

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

CAMILA PENSO

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO NA DIARREIA E NA PNEUMONIA –
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Porto Alegre

2022

CAMILA PENSO

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO NA DIARREIA E NA PNEUMONIA –
REVISÃO SISTEMÁTICA**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Professora Dra. Elza Daniel de Mello

Coorientadora: Professora Dra. Sandra Helena Machado

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Penso, Camila
EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO NA DIARREIA E NA
PNEUMONIA - REVISÃO SISTEMÁTICA / Camila Penso. --
2022.
39 f.
Orientadora: Elza Daniel de Mello.

Coorientadora: Sandra Helena Machado.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Suplementação de Zinco na infância.. 2. Efeito
da suplementação de zinco na diarreia. 3. Efeito da
suplementação de zinco na pneumonia. I. Daniel de
Mello, Elza, orient. II. Machado, Sandra Helena,
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

CAMILA PENSO

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO NA DIARREIA E NA PNEUMONIA –
REVISÃO SISTEMÁTICA**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Professora Dra. Elza Daniel de Mello

Coorientadora: Professora Dra. Sandra Helena Machado

Porto Alegre, 27 de Janeiro de 2022

BANCA EXAMINADORA:

Professora Dra. Luciana Friedrich
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Professor Dr. Paulo Roberto Antonaccio Carvalho
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Professora Dra. Karla Cristina Malta Vilanova
Centro Universitário UniFacid Wyden (Teresina-PI).

AGRADECIMENTOS

Às minhas orientadoras, Dra. Elza e Dra. Sandra, obrigada pela dedicação, paciência e transmissão de conhecimento. Meu eterno agradecimento e admiração. Vocês são meus exemplos, pessoais e profissionais. A empolgação e o amor de vocês pela pediatria me inspiram todos os dias e me motivam a crescer sempre mais.

À minha família e ao meu namorado, por vocês serem meu porto seguro em todos os momentos e me apoiarem em todas as etapas da vida.

RESUMO

Introdução: a deficiência de zinco em crianças está associada ao comprometimento imunológico e ao aumento do risco de doenças infecciosas graves como pneumonia e diarreia. **Objetivo:** Avaliar se existe benefício em suplementar zinco em pacientes pediátricos com diarreia e como tratamento adjuvante de antibióticos para pneumonia. **Metodologia:** Este estudo compreende uma revisão sistemática, na qual foi realizada busca de ensaios clínicos randomizados em 3 bases de dados: Pubmed, Embase e Lilacs. Obtivemos identificação inicial de 1739 artigos, que foram avaliados por dois pesquisadores. Após análise dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 21 estudos para análise na íntegra. **Resultados:** Foram avaliados 21 ensaios clínicos randomizados, com 5009 participantes envolvidos, que analisaram o efeito do zinco como adjuvante à antibioticoterapia em crianças em tratamento de pneumonia, além de pacientes que apresentam quadro de diarreia aguda. A maioria dos estudos sugeriu que a suplementação do micronutriente não demonstrou diferença estatística em relação ao tempo de recuperação dos sintomas, falha de tratamento, incidência de óbitos e tempo de internação hospitalar quando relacionado à pneumonia e redução no número de evacuações e tempo de resolução dos sintomas quando relacionado à diarreia. **Conclusão:** Embora a administração de zinco pareça ser uma opção promissora de tratamento, não há evidências científicas suficientes para apoiar seu uso rotineiro.

Palavras-chave: Zinco. Imunidade. Criança. Pneumonia. Diarreia.

ABSTRACT

Introduction: Zinc deficiency in children is associated with immune compromise and an increased risk of serious infectious diseases such as pneumonia and diarrhea. **Objective:** To assess whether there is a benefit in supplementing zinc in pediatric patients with diarrhea and as an adjunctive antibiotic treatment for pneumonia. **Methodology:** This study comprises a systematic review, in which a search for randomized clinical trials was performed in 3 databases: Pubmed, Embase and Lilacs. We obtained initial identification of 1739 articles, which were evaluated by two researchers. After analyzing the inclusion and exclusion criteria, 21 studies remained for full analysis. **Results:** 21 randomized clinical trials were evaluated, with 5009 participants involved, which analyzed the effect of zinc as an adjuvant to antibiotic therapy in children being treated for pneumonia, in addition to patients with acute diarrhea. Most studies suggested that micronutrient supplementation showed no statistical difference in terms of symptom recovery time, treatment failure, incidence of deaths and length of hospital stay when related to pneumonia and reduction in the number of bowel movements and time for resolution of symptoms when related to diarrhea. **Conclusion:** Although zinc administration appears to be a promising treatment option, there is not enough scientific evidence to support its routine use.

