionados, com base nos critérios: método de randomização (sequências e critérios de randomização dos participantes), uso de mascaramento (para pacientes e pesquisadores) e

descrição da proporção de perda no acompanhamento dos pacientes. Foram selecionados os estudos com score ≥ 3 , para minimizar o risco de viés (Estrela, 2018).

3. Resultados

De acordo com a os critérios de busca pré-estabelecidos, a pesquisa bibliográfica resultou inicialmente em 183 artigos (74 da *Pub Med*, 33 *Science Direct* e 76 *SciELO*). Após a realização da leitura do título e resumo e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão de artigos em duplicidade nas bases pesquisadas, foram selecionados 35 artigos (26 da na *Pub Med*, 9 na *Science Direct*). Mediante a leitura completa dos artigos, 29 artigos foram eleitos (25 da na *Pub Med* e 04 na *Science Direct*) e após aplicação do teste de qualidade dos estudos, 25 artigos foram inclusos, ao final, para integrar a revisão. Figura 1.

Figura 1: Diagrama de Fluxo. Teresina-PI.



Fonte: Dados da pesquisa (2020).

Depois do criterioso processo de seleção dos artigos integrantes desta RS, foram extraídas as principais informações, que estão agrupadas na Figura 2, que apresenta de forma sintética, características dos estudos, incluindo autores, ano de publicação, tamanho da amostra, dosagem e duração da suplementação com Zn, pacientes suplementados, idade dos pacientes e principais resultados dos estudos. Todos os estudos foram desenvolvidos com adultos maiores de dezoito anos de idade, de ambos os gêneros, e com patologias variadas.

Quanto à suplementação com Zn, a forma mais utilizada foi o sulfato de Zn (60% dos estudos), seguido pelo gluconato de Zn em 24% das pesquisas e, em iguais percentuais (4%) acetato de Zn diidratado, carnosina de Zn, polaprezinco e Zn elementar.

No que faz referência à dosagem empregada variou entre 12 mg e 150 mg de Zn elementar/dia, destacando que as doses diárias de Zn elementar mais frequentemente usadas foram: 50 mg (32% das pesquisas), 30 mg (24%), 20 mg (16%) e 70 mg em 12% dos estudos.

No tocante ao tempo de duração das intervenções variou de 4 (quatro) dias a 18 meses, apresentando maior frequência os seguintes tempos: 2 e 3 meses de suplementação, em iguais percentuais (20% dos estudos), 12 meses(16%) e 4 meses (12%).

Em relação aos pacientes suplementados, os que apresentaram maior frequência foram os diabéticos (24% dos estudos), pré-diabéticos (8%), com câncer colorretal (12%). Quanto aos principais resultados obtidos, ou seja, aos efeitos da suplementação com Zn, a grande maioria dos estudos (88%) mostrou algum resultado positivo com o suplemento utilizado.

Figura 2: Características dos estudos segundo autor, ano de publicação, amostra, forma e tempo de suplementação com zinco, pacientes suplementados, principais resultados e escore Jadad. Teresina-PI, Brasil, 2020.

