

O que dizem as revisões sistemáticas Cochrane sobre a suplementação de zinco?

Osmar Clayton Person^I, Maria Eduarda dos Santos Puga^{II}, Álvaro Nagib Atallah^{III}

Faculdade Paulista de Ciências da Saúde - SPDM (FPCS), São Paulo, Brasil
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contextualização: A suplementação de zinco tem sido recomendada para o tratamento e a prevenção de muitas doenças, mas já foi demonstrado que os achados *in vitro* não são os mesmos evidenciados na clínica, havendo carência de evidências científicas em humanos, relativa ao real benefício dessa suplementação para o organismo humano. **Objetivos:** Sumarizar as evidências de revisões sistemáticas da Cochrane, referentes à efetividade da suplementação de zinco para tratamento e prevenção de doenças. **Métodos:** Trata-se de overview de revisões sistemáticas Cochrane. Procedeu-se à busca na Cochrane Library (2024), sendo utilizado o descritor “ZINC”. Todas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos foram incluídas. O desfecho primário de análise foi a melhora clínica, a redução dos sintomas ou a prevenção da doença. **Resultados:** Quatorze estudos foram incluídos, totalizando 221 ensaios clínicos e 265.113 participantes. **Discussão:** há evidência de benefício do zinco na anemia falciforme (redução de crises e infecções); na prevenção de diarreia aguda ou persistente em regiões com taxas elevadas de desnutrição; na prevenção da diarreia e melhora no crescimento de crianças de 6 meses a 12 anos de idade; na redução da mortalidade e no ganho de peso a curto prazo em prematuros; e na redução da incidência e prevalência de pneumonia em crianças de 2 a 59 meses de idade. É necessário cautela, pois não há robustez dos resultados e o nível de evidência é limitado. **Conclusão:** Há evidência de efetividade do zinco em algumas intervenções, mas a evidência é limitada, sugerindo-se a realização de novos estudos prospectivos de qualidade.

TERMOS DECS: Prática clínica baseada em evidências, terapêutica, zinco, ensaio clínico, revisão sistemática

PALAVRAS-CHAVES DOS AUTORES: anemia falciforme, diarreia aguda, crescimento, criança

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor dos Cursos de Graduação e Pós-Graduação da Faculdade Paulista de Ciências da Saúde – SPDM (FPCS), São Paulo (SP), Brasil.

✉ <https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

^{II}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

✉ <https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

^{III}Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Departamento de Medicina Baseada em Evidências e Economia Médica da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

✉ <https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores: Person OC: mentor, extração de dados, síntese de resultados, montagem de tabelas e redação; Puga MES: estratégia de busca, revisão metodológica e extração de dados; Atallah AN: revisão do texto e orientações. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria Eduarda dos Santos Puga

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Centro Cochrane do Brasil

R. Sena Madureira, 1.500 — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04021-001

E-mail: mespuga@unifesp.br e mespuga@yahoo.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 24 de janeiro de 2024. Última modificação: 30 de janeiro de 2024. Aceite: 11 de março de 2024.

CONTEXTUALIZAÇÃO

O zinco é um metal biológico presente em todos os organismos vivos,¹ sendo essencial para a sobrevivência. Sua deficiência associa-se a uma variedade de condições adversas, incluindo retardo de crescimento, prejuízo na função imunológica, formação e reparação inadequada da pele e dos ossos, bem como disfunção cognitiva. Cerca de 10% do genoma humano codifica proteínas que se ligam ao zinco e desempenham uma gama diversificada e rica de funções biológicas.²

O zinco catalisa reações de todas as principais classes de enzimas e estabiliza proteínas relacionadas à ativação transcricional, dobramento de proteínas e regulação de RNA.² Os transportadores de zinco desempenham um papel central na regulação do equilíbrio celular, mas as funções *in vitro* são fundamentalmente diferentes daquelas das células vivas, onde os transportadores de zinco dos mamíferos são direcionados para locais subcelulares específicos, envolvidos em mecanismos macromoleculares dedicados e conectados com diversos processos celulares. Consequentemente, as funções moleculares dos transportadores individuais de zinco são remodeladas e profundamente integradas nas células para promover a utilização da química do zinco para realizar reações enzimáticas, ajustar a capacidade de resposta celular aos sinais fisiopatológicos e salvaguardar a homeostase celular.²

Considerando a natureza extraordinariamente importante do zinco para o bom funcionamento do sistema imunológico e para a saúde humana em geral, estima-se sua associação com cerca de 3.000 proteínas humanas, sendo preconizada a suplementação de zinco no tratamento e na prevenção de inúmeras condições nosológicas, bem como estimulante de processos fisiológicos, no que tange o bom funcionamento celular. Está bem estabelecido que o zinco é o segundo micronutriente mais abundante no corpo humano depois do ferro, e a deficiência de zinco desempenha um papel importante em muitas doenças metabólicas e crônicas, incluindo diabetes, câncer (esôfago, fígado, mama e cólon), doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer, e doenças intestinais, como a doença inflamatória intestinal e a síndrome do intestino irritável. Há também fortes evidências de relação entre a deficiência de zinco e doenças infecciosas, como malária, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, tuberculose, sarampo e infecções respiratórias, a exemplo da pneumonia associada à COVID-19.³

É necessário ressaltar que tanto a deficiência como o excesso de zinco afetam a homeostase e, consequentemente, a função celular. A intoxicação por zinco é um evento raro, mas

evidenciado, por exemplo, quando do uso de cremes adesivos para próteses dentárias que contêm grandes quantidades de zinco. Nesse contexto, pode haver náuseas, tonturas, cefaleia, desconforto gástrico, vômitos e perda de apetite. Se usadas durante semanas, doses de 50 mg de zinco ou mais podem interferir na absorção de cobre, prejudicando a função imunológica.³

A suplementação de zinco tem sido preconizada para uma infinidade de condições, mas nem sempre com evidência de efetividade. Considerando a necessidade da boa prática clínica baseada em evidências, propôs-se esse estudo para sumarizar os achados das revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, no que concerne à efetividade da suplementação de zinco em humanos.

OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo sumarizar as evidências de revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, referentes à efetividade da suplementação de zinco para o tratamento e a prevenção de doenças.

METODOLOGIA

Desenho de estudo

Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas publicadas na Cochrane Library. Não houve restrições relativas ao local, data e idioma em que os estudos foram publicados.

Crítérios de inclusão

Tipos de participantes

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que envolveram ensaios clínicos com intervenções terapêuticas primárias em humanos, envolvendo o zinco, e que constam no banco de dados Cochrane Library. Não houve restrição de idade para inclusão dos participantes.

Tipos de intervenções

Foram consideradas todas as intervenções terapêuticas com suplementação de zinco em monoterapia. As intervenções foram comparadas a placebo ou qualquer outro controle, medicamentoso ou não.

Tipos de resultados

Para o desfecho primário de análise foi avaliada a melhora clínica, redução de sintomas ou prevenção da doença e, para desfechos secundários, foram avaliadas a melhora na qualidade de vida e a ocorrência de eventos adversos.

Processo de busca e seleção de estudos

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 4 de janeiro de 2024 na Cochrane Library, utilizando a terminologia oficial do MeSH (Medical Subject Headings) e da Cochrane Library (via Wiley). Foi utilizado o descritor “Zinc”. A estratégia de busca pode ser visualizada na **Tabela 1**.

As análises dos estudos, bem como a extração dos dados, foram realizadas respeitando os critérios de inclusão descritos. Todo o processo de extração de dados foi realizado por dois pesquisadores independentes.

Todas as revisões encontradas foram analisadas a partir do texto completo. A extração dos dados foi realizada a partir dos arquivos originais das revisões sistemáticas.

Utilizou-se uma folha de extração predeterminada, contendo os seguintes pontos principais: ano de publicação, nome dos autores e título da revisão, número de estudos primários, tipos e número de participantes, intervenções e resultados, análise de viés e suas justificativas, detalhes de grupos de intervenção, duração e parâmetros, período de acompanhamento e, quando presentes, valores estatísticos em metanálise, risco relativo, diferenças entre médias padronizadas ou não padronizadas e intervalo de confiança.

As análises quantitativas utilizadas das variáveis contínuas foram agrupadas em diferença média (*mean difference*, MD) ou diferença média padronizada (*standardized mean difference*, SMD) com intervalos de confiança de 95% (95%IC).

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em janeiro de 2024 um total de 76 citações na Cochrane Library. Dessas, 14 revisões sistemáticas atenderam os critérios de inclusão deste estudo. Todos os 14 estudos foram incluídos, totalizando 221 ensaios clínicos randomizados e 265.113 participantes.

