

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DO MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA

DÉFICE DE ZINCO NO ADOLESCENTE

Ana Isabel Piçarra Marques

E-mail: anaipmar@gmail.com

Dedicatória:

A todas as minhas amigas, verdadeiras companheiras
nesta viagem que, infelizmente, chega ao fim.

Aos meus irmãos e aos meus pais, por serem imunes ao tempo e à distância.

Por fim, destaco a minha mãe, a pessoa que mais vibra com os meus triunfos,
que sempre me apoiou incondicionalmente e que é um exemplo de força e de coragem.

ÍNDICE

RESUMO	4
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO	8
MATERIAIS E MÉTODOS	11
RESULTADOS	12
1. Fisiologia	12
2. Metabolismo	13
3. Homeostase	16
4. Biodisponibilidade	17
5. Necessidades biológicas	19
6. Grupos em risco de depleção	21
7. Causas do défice de zinco	25
8. Consequências do défice de zinco	33
9. Doenças associadas a carência de zinco	41
10. Avaliação dos níveis de zinco	49
11. Estratégias de prevenção do défice de zinco	54
12. Toxicidade do zinco	58
CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS	64

RESUMO

A deficiência de zinco é considerada um importante problema de malnutrição estimando-se, que cerca de 2 bilhões de indivíduos, a nível mundial, possam sofrer desta deficiência. A sua prevalência é maior nos países em vias de desenvolvimento e em determinadas populações de risco, que apresentam necessidades aumentadas de zinco, como as crianças, os adolescentes, as grávidas, as mulheres a amamentar e os idosos. Em particular os adolescentes têm, frequentemente, uma ingestão dietética de zinco incapaz de satisfazer as suas necessidades e, globalmente, entre 60 a 80% dos adolescentes sofrem da deficiência de vários micronutrientes. Dentro destas deficiências, o zinco está em primeiro plano devido ao seu papel vital em várias funções durante o surto de crescimento correspondente à puberdade.

Neste contexto foi feita uma revisão bibliográfica atualizada sobre o tema, de modo a clarificar e atualizar conhecimentos sobre o impacto da deficiência de zinco, sobretudo durante a adolescência. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos originais e revisões sistemáticas publicados entre 2007 e 2015. Os objectivos fundamentais desta revisão foram esclarecer as principais causas e consequências deste défice, doenças associadas à carência de zinco, métodos para avaliar os seus níveis e estratégias de prevenção desta deficiência.

A principal causa da deficiência de zinco é a ingesta inadequada deste metal, por falta de aporte ou por dietas ricas em fitatos, os quais inibem a absorção de zinco. São também causa desta deficiência as patologias gastrointestinais que provoquem perdas excessivas ou mal-absorção deste mineral e a nutrição entérica ou parentérica de longa duração, sem a suplementação adequada de zinco.

No que toca às manifestações deste défice, no adolescente, destacam-se: distúrbios dermatológicos, alopecia, diarreia, desaceleração de crescimento, atraso no desenvolvimento sexual, disfunção cognitiva, diminuição do paladar e comprometimento na função imunitária.

As patologias mais comumente associadas a carência de zinco são as gastrointestinais. O excesso de peso e a obesidade, assim como as perturbações do comportamento alimentar, particularmente a anorexia nervosa, estão também associadas à deficiência de zinco.

As principais estratégias de intervenção são a modificação ou diversificação dietética, a suplementação, a fortificação e a bio-fortificação. Atualmente, recomenda-se a inclusão de suplementos de zinco nos esquemas terapêuticos da diarreia em crianças com mais de 6 meses.

Com a discussão e revisão do tema espera-se poder contribuir para alertar os profissionais de saúde sobre o interesse do equilíbrio deste oligoelemento e da detecção precoce de uma eventual deficiência.

Em suma, é importante que os clínicos sejam capazes de reconhecer os sinais e sintomas clássicos do défice deste oligoelemento, e que tenham em atenção o status de zinco, perante crianças ou adolescentes em risco da deficiência deste metal ou de malnutrição generalizada.