Keywords: Zinc. Immunity. Child. Pneumonia. Diarrhea.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de quatro fases de identificação dos artigos	25
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos estudos relacionados à suplementação de Zn em crianças com pneumonia.	26
Tabela 2 – Características dos estudos relacionados a suplementação de Zn em crianças com diarreia aguda.	28

LISTA DE ABREVIATURAS

A:	Anos
DV:	Dias de vida
ECR:	Ensaio Clínicos Randomizados
M:	Meses
Mg:	Miligramas
N:	Número de estudos avaliados.
NK:	<i>Natural killer.</i>
OMS:	Organização Mundial da Saúde
Zn:	Zinco

2 REVISÃO DA LITERATURA

O Zn é um elemento essencial, determinante para a manutenção da função imune inata e adaptativa. Ele atua como cofator de ativação de vários sistemas enzimáticos e está envolvido na regulação de nucleoproteínas e na atividade de várias células inflamatórias. Ademais, desempenha papel importante no crescimento, na reparação de tecidos, na cicatrização de feridas, na tolerância a carboidratos, bem como na síntese de hormônios testiculares (SHANKAR; PRASAD, 1998; CUEVAS; KOYANAGI, 2005).

Desde o final do século passado, algumas descobertas importantes sobre as funções deste mineral para o organismo humano têm sido relatadas em todo mundo. Dessa forma, é de suma importância ampliar os conhecimentos a respeito deste nutriente, cuja essencialidade é indiscutível (SHANKAR; PRASAD, 1998; CUEVAS; KOYANAGI, 2005; McDONALD *et al.*, 2015).

2.1 RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS E FONTES DIETÉTICAS

A dose dietética recomendada para o Zn varia de 2 mg/dia em crianças pequenas a 9 mg/dia em adolescentes do sexo feminino e 11 mg/dia em adolescentes do sexo masculino (FERNANDES CRUZ; FREIRE SOARES, 2011; MARTINS; OLIVEIRA, 2020).

A ingestão de Zn está intimamente relacionada com a ingestão de proteínas, pela sua capacidade de formar ligações com aminoácidos. As principais fontes de Zn são: carnes bovinas (sobretudo as vísceras, como fígado e rins), aves, peixes, frutos do mar, oleaginosas, cereais de grãos integrais, leguminosas e o leite. Portanto, os alimentos de origem animal geralmente são considerados as melhores fontes de Zn, tanto em relação ao conteúdo proteico quanto à biodisponibilidade (FERNANDES CRUZ; FREIRE SOARES, 2011; MARTINS; OLIVEIRA, 2020).

Por outro lado, o consumo de vegetais diminui a absorção do Zn devido à ligação desse aos fitatos (FERNANDES CRUZ; FREIRE SOARES, 2011; MARTINS; OLIVEIRA, 2020). À vista disso, as fontes de alimentos de origem vegetal interferem negativamente no aproveitamento desse mineral pelo organismo.

2.2 METABOLISMO DO ZINCO

O Zn é absorvido em todo intestino delgado, com ênfase no duodeno e no jejuno. Após a absorção, o Zn é liberado pela célula intestinal, passa para os capilares mesentéricos e é transportado no sangue portal, sendo captado pelo fígado e subsequentemente distribuído para os demais tecidos. Embora tenha ampla distribuição corporal, sua concentração principal encontra-se nos ossos e nos músculos, cuja renovação é lenta e altamente dependente das fontes dietéticas (MARTINS; OLIVEIRA, 2020).

Ademais, em termos de biodisponibilidade, observamos uma relação inversa entre a absorção do Zn em relação a outros micronutrientes, como o ferro e o cobre. Isso porque, alguns componentes da absorção do Zn são também responsáveis pela absorção do ferro e do cobre, desencadeando uma competição entre esses três minerais, que interfere diretamente na aquisição dos micronutrientes e no potencial para suprir demandas fisiológicas nos tecidos alvos (MARTINS; OLIVEIRA, 2020).