As características desses estudos incluídos foram resumidas e apresentadas na **Tabela 2**.⁴⁻¹⁷

DISCUSSÃO

A suplementação de zinco tem sido recomendada para diversas condições, sejam terapêuticas ou preventivas, tornando-se destaque nas prescrições médicas. E essa contextualização pode ser notada inclusive no rol de revisões

sistemáticas realizadas pela Cochrane, com um número razoável de intervenções avaliadas nos últimos anos.

Este estudo encontrou 14 revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, com diferentes desfechos e análises, mas com um contingente expressivo de 265.113 participantes.

Person et al.⁴ avaliaram a efetividade da suplementação de zinco na melhora do zumbido subjetivo de adultos. A revisão sistemática envolveu 3 ECR com 209 participantes e os autores não encontraram evidências de que o zinco possa melhorar o zumbido das pessoas. Os estudos apresentaram risco moderado a alto de viés e diferenças nos critérios de seleção dos participantes, duração do acompanhamento e medição dos resultados, impossibilitando a síntese em metanálise.

Um estudo incluiu apenas idosos e utilizou instrumento validado (THI), mas os autores deste estudo *crossover* não encontraram diferenças significativas na proporção de pacientes que relataram melhora do zumbido em quatro meses de acompanhamento: 5% (5/93) versus 2% (2/94) nos grupos zinco e placebo, respectivamente (RR = 2,53, 95%IC 0,50 a 12,70; evidência de qualidade muito baixa). Dois outros estudos utilizaram instrumentos não validados para avaliar a gravidade do zumbido. Um (n = 50) relatou a gravidade do zumbido usando uma escala não validada (0 a 7 pontos) e não encontrou diferença significativa nas pontuações subjetivas de zumbido entre os grupos zinco e placebo ao final de oito semanas de acompanhamento (DM = -1,41, 95%IC -2,97 a 0,15; evidência de qualidade muito baixa); o outro estudo (n = 50) também avaliou a melhora do zumbido usando um instrumento não validado (escala de 0 a 10: 10 = zumbido grave e insuportável). Neste estudo, após oito semanas, não houve diferença na proporção de pacientes com melhora do zumbido, 8,7% (2/23) tratados com zinco versus 8% (2/25) daqueles que receberam placebo (RR 1,09 = 95%IC 0,17 a 7,10, evidência de qualidade muito baixa).

Gulani et al.⁵ avaliaram se os suplementos de zinco previnem a otite média em adultos e crianças de diferentes idades. A revisão sistemática incluiu 6.820 participantes e os autores concluíram que os resultados dos estudos primários são controversos, não havendo evidência atualmente de que os suplementos com zinco possam prevenir a otite média. Dois ECR não demonstraram uma diferença significativa entre os grupos suplementados com zinco e placebo no número de participantes que experimentaram um episódio de otite média durante o acompanhamento (n = 3.191); outro estudo mostrou uma taxa de incidência significativamente menor de otite média no grupo do zinco (RR = 0,69, 95%IC 0,61 a 0,79, n = 1.621). Um pequeno estudo com 39 bebês em tratamento para desnutrição grave sugeriu um benefício do zinco para o número médio de episódios de otite média (DM = -1,12, 95%IC -2,21 a -0,03).

