

## Estudos realizados no Brasil sobre a deficiência e a suplementação de zinco: ênfase em crianças

Dixis Figueroa Pedraza <sup>1</sup>

Márcia Crisitina Sales <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual da Paraíba. Av. das Baraúnas, 351. Campina Grande, PB, Brasil. CEP: 58.429-500. E-mail: dixisfigueroa@hotmail.com

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN, Brasil.

### Resumo

*Objetivos:* revisar a literatura dos estudos desenvolvidos no Brasil sobre a deficiência de zinco e os efeitos da suplementação.

*Métodos:* realizou-se uma revisão da literatura baseada na pesquisa bibliográfica nas bases de dados SciELO, LILACS e MEDLINE/PUBMED. Identificaram-se 133 estudos sobre a deficiência de zinco e 116 em relação aos efeitos da suplementação. Foram analisados 32 artigos, dos quais 16 observacionais e 16 de intervenção.

*Resultados:* os estudos enfocaram principalmente as crianças (75,0% dos observacionais e 81,25% dos experimentais). A deficiência bioquímica de zinco nas crianças apresentou grande variabilidade, de 0,0% a 74,3%, com prevalências expressivas na maioria dos estudos. A inadequação dietética entre as crianças apresentou variabilidade de 16,6% a 46,0%. Cinco de sete estudos mostraram efeito positivo da suplementação com zinco no estado nutricional do micronutriente.

*Conclusão:* nas crianças, há indícios sobre a deficiência de zinco como problema de saúde pública, prevenível por meio da suplementação com o micronutriente.

**Palavras-chave** Zinco, Estado nutricional, Criança, Brasil

## Introdução

O zinco é um nutriente essencial para a saúde humana com numerosas funções estruturais, bioquímicas e reguladoras. Depois do ferro, o zinco é o micromineral com distribuição mais abundante no corpo humano, encontrando-se em grandes quantidades em todos os tecidos.<sup>1</sup> Ele desempenha funções cruciais na divisão celular, no metabolismo, no desenvolvimento sexual, na imunidade e na capacidade cognitiva, exercendo importantes ações estruturais, catalíticas e regulatórias.<sup>1-3</sup>

Dessa maneira, a deficiência de zinco está associada a desfechos negativos como incremento da morbimortalidade, aumento da gravidade das enfermidades infecciosas, *déficit* de crescimento, alterações fisiológicas (anorexia, hipogonadismo, hipogeusia (diminuição do paladar), dermatites, disfunções do sistema imune, danos oxidativos e neuropsicológicos), e comprometimento do desenvolvimento motor e cognitivo.<sup>4</sup>

A gênese dessa carência nutricional envolve etiologias múltiplas, que incluem: i) declínio das concentrações de zinco no leite materno, após os seis primeiros meses de lactação, associado à baixa ingestão desse mineral na alimentação complementar, no caso dos lactantes; ii) aumento dos requerimentos fisiológicos de zinco, observados na gravidez, na lactação e na fase de crescimento (infância e adolescência); iii) adoção de dietas pobres em proteínas de origem animal, e ricas em fitatos e/ou com alto valor energético; iv) redução no consumo de alimentos ocasionada pela mobilidade reduzida, que contribui para diminuição das necessidades energéticas, por problemas dentários e pela dificuldade de deglutição, no caso dos idosos; vi) deficiência de outros nutrientes, como a vitamina A e o ferro.<sup>5-8</sup>

A Organização Mundial da Saúde/Fundo das Nações Unidas para a Infância/ International Atomic Energy Agency/International Zinc Consultative Group (OMS/UNICEF/IAEA/IZiNCG) recomendam a identificação da deficiência de zinco como problema de saúde pública a partir do uso combinado de três indicadores: prevalência de baixo nível de zinco sérico >20%, prevalência de ingestão dietética inadequada de zinco >25%, e prevalência de crianças menores de cinco anos com déficit de estatura/idade >20%.<sup>9</sup> Considera-se, nesse sentido, que a deficiência de zinco seja um problema mundial. Estudos realizados em países latino-americanos e nos Estados Unidos da América mostraram variação na ingestão média de zinco entre 50% e 80% das recomendações, independente da idade, gênero e

raça. Sugere-se que os países do sudeste da Ásia e da África subsaariana apresentem o maior risco de deficiência e que em outros países o problema também seja relevante, principalmente em localidades do sul da Ásia, da América Latina/Centro-América/Caribe e da Região Andina.<sup>7,10-13</sup>

Porém, devido aos altos custos e problemas de logística na obtenção de marcadores biológicos do estado nutricional relativos ao zinco, poucos países de baixa renda apresentam dados nacionais relacionados ao nutriente.<sup>12</sup> Isso denota a importância do desenvolvimento de pesquisas que ajudem a elucidar a necessidade de avaliações mais específicas sobre a deficiência de zinco, sua etiologia e o impacto das medidas preventivas.

Considerando tais pressupostos, o presente trabalho tem por objetivo revisar a literatura dos estudos desenvolvidos no Brasil sobre a deficiência de zinco e os efeitos da suplementação.

## Métodos

Trata-se de uma revisão da literatura compreendendo a análise de estudos de delineamento observacional e experimental, publicados entre 1990 e 2015. A revisão da literatura sobre o assunto foi realizada a partir da pesquisa nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE/PUBMED (US National Library of Medicine's – NLM). A busca bibliográfica foi realizada em 28 de janeiro de 2016 por dois revisores. Nas bases SciELO e LILACS, utilizaram-se os unitermos “zinc deficiency” (para a busca de estudos desenvolvidos no Brasil sobre a deficiência de zinco) e “zinc” AND “dietary supplementation” (para a busca de estudos desenvolvidos no Brasil sobre os efeitos das intervenções com zinco). No caso do MEDLINE/PUBMED, utilizaram-se como metodologia de busca os unitermos “zinc deficiency” AND “Brazil” (em relação à deficiência) e “zinc” AND “dietary supplementation” AND “Brazil” (em relação aos efeitos).

Quando os estudos foram identificados nas três bases de dados, procedeu-se à exclusão em uma delas, sem sua quantificação. Similarmente, para estudos envolvendo a mesma população e amostra, apenas um foi considerado. Para o cômputo do total de estudos identificados foi verificada a duplicidade dos mesmos entre as bases de dados, sendo cada artigo contabilizado somente uma vez.

A decisão sobre a inclusão dos artigos compreendeu duas etapas: i) triagem por meio da leitura dos títulos e resumos, ii) leitura na íntegra.

Na fase de triagem, foram eliminados estudos com as seguintes características: tese/dissertação, revisão da literatura, não realizados com seres humanos e desenvolvidos com grupos populacionais não brasileiros. Na fase de leitura na íntegra, optou-se por incluir artigos com participantes brasileiros de qualquer faixa etária, e estudos de delineamento observacional e experimental. Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: estudos em indivíduos com algum tipo de doença não infecciosa ou com processos cirúrgicos/invasivos ou com características especiais (esportistas), estudos observacionais sem diagnóstico do estado nutricional de zinco por meio do uso de indicadores bioquímicos/dietéticos/funcionais (para o caso dos estudos sobre deficiência de zinco), estudos observacionais (para o caso dos estudos sobre os efeitos das intervenções com zinco), estudos experimentais (para o caso dos estudos sobre deficiência de zinco), estudos experimentais sem incluir a suplementação isolada de zinco (para o caso dos estudos sobre os efeitos das intervenções com zinco).

Os artigos observacionais foram caracterizados segundo autor e ano de publicação, grupo alvo de estudo, métodos diagnósticos da deficiência de zinco utilizados e principais resultados. Os artigos experimentais foram caracterizados segundo autor e ano de publicação, grupo alvo de estudo, métodos diagnósticos da deficiência de zinco utilizados, tipo de intervenção avaliada e principais resultados.

A qualidade dos estudos foi avaliada por meio de um checklist (lista de pontos) adaptado dos critérios de Downs e Black.<sup>14</sup> Os artigos foram analisados com base na: (1) qualidade da descrição dos objetivos; (2) qualidade da descrição do desfecho de estudo (estudos observacionais e experimentais) e da intervenção (estudos experimentais); (3) qualidade da caracterização da amostra (descrição dos participantes e dos critérios de elegibilidade); (4) qualidade da descrição e discussão dos principais fatores de confusão, bem como do mascaramento nos estudos experimentais; (5) qualidade da descrição das perdas de participantes; (6) qualidade da descrição dos principais resultados do estudo; (7) comprovação da representatividade da amostra estudada em relação à população de estudo; (8) descrição do cálculo da amostra e do processo de amostragem (estudos observacionais) ou da randomização (estudos experimentais); (9) acurácia dos instrumentos utilizados para medir o desfecho; (10) apropriação dos testes estatísticos às características das variáveis; (11) adequação da avaliação de grupos de comparação (iguais períodos de seguimento para os estudos de coorte e experimentais, iguais períodos de tempo

entre a exposição e o desfecho para os estudos caso controle); (12) adequação dos grupos de comparação (recrutados da mesma população e no mesmo período de tempo); (13) adequação do ajuste para os fatores de confusão.