Palavras-chave: deficiência; zinco; adolescentes; crescimento; puberdade; fítato; suplementos dietéticos.

ABSTRACT

Zinc deficiency is considered an important problem of malnutrition worldwide and it is estimated that about 2 billion people may suffer from this deficiency. Its prevalence is higher in developing countries and in certain at-risk populations which have increased needs of zinc, such as children, adolescents, pregnant or breastfeeding women and the elderly. In particular, adolescents often have a dietary intake of zinc unable to meet their needs and, overall, between 60-80% of adolescents may suffer from the deficiency of several micronutrients. Within these deficiencies, zinc is in the foreground due to its vital role in various functions during the growth spurt corresponding to puberty.

In this context it was made an updated bibliographic review on the topic, in order to clarify and update knowledge on the impact of zinc deficiency, especially during adolescence. A bibliographic research was performed considering original articles and systematic reviews published between 2007 and 2015. The fundamental objectives of this review were to explain the main causes and consequences of this deficit, diseases associated with zinc deficiency, methods to assess its levels and strategies to prevent this deficiency.

The main cause of zinc deficiency is the inadequate intake of this metal, by lack of supply, or by diets high in phytates, which inhibit zinc absorption. Other causes of this deficiency are gastrointestinal disorders which cause excessive losses or malabsorption of this mineral and long term enteral or parenteral nutrition without adequate zinc supplementation.

In regards to the manifestations of this deficit in adolescents, it stands out: dermatological conditions, alopecia, diarrhea, stunting, delayed sexual development, cognitive dysfunction, decreased sense of taste and impairment in immune function.

The diseases most commonly associated with zinc deficiency are gastrointestinal disorders. Overweight and obesity, as well as eating disorders, particularly nervous anorexy, are also associated with zinc deficiency.

The main intervention strategies are modification or dietary diversification, supplementation, fortification and bio-fortification. Currently, it is recommended the inclusion of zinc supplementation in the treatment regimens of diarrhea in children over 6 months.

With the discussion and review of the topic, it is expected to contribute to alert health professionals about the interest of the balance of this trace element and the early detection of a possible deficiency.

In short, it is important that clinicians are able to recognize the classic signs and symptoms of the deficit of this trace element, and have in mind the zinc status towards children or adolescents at risk of deficiency of this metal or general malnutrition.

Key-words: deficiency; zinc; adolescents; growth; puberty; phytate; dietary supplements.

INTRODUÇÃO

O zinco é um mineral essencial para o crescimento de plantas, fungos e animais, mas durante muito tempo foi considerado improvável que o défice de zinco no Homem provocasse manifestações clínicas significativas¹. A necessidade de zinco no homem foi, pela primeira vez, descrita por Prasad em 1961² quando este investigador foi convidado a estudar um jovem iraniano de 21 anos que, para além de apresentar uma anemia grave, exibia também um atraso pubertário e estatural acentuado (aparentava ter apenas 10 anos de idade), pele seca e áspera, diminuição da capacidade mental, hepatoesplenomegália e geofagia. A deficiência apenas de ferro não poderia explicar todas estas manifestações pois, atraso de crescimento e atrofia testicular nunca foram observados nem em modelos animais, nem na prática clínica. Estudos subsequentes em jovens egípcios, que exibiam o mesmo espectro de manifestações, documentaram de forma conclusiva a ocorrência de défice de zinco nos seres humanos e que a sua suplementação resultava em crescimento estatural e normalização dos genitais¹. No entanto, a ideia da existência de deficiência de zinco no Homem manteve-se controversa até ao início dos anos '70 com a descoberta de uma doença genética fatal: *Acrodermatitis Enteropathica*². Esta doença é causada por uma deficiência na absorção de zinco, e foi completamente curada com a sua suplementação. Em 1974 a National Academy of Sciences reconheceu o zinco como sendo um elemento essencial para o homem e estabeleceu uma dose diária recomendada deste mineral¹. Entretanto, em 1978 a Food and Drug Administration tornou obrigatória a inclusão de zinco na alimentação parentérica total¹.