Tabela 1. Estratégia de busca

#1 MeSH descriptor: [ZINC] this term only 76

ID Search Hits

#1 MeSH descriptor: [ZINC] this term only 76

Date Run: 01/04/2024 07:28:37

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Person et al. ⁴	3 ECR n = 209	Avaliar a eficácia e segurança da suplementação oral de zinco no manejo de pacientes com zumbido	Os estudos apresentavam risco moderado a alto de viés. Todos os estudos incluídos apresentaram diferenças nos critérios de seleção dos participantes, duração do acompanhamento e medição dos resultados, impossibilitando uma metanálise. Os participantes eram todos adultos maiores de 18 anos com zumbido subjetivo, mas um estudo realizado em 2013 (n = 109) incluiu apenas pacientes idosos. <i>Melhoria na gravidade e incapacidade do zumbido</i> Apenas o estudo em pacientes idosos utilizou instrumento validado (THI) para esse desfecho primário. Os autores deste estudo <i>crossover</i> não relataram os resultados das duas fases separadamente e não encontraram diferenças significativas na proporção de pacientes que relataram melhora do zumbido em quatro meses de acompanhamento: 5% (5/93) versus 2% (2/94) nos grupos zinco e placebo, respectivamente (RR = 2,53, 95%IC 0,50 a 12,70; <i>evidência de qualidade muito baixa</i>). Nenhum dos estudos incluídos relatou quaisquer efeitos adversos significativos. <i>Resultados secundários</i> Um estudo não relatou nenhuma diferença significativa entre os grupos zinco e placebo após oito semanas: DM = -9,71 dB (95%IC -25,53 a 6,11; <i>evidência de qualidade muito baixa</i>). Outro estudo também mediu a intensidade do zumbido, mas utilizou uma escala de 0 a 100 pontos. Os autores deste segundo estudo não relataram diferença significativa entre os grupos zinco e placebo após quatro meses: DM = 0,50 (95%IC -5,08 a 6,08; <i>evidência de qualidade muito baixa</i>). Dois estudos utilizaram instrumentos não validados para avaliar a gravidade do zumbido. Um (n = 50) relatou a gravidade do zumbido usando uma escala não validada (0 a 7 pontos) e não encontrou diferença significativa nas pontuações subjetivas de zumbido entre os grupos zinco e placebo ao final de oito semanas de acompanhamento (DM = -1,41, 95%IC -2,97 a 0,15; <i>evidência de qualidade muito baixa</i>). Um terceiro estudo (n = 50) também avaliou a melhora do zumbido usando um instrumento não validado (escala de 0 a 10; 10 = zumbido grave e insuportável). Neste estudo, após oito semanas, não houve diferença na proporção de pacientes com melhora do zumbido, 8,7% (2/23) tratados com zinco versus 8% (2/25) daqueles que receberam placebo (RR 1,09 = IC 95% 0,17 a 7,10, <i>evidência de qualidade muito baixa</i>). Nenhum dos estudos incluídos relatou qualquer outro desfecho secundário (qualidade de vida, mudança no impacto socioeconômico associado ao trabalho, mudança nos transtornos de ansiedade e depressão, mudança nos parâmetros psicoacústicos ou mudança nos limiares na audiometria tonal).	Não há evidências de que a suplementação oral de zinco melhore o zumbido de adultos.
Gulani et al. ⁵	12 ECR n = 6.820	Avaliar se os suplementos de zinco previnem a otite média em adultos e crianças de diferentes idades.	2 ECR não demonstraram uma diferença significativa entre os grupos suplementados com zinco e placebo no número de participantes que experimentaram um episódio de otite média definitiva durante o acompanhamento (n = 3.191); outro estudo mostrou uma taxa de incidência significativamente menor de otite média no grupo do zinco (0,69, IC 95% 0,61 a 0,79, n = 1.621). Um pequeno estudo com 39 bebês em tratamento para desnutrição grave sugeriu um benefício do zinco para o número médio de episódios de otite média (DM = -1,12, 95%IC -2,21 a -0,03). Os suplementos de zinco não parecem causar quaisquer efeitos adversos graves, mas foi relatado que uma pequena minoria de crianças vomitou logo após a ingestão dos suplementos. A evidência incluída é geralmente de boa qualidade, com baixo risco de viés.	As evidências sobre se a suplementação de zinco pode reduzir a incidência de otite média em crianças saudáveis com menos de cinco anos de idade que vivem em países de baixa e média renda são contraditórias. Há algumas evidências de benefícios em crianças tratadas para desnutrição grave, mas estas são baseadas em um pequeno ensaio e devem, portanto, ser consideradas com cautela.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Swe et al. ⁶	9 ECR n = 459	Avaliar o efeito da suplementação de zinco no tratamento da talassemia e da doença falciforme.	Em pessoas com talassemia, em um ECR o valor do nível sérico de zinco não mostrou diferença entre o grupo suplementado com zinco e o grupo controle, DM = 47,40 (95%IC -12,95 a 107,99). Em relação à antropometria, em um ECR, a velocidade de crescimento aumentou significativamente em pacientes que receberam suplementação de zinco por um a sete anos, DM = 3,37 (95%IC 2,36 a 4,38; n = 26). Em um ECR, contudo, não houve diferença no índice de massa corporal entre os grupos de tratamento. Observou-se que a suplementação de acetato de zinco por 3 meses (em um ensaio) e um ano (em dois ensaios) (n = 71) aumentou significativamente o nível sérico de zinco em pacientes com anemia falciforme, DM = 14,90 (95%IC 6,94 a 22,86) e DM = 20,25 (95%IC 11,73 a 28,77), respectivamente. Não houve diferença significativa no nível de hemoglobina entre os grupos intervenção e controle, em 3 meses (um ensaio) ou um ano (um ensaio), DM = 0,06 (95%IC -0,84 a 0,96) e DM = -0,07 (95 %IC -1,40 a 1,26), respectivamente. Em relação à antropometria, um ensaio não mostrou alterações significativas no índice de massa corporal ou no peso após um ano de suplementação com zinco. Em pacientes com doença falciforme, o número total de crises falciformes em um ano diminuiu significativamente no grupo suplementado com sulfato de zinco em comparação aos controles, DM = -2,83 (95%IC -3,51 a -2,15; n = 130), mas não no grupo do acetato de zinco, DM = 1,54 (95%IC -2,01 a 5,09; n = 22). Em um estudo de três meses e outro de um ano, o número total de infecções clínicas diminuiu significativamente no grupo suplementado com zinco em comparação aos controles, DM = 0,05 (95%IC 0,01 – 0,43; n = 36) e DM = -7,64 (95%IC -10,89 a -4,39; n = 21), respectivamente.	Não há evidências de ECR que indiquem qualquer benefício da suplementação de zinco em relação ao nível sérico de zinco em pacientes com talassemia. No entanto, observou-se que o ritmo de crescimento aumentou entre aqueles que receberam esta intervenção. Há evidências sobre o benefício do uso de suplementação de zinco em pessoas com doença falciforme. Por exemplo, há evidências de que a suplementação de zinco durante um ano aumentou os níveis séricos de zinco em pacientes com doença falciforme. No entanto, embora o nível sérico de zinco tenha aumentado em pacientes que receberam suplementação de zinco, o nível de hemoglobina e as medidas antropométricas não foram significativamente diferentes entre os grupos. A evidência do benefício é observada com a redução do número de crises falciformes entre os pacientes falciformes que receberam suplementação de zinco por um ano e com a redução do número total de infecções clínicas entre os pacientes falciformes que receberam suplementação de zinco durante os dois meses e por um ano. A conclusão baseia-se nos dados de um pequeno grupo de ensaios, que foram de boa qualidade e com baixo risco de viés. Os autores recomendam que sejam realizados mais ECR sobre a suplementação de zinco na talassemia e na doença falciforme, uma vez que a literatura tem demonstrado os benefícios do zinco nestes tipos de doenças.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Lazzerini et al. ⁷	33 ECR n = 10.841	Avaliar a suplementação oral de zinco no tratamento de crianças com diarreia aguda ou persistente.	A maior parte dos ECR incluídos foi realizada em países asiáticos com alto risco de deficiência de zinco. Diarreia aguda: atualmente não há evidências suficientes de ECR bem conduzidos para poder dizer se a suplementação de zinco durante a diarreia aguda reduz a morte ou o número de crianças hospitalizadas (evidência de qualidade muito baixa). Em crianças com mais de seis meses de idade, a suplementação de zinco pode reduzir a duração média da diarreia em cerca de meio dia (DM = -11,46 horas, 95%IC -19,72 a -3,19; n = 2.581, 9 ECR; evidência de baixa qualidade) e provavelmente reduz o número de crianças cuja diarreia persiste até o sétimo dia (RR = 0,73, 95%IC 0,61 a 0,88; n = 3.865, 6 ECR, evidência de qualidade moderada). Em crianças com sinais de desnutrição, o efeito parece maior, reduzindo a duração da diarreia em cerca de um dia (DM = -26,39 horas, 95%IC -36,54 a -16,23; n = 419, 5 ECR; evidência de alta qualidade). Por outro lado, em crianças com menos de seis meses de idade, as evidências disponíveis sugerem que a suplementação de zinco pode não ter efeito na duração média da diarreia (DM = 5,23 horas, 95%IC -4,00 a 14,45; n = 1.334, 2 ECR, evidência de baixa qualidade), ou o número de crianças que ainda apresentam diarreia no sétimo dia (RR = 1,24, 95%IC 0,99 a 1,54; n = 1.074, 1 ECR; evidência de baixa qualidade). Nenhum dos ensaios incluídos relatou eventos adversos graves. No entanto, a suplementação de zinco aumentou o risco de vômito em ambas as faixas etárias (crianças com mais de seis meses de idade: RR = 1,57, 95%IC 1,32 a 1,86; n = 2.605, 6 ECR; evidência de qualidade moderada; crianças com menos de seis meses de idade: RR = 1,54, 95%IC 1,05 a 2,24; n = 1.334, 2 ECR, evidência de qualidade moderada). <i>Diarreia persistente</i> Em crianças com diarreia persistente, a suplementação de zinco provavelmente reduz a duração média da diarreia em cerca de 16 horas (DM = -15,84 horas, 95%IC -25,43 a -6,24; n = 529, 5 ECR, evidência de qualidade moderada).	Em áreas onde a prevalência da deficiência de zinco ou da desnutrição é elevada, o zinco pode ser benéfico para crianças com seis meses ou mais. A evidência atual não suporta o uso de suplementação de zinco em crianças com menos de seis meses de idade, em crianças bem nutridas e em locais onde as crianças apresentam baixo risco de deficiência de zinco.