Quanto a excreção, o Zn é excretado do organismo por meio dos rins, da pele e do intestino. As perdas endógenas intestinais podem variar de 0,5 a 3,0mg/dia. Sob condições normais, 95% do Zn da fração filtrável do plasma é reabsorvido na parte distal do túbulo renal. As perdas urinárias variam de 300-600mg/dia, influenciadas por mecanismos de secreção no túbulo proximal do néfron (FERNANDES CRUZ; FREIRE SOARES, 2011; MARTINS; OLIVEIRA, 2020).

2.3 FUNÇÕES DO MICRONUTRIENTE NO ORGANISMO

O Zn realiza três atividades biológicas essenciais, atuando como componente estrutural, enzimático e de regulação. É um componente estrutural e catalítico de sistemas enzimáticos, exerce função na atividade de enzimas, atuando como um dos principais integrantes do centro de reação e, ainda, atua no transporte de vitaminas, possuindo uma ação moduladora de algumas sinapses (SHANKAR; PRASAD, 1998; McDONALD *et al.*, 2015; MARTINS; OLIVEIRA, 2020).

Esse mineral atua como anti-inflamatório e integra também o sistema de defesa antioxidante. Ele é essencial para a integridade e funcionalidade das membranas celulares, sendo sua concentração na membrana das células

influenciada pelo estado nutricional do Zn no organismo (SHANKAR; PRASAD, 1998; McDONALD *et al.*, 2015; MARTINS; OLIVEIRA, 2020).

O Zn também é relacionado ao crescimento em crianças, que ocorre por meio da divisão celular e requer DNA, RNA e síntese proteica. O Zn participa de uma variedade de processos celulares como um co-fator para inúmeras enzimas, influenciando a expressão gênica por meio de fatores de transcrição. Numerosas enzimas associadas à síntese de DNA e RNA são metaloenzimas dependentes de Zn, incluindo a RNA polimerase, transcriptase reversa e fator de transcrição IIIA. Nestas enzimas, o Zn está firmemente ligado, estabilizando estruturas que são funcionalmente importantes. Além disso, o Zn também pode influenciar a regulação hormonal da divisão celular, especialmente via hormônio do crescimento (GH) e fator I do crescimento dependente de insulina, além de interferir em hormônios mitogênicos, atuando sobre a proliferação celular. Logo, em crianças deficientes desse mineral, a suplementação influencia diretamente nos fatores de crescimento em geral (FERNANDES CRUZ; FREIRE SOARES, 2011; MARTINS; OLIVEIRA, 2020).

Por fim, é importante salientar que o Zn tem função primordial no sistema imunológico, influenciando na proliferação e maturação das células de defesa. As células *natural killer* (NK) são importantes para imunidade contra infecções e tumores. A atividade e o número de células NK dependem de Zn para reconhecer moléculas de histocompatibilidade da classe I. Na deficiência de Zn, ocorre alteração na atividade de células NK, na fagocitose feita por macrófagos e leucócitos, na geração de dano oxidativo, e o número de granulócitos diminui. O Zn também é cofator da timulina, enzima que atua na diferenciação de células T imaturas e função de células periféricas, além de modular a liberação de citocinas por células mononucleares e induzir a proliferação de linfócitos T CD8+ em conjunto com a interleucina-2. Assim, indivíduos que apresentam deficiência deste mineral ficam mais suscetíveis a quadros infecciosos (CUEVAS; KOYANAGI, 2005; MARTINS; FERNANDES CRUZ; FREIRE SOARES, 2011; OLIVEIRA, 2020).

2.4 DEFICIÊNCIA DE ZINCO

O Zn é um mineral que se encontra amplamente distribuído em todo o corpo humano, porém em pequenas concentrações (de aproximadamente 1,5 a 2,5

gramas). Apesar da quantidade, a sua deficiência está relacionada 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 aumento na excreção urinária. Em algumas fases da vida, a deficiência de Zn está intimamente ligada ao aumento das necessidades deste mineral, momentos esses, como na gestação e na infância (PRASAD, 1991; FERNANDES CRUZ; FREIRE SOARES, 2011; MARTINS; OLIVEIRA, 2020).