Autores/Ano	n	Forma de Suplementação	Tempo de Suplementação	Pacientes Suplementados	Idade (anos)	Resultados	Score Jadad
Nazem et al.,2019	70	Gluconato de Zn 50mg/dia	2 meses	Diabetes Mellitus 2 obesos	40-65	A suplementação diária com Zn poderia ser uma abordagem útil para o gerenciamento de diabetes mellitus 2 e excesso de peso	5
Asghari et al., 2019	60	Gluconato de Zn 30 mg/dia	3 meses	Diabetes	30-60	Apesar de um aumento significativo no nível sérico de Zn, nenhuma melhora foi observada no controle glicêmico	5
Gnatienco et al.,2018	254	Gluconato de Zn 15mg ♂; 12 mg ♀	18 meses	HIV	18-70	A suplementação mostrou-se como intervenção simples e de baixo custo para mitigar os efeitos do uso de álcool, apesar do consumo contínuo	5
Mahmoudi et al., 2018	83	Sulfato de Zn 50mg/dia	2 meses	Verrugas comuns	\bar{X} =42	A adição de Zn à crioterapia não foi benéfica no tratamento dos pacientes, nem impediu recorrências	5
Pérez et al., 2018	28	Sulfato de Zn 30 mg/dia	12 meses	Diabetes Mellitus 2	30-65	A suplementação com Zn não afetou o glucagon plasmático em jejum nem a resposta à infusão intravenosa de glicose ou insulina	5
Baradari et al., 2018	54	Sulfato de Zn 50 mg/dia	1 mês	Enfermeiras de UTI	\bar{X} =31	A suplementação com Zn poderia estar associada a melhor qualidade do sono, qualidade do sono subjetivo e latência do sono nesse grupo de trabalhadores	5
Ranasinghe et al.,2018	138	Zn elementar 20 mg/dia	12 meses	Pré-diabetes	18-70	A suplementação reduziu a resistência à glicose no sangue e à insulina, melhorando a função das células β .	5
Khazdouz et al., 2017	94	Sulfato de Zn 120 mg/dia	0,5 mês	Traumatismo craniano grave	18-65	A suplementação teve efeitos favoráveis na Escala de Coma de Glasgow, Avaliação Sequencial da Falência de Órgãos e marcadores inflamatórios	5
Ribeiro et al., 2017	24	Sulfato de Zn 70mg/dia	4 meses	Câncer colorretal	\bar{X} = 62	A suplementação evitou a fadiga e manteve a qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal em quimioterapia	5
Momen-Heravi et al., 2017	60	Sulfato de Zn 50 mg/dia	3 meses	Diabéticos com úlcera no pé	40-85	A suplementação com Zn teve efeitos benéficos nos parâmetros do tamanho da úlcera e no perfil metabólico	5
Heidarzadeh et al., 2016	40	Gluconato de Zn 30 mg/dia	1,5 meses	Diabetes Gestacional	18-40	A suplementação com Zn aumentou os níveis de RNAm de PPAR- γ e GLUT1 em seus recém-nascidos em comparação com o grupo placebo	5
Islam et al., 2016	55	Sulfato de Zn 30mg/dia	6 meses	Pré- Diabéticos	30-65	Com a suplementação, houve uma melhora no manuseio da glicose usando parâmetros HOMA	5
Sharafi, Allami, 2016	91	Sulfato de Zn 50 mg/dia	4 dias	Hospitalizados com Pneumonia	\geq 50	A suplementação com Zn não melhorou os resultados	5
Karamali et al., 2015	58	Gluconato de Zn 30 mg/dia	1,5 meses	Diabetes Gestacional	18-40	A suplementação com Zn teve efeitos benéficos no perfil metabólico	5
Jamilian et al., 2015	48	Sulfato de Zn 50 mg/dia	2 meses	Síndrome dos Ovarios Policísticos	18-40	A suplementação teve efeitos benéficos nos níveis de alopecia, hirsutismo e malondialdeído plasmático, porém não afetou hormônios, citocinas inflamatórias e outros biomarcadores do estresse oxidativo	5
Ahmad et al., 2015	49	Sulfato de Zn 20 mg/dia	12 meses	Gestantes	\bar{X} =22	A suplementação pré-natal e pós-natal com Zn melhorou marginalmente as respostas de anticorpos dependentes de células T em lactentes, juntamente com a IL-7	5
Braga et al., 2015	57	Sulfato de Zn 70 mg/dia	4 meses	Câncer colorretal	\bar{X} =62	A suplementação com Zn não alterou o título de anticorpos após a vacinação. No entanto, a menor taxa de soroconversão observada no quimio-placebo sugere uma influência do Zn na proteção vacinal	4
Ribeiro et al., 2015	24	Sulfato de Zn 70 mg/dia	4 meses	Câncer colorretal	\bar{X} = 62	A suplementação durante os ciclos de quimioterapia aumentou a atividade da SOD e manteve as concentrações de vitamina E	3
Kobayashi et al., 2015	66	Polaprezinco 34 mg/dia	12 meses	Hemodialisados	\bar{X} =69	A suplementação reduziu o índice de responsividade da eritropoetina e pode ser nova estratégia terapêutica tratar pacientes com anemia renal e com hipozincemia	3
Salari et al., 2015	43	Sulfato de Zn 50mg/dia.	3 meses	Depressão/ Esclerose Múltipla	\bar{X} =34	A suplementação com Zn mostrou-se como uma escolha apropriada para o tratamento da depressão em pacientes com esclerose múltipla	5
Foroozanfard et al.,2015	52	Sulfato de Zn 50mg/dia	2 meses	Síndrome dos Ovarios Policísticos	18-40	A suplementação com Zn teve efeitos benéficos no perfil metabólico	4
Sharif et al.,2015	87	Carnosina de Zn 20mg/dia	3 meses	Idosos	65-85	A suplementação pode ter efeito benéfico em idosos hipozincêmicos e melhorar o status de Zn, perfil antioxidante e danos ao DNA	3
Joray et al., 2014	40	Sulfato de Zn 20mg/dia	17 dias	Mulheres etíopes	18-50	O ensaio cometa, método capaz de detectar quebras de fita de DNA intracelular, pode servir como um biomarcador funcional do status do Zn	3
Katayama et al., 2014	12	Acetato de Zn Dihidr. 150mg/dia	3 meses	Cirrose hepática e hiperamonemia	\geq 20	A suplementação com Zn parece eficaz e segura no tratamento da hiperamonemia na cirrose hepática	3
Noh et al., 2014	35	Gluconato de Zn 30 mg/dia	2 meses	Mulheres obesas jovens	18-28	A suplementação poderia potencialmente restaurar a expressão do transportador de ZnT em mulheres obesas com metabolismo de Zn alterado	5