Gogia et al. ⁸	13 ECR n = 2.134	Avaliar os efeitos da suplementação de zinco em comparação com placebo nas medidas de desenvolvimento psicomotor ou função cognitiva em crianças.	8 ECR relataram dados sobre as Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (BSID) em 2.134 participantes. Os dados foram combinados em uma metanálise para avaliar o efeito no desenvolvimento medido pelo Índice de Desenvolvimento Mental (IDM) e pelo Índice de Desenvolvimento Psicomotor (IDPM). Não houve efeito significativo da suplementação de zinco: a diferença das médias entre os grupos de suplementação de zinco e placebo no IDM foi de -0,50 (95%IC -2,06 a 1,06; P = 0,53; I² = 70%) e a diferença das médias entre os grupos para o IDPM foi de 1,54 (95%IC -2,26 a 5,34; P = 0,43; I² = 93%). A maioria dos estudos apresentou risco de viés baixo ou incerto, mas houve heterogeneidade significativa, o que não foi adequadamente explicado pelas nossas análises de subgrupos. A qualidade geral da evidência foi considerada "moderada". Dois estudos forneceram dados sobre o alcance de marcos motores. Não houve diferença significativa no tempo para atingir os marcos entre o grupo placebo e o grupo suplementado com zinco em nenhum dos estudos. Nenhum estudo forneceu dados sobre pontuação de cognição ou quociente de inteligência (QI) ou sobre efeitos adversos da suplementação de zinco.	Não há evidências convincentes de que a suplementação de zinco em bebês ou crianças resulte em melhor desenvolvimento motor ou mental.
Awotiwon et al. ⁹	1 ECR n = 85	Avaliar os efeitos da suplementação de zinco na redução da morbidade e mortalidade em crianças com sarampo.	Um ECR atendeu os critérios de inclusão. O estudo foi realizado na Índia e incluiu 85 crianças diagnosticadas com sarampo e pneumonia. O estudo não mostrou diferença significativa na mortalidade entre crianças com sarampo e pneumonia que receberam suplementos de zinco e aquelas que receberam placebo (RR = 0,34, 95%IC 0,01 a 8,14). Não houve diferença significativa no tempo até a ausência de febre entre as crianças que receberam suplementos de zinco e aquelas que não receberam (HR 1,08, 95%IC 0,67 a 1,74). Nenhum efeito colateral relacionado ao tratamento foi relatado em qualquer dos grupos. A qualidade geral da evidência foi muito baixa.	Não foi possível concluir definitivamente sobre os efeitos da suplementação de zinco nos resultados clínicos de crianças com sarampo devido à qualidade muito baixa das evidências disponíveis. Não há evidências suficientes para confirmar ou refutar o efeito da suplementação de zinco em crianças com sarampo.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores		Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Mishra et al. ¹⁰		1 ECR n = 286	Determinar o efeito da suplementação oral de zinco em comparação com placebo ou nenhum tratamento na incidência de hiperbilirrubinemia em neonatos durante a primeira semana de vida e avaliar a segurança do zinco oral em neonatos.	Apenas um estudo atendeu aos critérios de inclusão. Este estudo comparou zinco oral com placebo. O zinco oral foi administrado na dose de 5 mL duas vezes ao dia, do 2º ao 7º dia pós-parto. O medicamento foi administrado na boca do lactente pela medida plástica fornecida com a mamadeira ou com colher. A incidência de hiperbilirrubinemia, definida como bilirrubina total sérica (HTS) ≥ 15 mg/dL, foi semelhante entre os grupos (n = 286; RR = 0,94, 95%IC 0,58 a 1,52). Os níveis médios de HTS, em mg/dL, em 72 ± 12 horas foram comparáveis em ambos os grupos (n = 286; DM = -0,20; 95%IC -1,03 a 0,63). Embora a duração da fototerapia no grupo do zinco tenha sido significativamente mais curta em comparação com o grupo do placebo (n = 286; DM = -12,80, 95%IC -16,93 a -8,67), a incidência de necessidade de fototerapia foi comparável em ambos os grupos (n = 286; RR = 1,20; 95%IC 0,66 a 2,18). Incidência de efeitos colaterais como vômito (n = 286; RR = 0,65, 95%IC 0,19 a 2,25), diarreia (n = 286; RR = 2,92, 95%IC 0,31 a 27,71) e erupção cutânea (n = 286; RR = 2,92, 95%IC 0,12 a 71,03) foram considerados raros e estatisticamente comparáveis entre os grupos.	A evidência limitada disponível não demonstrou que a suplementação oral de zinco administrada a crianças até uma semana de idade reduza a incidência de hiperbilirrubinemia ou a necessidade de fototerapia.
Staeb et al. ¹¹		5 ECR n = 482	Determinar se a suplementação enteral de zinco, em comparação com placebo ou nenhuma suplementação, afeta resultados importantes em bebês prematuros, incluindo morte, desenvolvimento neurológico, morbidades comuns e crescimento.	Os cinco ensaios incluídos foram geralmente pequenos, mas de boa qualidade metodológica. A suplementação enteral de zinco iniciada em prematuros hospitalizados pode diminuir a mortalidade por todas as causas (entre o início da intervenção e o final do período de acompanhamento) (RR = 0,55, 95%IC 0,31 a 0,97; 3 ECR; n = 345 bebês; evidência de baixa qualidade). Não estavam disponíveis dados sobre os resultados do desenvolvimento neurológico a longo prazo aos 18 a 24 meses de idade (pós-termo). A suplementação enteral de zinco pode ter pouco ou nenhum efeito sobre morbidades comuns, como displasia broncopulmonar (RR = 0,66, 95%IC 0,31 a 1,40, 1 ECR, n = 193; evidência de baixa qualidade), retinopatia da prematuridade (RR = 0,14, 95%IC 0,01 a 2,70, 1 ECR, n = 193; evidência de baixa qualidade), sepsis bacteriana (RR = 1,11, 95%IC 0,60 a 2,04, 2 ECR, n = 293; evidência de qualidade moderada) ou enterocolite necrosante (RR = 0,08, 95%IC 0,00 a 1,33, 1 ECR, n = 193; evidência de baixa qualidade). A intervenção provavelmente melhora o ganho de peso (DPM = 0,46, IC 95% 0,28 a 0,64; 5 ECR, n = 481; evidência de qualidade moderada); e pode melhorar ligeiramente o crescimento linear (DPM = 0,75, 95%IC 0,36 a 1,14, 3 ECR, n = 289; evidência de baixa qualidade), mas pode ter pouco ou nenhum efeito no crescimento da cabeça (DPM = 0,21, 95%IC -0,02 a 0,44), 3 ECR, n = 289; evidência de qualidade moderada).	A suplementação enteral de zinco em bebês prematuros, em comparação com nenhuma suplementação ou placebo, pode diminuir moderadamente a mortalidade e provavelmente melhorar o ganho de peso e o crescimento linear em curto prazo, mas pode ter pouco ou nenhum efeito nas morbidades comuns da prematuridade. Não existem dados para avaliar o efeito da suplementação de zinco no neurodesenvolvimento a longo prazo.
Carducci et al. ¹²		25 ECR n = 18.000	1. Comparar os efeitos nos resultados maternos, fetais, neonatais e infantis em mulheres grávidas saudáveis que recebem suplementação de zinco versus nenhuma suplementação de zinco ou placebo. 2. Avaliar os resultados em uma análise de subgrupo, revisando estudos realizados em mulheres que têm, ou provavelmente terão, deficiência de zinco.	O risco geral de viés foi baixo em metade dos estudos. As evidências sugerem que a suplementação de zinco pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na redução de nascimentos prematuros (RR = 0,87, 95%IC 0,74 a 1,03; 21 ECR, n = 9.851; evidência de baixa qualidade). Além disso, a suplementação de zinco pode fazer pouca ou nenhuma diferença na redução do risco de natimorto (RR = 1,22, 95%IC 0,80 a 1,88; 7 ECR, n = 3.295; evidência de baixa qualidade) ou mortes perinatais (RR = 1,10, 95%IC 0,81 a 1,51; 2 ECR, n = 2.489; evidência de baixa qualidade). É incerto que a suplementação de zinco reduza a morte neonatal, porque a certeza da evidência é muito baixa. Finalmente, para outros desfechos de nascimento, a suplementação de zinco pode fazer pouca ou nenhuma diferença no peso médio ao nascer (DM = 13,83, 95%IC -15,81 a 43,46; 22 ECR, n = 7.977; evidência de baixa qualidade), e provavelmente faz pouca ou nenhuma diferença na redução do risco de baixo peso ao nascer (RR = 0,94, 95%IC 0,79 a 1,13; 17 ECR, n = 7.399 participantes; evidência de qualidade moderada) e bebês pequenos para a idade gestacional quando comparados com placebo ou sem suplementação de zinco (RR = 1,02, 95%IC 0,92 a 1,12; 9 ECR, n = 5.330; evidência de qualidade moderada). Não foram realizadas análises de subgrupos, pois poucos estudos utilizaram populações normais de zinco.	Não há evidências suficientes de que a suplementação de zinco durante a gravidez resulte em melhorias nos resultados maternos ou neonatais. A investigação futura para abordar formas de melhorar o estado nutricional geral das mulheres grávidas, especialmente em regiões de baixos rendimentos, e não olhar para o zinco isoladamente, deve ser uma prioridade urgente.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