Durante os últimos 50 anos ocorreram avanços extraordinários no esclarecimento do metabolismo do zinco no ser humano. Embora nos anos '60 fosse reconhecida a necessidade do zinco para o funcionamento de apenas 3 enzimas, atualmente sabe-se que este mineral é essencial ao funcionamento de mais de 300 enzimas e mais de 1000 factores de transcrição. O

zinco é, também, um segundo mensageiro das células do sistema imunitário participando em eventos de sinalização intracelular. Para além disso, tem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias¹.

Atualmente, a deficiência de zinco no Homem é considerada um importante problema de malnutrição estimando-se, a nível mundial, que cerca de 2 biliões de indivíduos possam sofrer da deficiência nutricional deste mineral¹. Esta é, no entanto, mais prevalente em populações com elevado consumo de cereais e baixo consumo de produtos de origem animal³. Isto é de particular relevância nos países em desenvolvimento. Este facto é explicado pela principal causa da deficiência de zinco: o elevado consumo de fitatos, presente em grãos de cereais, que impedem a absorção adequada deste mineral². Ou seja, a dieta pode não ser necessariamente pobre em Zinco, mas a sua biodisponibilidade pode estar diminuída, tendo esta um papel fundamental na sua absorção³.

As crianças, adolescentes, grávidas e mulheres a amamentar têm necessidades aumentadas de zinco, comparativamente com os adultos, e, por isso, estão em maior risco da sua depleção³. Os órgãos clinicamente mais afectados pela deficiência de zinco são a epiderme, o sistema gastrointestinal, nervoso central, imunitário, esquelético e reprodutor³. As manifestações major resultantes da deficiência de zinco incluem: anorexia, alterações cutâneas, atraso de crescimento e desenvolvimento pubertário, disfunção da imunidade celular e prejuízo cognitivo e do paladar^{1,4}. O que pode aumentar o risco de doenças da infância, especialmente em contextos socioeconómicos baixos. Nos adolescentes é particularmente importante ter em atenção o risco do défice de zinco, uma vez que este grupo etário tem necessidades fisiológicas aumentadas deste oligoelemento, principalmente durante o importante surto de crescimento e maturação biológica característico da puberdade, podendo a sua falta resultar num menor crescimento e em atraso pubertário^{3,4}. Como a adolescência é também um período da vida em que são frequentes os erros alimentares, colocando o

adolescente em risco para o défice de zinco, é essencial o conhecimento da ação do zinco, dos sinais e sintomas característicos da sua deficiência e da eventual repercussão que essa deficiência poderá ter para o bem-estar futuro do adolescente.

Assim, o objectivo principal deste artigo de revisão é clarificar e atualizar conhecimentos sobre o impacto da deficiência de zinco, sobretudo durante a adolescência, nomeadamente no que diz respeito às suas causas, sinais e sintomas evocadores, consequências a curto e médio prazo, métodos de doseamento laboratorial e estratégias de prevenção desta deficiência.

Com a discussão e revisão do tema espera-se poder contribuir para alertar os profissionais de saúde sobre o interesse do equilíbrio deste oligoelemento e da detecção precoce de uma eventual deficiência.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos originais e revisões sistemáticas publicados entre 2007 e 2015, utilizando o método “Pull”, com pesquisa através dos motores de meta-pesquisa: SUMsearch e TRIPdatabase e com pesquisa direta nas bases de dados da literatura, nomeadamente: Embase, PubMed e Index online de revistas médicas portuguesas. Incluindo-se apenas os artigos científicos escritos em português ou em inglês. Para a *string* foram utilizadas as seguintes palavras-chave, em combinações variadas: zinc*, deficiency*, adolescent*, phytate*, supplement*, puberty*, growth*, development*.