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

4. Discussão

Nos estudos analisados, com relação ao tipo de suplemento utilizado, os dois empregados com maior frequência foram o sulfato de Zn e gluconato de Zn. Quando há pretensões de se realizar suplementação com Zn, surge um questionamento primordial quanto à forma do mineral que deve ser empregada. Segundo Saper, Rash (2009) o Zn, como terapia auxiliar, pode ter prescrição com formas variadas de sal, como gluconato de Zn, acetato de

Zn, sulfato de Zn e picolinato de Zn. No entanto, a quantidade de Zn elementar em cada sal varia de acordo a forma de apresentação, por exemplo, o sulfato de Zn contém aproximadamente 23% de Zn elementar, e conseqüentemente para ser atingida uma dose de 50 mg de Zn elementar serão necessários 220 mg do referido sal. A OMS estabeleceu a utilização de compostos hidrossolúveis a exemplo do sulfato de Zn (23% de Zn), acetato de Zn (30% de Zn) ou gluconato de Zn (14% de Zn) na forma de xaropes ou comprimidos dispersíveis na terapêutica da diarreia (WHO, 2006). Entretanto, o sulfato de Zn e o acetato de Zn por apresentarem acentuado sabor metálico, amargo e adstringente, requerem um mascaramento no sabor (Brown et al., 2004).

O sulfato de Zn sempre apresentou uso frequente nas estratégias de suplementação, entretanto, ultimamente a utilização tem diminuído, o que pode ser atribuído, em parte, ao fato deste tipo de suplemento poder produzir alguma irritação do trato gastrointestinal em algumas pessoas, como também pelo aumento do uso das formas orgânicas do mineral (Wiernicka et al., 2013). Embora o sulfato de Zn seja uma forma comum de suplemento com Zn, gluconato de Zn, citrato de Zn e picolinato de Zn também podem ser opções válidas, sendo importante enfatizar que essas formas são tipicamente melhor absorvidas que o óxido de Zn. Em relação ao gluconato de Zn o baixo custo, boas propriedades sensoriais e absortivas, tornam-o uma alternativa atraente para suplementação (Wegmüller et al., 2013).

Devido ao crescente uso de Zn na nutrição e na medicina, várias formas comerciais de sais orgânicos e inorgânicos deste micronutriente foram apresentadas no mercado. Entretanto existem informações limitadas sobre a diferente farmacocinética do Zn a partir de diferentes compostos. Estudo comparativo entre a absorção do gluconato de Zn e óxido de Zn realizado por Siepmann et al. (2005), com homens saudáveis revelou que a absorção de Zn em humanos pode ser melhorada pela complexação de Zn com gluconato. De acordo com Vinson, Tompkins & Agbor (2007) das formas de suplementos disponíveis, gluconatos e leveduras enriquecidos com minerais, são considerados dois dos suplementos mais biologicamente disponíveis.

Para que a estratégia de suplementação seja eficaz além da forma de apresentação, é importante observar a dose suplementar diária recomendada de Zn, que varia de acordo com a idade, sexo e condições de saúde de um indivíduo. Para adultos saudáveis, a dose diária padrão recomendada é de 15 a 30 mg de Zn elementar (Saper, Rash 2009). Nesta revisão foi verificado que as doses mais frequentemente utilizadas foram 50 mg (32% dos estudos), 30mg (24%) e 20 mg (16%) e considerando que quase totalidade dos estudos foram desenvolvidos com indivíduos acometidos por alguma patologia, estas doses foram

previamente adequadas para as alterações metabólicas referentes a cada doença, especialmente as relacionadas ao Zn. No que faz referência ao tempo de suplementação, mais da metade dos estudos analisados (52%) apresentou suplementação por período de tempo relativamente curto (de 2 a 4 meses), o que teoricamente não acarretou excesso de Zn no organismo e efeitos deletérios, considerando que a maior parte das patologias apresentadas pelos pacientes suplementados nos estudos provoca queda dos níveis de Zn corporais.