El Dīb et al. ¹³	3 ECR n = 128	Avaliar os efeitos da suplementação de zinco na prevenção do diabetes mellitus tipo 2 em adultos com resistência à insulina.	A duração da suplementação de zinco variou entre 4 e 12 semanas. O risco de viés foi incerto para a maioria dos estudos em relação ao viés de seleção (geração de sequência aleatória, ocultação de alocação) e viés de detecção (cegamento da avaliação dos resultados). Nenhum estudo relatou os principais desfechos (incidência de diabetes mellitus tipo 2, eventos adversos, qualidade de vida relacionada à saúde, mortalidade por todas as causas, complicações diabéticas e efeitos socioeconômicos). A avaliação da resistência à insulina medida pelo Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina (HOMA-IR) mostrou efeitos neutros ao comparar a suplementação de zinco com o controle (2 ECR; n = 114). Houve efeitos neutros nos estudos que compararam a suplementação de zinco com placebo para colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos (2 ECR, n = 70). O único estudo que comparou a suplementação de zinco com exercícios também mostrou efeitos neutros para o colesterol total, colesterol HDL e LDL, e uma diferença média nos triglicerídeos de -30 mg/dL (95%IC -49 a -10) em favor de suplementação de zinco (n = 53).	Atualmente não há evidências que embasem o uso da suplementação de zinco para a prevenção do diabetes mellitus tipo 2. Estudos futuros devem investigar medidas de resultados importantes para o paciente, como a incidência de diabetes mellitus tipo 2, qualidade de vida relacionada à saúde, complicações diabéticas, mortalidade por todas as causas e efeitos socioeconômicos.
Shah et al. ¹⁴	8 ECR n = 709	Avaliar os efeitos benéficos e adversos da fortificação de alimentos básicos com zinco nos resultados relacionados à saúde e nos biomarcadores do status de zinco na população em geral.	7 ECR eram de países de rendimento médio da Ásia, África, Europa e América Latina, onde a deficiência de zinco é provavelmente um problema de saúde pública. 4 ECR compararam o efeito de alimentos básicos fortificados com zinco com alimentos não fortificados (comparação 1), e 4 compararam alimentos básicos fortificados com zinco em combinação com outros nutrientes/fatores com os mesmos alimentos contendo outros nutrientes ou fatores sem zinco (comparação 2). As intervenções duraram entre 1 e 9 meses. A maioria dos ECR teve risco de viés incerto ou alto para randomização, mas baixo risco de viés para cegamento e atrito. Nenhum dos estudos comparados 1 relatou dados sobre deficiência de zinco. Alimentos fortificados com zinco aumentaram os níveis séricos ou plasmáticos de zinco em comparação com alimentos sem adição de zinco (DM = 2,12 µmol/L, 95%IC 1,25 a 3,00 µmol/L; 3 ECR; n = 158; baixa qualidade da evidência). Os participantes que consumiram alimentos fortificados com zinco versus os participantes que consumiram os mesmos alimentos sem zinco tiveram risco semelhante de baixo peso (RR = 3,10, 95%IC 0,52 a 18,38; 2 ECR; n = 397; evidência de baixa qualidade) e nanismo (RR = 0,88, IC 95% 0,36 a 2,13; 2 ECR; n = 397; evidência de baixa qualidade). Um único ECR de adição de zinco ao ferro na farinha de trigo não encontrou redução na proporção de deficiência de zinco (RR = 0,17, 95%IC 0,01 a 3,94; evidência de qualidade muito baixa). Não houve diferença nos níveis séricos ou plasmáticos de zinco em participantes que consumiram alimentos fortificados com zinco e outros micronutrientes quando comparados com participantes que consumiram os mesmos alimentos com micronutrientes, mas sem adição de zinco (DM = 0,03 µmol/L, 95%IC -0,67 a 0,72 µmol/L; 4 ECR; n = 250; evidência de baixa qualidade). Nenhum ensaio na comparação 2 forneceu informações sobre baixo peso ou atraso no crescimento. Não houve nenhum efeito adverso relatado da fortificação de alimentos com zinco nos indicadores de ferro ou cobre.	A fortificação de alimentos com zinco pode melhorar o nível sérico de zinco das populações, se o zinco for o único micronutriente utilizado para fortificação. Se o zinco for adicionado aos alimentos em combinação com outros micronutrientes, poderá fazer pouca ou nenhuma diferença no nível sérico de zinco. Os efeitos da fortificação de alimentos com zinco sobre outros resultados, incluindo a deficiência de zinco, o crescimento das crianças, a cognição, a capacidade de trabalho dos adultos ou sobre os indicadores hematológicos, são desconhecidos. Diante do pequeno número de ensaios clínicos e participantes em cada ensaio, é necessária uma investigação mais aprofundada destes resultados.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores		Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Lassi et al. ¹⁵		6 ECR n = 183	Avaliar a eficácia do zinco oral na cura de úlceras arteriais ou venosas nos membros inferiores.	4 ECR consideraram pessoas com úlceras venosas, 1 ECR envolveu pessoas com úlceras arteriais e 1 ECR envolveu pessoas com úlceras de etiologia mista. O zinco sérico foi medido em 4 ECR que compararam sulfato de zinco oral com placebo em pessoas com úlceras venosas; o agrupamento desses ECR (metanálise) não indicou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para cura (RR = 1,22, 95%IC 0,88 a 1,68). No geral, não há evidências de que o zinco oral aumente a cicatrização de úlceras arteriais ou venosas em membros inferiores.	O sulfato de zinco oral não parece ajudar na cicatrização de úlceras arteriais e venosas nos membros inferiores; no entanto, todos os estudos incluídos foram pequenos e apresentavam um risco de viés pouco claro (devido a relatórios deficientes).
Lassi et al. ¹⁶		6 ECR n = 5.193	Avaliar a eficácia da suplementação de zinco na prevenção da pneumonia em crianças de dois a 59 meses.	A análise mostrou que a suplementação de zinco reduziu a incidência de pneumonia em 13% (RR = 0,87; 95%IC 0,81 a 0,94, 6 ECR, evidência de baixa qualidade) e a prevalência de pneumonia em 41% (RR = 0,59; 95%IC 0,35 a 0,99, 1 ECR, n = 609; evidência de baixa qualidade). Na análise de subgrupos, o zinco reduziu a incidência de pneumonia definida por critérios clínicos específicos em 21% (isto é, confirmação por exame de tórax ou radiografia de tórax) - RR = 0,79; 95%IC 0,71 a 0,88, 4 ECR, n = 3.261), mas não teve efeito na definição de caso de pneumonia de especificidade mais baixa (ou seja, respiração rápida específica para a idade com ou sem tiragem torácica inferior) - RR = 0,95; 95%IC 0,86 a 1,06, 4 ECR, n = 1.932).	A suplementação de zinco em crianças está associada a uma redução na incidência e prevalência de pneumonia.
Imdad et al. ¹⁷		96 ECR n = 219.584	Avaliar os efeitos da suplementação de zinco na prevenção da mortalidade e morbidade e na promoção do crescimento em crianças de 6 meses a 12 anos.	Os estudos incluídos foram realizados em 34 países; 87 deles em países de rendimento baixo ou médio. A maioria das crianças incluídas nesta revisão tinha menos de 5 anos de idade. A intervenção foi administrada mais comumente na forma de xarope como sulfato de zinco, e a dose mais comum foi entre 10 mg e 15 mg por dia. A duração média do acompanhamento foi de 26 semanas. As evidências não foram comprometidas por risco de viés. Evidências de alta qualidade mostraram pouca ou nenhuma diferença na mortalidade por todas as causas com suplementação preventiva de zinco em comparação com nenhum zinco (RR = 0,93, 95%IC 0,84 a 1,03; 16 ECR, 17 comparações, n = 143.474). Evidências de qualidade moderada mostraram que a suplementação preventiva de zinco, em comparação com a ausência de zinco, provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na mortalidade por todas as causas de diarreia (RR = 0,95, 95%IC 0,69 a 1,31; 4 ECR, n = 132.321); mas provavelmente reduz a mortalidade por infecção do trato respiratório inferior - ITRI (RR = 0,86, 95%IC 0,64 a 1,15; 3 ECR, n = 132.063) e a mortalidade por malária (RR = 0,90, 95%IC 0,77 a 1,06; 2 ECR, n = 42.818); no entanto, os intervalos de confiança em torno das estimativas resumidas para estes resultados foram amplos e é possível descartar a possibilidade de aumento do risco de mortalidade. A suplementação preventiva de zinco provavelmente reduz a incidência de diarreia por todas as causas (RR = 0,91, 95%IC 0,90 a 0,93; 39 ECR, n = 19.468; evidência de qualidade moderada), mas resulta em pouca ou nenhuma diferença na morbidade devido a ITRI (RR = 1,01, 95%IC 0,95 a 1,08; 19 ECR, n = 10.555; evidência de alta qualidade) comparado com nenhum zinco. Houve evidência de qualidade moderada de que a suplementação preventiva de zinco provavelmente leva a um ligeiro aumento na altura (DPM = 0,12, 95%IC 0,09 a 0,14; 74 ECR, n = 20.720). A suplementação de zinco foi associada a um aumento no número de participantes com pelo menos um episódio de vômito (RR = 1,29, 95%IC 1,14 a 1,46; 5 ECR, n = 35.192; evidência de alta qualidade). Pôde-se relatar uma série de outros resultados, incluindo o efeito da suplementação de zinco no peso e nos marcadores séricos, como zinco, hemoglobina, ferro e cobre. As análises de subgrupos mostraram uma descoberta consistente de que a co-suplementação de zinco com ferro diminuiu o efeito benéfico do zinco.	A suplementação de zinco pode ajudar a prevenir episódios de diarreia e melhorar ligeiramente o crescimento, especialmente em crianças dos 6 meses aos 12 anos de idade. Os benefícios da suplementação preventiva de zinco podem superar os danos em regiões onde o risco de deficiência de zinco é relativamente elevado.