Tendo em vista a compreensão do trabalho, é importante esclarecer-se os aspectos bioquímico, clínicos e nutricionais do zinco. Reviu-se, nomeadamente, a fisiologia, o metabolismo (incluindo absorção, transporte e eliminação), a homeostase, a biodisponibilidade de zinco (inibidores e potenciadores), as necessidades humanas e os grupos populacionais com um risco aumentado para a depleção deste mineral.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão estudos na população pediátrica, bem como em jovens adultos (entre os 18 e os 25 anos de idade) escritos em português ou inglês e publicados nos últimos 8 anos. Numa primeira etapa procedeu-se à pesquisa nas bases de dados referidas no período seleccionado, seguida da seleção por idade e idioma. Procedeu-se, por fim, à análise dos artigos, dando maior relevância aos que apresentavam informação mais pertinente e que melhor se enquadrava nos objectivos deste trabalho.

Selecionaram-se também alguns artigos identificados como referências bibliográficas dos inicialmente analisados, desde que contivessem informação adicional relevante.

RESULTADOS

1) Fisiologia:

O zinco é um nutriente essencial, ubíquo entre as células, ao contrário do ferro que está contido em componentes celulares definidos e tem papéis fisiológicos esclarecidos. Este metal é um constituinte de cerca de 300 enzimas, auxiliando as vias metabólicas mais fundamentais do organismo, sendo responsável por 3 classes funcionais gerais: catalítica, estrutural e reguladora³. Participa, então, em múltiplas metaloenzimas envolvendo as vias metabólicas mais centrais, inclusive o metabolismo das proteínas, dos lípidos e dos hidratos de carbono. Desempenha um papel crucial no crescimento, diferenciação e metabolismo celulares⁵. É, também, útil na regulação da expressão de vários genes, na ligação ao DNA e na transcrição de DNA para RNA. É responsável pela síntese do heme, dos ácidos gordos de cadeia longa e de prostaglandinas⁶. O zinco tem, por outro lado, um papel no metabolismo da glicose e na secreção de insulina, na cicatrização de feridas e na função imunológica^{3,7}. Por outro lado, é também um poderoso antioxidante e anti-inflamatório, pois é um elemento estrutural da forma não mitocondrial da enzima superóxido-dismutase, dependente deste metal, a qual é a primeira linha na defesa contra o stress oxidativo⁸. Auxilia, também, o transporte de colesterol e a estabilização dos lípidos da membrana celular, influenciando a normal maturação sexual e função reprodutiva⁶. Consequentemente, a deficiência de zinco afeta, maioritariamente, o crescimento e desenvolvimento físicos da criança, bem como, o risco e gravidade de várias infeções⁹.

2) Metabolismo

2.1) Absorção

O zinco é absorvido no intestino delgado através de um mecanismo mediado por um transportador específico. Este processo de transporte, em condições fisiológicas normais, não é saturado. É difícil determinar a fracção de zinco que é absorvida, visto que, este metal é também alvo de secreção intestinal. Este mineral é mais eficazmente absorvido a partir de soluções aquosas, do que de dietas sólidas e, nesta última, varia consoante o conteúdo de zinco dos alimentos e a composição global da dieta³. A eficácia da absorção deste metal a partir da dieta varia entre 15 e 35% em adultos, dependendo da quantidade de zinco consumida e da presença de outros factores dietéticos, como os fitatos, que inibem a sua absorção⁹. A tabela 1 mostra taxas de absorção diferentes para diferentes grupos populacionais, consoante o tipo de dieta e a razão molar fitato/zinco (Tabela 1)³.

OMS			
Tipo de dieta	Refinada	Mista/vegetariana refinada	Integral
Razão molar fitato/zinco	<5	5-15	>15
Absorção de zinco (%)	50	30	15

Tabela 1. Estimativas da absorção de zinco segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)³.

A absorção de zinco é dependente da sua concentração, aumentando com o aumento do seu consumo até alcançar uma taxa máxima. Por outro lado, os próprios níveis de zinco influenciam a sua absorção. Ou seja, indivíduos com défice de zinco na dieta, absorvem este elemento de forma mais eficaz, do que aqueles sob uma dieta rica neste metal. Assim, perante uma dieta pobre em zinco ou um aumento das suas necessidades fisiológicas, há uma capacidade considerável em aumentar a eficácia da absorção deste mineral. Por este motivo, o consumo prévio de zinco poderá afectar os estudos sobre a sua biodisponibilidade³. Sabe-se também que, perante ingestas de zinco normais ou baixas prevalece o transporte ativo,

enquanto que poderá ocorrer uma difusão passiva em contexto de consumos elevados deste mineral⁹.