A avaliação de cada artigo foi realizada atribuindo-se o escore 1 quando o critério de qualidade foi atingido e o escore 0 quando da avaliação negativa. Ao final, para avaliar a qualidade de cada artigo, os escores foram somados e, com base neste somatório, os artigos foram classificados nas categorias: i) qualidade alta, quando escore total entre 9 e 13; qualidade média, quando escore total entre 6 e 8; qualidade baixa, quando escore total menor ou igual a 5.

Durante todas as etapas os dois revisores trabalharam de forma independente. Os dados extraídos foram cruzados para verificar a concordância. Os resultados discordantes foram resolvidos por consenso.

## Resultados

Inicialmente foram identificados 133 estudos versando sobre a deficiência de zinco e 116 relacionados ao efeito das intervenções com o nutriente. Os resultados da identificação e seleção dos estudos encontram-se no fluxograma da revisão na Figura 1.

Dos 32 artigos incluídos, 16 correspondem a estudos de delineamento observacional<sup>15-30</sup> e os outros 16 são de intervenção.<sup>31-46</sup> As Tabelas 1 e 2 apresentam uma síntese dos artigos, os quais enfocaram principalmente as crianças (75,0% dos estudos observacionais e 81,25% dos experimentais).

Na avaliação da qualidade dos estudos (dados não apresentados em tabelas), 16 foram categorizados como de qualidade média (12 observacionais e quatro experimentais) e 16 com qualidade alta (quatro observacionais e 12 experimentais). Os critérios de qualidade em que os artigos apresentaram maior limitação foram, marcadamente, a comprovação da representatividade da amostra estudada em relação à população de estudo (tanto nos estudos observacionais quanto nos experimentais), a definição dos principais fatores de confusão (nos estudos observacionais) e a descrição das perdas de participantes (tanto nos estudos observacionais quanto nos experimentais). Considerando que todos os artigos tiveram avaliação da qualidade média ou alta e que os principais riscos de vieses associaram-se às análises das perdas de participantes e dos fatores de confundimento, sem

Figura 1

Fluxograma das fases da revisão de estudos brasileiros sobre a deficiência de zinco e os efeitos da suplementação. 1990 a 2015.

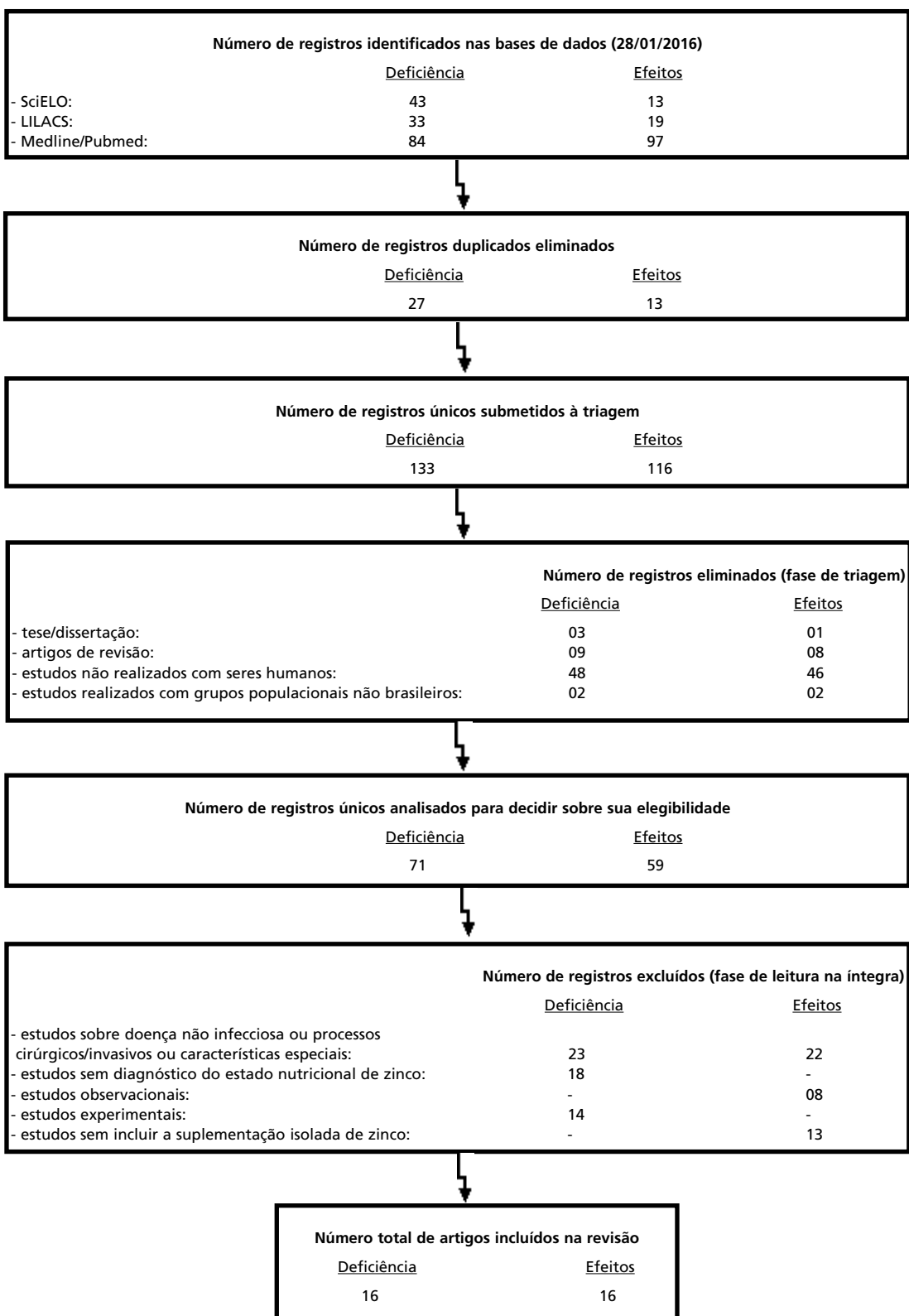


Tabela 1

Síntese dos manuscritos observacionais sobre a deficiência de zinco no Brasil. 1990 a 2015.

Autor, ano	Grupo alvo	Métodos diagnósticos	Principais resultados (prevalências e associações)
Jardim-Botelho <i>et al.</i> , <sup>15</sup> 2015	153 crianças, de 2 a 11 meses, nascidas a termo, residentes em áreas de vulnerabilidade social de Laranjeiras, SE	Avaliação bioquímica: zinco plasmático, zinco eritrocitário	-Deficiência de zinco plasmático: 58% -Deficiência de zinco eritrocitário: 67% - Concentrações de zinco plasmático significativamente menores nas crianças com peso normal -Não houve diferença estatística entre as concentrações de zinco eritrocitário e o índice E/I
Garcia <i>et al.</i> , <sup>16</sup> 2011	164 crianças, de 6 a 24 meses, residentes na zona urbana de Acroelândia, AC	Avaliação dietética: consumo alimentar por histórico alimentar	-Ingestão dietética inadequada de zinco: 46%
Figueroa Pedraza <i>et al.</i> , <sup>17</sup> 2011	235 crianças, de 6 a 72 meses, assistidas em creches do Estado da Paraíba	-Avaliação bioquímica: zinco sérico -Avaliação dietética: consumo alimentar por recordatório de 24 horas	-Deficiência de zinco: 16,2% -Ingestão dietética inadequada de zinco: 16,6% -Concentrações médias de zinco significativamente menores nas crianças de mães com baixo peso do que nas crianças de mães com peso normal -Não houve diferença estatística entre as concentrações de zinco sérico, segundo a adequação dietética de zinco, o índice E/I, e as variáveis relacionadas às características biológicas das crianças, alimentação infantil, antecedentes familiares e condições socio-econômicas
Beinner <sup>18</sup> , 2010	176 crianças, de 6 a 24 meses, residentes em uma área rural de Diamantina, MG	-Avaliação bioquímica: zinco plasmático, zinco no cabelo -Avaliação dietética: consumo alimentar por recordatório de 24 horas	-Deficiência de zinco plasmático: 11,2% -Deficiência de zinco no cabelo: 16,8% -Ingestão dietética inadequada de zinco: 30,6% -Não houve diferença estatística entre as deficiências de zinco no plasma ou no cabelo, segundo o sexo -Ausência de correlação entre as concentrações plasmáticas de zinco, o teor de zinco no cabelo, índices antropométricos (E/I, P/E, P/I) e ingestão dietética de zinco
Custodio <i>et al.</i> , <sup>19</sup> 2009	103 crianças, de 5,5 a 11 meses, atendidas em uma unidade de saúde de Ribeirão Preto, SP	Avaliação bioquímica: zinco sérico	-Deficiência de zinco: 0% -Ausência de associação estatística entre as concentrações de zinco sérico e a deficiência de vitamina A
Costa <i>et al.</i> , <sup>20</sup> 2008	239 crianças, de 3 a 6 anos, assistidas em creches de Teresina, PI	Avaliação bioquímica: zinco eritrocitário	-Deficiência de zinco: 74,3% -Ausência de associação estatística entre as concentrações de zinco sérico e os índices antropométricos (E/I, P/E, P/I)