THI = Tinnitus Handicap Questionnaire; IDM = Índice de Desenvolvimento Mental; IDPM = Índice de Desenvolvimento Psicomotor; DP = desvio-padrão; DPM = diferença padronizada das médias (standardized mean difference); DM = diferença das médias; 95%IC = intervalo de confiança de 95%; RR = risco relativo; HR = razão de azares.

Os suplementos de zinco não parecem causar quaisquer efeitos adversos graves, mas foi relatado que uma minoria de crianças pode apresentar vômitos logo após a ingestão dos suplementos.

Para avaliar o efeito da suplementação de zinco no tratamento da talassemia e da doença falciforme, Swe et al.⁶ avaliaram 9 ECR (n = 459) e consideraram que não há evidências de ECR que indiquem qualquer benefício da suplementação de zinco em relação ao nível sérico desse oligoelemento em pacientes com talassemia (DM = 47,40 (95%IC -12,95 a 107,99). No entanto, o ritmo de crescimento aumentou entre aqueles que receberam zinco (DM = 3,37; 95%IC 2,36 a 4,38; n = 26). Há evidências sobre o benefício do uso de suplementação de zinco em pessoas com doença falciforme. Por exemplo, a suplementação de zinco durante um ano aumentou os níveis séricos de zinco em pacientes com doença falciforme, mas o nível de hemoglobina e as medidas antropométricas não foram significativamente diferentes entre os grupos (DM = 14,90; 95%IC 6,94 a 22,86 e DM = 20,25; (95%IC 11,73 a 28,77), respectivamente. A evidência do benefício é observada com a redução do número de crises falciformes entre os pacientes que receberam suplementação com sulfato de zinco por um ano (DM = -2,83; 95%IC -3,51 a -2,15; n = 130) e com a redução do número total de infecções clínicas entre os pacientes falciformes que receberam suplementação de zinco durante os dois meses e por um ano (DM = 0,05; 95%IC 0,01 - 0,43; n = 36). A conclusão baseia-se nos dados de um pequeno grupo de ensaios, que foram de boa qualidade e com baixo risco de viés. Os autores recomendam que sejam realizados mais ECR sobre a suplementação de zinco na talassemia e na doença falciforme, uma vez que a literatura tem demonstrado os benefícios do zinco nessas doenças.

O estudo de Lazzerini et al.⁷ avaliou a efetividade da suplementação oral de zinco no tratamento de crianças com diarreia aguda ou persistente. Foram avaliados 33 ECR (n = 10.841) e os autores consideraram que em áreas onde a prevalência da deficiência de zinco ou da desnutrição é elevada, o zinco pode ser benéfico para crianças com seis meses ou mais.

Em crianças com mais de seis meses de idade, a suplementação de zinco pode reduzir a duração média da diarreia em cerca de meio dia (DM = -11,46 horas, 95%IC -19,72 a -3,19; n = 2.581, 9 ECR; evidência de baixa qualidade) e provavelmente reduz o número de crianças cuja diarreia persiste até o sétimo dia (RR = 0,73, 95%IC 0,61 a 0,88; n = 3.865, 6 ECR, evidência de qualidade moderada). Em crianças com sinais de desnutrição, o efeito parece maior, reduzindo a duração da diarreia em cerca de um dia (DM = -26,39 horas, 95%IC -36,54 a -16,23; n = 419, 5 ECR; evidência de alta qualidade).

Em crianças com menos de seis meses de idade, as evidências disponíveis sugerem que a suplementação de zinco pode

não ter efeito na duração média da diarreia (DM = 5,23 horas, 95%IC -4,00 a 14,45; n = 1.334, 2 ECR, evidência de baixa qualidade), ou o número de crianças que ainda apresentam diarreia no sétimo dia (RR = 1,24, 95%IC 0,99 a 1,54; n = 1.074, 1 ECR; evidência de baixa qualidade).

Em crianças com diarreia persistente, a suplementação de zinco provavelmente reduz a duração média da diarreia em cerca de 16 horas (DM = -15,84 horas, 95%IC -25,43 a -6,24; n = 529, 5 ECR, evidência de qualidade moderada).

Nenhum dos ensaios incluídos relatou eventos adversos graves. No entanto, a suplementação de zinco aumentou o risco de vômito em ambas as faixas etárias (crianças com mais de seis meses de idade: RR = 1,57, 95%IC 1,32 a 1,86; n = 2.605, 6 ECR; evidência de qualidade moderada; crianças com menos de seis meses de idade: RR = 1,54, 95%IC 1,05 a 2,24; n = 1.334, 2 ECR, evidência de qualidade moderada).

Os autores ressaltaram que a evidência atual não suporta o uso de suplementação de zinco em crianças com menos de seis meses de idade, em crianças bem nutridas e em locais onde as crianças apresentam baixo risco de deficiência de zinco.

Para avaliar os efeitos da suplementação de zinco nas medidas de desenvolvimento psicomotor ou função cognitiva em crianças, Gogia et al.⁸ avaliaram 13 ECR (n = 2.134) e consideraram que não há evidências convincentes de que a suplementação de zinco em bebês ou crianças resulte em melhora do desenvolvimento motor ou mental.

Os dados dos estudos foram combinados em uma meta-análise para avaliar o efeito no desenvolvimento medido pelo Índice de Desenvolvimento Mental (IDM) e pelo Índice de Desenvolvimento Psicomotor (IDPM). Não houve efeito significativo da suplementação de zinco: a diferença das médias entre os grupos de suplementação de zinco e placebo no IDM foi de -0,50 (95%IC -2,06 a 1,06; P = 0,53; I² = 70%) e a diferença das médias entre os grupos para o IDPM foi de 1,54 (95%IC -2,26 a 5,34; P = 0,43; I² = 93%). A maioria dos estudos apresentou risco de viés baixo ou incerto, mas houve heterogeneidade significativa, o que não foi adequadamente explicado pelas nossas análises de subgrupos. A qualidade geral da evidência foi considerada “moderada”.

Awotiwon et al.⁹ avaliaram os efeitos da suplementação de zinco na redução da morbidade e mortalidade em crianças com sarampo. A revisão sistemática incluiu um único ECR (n = 85), que não mostrou diferença significativa na mortalidade entre crianças com sarampo e pneumonia que receberam suplementos de zinco e aquelas que receberam placebo (RR = 0,34, 95%IC 0,01 a 8,14). Não houve diferença significativa no tempo até a ausência de febre entre as crianças que receberam suplementos de zinco e aquelas que não receberam (HR = 1,08, 95%IC 0,67 a 1,74). Nenhum efeito colateral

relacionado ao tratamento foi relatado em qualquer dos grupos. A qualidade geral da evidência foi muito baixa.

Os autores consideram que não há evidências suficientes para confirmar ou refutar o efeito da suplementação de zinco em crianças com sarampo.

Para determinar o efeito da suplementação oral de zinco na incidência de hiperbilirrubinemia em neonatos durante a primeira semana de vida, Mishra et al. (2015)¹⁰ avaliaram 1 ECR com 286 participantes e concluíram que a evidência atual não suporta a suplementação oral de zinco para crianças até uma semana de idade para reduzir a incidência de hiperbilirrubinemia (RR = 0,94, 95%IC 0,58 a 1,52; n = 286) ou a necessidade de fototerapia (RR = 1,20; 95%IC 0,66 a 2,18; n = 286).

Staub et al.¹¹ avaliaram se a suplementação enteral de zinco afeta resultados importantes em bebês prematuros, incluindo morte, desenvolvimento neurológico, morbidades comuns e crescimento. Foram incluídos 5 ECR (n = 482) e, embora todos esses estudos sejam pequenos, apresentaram boa qualidade metodológica.

A suplementação enteral de zinco iniciada em prematuros hospitalizados pode diminuir a mortalidade por todas as causas (entre o início da intervenção e o final do período de acompanhamento) – RR = 0,55, 95%IC 0,31 a 0,97; 3 ECR; n = 345; evidência de baixa qualidade.

A suplementação enteral de zinco pode ter pouco ou nenhum efeito sobre morbidades comuns, como displasia broncopulmonar (RR = 0,66, 95%IC 0,31 a 1,40, 1 ECR, n = 193; evidência de baixa qualidade), retinopatia da prematuridade (RR = 0,14, 95%IC 0,01 a 2,70, 1 ECR, n = 193; evidência de baixa qualidade), sepse bacteriana (RR = 1,11, 95%IC 0,60 a 2,04, 2 ECR, n = 293; evidência de qualidade moderada) ou enterocolite necrosante (RR = 0,08, 95%IC 0,00 a 1,33, 1 ECR, n = 193; evidência de baixa qualidade).

A intervenção provavelmente melhora o ganho de peso (DPM = 0,46, 95%IC 0,28 a 0,64; 5 ECR, n = 481; evidência de qualidade moderada); e pode melhorar ligeiramente o crescimento linear (DPM = 0,75, 95%IC 0,36 a 1,14, 3 ECR, n = 289; evidência de baixa qualidade), mas pode ter pouco ou nenhum efeito no crescimento da cabeça (DPM = 0,21, 95%IC -0,02 a 0,44, 3 ECR, n = 289; evidência de qualidade moderada).