O excesso de Zn está associado tanto à deficiência de cobre, quanto às citopenias que geralmente se resolvem com a eliminação de fontes excedente do mineral (Fong, 2007). Sempre que há um excesso de Zn no organismo, pode haver deficiência de cobre, considerando que este micronutriente é capaz de inibir competitivamente a ligação gastrointestinal do cobre. A expressão gênica da regulação positiva da metalotioneína pode desempenhar um papel importante nesse fenômeno (Kaur, 2014).

Quanto à associação do Zn e algumas patologias, este oligoelemento tem sido utilizado como medicamento na prevenção e tratamento de muitas patologias (Kaur et al., 2014) por estar envolvido em muitas doenças metabólicas e crônicas, como: diabetes, câncer (esôfago, carcinoma oral de pequenas células, mama) (Maret, 2013) e doenças neurodegenerativas, como na doença de Alzheimer, no envelhecimento, depressão e doença de Wilson (Chasapis et al., 2012). Além disso, há importantes evidências que estabelecem relação entre a deficiência de Zn e inúmeras doenças infecciosas, a exemplo da malária, HIV, tuberculose, sarampo e pneumonia (Maret, 2013). O Zn tem importante papel na sinalização intracelular e na imunidade mediada por células, no estresse oxidativo, como também é um agente anti-inflamatório. Estas características singulares podem conferir benefícios terapêuticos significativos em várias patologias em humanos. Em muitas doenças, a deficiência de Zn pode trazer complicações clínicas, ter efeito negativo na imunidade, aumentar o estresse oxidativo e a secreção de citocinas inflamatórias (Prasad, 2009).

Esta revisão revelou que na maioria dos estudos (88%) que utilizaram a suplementação com Zn, houve registro de algum efeito benéfico. Nesse contexto a utilização de suplementos com o referido mineral se mostra uma alternativa promissora como adjuvante no tratamento e prevenção de inúmeras patologias em virtude deste micronutriente ser multifuncional e de grande importância para a manutenção da homeostase do metabolismo e saúde do sistema imune.

No tocante ao maior número de estudos com pacientes portadores de diabetes observados nesta revisão sistemática, isso pode ser justificado pelo fato de que na atualidade mais de 425 milhões de pessoas em todo o mundo têm *diabetes mellitus* e, além disso, mais

352 milhões de pessoas apresentam diminuição da tolerância à glicose e alto risco de desenvolver diabetes (IDF, 2017). Ademais, evidências crescentes apoiam uma associação entre hiperglicemia e metabolismo do Zn. Muitos estudos forneceram evidências de que o baixo *status* do referido mineral está associado à secreção diminuída de insulina, diminuição da sensibilidade à insulina e aumento de biomarcadores inflamatórios, incluindo IL-6, TNF- α e proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-us) (Cruz et al., 2018; Forte et al., 2013). Dentro desta perspectiva a suplementação com Zn pode ser uma alternativa terapêutica não farmacológica, que pode auxiliar no tratamento e prevenção do diabetes.

Em seguida, os estudos mais frequentes, foram os que suplementaram os pacientes com câncer colorretal. Muitos estudos epidemiológicos demonstraram uma relação entre o teor de Zn na dieta e o risco de câncer, estando o efeito anticâncer do mineral, mais frequentemente associado à suas propriedades antioxidantes (Skrajnowska & Bobrowska-Korczak, 2019). A deficiência de Zn é um problema de saúde global, afetando mais de dois bilhões de pessoas em todo o mundo (Wessells et al., 2012) e, mais de 10% da população, ingere nas refeições com menos da metade da dose recomendada de Zn e as deficiências crônicas do mineral aumentam substancialmente o risco de câncer (Prasad, 2014). É importante destacar que as drogas antineoplásicas geralmente aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio e a suplementação com Zn atua na diminuição destes. De acordo com Strange et al.(2003) o Zn possui potente atividade antioxidante, principalmente como um componente da enzima superóxido dismutase (SOD 1, SOD3), catalisando a dismutação dos radicais ânion superóxido ao peróxido de hidrogênio e impedindo a geração de outros radicais livres tóxicos e seus derivados, como por exemplo, radicais hidroxil ou peroxinitrito.