A deficiência de Zn ocasiona primeiro uma mobilização das reservas funcionais e, com a deficiência prolongada, podem ocorrer as seguintes complicações: anorexia, retardo no crescimento, um processo de desaceleração na cicatrização, intolerância à glicose, hipogonadismo, impotência sexual, atrofia testicular, atraso na maturação sexual e esquelética, restrição da utilização de vitamina A, fragilidade osmótica dos eritrócitos, diminuição da atividade da interleucina-2, disfunções imunológicas, ocorrendo infecções intercorrentes, hipogeusia, desordens de comportamento, aprendizado e memória, diarreia, dermatite e alopecia (PRASAD, 1991; SHANKAR; PRASAD, 1998).

A deficiência de Zn moderada, além da grave, tem sido cada vez mais detectada, principalmente nos países em desenvolvimento, onde estudos bem delineados têm mostrado a importância clínica deste estado de deficiência, onde se observa: retardo no crescimento, diarreia, pneumonia, malária e um desenvolvimento cerebral inadequado. Nesse cenário, pode-se inferir que sua deficiência pode estar correlacionada a importantes morbidades, o que corrobora a necessidade de ampliação da compreensão de seus efeitos ao organismo humano (PRASAD, 1991; MARTINS; OLIVEIRA 2020).

A deficiência de Zn é considerada um problema nutricional mundial, pois afeta igualmente grupos populacionais em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Estudos em países latino-americanos e nos EUA mostraram que a ingestão média de zinco varia entre 50% e 80% da recomendação diária, independentemente da idade, gênero e raça. Demonstrem também que cerca de 30% da população mundial é deficiente em Zn (BLACK, 1998; CAULFIELD; BLACK, 2004), sendo mais prevalente em crianças com faixa etária menor de cinco anos, em países em desenvolvimento (GIBSON; FERGUSON, 1998).

A suplementação de Zn, em populações com risco provável de deficiência desse mineral, parece ter efeitos benéficos sobre a incidência e o resultado de

doenças infecciosas graves na infância. Acredita-se que a deficiência de Zn, associada ao comprometimento da imunidade e à propensão à infecção, seja comum em crianças em países não desenvolvidos, nos quais as mesmas apresentam altas taxas de infecções graves (PRASAD; COSSACK, 1984; PRASAD, 1991; BLACK, 1998; CAULFIELD; BLACK, 2004; MALIK *et al.*, 2013; McDONALD *et al.*, 2015; LASSI; MOIN; BHUTTA, 2016; LAZZERINI; WANZIRA, 2016).

2.5 DIAGNÓSTICO

A medição da concentração plasmática de Zn é o teste clínico mais útil, apesar da sensibilidade e especificidade limitadas. No entanto, esse teste geralmente requer punção venosa e não é prontamente analisado em muitos laboratórios clínicos, pois pode ocorrer contaminação da amostra. Isso o torna inadequado para um teste de triagem de rotina para crianças saudáveis sem uma indicação médica clara (PRASAD; COSSACK, 1984; PRASAD, 1991; MALIK *et al.*, 2013; LASSI; MOIN; BHUTTA, 2016; LAZZERINI; WANZIRA, 2016; MARTINS; OLIVEIRA, 2020).

Como o Zn é um cofator para a atividade da fosfatase alcalina, os níveis séricos de fosfatase alcalina diminuídos para a idade fornecem evidências de suporte para a deficiência de Zn (MALIK *et al.*, 2013; LAZZERINI; WANZIRA, 2016).

Além disso, níveis mais baixos de Zn em infecções agudas e crônicas podem ocorrer como parte da resposta inflamatória. Nessas situações, pode ser útil interpretar as concentrações séricas de zinco em combinação com um marcador de inflamação, como proteína C reativa e a velocidade de hemossedimentação (LAZZERINI; WANZIRA, 2016).

Por fim, uma forma de elucidar a depleção de Zn é inferir a resposta à sua suplementação. Esse método costuma ser utilizado em países em desenvolvimento, cujos recursos são limitados e a população tem alto risco de deficiência do mineral, considerando as altas taxas de desnutrição associadas (PRASAD; COSSACK, 1984; MALIK *et al.*, 2013; LASSI; MOIN; BHUTTA, 2016; LAZZERINI; WANZIRA, 2016).