\*Resultados sobre as prevalências de deficiência de zinco com a utilização de indicadores bioquímicos e/ou prevalências de inadequação dietética de zinco alimentar não disponíveis nos artigos; E/I = Estatura para a idade; P/E = Peso para a estatura; P/I = Peso para a idade.

continua

continuação

Tabela 1

Síntese dos manuscritos observacionais sobre a deficiência de zinco no Brasil. 1990 a 2015.

Autor, ano	Grupo alvo	Métodos diagnósticos	Principais resultados (prevalências e associações)
Borges <i>et al.</i> , <sup>21</sup> 2007	104 crianças, de 1 a 5 anos, residentes na zona urbana de Duque de Caxias, RJ	Avaliação bioquímica: zinco sérico	-Deficiência de zinco: 7,5% -Ausência de associação estatística entre as concentrações de zinco sérico e os índices antropométricos (E/I, P/I) -Concentrações médias de zinco significativamente menores nas crianças com relato de diarreia do que aquelas sem relato
Ferraz <i>et al.</i> , <sup>22</sup> 2007	182 crianças, com idade $\geq 2$ anos e $< 6$ anos, atendidas no Centro Médico Social e Comunitário de Vila Lobato, cidade de Ribeirão Preto, SP	Avaliação bioquímica: zinco sérico	-Deficiência de zinco: 0,5% -Ausência de correlação entre as concentrações séricas de zinco e de retinol -Ausência de correlação entre as concentrações séricas de zinco nos indivíduos do sexo masculino e feminino -Crianças com idade entre $\geq 48$ e $< 60$ meses apresentaram concentrações de zinco no soro menores do que crianças de outras idades -As concentrações de zinco no soro não mudaram em função de episódios prévios de diarreia e/ou febre
Santos <i>et al.</i> , <sup>23</sup> 2007	86 escolares, de 7 a 15 anos, residentes em duas favelas (Rocinha e Beira Rio) da cidade de São Paulo, SP	Avaliação bioquímica: zinco sérico	-Deficiência de zinco: 8,14% -Concentrações médias de zinco sem diferença significativa segundo o sexo e a presença de anemia
Maia <i>et al.</i> , <sup>24</sup> 2007*	73 adolescentes do sexo feminino, de 14 a 18 anos, pacientes de centros de saúde do Rio de Janeiro, RJ	-Avaliação bioquímica: zinco plasmático, zinco eritrocitário, fosfatase alcalina, metalotioneína, superóxido dismutase -Avaliação dietética: consumo alimentar por recordatório de 24 horas	-Ingestão dietética inadequada de zinco (adolescentes grávidas): 67% -Ingestão dietética inadequada de zinco (adolescentes não grávidas e não lactantes): 78% -Ingestão dietética inadequada de zinco (adolescentes lactantes): 77% -Concentrações de zinco plasmático nas adolescentes grávidas foram inferiores a das adolescentes não grávidas e não lactantes, e das adolescentes lactantes -Concentração de zinco eritrocitário não diferiu entre as adolescentes grávidas, as adolescentes não grávidas e não lactantes, e as adolescentes lactantes -Correlação significativa entre as concentrações de zinco eritrocitário e de metalotioneína nas adolescentes não grávidas e não lactantes e nas adolescentes lactantes, fato não observado nas adolescentes grávidas -Correlação significativa entre as concentrações de fosfatase alcalina e zinco plasmático, entre as concentrações de metalotioneína e zinco plasmático, e entre as concentrações de superóxido dismutase e zinco eritrocitário nas adolescentes não grávidas e não lactantes, fato não observado nas adolescentes grávidas e nas adolescentes lactantes

\*Resultados sobre as prevalências de deficiência de zinco com a utilização de indicadores bioquímicos e/ou prevalências de inadequação dietética de zinco alimentar não disponíveis nos artigos; E/I = Estatura para a idade; P/E = Peso para a estatura; P/I = Peso para a idade.

continua

Tabela 1

Síntese dos manuscritos observacionais sobre a deficiência de zinco no Brasil. 1990 a 2015.

Autor, ano	Grupo alvo	Métodos diagnósticos	Principais resultados (prevalências e associações)
Tremeschin <i>et al.</i> , <sup>25</sup> 2007*	40 crianças pré-escolares, distribuídas em três grupos segundo caracterização relacionada à AIDS, residentes na cidade de Ribeirão Preto, SP	Avaliação dietética: consumo alimentar por frequência de consumo	-Ingestão dietética de zinco sem diferença estatística entre crianças HIV-positivo, crianças HIV-negativo nascidas de mães infectadas e crianças HIV- negativo
Morimoto <i>et al.</i> , <sup>26</sup> 2006	119 estudantes, de 19 a 30 anos, de uma universidade pública no Estado de São Paulo	-Avaliação dietética: consumo alimentar por registro de 3 dias não consecutivos	-Ingestão dietética inadequada de zinco: 47%
Cesar <i>et al.</i> , <sup>27</sup> 2005*	80 idosos, atendidos no Centro de Reabilitação da Prefeitura Municipal de Araraquara, SP	-Avaliação bioquímica: zinco plasmático -Avaliação dietética: consumo alimentar por recordatório de 24 horas e por frequência de consumo	-Concentrações médias de zinco plasmático abaixo das referências para a idade tanto em homens quanto em mulheres -Ingestão dietética média de zinco de acordo com os padrões de normalidade tanto em homens quanto em mulheres -Ausência de correlação entre a ingestão dietética de zinco e o zinco plasmático -Correlação significativa entre a ingestão dietética de zinco e a ingestão energética e de proteínas nas mulheres, fato também observado nos homens para a ingestão de proteínas -As carnes forneceram o 68% do total de zinco no caso das mulheres e o 78% no caso dos homens
Weyenbergh <i>et al.</i> , <sup>28</sup> 2004	31 indivíduos com leishmaniose e 25 controles de áreas endêmicas e não endêmicas, residentes no distrito rural de Corte da Pedra, Bahia	Avaliação bioquímica: zinco plasmático	-Deficiência de zinco (total): 25,8% -Deficiência de zinco (portadores de leishmaniose visceral): 70% -Deficiência de zinco (portadores de leishmaniose mucosa): 14,2% -Deficiência de zinco (portadores de leishmaniose cutânea localizada): 0% -Deficiência de zinco (controles): 0% -Níveis plasmáticos de zinco mais baixos nos portadores de leishmaniose em comparação aos controles

\*Resultados sobre as prevalências de deficiência de zinco com a utilização de indicadores bioquímicos e/ou prevalências de inadequação dietética de zinco alimentar não disponíveis nos artigos; E/I = Estatura para a idade; P/E = Peso para a estatura; P/I = Peso para a idade.

continua

conclusão

Tabela 1

Síntese dos manuscritos observacionais sobre a deficiência de zinco no Brasil. 1990 a 2015.