A secreção de radicais livres, citocinas, enzimas e substâncias que danificam as membranas celulares tem um efeito citotóxico. Citocinas produzidas por linfócitos desempenham um papel fundamental na imunidade anticâncer e, o sistema imunológico é particularmente sensível a alterações no nível de Zn e, dessa forma, teoricamente, toda resposta está de alguma maneira direta ou indiretamente relacionada ao Zn (Zamarrom & Chen, 2011). Conforme Cavalcante & Nogueira, (2020) o Zn se faz essencial na regulação da imunidade, e por esta razão enfatiza-se a necessidade de avaliação periódica dos seus níveis corporais, diagnóstico de deficiência e utilização de estratégias de suplementação, quando necessário, para manter integro o sistema imune e assim auxiliar na prevenção e recuperação de inúmeras patologias.

É importante enfatizar que a suplementação com Zn é necessária nos casos de deficiência do mineral, mas doses elevadas de suplementação por um longo período podem

resultar em deficiência de cobre ou anemia, sendo necessário, portanto, o uso racional da suplementação com Zn pelo tempo necessário para atingir a finalidade terapêutica (Muhamed & Vadstrup, 2014). Apesar dos efeitos benéficos do Zn na resposta imune, o consumo prolongado de altas doses de Zn causará uma diminuição dos níveis de colesterol lipoprotéico de alta densidade, anemia, deficiência de cobre e possíveis complicações genito-urinárias (Saper, Rash 2009).

5. Considerações Finais

O grande contributo trazido pelo artigo foi o conhecimento sobre as estratégias de suplementação com zinco para adultos, utilizadas com maior frequência nos últimos dez anos, constituindo-se em importante instrumento de orientação para a utilização racional do suplemento do referido mineral.

O zinco é um micronutriente essencial para o organismo, pelos importantes papéis biológicos que desempenha, como elemento catalítico, estrutural e regulador. E por apresentar uma pluralidade funcional tem sido amplamente utilizado na forma de suplementos, como adjuvante terapêutico no tratamento e prevenção de muitas doenças crônicas e infecciosas. Esta revisão revelou que os tipos de suplemento mais frequentemente utilizados em adultos saudáveis, como também em portadores de patologias variadas, nos últimos dez anos, foram o sulfato e gluconato de zinco, em sua maioria em doses diárias de 20 a 50 mg, e conseqüentemente sem potencial de provocar excesso do mineral no organismo e efeitos nocivos à saúde. A maioria dos estudos demonstrou algum resultado positivo com a utilização do suplemento com zinco, sinalizando para a importância da suplementação na terapêutica auxiliar e preventiva de inúmeras doenças. Entretanto se faz necessário o desenvolvimento de mais estudos que esclareçam com maior profundidade a farmacocinética da variedade de sais utilizados na suplementação com o zinco, bem como o tempo ideal para o emprego dos suplementos, e dessa forma aplicá-los com mais objetividade e garantir maior eficácia terapêutica.

Referências

Ahmad, S. M., Hossain, M. B., Monirujjaman, M., Islam, S., Huda, N., Kabir, Y., Raqib, R., Bo, L. (2016). Maternal zinc supplementation improves hepatitis B antibody responses in infants but decreases plasma zinc level. *Eur J Nutr*, 55, 1823–1829.

Ahmad, S. M., Hossain, M. B., Monirujjaman, M., Islam, S., Huda, N., Kabir, Y., Raqib, R., Bo, L. (2016). Maternal zinc supplementation improves hepatitis B antibody responses in infants but decreases plasma zinc level. *Eur J Nutr*, 55, 1823–1829.

Asghari, S., Hosseinzadeh-Attar, M. J., Alipour, E., Ehat, M., Mohajeri-Tehrani & M. R. (2019). Effects of zinc supplementation on serum adiponectin concentration and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 55, 20–25.

Baradari, A. G., Alipour, A., Mahdavi, A., Sharifi, H., Nouraei, S. M., Emami & Zeydi, A. (2018). The Effect of Zinc Supplementation on Sleep Quality of ICU Nurses: A Double Blinded Randomized controlled Trial. *Workplace Health Saf*, 66(4):191-200.

Bonaventura, P., Benedetti, G., Albarede, F., & Miossec, P. (2015). Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun. Ver*, 14, 277–285.