Os autores concluíram que a suplementação enteral de zinco em bebês prematuros, em comparação com nenhuma suplementação ou placebo, pode diminuir moderadamente a mortalidade e provavelmente melhorar o ganho de peso e o crescimento linear em curto prazo, mas pode ter pouco ou nenhum efeito nas morbidades comuns da prematuridade. Não existem dados para avaliar o efeito da suplementação de zinco no neurodesenvolvimento a longo prazo.

Os efeitos da suplementação de zinco nos resultados maternos, fetais, neonatais e infantis em mulheres grávidas

saudáveis foram avaliados por Carducci et al.¹² em 25 ECR (n = 18.000).

O risco geral de viés foi baixo em metade dos estudos. As evidências sugerem que a suplementação de zinco pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na redução de nascimentos prematuros (RR = 0,87, 95%IC 0,74 a 1,03; 21 ECR, n = 9.851; evidência de baixa qualidade). Além disso, a suplementação de zinco pode fazer pouca ou nenhuma diferença na redução do risco de natimorto (RR = 1,22, 95%IC 0,80 a 1,88; 7 ECR, n = 3.295; evidência de baixa qualidade) ou mortes perinatais (RR = 1,10, 95%IC 0,81 a 1,51; 2 ECR, n = 2.489; evidência de baixa qualidade). É incerto que a suplementação de zinco reduza a morte neonatal, porque a certeza da evidência é muito baixa. Para outros desfechos de nascimento, a suplementação de zinco pode fazer pouca ou nenhuma diferença no peso médio ao nascer (DM = 13,83, 95%IC -15,81 a 43,46; 22 ECR, n = 7.977; evidência de baixa qualidade), e provavelmente faz pouca ou nenhuma diferença na redução do risco de baixo peso ao nascer (RR = 0,94, 95%IC 0,79 a 1,13; 17 ECR, n = 7.399 participantes; evidência de qualidade moderada) e bebês pequenos para a idade gestacional quando comparados com placebo ou sem suplementação de zinco (RR = 1,02, IC95% 0,92 a 1,12; 9 ECR, n = 5.330; evidência de qualidade moderada). Não foram realizadas análises de subgrupos, pois poucos estudos utilizaram populações normais de zinco. Os autores sugeriram a necessidade de novos estudos.

El Dib et al.¹³ avaliaram os efeitos da suplementação de zinco na prevenção do diabetes mellitus tipo 2 em adultos com resistência à insulina. A revisão sistemática incluiu 3 ECR com 128 participantes, mas os autores não encontraram efetividade da suplementação de zinco para essa finalidade. A duração da suplementação de zinco variou entre 4 e 12 semanas. O risco de viés foi incerto para a maioria dos estudos em relação ao viés de seleção (geração de sequência aleatória, ocultação de alocação) e viés de detecção (cegação da avaliação dos resultados). Nenhum estudo relatou os principais desfechos (incidência de diabetes mellitus tipo 2, eventos adversos, qualidade de vida relacionada à saúde, mortalidade por todas as causas, complicações diabéticas e efeitos socioeconômicos). A avaliação da resistência à insulina medida pelo Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina (HOMA-IR) mostrou efeitos neutros ao comparar a suplementação de zinco com o controle (2 ECR; n = 114). Houve efeitos neutros nos estudos que compararam a suplementação de zinco com placebo para colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos (2 ECR, n = 70). O único estudo que comparou a suplementação de zinco com exercícios também mostrou efeitos neutros para o colesterol total, colesterol HDL e LDL, e uma diferença

média nos triglicerídeos de -30 mg/dL (95%IC -49 a -10) em favor de suplementação de zinco (n = 53).

Shah et al.¹⁴ avaliaram os efeitos benéficos e adversos da fortificação de alimentos básicos com zinco nos resultados relacionados à saúde e nos biomarcadores de zinco na população em geral. A revisão sistemática envolveu 8 ECR com um total de 709 participantes.

Sete ECR eram de países de rendimento médio da Ásia, África, Europa e América Latina, onde a deficiência de zinco é provavelmente um problema de saúde pública. Quatro ECR compararam o efeito de alimentos básicos fortificados com zinco com alimentos não fortificados (comparação 1), e 4 compararam alimentos básicos fortificados com zinco em combinação com outros nutrientes/fatores com os mesmos alimentos contendo outros nutrientes ou fatores sem zinco (comparação 2). As intervenções duraram entre 1 e 9 meses. A maioria dos ECR teve risco de viés incerto ou alto para randomização, mas baixo risco de viés para cegamento e atrito. Nenhum dos estudos comparados relatou dados sobre deficiência de zinco.

Os alimentos fortificados com zinco aumentaram os níveis séricos ou plasmáticos desse oligoelemento em comparação com alimentos sem adição de zinco (DM = 2,12 μ mol/L, 95%IC 1,25 a 3,00 μ mol/L; 3 ECR; n = 158; baixa qualidade da evidência). Os participantes que consumiram alimentos fortificados com zinco versus os participantes que consumiram os mesmos alimentos sem zinco tiveram risco semelhante para baixo peso (RR = 3,10, 95%IC 0,52 a 18,38; 2 ECR; n = 397; evidência de baixa qualidade) e nanismo (RR = 0,88, 95%IC 0,36 a 2,13; 2 ECR; n = 397; evidência de baixa qualidade). Um único ECR de adição de zinco ao ferro na farinha de trigo não encontrou redução na proporção de deficiência de zinco (RR = 0,17, 95%IC 0,01 a 3,94; evidência de qualidade muito baixa). Não houve diferença nos níveis séricos ou plasmáticos de zinco em participantes que consumiram alimentos fortificados com zinco e outros micronutrientes quando comparados com participantes que consumiram os mesmos alimentos com micronutrientes, mas sem adição de zinco (DM = 0,03 μ mol/L, 95%IC -0,67 a 0,72 μ mol/L; 4 ECR; n = 250; evidência de baixa qualidade). Nenhum ensaio na comparação 2 forneceu informações sobre baixo peso ou atraso no crescimento.

Não houve nenhum efeito adverso relatado da fortificação de alimentos com zinco nos indicadores de ferro ou cobre.

Os autores concluíram que a fortificação de alimentos com zinco pode melhorar o nível sérico de zinco das populações, se o zinco for o único micronutriente utilizado para fortificação. Se o zinco for adicionado aos alimentos em combinação com outros micronutrientes, poderá fazer pouca ou nenhuma diferença no nível sérico de zinco. Os efeitos da

fortificação de alimentos com zinco sobre outros resultados, incluindo a deficiência de zinco, o crescimento das crianças, a cognição, a capacidade de trabalho dos adultos ou sobre os indicadores hematológicos, são desconhecidos. Diante do pequeno número de ensaios clínicos e participantes em cada ensaio, consideraram ser necessária uma investigação mais aprofundada em novos estudos prospectivos.

A revisão sistemática realizada por Lassi et al.¹⁵ envolveu 6 ECR (n = 183) e avaliou a eficácia do zinco oral na cura de úlceras arteriais ou venosas nos membros inferiores.

Quatro ECR consideraram pessoas com úlceras venosas, 1 ECR envolveu pessoas com úlceras arteriais e 1 ECR envolveu pessoas com úlceras de etiologia mista. O zinco sérico foi medido em 4 ECR que compararam sulfato de zinco oral com placebo em pessoas com úlceras venosas; o agrupamento desses ECR (metanálise) não indicou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para cura (RR = 1,22, 95%IC 0,88 a 1,68). No geral, não há evidências de que o zinco oral aumente a cicatrização de úlceras arteriais ou venosas em membros inferiores.

Os autores concluíram que o sulfato de zinco oral não parece ajudar na cicatrização de úlceras arteriais e venosas nos membros inferiores; no entanto, todos os estudos incluídos foram pequenos e apresentavam um risco de viés pouco claro (devido a relatórios deficientes).

Em outro estudo, Lassi et al.¹⁶ avaliaram a eficácia da suplementação de zinco na prevenção da pneumonia em crianças de dois a 59 meses. A revisão sistemática incluiu 6 ECR com 5.193 participantes.