Autor, ano	Grupo alvo	Métodos diagnósticos	Principais resultados (prevalências e associações)
Marinho e Roncada, <sup>29</sup> 2002	370 crianças, de 3 a 6 anos, residentes em três capitais da Amazônia Ocidental: Boa Vista, (n=54), Manaus, (n=238) e Porto Velho (n=78)	Avaliação dietética: consumo alimentar por recordatório de 24 horas e por frequência de consumo	-Ingestão dietética inadequada de zinco (total): 27,2% -Ingestão dietética inadequada de zinco (Boa Vista): 16,3% -Ingestão dietética inadequada de zinco (Manaus): 30,3% -Ingestão dietética inadequada de zinco (Porto Velho): 25,5% -As médias de consumo diário de zinco em Boa Vista, Manaus e Porto Velho foram de 8,4(±2,0) mg, 6,9(±1,7) mg e 7,4(±1,8) mg, respectivamente -16,7%, 19,8% e 18,0% das crianças de Boa vista, Manaus e Porto Velho, respectivamente, consumiram menos de 50% das recomendações diárias de zinco
Fávaro <i>et al.</i> , <sup>30</sup> 1990	126 crianças, de 2 a 7 anos, residentes em três bairros periféricos de Ribeirão Preto, SP	Avaliação bioquímica: zinco plasmático	-Deficiência de zinco: 13% -Ausência de diferença estatística entre a prevalência de deficiência zinco nas crianças do sexo feminino (14%) em comparação às crianças do sexo masculino (11,7%) -Ausência de associação estatística entre as concentrações de zinco sérico e os índices antropométricos (P/E, prega tricipital, circunferência braquial)

\*Resultados sobre as prevalências de deficiência de zinco com a utilização de indicadores bioquímicos e/ou prevalências de inadequação dietética de zinco alimentar não disponíveis nos artigos; E/I = Estatura para a idade; P/E = Peso para a estatura; P/I = Peso para a idade.



**Tabela 2**

Síntese dos manuscritos experimentais sobre os efeitos funcionais e no estado nutricional de micronutrientes de intervenções com zinco no Brasil. 1990 a 2015.

Autor, ano	Grupo alvo	Métodos diagnósticos	Tipo de intervenção	Principais resultados (efeitos da intervenção)
Lima <i>et al.</i> , <sup>31</sup> 2013	167 crianças, de 3 meses a nove anos, com baixa estatura, residentes em favelas de Fortaleza, CE	Sem avaliação	Suplementação isolada ou combinada com zinco, vitamina A e glutamina	-Escore de aprendizado verbal significativamente maiores nas crianças do sexo feminino suplementadas com zinco, vitamina A e glutamina do que as suplementadas com zinco e vitamina A e as que receberam apenas placebo
Moura <i>et al.</i> , <sup>32</sup> 2013	36 crianças, de 6 a 9 anos, de Natal, RN	Avaliação bioquímica: zinco sérico	Suplementação com zinco	-Melhora significativa no Quociente de Inteligência Verbal e no Desempenho do Quociente de Inteligência, após a suplementação
Alves <i>et al.</i> , <sup>33</sup> 2012	30 crianças, de 6 a 9 anos, matriculadas em escolas da cidade de Natal, RN	Avaliação bioquímica: zinco sérico	Suplementação com zinco <i>versus</i> administração intravenosa de zinco	-Aumento significativo dos níveis sérios de zinco durante a administração intravenosa de zinco e após suplementação -Aumento significativo das concentrações plasmáticas do Hormônio do Crescimento GH durante a administração intravenosa de zinco -Aumento significativo das concentrações plasmáticas do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina IGF-1 e da Proteína 5 de Ligação a Fator de Crescimento Semelhante à Insulina IGFBP3 após suplementação -Aumento significativo de peso e do consumo de energia, proteína, carboidrato, cálcio, ferro e zinco após suplementação -Correlação positiva entre as áreas sob a curva do Hormônio do Crescimento GH e de zinco após suplementação
Mitter <i>et al.</i> , <sup>34</sup> 2012	213 crianças, de 2 meses a nove anos, com baixa estatura, residentes em favelas de Fortaleza, CE	Sem avaliação	Suplementação isolada ou combinada com zinco, vitamina A e glutamina	-Melhorias na proporção lactulose/manitol em crianças com genótipo apolipoproteína E positivo e apolipoproteína E negativo, após suplementação com vitamina A, zinco e glutamina -Sem diferenças significativas nos índices antropométricos (E/I, P/E, P/I) entre os grupos
Marreiro <i>et al.</i> , <sup>35</sup> 2006	56 mulheres obesas, de 25 a 45 anos, de São Paulo	Avaliação bioquímica: zinco plasmático, zinco urinário, zinco eritrocitário	Suplementação com zinco <i>versus</i> placebo	-Ausência de diferença estatisticamente significante entre em grupos em relação aos parâmetros antropométricos e de composição corporal, na glicemia de jejum, nas concentrações de leptina e nas concentrações de zinco plasmático e eritrocitário -Aumento significativo da concentração de zinco urinário nas mulheres suplementadas -Redução significativa das concentrações de insulina e do Índice do Modelo de Avaliação da Homeostase nas mulheres suplementadas

E/I = Estatura para a idade; P/I = Peso para a idade; P/E = Peso para a estatura.

continua

continuação

Tabela 2

Síntese dos manuscritos experimentais sobre os efeitos funcionais e no estado nutricional de micronutrientes de intervenções com zinco no Brasil. 1990 a 2015.

Autor, ano	Grupo alvo	Métodos diagnósticos	Tipo de intervenção	Principais resultados (efeitos da intervenção)
Silva <i>et al.</i> , <sup>36</sup> 2006	58 crianças, de 12 a 59 meses, participantes do Programa Governamental de Combate a Carências Nutricionais, residentes na cidade de São Sebastião, DF	Avaliação bioquímica: zinco sérico	Suplementação com zinco <i>versus</i> placebo	-Evolução pômbero-estatural após a suplementação em ambos os grupos, mas sem diferença estatística entre eles -Diferença significativa nas concentrações de zinco e ferro após a suplementação, com valores médios maiores no grupo suplementado
Campos Júnior <i>et al.</i> , <sup>37</sup> 2004	40 crianças menores de 5 anos, com falta de apetite para refeições de sal, atendidas no Hospital Universitário de Brasília, DF	Sem avaliação	Suplementação com zinco <i>versus</i> placebo	-A recuperação do apetite para refeições de sal foi significativamente maior nas crianças suplementadas com zinco do que no grupo placebo
Al-Sonboli <i>et al.</i> , <sup>38</sup> 2003	74 crianças menores de 3 meses a 60 meses, com diarreia aguda, atendidas em serviços de emergência de Aracaju, SE	Avaliação bioquímica: zinco sérico	Suplementação com zinco <i>versus</i> placebo	-Redução significativa no número de dias com diarreia e fezes líquidas, no número de evacuações, e no número de dias de internação hospitalar no grupo de crianças suplementadas com zinco, quando comparadas ao grupo placebo
Chen P <i>et al.</i> , <sup>39</sup> 2003	75 crianças, de 2 a 97 meses, residentes na zona urbana de Fortaleza, CE	Avaliação bioquímica: zinco sérico	Suplementação com vitamina A <i>versus</i> zinco	-Ausência de diferença estatisticamente significante entre as concentrações séricas de zinco e a idade das crianças -Observou-se um aumento significativo do índice E/I após a suplementação
Cuevas <i>et al.</i> , <sup>40</sup> 2002	98 crianças, menores de 15 anos, expostas a adultos com baciloscopia positiva tuberculose pulmonar, de Aracaju, SE	Sem avaliação	Suplementação com zinco <i>versus</i> placebo	-O diâmetro médio da área de endurecimento observada no teste tuberculínico foi significativamente maior nas crianças suplementadas com zinco do que no grupo placebo, independentemente do estado nutricional avaliado pelos índices E/I, P/I e P/E

E/I = Estatura para a idade; P/I = Peso para a idade; P/E = Peso para a estatura.

continua

Tabela 2

Síntese dos manuscritos experimentais sobre os efeitos funcionais e no estado nutricional de micronutrientes de intervenções com zinco no Brasil. 1990 a 2015.