Durante a digestão, o zinco é libertado dos alimentos sob a forma de iões livres. Estes iões libertados ligam-se, posteriormente, a ligandos secretados endogenamente no duodeno e jejuno, os quais facilitam o seu transporte para dentro do enterócito. O sistema porta transporta, então, o zinco diretamente para o fígado onde este é, conseqüentemente, libertado para a circulação sistémica para fornecimento aos restantes tecidos. O zinco é, posteriormente, armazenado intracelularmente no fígado e no rim sob a forma de metaloproteínas⁷. Cerca de 70% do zinco em circulação está ligado à albumina, por isso, qualquer situação que altere a concentração sérica de albumina, poderá ter um efeito secundário nos níveis séricos deste metal. Apesar do zinco sérico representar apenas 0,1% do seu conteúdo corporal total, o zinco em circulação tem um *turnover* rápido para atender às necessidades teciduais³.

2.2) Transporte:

Há pelo menos 9 ZnTs (*zinc transporters*) e 14 ZIPs (*zinc importer proteins*) codificados no genoma humano. Estas duas subfamílias de transportadores parecem ter um efeito contrário na homeostase celular do zinco. Os primeiros diminuem a sua concentração citoplasmática, pois estão envolvidos no efluxo celular de zinco e no *uptake* deste mineral pelos organelos intracelulares. Por outro lado, os transportadores ZIP transportam o zinco do espaço extracelular e dos organelos intracelulares para o citoplasma, ou seja, aumentando o zinco citoplasmático. Alterações nos níveis deste mineral, regulam a expressão e distribuição celular destes transportadores. Ambas as famílias de transportadores apresentam uma expressão específica exclusiva para cada tecido e uma resposta diferente consoante a quantidade de zinco da dieta (deficiência ou excesso), ou consoante os estímulos fisiológicos

através de hormonas ou citocinas, numa tentativa de modularem os seus efeitos sobre determinados tecidos e funções biológicas^{3,9}.

Caracterizar a totalidade dos transportadores de zinco sai fora do âmbito deste trabalho. A título de exemplo, o transportador ZIP-4 é um importador chave na célula intestinal. De facto, este foi conhecido aquando da descoberta que mutações do seu gene estavam associadas à *Acrodermatitis Enteropathica*. Para além disso, recentemente foi demonstrado que o ZIP-14 está envolvido no *uptake* de zinco pelo fígado em resposta à infeção ou inflamação agudas. Nestas situações a sua concentração sérica diminui, em simultâneo com o aumento da sua concentração no fígado, possivelmente, numa tentativa de reter o zinco dos agentes patogéneos, do qual são também dependentes⁹.

O papel da metalotioneína (MT), uma proteína intracelular de ligação a metais, na regulação da absorção de zinco, juntamente com os ZnTs, permanece pouco claro. Sabe-se, no entanto, que a síntese hepática e intestinal de MT é estimulada pelo aumento do consumo de zinco da dieta e pela inflamação ou respostas de fase aguda. Pelo contrário, a restrição do consumo de zinco diminui a síntese desta proteína. Deste modo, a MT parece ter uma função importante a nível celular, sendo responsável pela manutenção do zinco livre dentro de intervalos bastante estreitos, refletindo, também, o *pool* de zinco disponível³.

Apesar destas proteínas de transporte estarem já identificadas e caracterizadas, são necessários estudos adicionais para se estabelecerem relações mais bem definidas, quanto ao seu papel nos diversos órgãos e a sua variação em função da ingesta e a absorção de zinco³.