A análise mostrou que a suplementação de zinco reduziu a incidência de pneumonia em 13% (RR = 0,87; 95%IC 0,81 a 0,94, 6 ECR, evidência de baixa qualidade) e a prevalência de pneumonia em 41% (RR = 0,59; 95%IC 0,35 a 0,99, 1 ECR, n = 609; evidência de baixa qualidade). Na análise de subgrupos, o zinco reduziu a incidência de pneumonia definida por critérios clínicos específicos em 21% (isto é, confirmação por exame de tórax ou radiografia de tórax) – RR = 0,79; 95%IC 0,71 a 0,88, 4 ECR, n = 3.261), mas não teve efeito na definição de caso de pneumonia de especificidade mais baixa (ou seja, respiração rápida específica para a idade com ou sem tiragem torácica inferior) – RR = 0,95; 95%IC 0,86 a 1,06, 4 ECR, n = 1.932).

Os autores concluíram que a suplementação de zinco em crianças está associada a uma redução na incidência e prevalência de pneumonia.

Em estudo recente, Imdad et al.¹⁷ avaliaram os efeitos da suplementação de zinco na prevenção da mortalidade e morbidade e na promoção do crescimento em crianças de 6 meses a 12 anos. Foram incluídos 96 ECR, abrangendo 219.584 participantes.

Os estudos incluídos foram realizados em 34 países, sendo 87 em países de rendimento baixo ou médio. A maioria das crianças incluídas tinha menos de 5 anos de idade e a intervenção foi administrada mais comumente na forma de xarope com sulfato de zinco; a dose mais comum foi entre 10 mg e 15 mg por dia. A duração média do acompanhamento foi de 26 semanas. As evidências não foram comprometidas por risco de viés.

Evidências de alta qualidade mostraram pouca ou nenhuma diferença na mortalidade por todas as causas com suplementação preventiva de zinco em comparação com nenhum zinco (RR = 0,93, 95%IC 0,84 a 1,03; 16 ECR, 17 comparações, n = 143.474).

Evidências de qualidade moderada mostraram que a suplementação preventiva de zinco, em comparação com a ausência de zinco, provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na mortalidade por todas as causas de diarreia (RR = 0,95, 95%IC 0,69 a 1,31; 4 ECR, n = 132.321); mas provavelmente reduz a mortalidade por infecção do trato respiratório inferior – ITRI (RR = 0,86, 95%IC 0,64 a 1,15; 3 ECR, n = 132.063) e a mortalidade por malária (RR = 0,90, 95%IC 0,77 a 1,06; 2 ECR, n = 42.818); no entanto, os intervalos de confiança em torno das estimativas resumidas para estes resultados foram amplos e é possível descartar a possibilidade de aumento do risco de mortalidade.

A suplementação preventiva de zinco provavelmente reduz a incidência de diarreia por todas as causas (RR = 0,91, 95%IC 0,90 a 0,93; 39 ECR, n = 19.468; evidência de qualidade moderada), mas resulta em pouca ou nenhuma diferença na morbidade devido a ITRI (RR = 1,01, 95%IC 0,95 a 1,08; 19 ECR, n = 10.555; evidência de alta qualidade) comparado com nenhum zinco.

Houve evidência de qualidade moderada de que a suplementação preventiva de zinco provavelmente leva a um ligeiro aumento na altura (DPM = 0,12, 95%IC 0,09 a 0,14; 74 ECR, n = 20.720).

A suplementação de zinco foi associada a um aumento no número de participantes com pelo menos um episódio de vômito (RR = 1,29, 95%IC 1,14 a 1,46; 5 ECR, n = 35.192; evidência de alta qualidade). Pôde-se relatar uma série de outros resultados, incluindo o efeito da suplementação de zinco no peso e nos marcadores séricos, como zinco, hemoglobina, ferro e cobre. As análises de subgrupos mostraram uma descoberta consistente de que a co-suplementação de zinco com ferro diminuiu o efeito benéfico do zinco.

A suplementação de zinco pode ajudar a prevenir episódios de diarreia e melhorar ligeiramente o crescimento, especialmente em crianças dos 6 meses aos 12 anos de idade. Os benefícios da suplementação preventiva de zinco podem superar os danos em regiões onde o risco de deficiência de zinco é relativamente elevado.

No contexto, as informações atuais disponíveis nas revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane sobre a suplementação de zinco, em geral, não vislumbram benefícios ou malefícios do uso. Embora pareça haver alguns benefícios na anemia falciforme (redução de crises e redução de infecções); na prevenção de diarreia aguda ou persistente em regiões com taxas elevadas de desnutrição; na prevenção da diarreia e melhora no crescimento de crianças de 6 meses a 12 anos de idade; na redução da mortalidade e melhora do ganho de peso a curto prazo em prematuros; e na redução da incidência e prevalência de pneumonia em crianças de 2 a 59 meses de idade. Entretanto, os resultados não são robustos e ainda carecem de melhor evidência. Diante desses achados, recomenda-se a realização de novos estudos prospectivos de qualidade metodológica e atenção dos pesquisadores quanto ao relato de resultados desses estudos primários, sugerindo-se a utilização do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement para as devidas descrições dos achados desses estudos.

CONCLUSÃO

Há quatorze intervenções avaliadas em revisões sistemáticas pela Cochrane no que tange à suplementação de zinco. A grande maioria dos estudos não mostra benefícios ou malefícios da suplementação de zinco. Entretanto, há evidência de benefício na anemia falciforme (redução de crises e redução de infecções); na prevenção de diarreia aguda ou persistente em regiões com taxas elevadas de desnutrição; na prevenção da diarreia e melhora no crescimento de crianças de 6 meses a 12 anos de idade; na redução da mortalidade e melhora do ganho de peso a curto prazo em prematuros; e na redução da incidência e prevalência de pneumonia em crianças de 2 a 59 meses de idade, o que implica na prática clínica. É necessário ressaltar que não há robustez dos resultados e o nível de evidência é limitado, sendo sugerida a realização de novos estudos prospectivos, com padronização e análise de subgrupos, sendo que os pesquisadores podem seguir as recomendações do CONSORT Statement para relato dos resultados desses estudos.

REFERÊNCIAS

1. Kambe T, Taylor KM, Fu D. Zinc transporters and their functional integration in mammalian cells. *J Biol Chem.* 2021;296:100320. PMID: 33485965; <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100320>.
2. Krall RF, Tzounopoulos T, Aizenman E. The Function and Regulation of Zinc in the Brain. *Neuroscience.* 2021;457:235-258. PMID: 33460731; <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.01.010>.

3. Maywald M, Rink L. Zinc in Human Health and Infectious Diseases. *Biomolecules*. 2022;12(12):1748. PMID: 36551176; <https://doi.org/10.3390/biom12121748>.
4. Person OC, Puga ME, da Silva EM, Torloni MR. Zinc supplementation for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD009832. PMID: 27879981; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009832.pub2>.
5. Gulani A, Sachdev HS. Zinc supplements for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6):CD006639. PMID: 24974096; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006639.pub4>.
6. Swe KM, Abas AB, Bhardwaj A, Barua A, Nair NS. Zinc supplements for treating thalassaemia and sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD009415. PMID: 23807756; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009415.pub2>.
7. Lazzerini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD005436. PMID: 27996088; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005436.pub5>.
8. Gogia S, Sachdev HS. Zinc supplementation for mental and motor development in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD007991. PMID: 23235652. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007991.pub2>.
9. Awotiwon AA, Oduwole O, Sinha A, Okwundu CI. Zinc supplementation for the treatment of measles in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD011177. PMID: 28631310; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011177.pub3>.
10. Mishra S, Cheema A, Agarwal R, Deorari A, Paul V. Oral zinc for the prevention of hyperbilirubinaemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD008432. PMID: 26171899; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008432.pub2>.
11. Staub E, Evers K, Askie LM. Enteral zinc supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD012797. PMID: 33710626; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012797.pub2>.
12. Carducci B, Keats EC, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD000230. PMID: 33724446; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000230.pub6>.
13. El Dib R, Gameiro OL, Ogata MS, et al. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults with insulin resistance. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):CD005525. PMID: 26020622; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005525.pub3>.
14. Shah D, Sachdev HS, Gera T, De-Regil LM, Peña-Rosas JP. Fortification of staple foods with zinc for improving zinc status and other health outcomes in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):CD010697. PMID: 27281654; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010697.pub2>.
15. Lassi ZS, Kurji J, Oliveira CS, Moin A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the promotion of growth and prevention of infections in infants less than six months of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD010205. PMID: 32266964; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010205.pub2>.
16. Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD005978. PMID: 27915460; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005978.pub3>.
17. Imdad A, Rogner J, Sherwani RN, et al. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3(3):CD009384. PMID: 36994923; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009384.pub3>.