Autor, ano	Grupo alvo	Métodos diagnósticos	Tipo de intervenção	Principais resultados (efeitos da intervenção)
Donangelo <i>et al.</i> , <sup>41</sup> 2002	23 mulheres, de 20 a 28 anos, com baixos estoques de ferro, porém sem anemia, do Rio de Janeiro, RJ	Avaliação bioquímica: zinco plasmático, zinco eritrocitário, zinco urinário	Suplementação com zinco <i>versus</i> ferro	-Aumento das concentrações de zinco plasmático, eritrocitário e urinário após suplementação com zinco -Ausência de efeito nas concentrações de zinco plasmático, eritrocitário e urinário após suplementação com ferro
Porto <i>et al.</i> , <sup>42</sup> 2000	18 crianças, de 7 a 10 anos, com baixa estatura, do Rio de Janeiro, RJ	Avaliação bioquímica: zinco plasmático	Suplementação com zinco <i>versus</i> placebo	-Aumento significativo da velocidade de crescimento durante a suplementação com zinco que não persistiu após sua interrupção
Castro <i>et al.</i> , <sup>43</sup> 1999	15 homens saudáveis, com idade média de 23 anos, de São Paulo, SP	Avaliação bioquímica: zinco plasmático	Suplementação com zinco <i>versus</i> placebo e administração intravenosa de zinco <i>versus</i> placebo	-Aumento significativo das concentrações séricas de zinco após suplementação oral e administração intravenosa -Ausência de efeito relacionado à resposta da prolactina e hormônio liberador de tireotropina
Ashworth <i>et al.</i> , <sup>44</sup> 1998	205 recém-nascidos com baixo peso ao nascer, nascidas em um hospital de Pernambuco	Sem avaliação	Suplementação com 1 mg de zinco <i>versus</i> 5 mg de zinco <i>versus</i> placebo	-Ausência de diferença significativa nos escores de desenvolvimento mental e psicomotor entre os grupos, após 6 e 12 meses de suplementação -Os recém-nascidos que receberam 5 mg de zinco mostraram melhor desempenho comportamental que os demais grupos, após 12 meses de suplementação
Lira <i>et al.</i> , <sup>45</sup> 1998	134 recém-nascidos, do nascimento até 26 semanas de idade, de Pernambuco	Avaliação do consumo de alimentos rico em zinco	Suplementação com 1mg de zinco <i>versus</i> suplementação com 5mg de zinco <i>versus</i> placebo	-Os recém-nascidos que receberam 5 mg de zinco mostraram menor prevalência de diarreia e de tosse -Ausência de efeito significativo da suplementação com zinco na função imune, ocorrência de vômitos, febre, perda de apetite e crescimento
Marinho <i>et al.</i> , <sup>46</sup> 1991	471 crianças pré-escolares, com <i>Ascaris lumbricoides</i> e/ou <i>Giardia lamblia</i> , matriculadas em escolas ou creches de um bairro pobre de Manaus, AM	Avaliação bioquímica: zinco no cabelo	Suplementação com vitamina A e/ou zinco <i>versus</i> placebo	-Efeito significativo de antiparasitários e a suplementação nos níveis de retinol sérico

E/I = Estatura para a idade; P/I = Peso para a idade; P/E = Peso para a estatura.

prejuízos aos objetivos da revisão, decidiu-se pela sistematização de todos os estudos.

A análise da representatividade amostral aponta que 15 estudos<sup>16,17,19,20,29,31,34,36,38-40,42,44-46</sup> usaram amostra representativa e seleção aleatória dos participantes, cinco<sup>15,18,21,22,37</sup> estudaram grande porcentagem da população e dez<sup>23,24,26,27,30,32,33,35,41,43</sup> estudaram populações sem característica alguma de representatividade. A exceção de dois estudos,<sup>25,30</sup> a representatividade ficou garantida em todos os outros que enfocaram as crianças pré-escolares (Tabelas 1 e 2).

Os estudos observacionais (Tabela 1) mostram grande diversidade enquanto faixa etária/estado fisiológico, população de estudo, métodos diagnósticos e associação com indicadores funcionais. O grupo de crianças foi o mais estudado (n=12),<sup>15,16-23,25,29,30</sup> A Região Sudeste concentrou a maior parte dos estudos (n=10),<sup>18,19,21-27,30</sup> bem superior às outras regiões com no máximo quatro estudos. Os indicadores bioquímicos do estado nutricional de zinco mais usados foram o zinco plasmático (n=6),<sup>15,18,24,27,28,30</sup> o zinco sérico (n=5)<sup>17,19,21-23</sup> e o zinco eritrocitário (n=3).<sup>15,20,23</sup> Para avaliar a ingestão dietética de zinco alimentar, o recordatório de 24 horas foi o instrumento mais utilizado. A associação do estado nutricional de zinco com o crescimento, com as doenças infecciosas comuns na infância e com o estado nutricional de outros micronutrientes foi abordada em seis,<sup>15,17,18,20,21,30</sup> dois<sup>21,22</sup> e três<sup>19,22,23</sup> estudos, respectivamente. Considerando o grupo de crianças, seis estudos<sup>18,19,21,22,25,30</sup> foram realizados no Sudeste, oito<sup>15,17-22,30</sup> apresentaram resultados de prevalência de deficiência de zinco com a utilização de parâmetros bioquímicos, e cinco<sup>16-18,25,29</sup> apresentaram resultados de inadequação dietética de zinco alimentar.

As prevalências de inadequação dietética de zinco foram altas em todos os grupos estudados. Nas crianças, houve variação de inadequação de 16,6% a 46,0%. Os resultados encontrados por Maia *et al.*,<sup>24</sup> apontaram altas frequências ao avaliar três grupos de adolescentes (grávidas, lactantes, não grávidas e não lactantes). Esse estudo também encontrou menores concentrações de zinco plasmático nas adolescentes grávidas quando comparadas com os outros dois grupos de adolescentes, fato que não foi observado ao considerar a avaliação do estado nutricional de zinco pelas concentrações dos eritrócitos.

As prevalências de deficiência bioquímica de zinco nas crianças oscilaram de 0%<sup>19</sup> a 74,3%.<sup>20</sup> As prevalências de 0%<sup>19</sup> e 0,5%<sup>22</sup> foram resultados de

estudos realizados na cidade de Ribeirão Preto, SP. A maior prevalência foi encontrada em Teresina,<sup>20</sup> Região Nordeste do Brasil. Nas outras populações, as prevalências de deficiência de zinco mostraram valores mais próximos, entre 7,5%<sup>21</sup> e 16,8%.<sup>18</sup> A prevalência encontrada em crianças escolares residentes em duas favelas da cidade de São Paulo foi de 8,14%.<sup>23</sup>

Apenas três estudos<sup>15,17,21</sup> relataram alguma associação estatística para os desfechos de interesse. Estas pesquisas, desenvolvidas com crianças, apontaram: i) concentrações de zinco plasmático significativamente menores em crianças com peso normal em comparação àqueles com obesidade ou em risco de obesidade;<sup>15</sup> ii) concentrações médias de zinco no soro significativamente menores nas crianças de mães com baixo peso do que nas crianças de mães com peso normal;<sup>17</sup> iii) concentrações médias de zinco no soro significativamente menores nas crianças com relato de diarreia do que nas crianças sem relato de diarreia.

A correlação entre diferentes indicadores bioquímicos do estado nutricional de zinco foi analisada em três artigos.<sup>18,24,27</sup> Apenas um estudo apresentou resultados com significância estatística,<sup>24</sup> verificada entre: i) as concentrações de zinco eritrocitário e de metalotioneína em adolescentes não grávidas e não lactantes e em adolescentes lactantes, ii) as concentrações de fosfatase alcalina e de zinco plasmático, as concentrações de metalotioneína e de zinco plasmático, e as concentrações de superóxido dismutase e de zinco eritrocitário, em adolescentes não grávidas e não lactantes. Associação estatística significativa entre a ingestão dietética de zinco e a ingestão energética e de proteínas foi indicada em idosos.<sup>27</sup>

Conforme a Tabela 2, dos 16 estudos experimentais,<sup>31-46</sup> o impacto no crescimento, no desenvolvimento e na melhoria do estado nutricional de micronutrientes foi considerado em cinco,<sup>34,36,39,42,45</sup> três<sup>31,32,44</sup> e sete estudos,<sup>33,35,36,39,41,43,46</sup> respectivamente. A hipótese do efeito da suplementação com zinco no crescimento foi confirmada em crianças residentes na zona urbana de Fortaleza, CE,<sup>39</sup> e em crianças escolares de baixa estatura do Rio de Janeiro.<sup>42</sup> No desenvolvimento, os três estudos<sup>31,32,44</sup> demonstraram efeito positivo nos indicadores utilizados pelos pesquisadores. O efeito da suplementação com zinco no estado nutricional de micronutrientes foi constatado em seis<sup>33,35,36,41,43,46</sup> dos estudos com análises desse tipo, dos quais cinco<sup>33,35,36,41,43</sup> no estado nutricional de zinco.