Braga, C., Santos, I. K. F. M., & Palmeira, P. (2015). Effect of Zinc Supplementation on Serological Response to Vaccination Against Streptococcus Pneumoniae in Patients Undergoing Chemotherapy for Colorectal Cancer. *Nutrition and Cancer*, 67(6), 926-932.

Brown, K. H., Rivera, J. Á, Bhutta, Z., Gibson, R., King, J., Lonnerdal, B., Ruel, M., Sandtröm, B., Wasantwisut & E., Hotz, C. (2004) International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull*, 25(1 Supp 2), S99–S203.

Cavalcante, R. M. S., & Nogueira, N. N. (2020). Zinco e Imunidade. *Revista Nutrição em Pauta*, 161, 5-10.

Chasapis, C. T., Loutsidou, A., Spiliopoulou, C. A. & Stefanidou, M. E. (2012). Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol*, 86(4), 521-534.

Cruz, K. J. C., de Oliveira, A. R. S., Morais, J. B. S., Severo, J. S., Mendes, P., de Sousa Melo, S. R., de Sousa, G. S., & Marreiro, D. (2018). Zinc and insulin resistance: biochemical and molecular aspects. *Biol Trace Elem Res*, 186(2), 407–12.

Estrela, C. (2018). Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa. 3ª. ed. *Porto Alegre: Artes Medicas*, 725.

Fong, T., Vij, R., Vijayan, A., DiPersio, J., & Blinder, M. (2007). Copper deficiency: an important consideration in the differential diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Haematologica*, 92, 1429–30.

Foroozanfard, F., Jamilian, M., Jafari, Z., Khassaf, A., Hosseini, A., Khorammian, H., & Asemi, Z. (2015) Effects of zinc supplementation on markers of insulin resistance and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 123(4), 215-220.

Forte, G., Bocca, B., Peruzzu, A., Tolu, F., Asara, Y., Farace, C., Oggiano, R., & Madeddu, R. (2013). Blood metals concentration in type 1 and type 2 diabetics, *Biol Trace Elem Res* 156(1-3), 79–90.

Gnatienco, N., Freiberg, M. S., Blokhina, E., Yaroslavtseva, T., Bridden, C., Cheng, D. M., Chaisson, C. E., Lioznov, D., Bendiks, S., Koerbel, G., Coleman, S. M., Krupitsky, E., & Samet, J. H. (2018). Design of a randomized controlled trial of zinc supplementation to improve markers of mortality and HIV disease progression in HIV-positive drinkers in St. Petersburg, Russia. *HIV Clin Trials*, 19(3), 101-111.

Hambidge, K. M. & Krebs, N. F. (2007). Zinc deficiency: a special challenge. *J Nutr*, 137, 1101–1105.

Heidarzadeh, Z., Samimi, M., Seifati, S. M., Ashkezari, M. D., Ahmadi, S., Mahmoodi, S., Aghadavod, E., Jamilian, M., & Asemi, Z. (2016). The Effect of Zinc Supplementation on Expressed Levels of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma and Glucose Transporter Type 1 Genes in Newborns of Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Biol Trace Elem Res*, 175(2), 271-277.

International Diabetes Federation. IDF. (2017). Diabetes atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.

Institute of Medicine (IOM). (2006). Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements; Otten, J. J., Pizzi Hellwig, J., Meyers, L. D., Eds.; The National Academies Press: Washington, DC, USA. 402 a 413.

Islam, M. R., Attia, J., Ali, L., McEvoy, M., Selim, S., Sibbritt, D., Akhter, A., Akter, S., Peel, R., Faruque, O., Mona, T., Lona, H., & Milton, A. H. (2016). Zinc supplementation for improving glucose handling in pre-diabetes: A double blind randomized placebo controlled pilot study. *Diabetes Res Clin Pract*, 115, 39-46.

Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J., Gavaghan, D. J., & McQuay, H. J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled clinical trials*, 17(1), 1–12.

Jamilian M, Foroozanfard F, Bahmani F, Bahmani, F., Talaei, R., Monavari, M & Asemi, Z. (2015). Effects of Zinc Supplementation on Endocrine Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res*, 170(2), 271-278.

Joray, M. L., Yu, T. W., Ho, E., Clarke, S. L., Stanga, Z., Gebreegziabher, T., Hambidge, K. M., & Stoecker, B. J. (2015). Zinc supplementation reduced DNA breaks in Ethiopian women. *Nutrition research* (New York, N.Y.), 35(1), 49–55.

Karamali, M., Heidarzadeh, Z., Seifati, S. M., Samimi, M., Tabassi, Z., Hajijafari, M., Asemi, Z., & Esmailzadeh, A. (2015). Zinc supplementation and the effects on metabolic status in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of diabetes and its complications*, 29(8), 1314–1319.