2.6 SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO EM QUADROS DIARREICOS OU EM INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

Nos últimos anos, surgiram evidências de ensaios clínicos randomizados (ECR), em países desenvolvidos e em desenvolvimento, mostrando um efeito do Zn na diminuição da morbimortalidade em crianças com infecções gastrointestinais e respiratórias (PRASAD; COSSACK, 1984; BLACK, 1998; LASSI; MOIN; BHUTTA, 2016; MALIK *et al.*, 2013; McDONALD *et al.*, 2015; LAZZERINI; WANZIRA, 2016). Nessa perspectiva, a suplementação de Zn foi considerada tanto como agente terapêutico quanto profilático.

Algumas evidências demonstraram que a suplementação de Zn reduz a gravidade e a duração da diarreia aguda em crianças de países com recursos limitados (BHUTTA *et al.*, 2000; LUKACIK; THOMAS; ARANDA, 2008). Tanto que a OMS recomenda, desde 2004, a suplementação de Zn, na dose de 10 a 20mg, por 10-14 dias, para tratamento da diarreia aguda em países em desenvolvimento, especialmente em crianças maiores de seis meses e com sinais clínicos de desnutrição (WHO/UNICEF, 2004). Por outro lado, com o passar dos anos, houve novos estudos que não sustentaram tal recomendação, manifestando achados que não evidenciavam benefício com a suplementação desse mineral no quadro diarreico (FU *et al.*, 2013).

Da mesma forma, ECR analisaram o efeito do Zn como um complemento ao tratamento antimicrobiano de lactentes com provável infecção bacteriana grave, em especial, a pneumonia. Enquanto alguns estudos demonstraram benefício (quanto à falha de tratamento, necessidade de cuidado intensivo e morte) (BHATNAGAR *et al.*, 2012) outros, por sua vez, não evidenciaram efeitos estatisticamente significativos (FU *et al.*, 2013). Logo, os achados também foram imprecisos e heterogêneos, deixando a incerteza do benefício dessa suplementação frente aos quadros infecciosos agudos.

Diante do exposto nessa revisão de literatura, é possível inferir a importância desse mineral e suas inúmeras funções no nosso organismo. Todas essas informações estão bem elucidadas e tem embasamento científico quanto aos benefícios do Zn como elemento primordial ao corpo e sua íntima relação com o aparelho imunológico do ser humano.

Por outro lado, o que ainda parece impreciso nos estudos recentes é o real benefício da suplementação desse micronutriente frente aos quadros agudos de diarreia e/ou infecção de vias aéreas inferiores.

É preciso considerar que as doenças diarreicas e as infecções respiratórias seguem entre as principais causas de mortalidade infantil em todo o mundo, em crianças com menos de cinco anos. Nesse cenário, muitos estudos foram realizados, principalmente em populações de risco, com deficiências nutricionais importantes, em que a suplementação de Zn foi utilizada como estratégia com vistas a diminuir mortalidade. Porém, os resultados desses estudos divergem de forma considerável e, por isso, ainda não se tem o hábito do uso rotineiro do Zn nos quadros agudos de diarreia e pneumonia na população pediátrica.

3 JUSTIFICATIVA

Com intuito de reduzir as taxas de mortalidade por doença diarreica em países em desenvolvimento, a OMS recomendou em 2004 a suplementação de Zn em crianças menores de 5 anos, considerando tratar-se de uma medicação custo-efetiva e facilmente administrada em lactentes e crianças maiores. Desde então, inúmeros estudos vieram sendo realizados de modo a demonstrar os resultados dessa orientação e inclusive estenderam o uso do micronutriente relacionado a outras doenças graves, como a pneumonia.

Nesse cenário, apesar dessa recomendação, as informações da literatura a posteriori sobre a relevância da suplementação de Zn na infância e seu papel na doença diarreica e na pneumonia ainda são conflitantes.

Portanto, o presente estudo tem por finalidade reunir evidências atuais sobre a influência da suplementação de Zn na população pediátrica com pneumonia e diarreia, através de uma revisão sistemática.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se existe benefício em suplementar Zn em pacientes pediátricos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) averiguar qual o efeito da suplementação de Zn sobre a morbidade e a mortalidade de pacientes pediátricos com pneumonia e diarreia aguda;
- b) revisar, através das evidências científicas existentes, a dose de Zn que deve ser suplementada para paciente pediátricos com pneumonia e diarreia aguda;
- c) estimar o efeito da intervenção entre o grupo controle e o grupo intervenção (suplementação de Zn) em pacientes pediátricos com pneumonia e diarreia aguda.