## Discussão

Os resultados do presente estudo mostram a existência de experiências isoladas relacionadas à avaliação do estado nutricional relativo ao zinco no Brasil. A escassez de estudos com amostra populacional representativa e a heterogeneidade quanto aos objetivos, população de estudo, unidades de análise geográficas e métodos diagnósticos, dificultam a síntese dos dados para estimar a magnitude e a etiologia da deficiência de zinco no Brasil nos diferentes grupos populacionais. Essa conjuntura alerta para a necessidade de novas pesquisas, com maior abrangência, sobre a deficiência de zinco no Brasil, cujo conhecimento prévio sugere carência nutricional entre as crianças.<sup>15,17,18,20,30</sup> Ainda, observa-se que os estudos experimentais<sup>31-46</sup> priorizaram a análise dos efeitos de intervenções com zinco no estado nutricional de micronutrientes,<sup>33,35,36,39,41,43,46</sup> apresentando limitações na análise de outros desfechos, a exemplo dos parâmetros funcionais.

Apesar das restrições anteriores, em todos os estudos foi possível constatar prevalências expressivas de inadequação dietética, sendo maior do que 25% na maioria deles, valor apontado pelo IZiNCG<sup>47</sup> como indicativo de risco elevado de deficiência de zinco. Esse resultado converge com o risco de inadequação dietética de zinco para a população brasileira (20,3%),<sup>7</sup> o qual foi estimado a partir da disponibilidade nacional de alimentos e da biodisponibilidade do zinco nas fontes alimentares. Esse valor está mais próximo da estimativa global (17,3%) do que o da América do Sul (6,4%),<sup>12,48</sup> e denota a problemática da deficiência de zinco no país, igualmente sugerida pelos resultados aqui sistematizados.

Ressaltam-se, ainda, as crianças como sujeitos mais estudados. Nesse grupo, a deficiência bioquímica de zinco maior do que 10%, referida pelo IZiNCG<sup>9,49</sup> como problema de saúde pública moderado, foi encontrada em cinco (55,5%)<sup>15,17,18,20,30</sup> dos nove estudos<sup>15,17,18-23,30</sup> que realizaram tal análise. Além disso, a inadequação dietética de zinco alimentar maior do que 25% foi verificada nos três estudos (100%)<sup>16,18,29</sup> que apresentaram tais resultados. Assim, na base de indicadores dietéticos e bioquímicos, indica-se a deficiência de zinco entre as crianças como uma problemática importante de saúde pública.

Ainda no contexto dos estudos observacionais revisados, a limitação em reportar associações estatísticas inviabiliza a sistematização dos fatores etiológicos da deficiência de zinco. Apesar disso,

vale considerar que as carências nutricionais compartilham um contexto de pobreza, baixos níveis de educação e outros fatores sociais desfavoráveis, os quais estão associados à insegurança alimentar nas famílias, cuidados maternos e infantis inadequados, insuficiência dos serviços de saúde e um meio ambiente insalubre.<sup>50</sup> Nesse sentido destacam-se a importância da análise de variáveis socioeconômicas (educação materna, renda, emprego, acesso a serviços de saúde, condições de saneamento ambiental) e biológicas (idade, fase do ciclo reprodutivo, presença de enfermidades) na identificação de grupos vulneráveis à deficiência de zinco.<sup>7</sup>

A carência de pesquisas sobre o estado nutricional relativas ao zinco, verificada neste estudo, pode estar pautada nas dificuldades técnicas relacionadas à obtenção da amostra, às análises laboratoriais e à interpretação dos resultados.<sup>51</sup> Evidências mostram que as concentrações de zinco podem variar até 20% durante um período de 24 horas, devido principalmente a ingestão de alimentos. Observa-se um aumento imediato após as refeições e uma progressiva redução nas quatro horas seguintes. Durante o jejum noturno, a concentração no soro aumenta, de modo que os níveis mais elevados do dia são geralmente verificados no período da manhã. Foram também observadas variações diurnas, em indivíduos em jejum, com diminuição das concentrações no período da manhã até o meio da tarde, seguido de um progressivo aumento até patamares similares aos verificados inicialmente. Desse modo, concentrações reduzidas de zinco no soro podem ocorrer em resposta fisiológica e não serem necessariamente indicativas do baixo *status* desse mineral. Valores de zinco sérico abaixo dos patamares de normalidade podem ocorrer em função da presença de outros fatores, tais como infecções agudas e inflamações, hipoalbuminemia, hemólise e hemodiluição.<sup>7</sup>

Para a análise da adequação das necessidades nutricionais de zinco, destaca-se, também, que não existe nenhum instrumento validado para esses fins.<sup>52</sup> Tal avaliação é dificultada pelo fato de nem todo o zinco ingerido na alimentação ser utilizado pelo organismo, uma vez que sua biodisponibilidade pode ser afetada no processo de absorção intestinal ou na circulação sanguínea. A absorção intestinal pode ser reduzida por fatores antagonistas na alimentação, como o fitato, o oxalato, os taninos e os polifenóis; ao passo que, na circulação, pode haver competição do zinco com os minerais cobre e ferro, dependendo da quantidade desses elementos na corrente sanguínea.<sup>10</sup>

Uma caracterização mais precisa da magnitude e distribuição da deficiência de zinco prescinde da minimização das barreiras anteriores ou da adoção padronizada dos métodos de avaliação atualmente recomendados. Nesse sentido, o IZiNCG recomenda o uso das concentrações séricas de zinco e do recordatório de 24 horas,<sup>7</sup> que foram precisamente os mais utilizados pelos autores dos artigos revisados.

Em relação aos estudos de intervenção, os trabalhos analisados demonstraram a importância da suplementação com zinco no estado nutricional do próprio micronutriente. Essa afirmação mostra-se importante considerando os efeitos sinérgicos do zinco, ferro e vitamina A, e a coexistência das respectivas deficiências.<sup>50</sup> Apesar das evidências científicas favoráveis ao pressuposto de que o ferro pode inibir a absorção do zinco, contrariamente ao efeito positivo da vitamina A,<sup>53</sup> os resultados desta revisão parecem indicar que o estado nutricional de zinco pode ser beneficiado pela suplementação do micronutriente independente da situação nutricional relativa ao ferro e à vitamina A.

No contexto do crescimento e desenvolvimento, a pouca quantidade de estudos relacionados ao crescimento e as assimetrias de resultados referentes ao desenvolvimento inviabilizam sustentar hipóteses sobre o impacto da suplementação com zinco nesses parâmetros funcionais. Adverte-se que esses resultados podem ser devidos ao efeito diferencial da suplementação com zinco no crescimento linear dependendo da sua utilização isolada ou combinada a outros micronutrientes e/ou a outros fatores como a dose e o tempo de suplementação.<sup>1,53</sup> Um estudo de revisão sistemática com foco em pesquisas desenvolvidas em países de América Latina também constatou a escassez de pesquisas sobre o tema e sugeriu que a suplementação com zinco não tem impacto significativo no crescimento linear, efeito que seria encontrado nos casos de crianças com deficiência de zinco associada a outras carências nutricionais.<sup>54</sup> No entanto, há que ressaltar que importantes efeitos positivos são atribuídos ao zinco no crescimento e desenvolvimento, considerando os benefícios que esse mineral proporciona à saúde em geral, com ênfase na regulação hormonal (a exemplo do hormônio do crescimento), na funcionalidade do cérebro, na integridade de componente do sistema imune, e na prevenção e no controle de uma grande gama de doenças, das infecciosas às crônicas.<sup>1,4,55</sup>

Na presente revisão, contar somente com experiências de suplementação dificulta qualquer tentativa de síntese sobre os efeitos comparativos das intervenções que poderiam ser usadas na

prevenção da deficiência de zinco. Essa lacuna deve ser ressaltada considerando suas implicações em questões relevantes como a interação do zinco com outros micronutrientes, os processos competitivos relativos à absorção do zinco e as vantagens implícitas nas intervenções com nutrientes relacionadas à forma em que são consumidos (alimentos/fortificação facilita a integração à dieta habitual e oferece a possibilidade de ser fonte adicional de energia e proteína de alta qualidade).<sup>53,56,57</sup> Apesar das evidências que indicam a fortificação de alimentos como uma intervenção de baixo custo eficaz para corrigir a deficiência de zinco,<sup>58</sup> os resultados apresentados indicam que estas intervenções têm sido pouco testadas no Brasil, podendo restringir as decisões sobre intervenções preventivas direcionadas a redução da deficiência de zinco e suas consequências.