Katayama, K., Saito, M., Kawaguchi, T., Endo, R., Sawara, K., Nishiguchi, S., Kato, A., Kohgo, H., Suzuki, K., Sakaida, I., Ueno, Y., Habu, D., Ito, T., Moriwaki, H., & Suzuki, K. (2014). Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized,

placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 30(11-12), 1409–1414.

Kaur, K., Gupta, R., A.Saraf, R. & Shailendra K.S.(2014). Zinc: The Metal of Life. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13, 358-376.

Khazdouz, M., Mazidi, M., Ehsaei, M. R., Ferns, G., Kengne, A. P., & Norouzy, A. R. (2018). Impact of Zinc Supplementation on the Clinical Outcomes of Patients with Severe Head Trauma: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Journal of dietary supplements*, 15(1), 1–10.

King, J. C., & Cousins, R. J.(2014). Zinc. In: Shils, M. E., Shike, M., Ross, A. C., Caballero, B., Cousins, R. J., editors. *Modern nutrition in health and disease*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, & Wilkins, 189–205.

Kloubert, V. & Rink, L. (2015). Zinc as a micronutrient and its preventive role of oxidative damage in cells. *Food Funct*, 6, 3195–3204.

Kobayashi, H., Abe, M., Okada, K., Tei, R., Maruyama, N., Kikuchi, F., Higuchi, T., & Soma, M. (2015). Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis. *Nutrients*, 7(5), 3783–3795.

Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J. Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., Funke, R., Gage, D., Harris, K., Heaford, A., Howland, J., Kann, L., Lehoczy, J., LeVine, R., McEwan, P., McKernan, K., Meldrim, J., Mesirov, J. P., Miranda, C., Morris, W., Naylor, J., Raymond, C., Rosetti, M., Santos, R., Sheridan, A., Sougnez, C., Stange-Thomann, N., Stojanovic, N., Subramanian, A. & Wyman, D. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 409, 860–921.

Lemaire, K., Chimienti, F. & Schuit, F.(2012). Zinc transporters and their role in the pancreatic cell. *J. Diabetes Investig.* 3,202–211.

Mahmoudi, H., Ghodsi, S. Z., Tavakolpour, S., & Daneshpazhooh, M. (2017). Cryotherapy plus oral zinc sulfate versus cryotherapy plus placebo to treat common warts: A double blind,

randomized, placebo-controlled trial. *International journal of women's dermatology*. 4(2), 87-90.

Maret, W. & Li, Y.(2009). Coordination Dynamics of Zinc in Proteins. *Chem Rev*, 109: 4682–707.

Maret, W.(2013). Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life. *Adv Nutr*, 4(1):82-91.

Miao, X., Sun, W., Fu, Y., Miao, L. & Cai, L.(2013). Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes.*Front. Med. China*, 7, 31–52.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. & The PRISMA Group.(2009). PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*, 151:4.

Momen-Heravi, M., Barahimi, E., Razzaghi, R., Bahmani, F., Gilasi, H. R., & Asemi, Z. (2017). The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 25(3), 512–520.

Muhamed, P. K. & Vadstrup, S.(2014) Zinc Is the Most Important Trace Element. *Ugeskr Laeger*. 176(5):V11120654.

Nazem, M. R., Asadi, M., Jabbari, N., & Allameh, A. (2019). Effects of zinc supplementation on superoxide dismutase activity and gene expression, and metabolic parameters in overweight type 2 diabetes patients: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clinical biochemistry*, 69, 15–20.

Noh, H., Paik, H. Y., Kim, J., & Chung, J. (2014). The changes of zinc transporter ZnT gene expression in response to zinc supplementation in obese women. *Biological trace element research*, 162(1-3), 38–45.

Pérez, A., Rojas, P., Carrasco, F., Basfi-Fer, K., Pérez-Bravo, F., Codoceo, J., Inostroza, J., & Ruz, M. (2018). Zinc Supplementation Does Not Affect Glucagon Response to Intravenous Glucose and Insulin Infusion in Patients with Well-Controlled Type 2 Diabetes. *Biological trace element research*, 185(2), 255–261.

Prasad, A. S. (2009). Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 12,646–652

Prasad, A. S.(2014). Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J. Trace Elem. Med. Biol*, 28, 357–363.