A principal contribuição desta revisão refere à deficiência de zinco como importante problema de saúde pública entre as crianças brasileiras e passível de ser prevenida por meio da suplementação com o micronutriente. A relevância desses achados inclui não apenas as implicações para a saúde, o desenvolvimento e a prevenção de doenças no grupo de crianças que compuseram esta revisão.<sup>1,4</sup> Evidências científicas recentes sugerem, ainda, que baixos níveis de zinco podem estar associados à obesidade,<sup>59</sup> que representa outra situação epidemiológica preocupante entre as crianças brasileiras.<sup>60</sup>

Esta revisão, em particular, apresentou algumas limitações, nomeadamente a inclusão de artigos identificados em apenas três bases bibliográficas, com termos de busca que poderiam ser mais abrangentes, o que restringe o espectro de análise. Não obstante, a relevância dos resultados obtidos deve ser destacada considerando a inexistência de dados sistematizados sobre a deficiência de zinco e os efeitos de intervenções com o nutriente, baseado em estudos desenvolvidos com grupos populacionais do Brasil. Nesse sentido, emerge, por meio dos resultados apresentados, a necessidade do planejamento e desenvolvimento de estudos com amostras representativas, plausíveis de replicar, e que utilizem as mesmas covariáveis e categorias de exposição, para unidades de análise geográficas semelhantes.

Ainda, apesar de que os trabalhos revisados destacaram-se pela qualidade, o desenho de futuros estudos deve centrar atenção nas perdas dos participantes e nos fatores de confusão, principais características negativas à garantia da validade

identificadas na revisão. Do ponto de vista de diagnóstico, é fundamental o uso de biomarcadores que reflitam com maior acurácia os níveis de zinco no organismo, associado a instrumentos dietéticos validados para a população de estudo. No contexto das pesquisas de delineamento experimental, cabe ressaltar que a falta de diagnóstico em cinco dos estudos revisados inviabiliza o conhecimento sobre o estado nutricional de zinco das crianças estudadas e sua distribuição segundo características de interesse.

À guisa de conclusão, apesar do impacto epidemiológico e clínico, bem como sua importância

em todas as fases da vida, há insuficiência de estudos brasileiros relativos ao estado nutricional de zinco. Os resultados existentes permitem a composição de um panorama preliminar sobre a inadequação dietética de zinco, a deficiência de zinco como problema de saúde pública entre as crianças e o impacto positivo da suplementação com zinco no estado nutricional desse micronutriente. Sugere-se a condução de futuras pesquisas que possibilitem um melhor conhecimento sobre a deficiência de zinco, e o impacto das intervenções com zinco em indicadores funcionais e no estado nutricional de outros micronutrientes.

## Referências

- Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol.* 2012; 86: 521-34.
- Macêdo EMC, Amorim MAF, Silva ACS, Castro CMMB. Efeitos da deficiência de cobre, zinco e magnésio sobre o sistema imune de crianças com desnutrição grave. *Rev Paul Pediatr.* 2010; 28 (3): 329-36.
- Pereira TC, Hessel G. Deficiência de zinco em crianças e adolescentes com doenças hepáticas crônicas. *Rev Paul Pediatr.* 2009; 27 (3): 322-8.
- Prasad AS. Impact of the Discovery of Human Zinc Deficiency on Health. *J Am Coll of Nutr.* 2009; 28 (3): 257-65.
- Jiménez-Morán E, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Efecto del zinc sobre el crecimiento lineal en menores de cinco años de Latinoamérica; revisión sistemática. *Nutr Hosp.* 2013; 28 (5): 1574-9.
- Santos C, Fonseca J. Zinco: fisiopatologia, clínica e nutrição. *Rev APNEP.* 2012; 6 (1): 2-9.
- International Zinc Nutrition Consultative Group. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Hotz C and Brown KH, editores. *Food Nutr Bull.* 2004; 25 (1 Supl 2): S91-204.
- Figueroa Pedraza D, Rocha ACD, Sales MC. Deficiência de micronutrientes e crescimento linear: revisão sistemática de estudos observacionais. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2013; 18 (11): 3333-47.
- Benoist B, Darnton-Hill I, Davidson L, Fontaine O, Hotz C. Conclusions of the Joint WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG Interagency Meeting on Zinc Status Indicators. *Food Nutr Bull.* 2007; 28 (3 Supl): 480-4.
- Cruz JBF, Soares HF. Uma revisão sobre o zinco. *Ensaio Ciênc Biol Agrárias Saúde.* 2011; 15 (1): 207-22.
- Salgueiro MJ, Bioch MZ, Lysionek A, Sarabia MI, Caro R, Paoli TD, Hager A, Weill Eng R, Bioch JB. Zinc as an essential micronutrient: a review. *Nutr Res.* 2000; 20(5): 737-55.
- Bresani CC, Wessells KR, Brown KH. Estimating the Global Prevalence of Zinc Deficiency: Results Based on Zinc Availability in National Food Supplies and the Prevalence of Stunting. *PLOS ONE.* 2012; 7(11): 1-11.
- Wood RJ. Assessment of marginal zinc status in humans. *J Nutr.* 2000; 130: 1350-4.
- Downs HS, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998; 52: 377-84.
- Jardim-Botelho A, Gurgel RQ, Henriques GS, Santos CB, Jordão AA, Faro FN, Silveira Souto FM, Rodrigues Santos AP, Eduardo Cuevas L. Micronutrient deficiencies in normal and overweight infants in a low socio-economic population in north-east Brazil. *Paediatr Int Child Health.* 2015; 8: 1-5.
- Garcia MT, Granado FS, Cardoso MA. Alimentação complementar e estado nutricional de crianças menores de dois anos atendidas no Programa Saúde da Família em Acrelândia, Acre, Amazônia Ocidental Brasileira. *Cad Saúde Pública.* 2011; 27 (2): 305-16.
- Figueroa Pedraza D, Rocha ACD, Queiroz EO, Sousa CPC. Estado nutricional relativo ao zinco de crianças que frequentam creches do estado da Paraíba. *Rev Nutr.* 2011; 24 (4): 539-52.
- Beinner MA, Menezes MABC, Silva JBB, Amorim FR; Jansen AK; Lamounier JA. Zinco plasmático e zinco capilar, antropometria e consumo alimentar de crianças em uma região rural do Brasil. *Rev Nutr.* 2010; 23 (1): 75-83.
- Custodio V, Daneluzzi JC, Custodio RJ, Del Ciampo LA, Ferraz IS, Martinelli Júnior CE, Ricco RG, Cupo P, Hering SE, Meirelles MS, Vannucchi H. Vitamin A deficiency among Brazilian school-aged children in a healthy childservice. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63 (4): 485-90.
- Costa GA, Marreiro DN, Eulálio JM, Moita Neto J, Amorim AC, Nogueira AM, et al. Erythrocytary zinc and the infant growth profile in northeast Brazil. *Bio Trace Elem Res.* 2008; 126 (Supl 1): 15-20.
- Borges CVD, Veiga APB, Barrosa GS, Jesus EFO, Serpa RFB, Moreira S, Salles-Costa R. Associação entre concentrações séricas de minerais, índices antropométricos e ocor-

- rência de diarreia entre crianças de baixa renda da região metropolitana do Rio de Janeiro. *Rev Nutr.* 2007; 20 (2): 159-69.
22. Ferraz IS, Daneluzzi JC, Vannucchi H, Jordão Jr AA, Ricco RG, Del Ciampo LA, Martinelli CE Jr, Engelberg AA, Bonilha LR, Custódio VI. Zinc serum levels and their association with vitamin A deficiency in preschool children. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83 (6): 512-7.
  23. Santos EB; Amancio OMS; Oliva CAG. Nutritional status, iron, copper, and zinc in school children of shantytowns of Sao Paulo. *Rev Assoc Med Bras.* 2007; 53 (4): 323-8.
  24. Maia PA, Figueiredo RC, Anastácio AS, Silveira CLP, Donangelo CM. Zinc and copper metabolism in pregnancy and lactation of adolescent women. *Nutrition.* 2007; 23 (3): 248-53.
  25. Tremeschin MH, Cervi MC, Camelo Júnior JD, Negrini BV, Martinez FE, Motta F, Meirelles MS, Vanucchi H, Monteiro JP. Niacin nutritional status in HIV type 1-positive children: preliminary data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44(5): 629-33.
  26. Morimoto JM, Marchioni DML, Fisberg RM. Using dietary reference intake-based methods to estimate prevalence of inadequate nutrient intake among female students in Brazil. *J Am Diet Assoc.* 2006; 106 (5): 733-6.
  27. Cesar TB, Wada SR, Borges RG. Zinco plasmático e estado nutricional em idosos. *Rev Nutr.* 2005; 18 (3): 357-65.
  28. Weyenbergh JV, Santana G, D'Oliveira Júnior A, Santos Júnior AF, Costa CH, Carvalho EM, Barral AMP, Barral Neto M. Zinc/copper imbalance reflects immune dysfunction in human leishmaniasis: an ex vivo and in vitro study. *BMC Infect Dis.* 2004; 4: 50-9.
  29. Marinho HA, Roncada MJ. Ingestão e hábitos alimentares de pré-escolares de três capitais da Amazônia Ocidental Brasileira: um enfoque especial à ingestão de vitamina A. *Acta Amaz.* 2002; 33 (2): 263-74.
  30. Fávaro RMD, Vannucchi H. Níveis plasmáticos de zinco e antropometria de crianças da periferia de centro urbano no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 1990; 24 (1): 5-10.
  31. Lima AA, Kvalsund MP, Souza PP, Figueiredo ÍL, Soares AM, Mota RM, Lima NL, Pinkerton RC, Patrick PP, Guerrant RL, Oriá RB. Zinc, vitamin A, and glutamine supplementation in Brazilian shantytown children at risk for diarrhea results in sex-specific improvements in verbal learning. *Clinics (São Paulo).* 2013; 68 (3): 351-8.
  32. Moura JE, Moura ENO, Alves CX, Vale SHL, Dantas MMG, Silva AA, Almeida Md, Leite LD, Brandão-Neto J. Oral Zinc supplementation may improve cognitive function in schoolchildren. *Biol Trace Elem Res.* 2013; 155: 23-8.
  33. Alves CX, Vale SHL, Dantas MMG, Maia AA, Franca MC, Marchini JS, Leite LD, Brandao-Neto J. Positive effects of zinc supplementation on growth, GH, IGF1, and IGFBP3 in eutrophic children. *J Pediatr Endocr Met.* 2012; 25 (9-10): 881-7.
  34. Mitter SS, Oriá RB, Kvalsund MP, Pamplona P, Joventino ES, Mota RM, Gonçalves DC, Patrick PD, Guerrant RL, Lima AAM. Apolipoprotein E4 influences growth and cognitive responses to micronutrient supplementation in shantytown children from northeast Brazil. *Clinics (São Paulo).* 2012; 67 (1): 11-8.
  35. Marreiro DN, Geloneze B, Tambascia MA, Lerário AC, Halpern A, Cozzolino SM. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. *Biol Trace Elem Res.* 2006; 112(2): 109-18.
  36. Silva AP, Vitolo MR, Zara LF, Castro CF. Effects of zinc supplementation on 1-to-5-year old children. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82 (3): 227-31.
  37. Campos Júnior D, Veras Neto MC, Silva Filho VL, Leite MF, Holanda MB, Cunha NF. Zinc supplementation may recover taste for salt meals. *J Pediatr (Rio J).* 2004; 80 (1): 55-9.
  38. Al-Sonboli N, Gurgel RQ, Shenkin A, Hart CA, Cuevas LE. Zinc supplementation in Brazilian children with acute diarrhoea. *Ann Trop Paediatr.* 2003; 23(1): 3-8.
  39. Chen P, Soares AM, Lima AA, Gamble MV, Schorling JB, Conway M, Barrett LJ, Blaner WS, Guerrant RL. Association of vitamin A and zinc status with altered intestinal permeability: analyses of cohort data from north-eastern Brazil. *J Health Popul Nutr.* 2003; 21 (4): 309-15.
  40. Cuevas LE, Almeida LM, Mazunder P, Paixão AC, Silva AM, Maciel L, Hart CA, Coulter JB. Effect of zinc on the tuberculin response of children exposed to adults with smear-positive tuberculosis. *Ann Trop Paediatr.* 2002; 22 (4): 313-9.
  41. Donangelo CM, Woodhouse LR, King SM, Viteri FE, King JC. Supplemental zinc lowers measures of iron status in young woman with low iron reserves. *J Nutr.* 2002; 132 (7): 1860-4.
  42. Porto MAS, Oliveira HP, Cunha AJ, Miranda G, Guimarães MM, Oliveira WA, Santos DM. Linear growth and zinc supplementation in children with short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13 (8): 1121-8.
  43. Castro AV, Mendonça BB, Bloise W, Shuhama T, Brandão Neto J. Effect of zinc administration on thyrotropin releasing hormone-stimulated prolactinemia in healthy men. *Biomaterials.* 1999; 12(4): 347-52.
  44. Ashworth A, Morris SS, Lira PI, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation, mental development and behaviour in low birth weight term infants in northeast Brazil. *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52 (3): 223-7.
  45. Lira PI, Ashworth A, Morris SS. Effect of zinc supplementation on the morbidity, immune function, and growth of low-birth-weight, full-term infants in northeast Brazil. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(Supl 2): S418-424.
  46. Marinho HA, Shrimpton R, Giugliano R, Burini RC. Influence of enteral parasites on the blood vitamin A levels in preschool children orally supplemented with retinol and/or zinc. *Eur J Clin Nutr.* 1991; 45 (11): 539-44.
  47. Hotz C. Dietary indicators for assessing the adequacy of population zinc intakes. *Food Nutr Bull.* 2007; 28 (3 Supl): 430-53.
  48. Wessells KR, Singh GM, Brown KH. Estimating the Global Prevalence of Inadequate Zinc Intake from National Food Balance Sheets: Effects of Methodological Assumptions. *PLOS ONE.* 2012; 7(11): 1-13.
  49. Hess SY, Peerson JM, King JC, Brown KH. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. *Food Nutr Bull.* 2007; 28 (3 Supl): 403-29.
  50. Figueroa Pedraza D, Sales MC. Prevalências isoladas e



- combinadas de anemia, deficiência de vitamina A e deficiência de zinco em pré-escolares de 12 a 72 meses do Núcleo de Creches do Governo da Paraíba. *Rev Nutr*. 2014; 27 (3): 301-10.
51. Figueroa Pedraza D, Sales MC. Avaliação de desempenho das concentrações capilares de zinco como método diagnóstico da deficiência de zinco: um estudo comparativo com as concentrações séricas de zinco. *Rev Nutr* 2013; 26 (6): 617-24.
52. Figueroa Pedraza D, Menezes TN. Questionários de Frequência de Consumo Alimentar desenvolvidos e validados para população do Brasil: revisão da literatura. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2015; 20 (9): 2697-720.
53. Figueroa Pedraza D. Evidências do impacto da suplementação múltipla com micronutrientes no crescimento de pré-escolares: revisão sistemática. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2014; 14 (1): 17-37.
54. Jiménez Morán E, Bacardí Gascón M, Jiménez Cruz A. Efecto del zinc sobre el crecimiento lineal en menores de cinco años de Latinoamérica; revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2013; 28 (5): 1574-1579.
55. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *J Trace Elem Med Biol*. 2012; 26: 66-9.
56. Imdad A, Bhutta ZA. Effect of preventive zinc supplementation on linear growth in children under 5 years of age in developing countries: a meta-analysis of studies for input to the lives saved tool. *BMC Public Health*. 2011; 11 (Supl 3): S22.
57. Chen L, Liu YF, Gong M, Jiang W, Fan Z, Qu P, et al. Effects of vitamin A, vitamin A plus zinc, and multiple micronutrients on anemia in preschool children in Chongqing, China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012; 21 (1): 3-11.
58. Brown KH, Baker SK, IZiNCG Steering Committee. Galvanizing action: Conclusions and next steps for mainstreaming zinc interventions in public health programs. *Food Nutr Bull*. 2009; 30 (1 Supl): S179-184.
59. Hosseini B, Saedisomeolia A, Allman-Farinelli M. Association between antioxidant intake/status and obesity: a systematic review of observational studies. *Biol Trace Elem Res*. 2017; 175 (2): 287-97.
60. Conde WL, Monteiro CA. Nutrition transition and double burden of undernutrition and excess of weight in Brazil. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100 (Supl. 6): 1617S-22.

---

Recebido em 24 de Maio de 2016

Versão final apresentada em 21 de Fevereiro de 2017

Aprovado em 28 de Março de 2017