Ranasinghe, P., Wathurapatha, W. S., Galappathy, P., Katulanda, P., Jayawardena, R., & Constantine, G. R. (2018). Zinc supplementation in prediabetes: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of diabetes*, 10(5), 386–397.

Ribeiro, S. M., Braga, C. B., Peria, F. M., Domenici, F. A., Martinez, E. Z., Feres, O., da Rocha, J. J., & da Cunha, S. F. (2015). Effect of Zinc Supplementation on Antioxidant Defenses and Oxidative Stress Markers in Patients Undergoing Chemotherapy for Colorectal Cancer: a Placebo-Controlled, Prospective Randomized Trial. *Biological trace element research*, 169(1), 8–16.

Ribeiro, S., Braga, C., Peria, F. M., Martinez, E. Z., Rocha, J., & Cunha, S. (2017). Effects of zinc supplementation on fatigue and quality of life in patients with colorectal cancer. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 15(1), 24–28.

Salari, S., Khomand, P., Arasteh, M., Yousefzamani, B., & Hassanzadeh, K. (2015). Zinc sulphate: A reasonable choice for depression management in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pharmacological reports : PR*, 67(3), 606–609.

Santos, H. O., Teixeira, F. J. & Schoenfeld, B. J. (2019). *Dietary vs. pharmacological doses of zinc: a clinical review. Clinical Nutrition*, 39(5),1345-1353.

Saper, R. B., & Rash, R. (2009) Zinc: an essential micronutrient. *Am FamPhysician* ,79:768–772

Sharafi, S., & Allami, A. (2016). Efficacy of zinc sulphate on in-hospital outcome of community-acquired pneumonia in people aged 50 years and over. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 20(5), 685–688.

Sharif, R., Thomas, P., Zalewski, P., & Fenech, M. (2015). Zinc supplementation influences genomic stability biomarkers, antioxidant activity, and zinc transporter genes in an elderly Australian population with low zinc status. *Molecular nutrition & food research*, 59(6), 1200–1212.

Siepmann, M., Spank, S., Kluge, A., Schappach, A., & Kirch, W. (2005). The pharmacokinetics of zinc from zinc gluconate: a comparison with zinc oxide in healthy men. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 43(12), 562–565.

Skrajnowska, D., & Bobrowska-Korczak, B. (2019). Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms. *Nutrients*, 11(10), 2273.

Strange, R. W., Antonyuk, S., Hough, M. A., Doucette, P. A., Rodriguez, J. A., Hart, P. J., Hayward, L. J., Valentine, J. S., & Hasnain, S. S. (2003). The structure of holo and metal-deficient wild-type human Cu, Zn superoxide dismutase and its relevance to familial amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of molecular biology*, 328(4), 877–891.

Tubek, S.(2007). Role of zinc in regulation of arterial blood pressure and in the tiopathogenesis of arterial hypertension. *Biol. Trace Elem, Res.*117, 39–51.

Vagianos, K., Bector, S., McConnell, J., & Bernstein, C. N. (2007). Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 31(4), 311–319.

Vinson, J. A., Tompkins, T. A. & Agbor, G. A.(2007). Comparative Bioavailability of Mineral-enriched Gluconates and Yeast in Rat Liver After Depletion–Repletion Feeding. *Biol Trace Elem Res*, 118, 104–110.

Wegmüller, R., Tay, F., Zeder, C., Brnic, M., & Hurrell, R. F. (2013). Zinc absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide. *The Journal of nutrition*, 144(2), 132–136.

Wessells, K. R., Singh, G. M. & Brown, K. H.(2012). Estimating the Global Prevalence of Inadequate Zinc Intake from National Food Balance Sheets: Effects of Methodological Assumptions. *PLoS ONE* , 7, e50565

WHO, UNICEF, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, USAID. (2006). Implementing the new recommendations on the clinical management of diarrhoea: guidelines for policy makers and programme managers. Geneva (Switzerland): *World Health Organization*.

Wiernicka, A., Jańczyk, W., Dądalcki, M., Avsar, Y., Schmidt, H., & Socha, P. (2013). Gastrointestinal side effects in children with Wilson's disease treated with zinc sulphate. *World journal of gastroenterology*, 19(27), 4356–4362.

Zamarron, B. F., & Chen, W. (2011). Dual Roles of Immune Cells and Their Factors in Cancer Development and Progression. *Int. J. Biol. Sci.*7, 651–658.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Regina Márcia Soares Cavalcante – 60%

Mayara Storel Beserra de Moura – 20%

Gilmara Péres Rodrigues –10%

Nadir do Nascimento Nogueira –10%