2.3) Eliminação:

Aproximadamente metade do zinco corporal total, é eliminado, diariamente, através do trato gastrointestinal (1-3 mg/dia). A quantidade excretada depende do seu consumo, da sua absorção e das necessidades fisiológicas. Uma quantidade considerável deste oligoelemento é eliminada, no período pós-prandial, nas secreções biliares e no lúmen intestinal, acabando por

ser reabsorvida na sua maior parte⁴. Outras vias para a sua eliminação incluem as perdas urinárias (0.5-0.8 mg/dia), menstruais e através da superfície corporal, como pela descamação da pele, cabelos e também através do suor^{3,7}.

A ingestão recomendada de zinco varia entre 107-231 $\mu\text{mol}/\text{dia}$, o que equivale a 14-30 mg/kg. Em adultos saudáveis, estes valores preservam o balanço de zinco, ou seja, repõem as perdas urinárias e fecais. Mas o equilíbrio pode ser alcançado com valores tão extremos quanto 22 $\mu\text{mol}/\text{dia}$ (2.8 mg/kg) ou 306 $\mu\text{mol}/\text{dia}$ (40 mg/kg) bastando, para isso, aumentar ou diminuir as perdas de zinco, o que ocorre nos primeiros 6-12 dias após uma mudança significativa na dieta. Portanto, o Homem tem a capacidade de manter o seu conteúdo corporal total de zinco, até determinado limite, perante variações consideráveis da sua ingestão, até cerca de 10 vezes³.

3) Homeostase:

A manutenção de níveis intracelulares constantes de zinco é essencial para a sobrevivência. Os principais meios para a manutenção desta homeostase são a regulação da sua absorção e excreção intestinal (mecanismos sinérgicos). Perante alterações ligeiras na ingestão de zinco, ocorrem, rapidamente, variações na excreção endógena deste metal. Por outro lado, apesar da absorção de zinco responder mais lentamente, tem a capacidade de responder a grandes flutuações no consumo deste oligoelemento. Face a consumos extremamente baixos ou com ingestões sub-óptimas prolongadas, além da capacidade de aumentar as trocas gastrointestinais, existem ainda adaptações homeostáticas secundárias que permitem preservar, temporariamente, esta homeostasia. Estes ajustes secundários incluem: alterações na excreção urinária e nas taxas de *turnover* plasmático de zinco, assim como, uma eventual mobilização do zinco libertado de tecidos como o osso, para outros tecidos, de modo a manter uma função preservada destes³.

As reservas corporais de zinco localizam-se, maioritariamente, no fígado, próstata, pâncreas e sistema nervoso central mas¹⁰, apesar disto, a homeostase deste mineral é principalmente mantida pelo trato gastrointestinal. Ocorre também, em menor escala, um controlo através da excreção urinária mas, apenas, em resposta a alterações bruscas na ingestão dietética de zinco ou perante consumos marginais prolongados⁸.

4) Biodisponibilidade

Refere-se à fração do zinco consumido que é efetivamente absorvida para a circulação sanguínea e, como tal, usada para as funções fisiológicas. É determinada por 3 factores: os níveis de zinco do indivíduo, o teor de zinco total da dieta e a disponibilidade de zinco solúvel a partir dos componentes da dieta. Destes, a absorção de zinco é largamente determinada pela sua solubilidade no lúmen intestinal, a qual é, por sua vez, afectada pela forma química do zinco e pela presença, ou não, de inibidores e estimuladores específicos da sua absorção³.

Posto isto, é complicado quantificar a biodisponibilidade de zinco nas refeições de cada indivíduo pois a absorção intestinal deste mineral pode ser alterada pela presença de outros nutrientes como ferro, fibras, fitatos e proteínas de difícil digestão como a caseína presente no leite⁸.

4.1.) Inibidores:

O ácido fítico (inositol hexa- e penta- fosfato) é o principal factor dietético conhecido que diminui a biodisponibilidade do zinco, ao fixar fortemente este metal no trato gastrointestinal. É o mais importante depósito de fósforo nas sementes, particularmente nos cereais e nas leguminosas, e pode representar até 80% do seu peso total. É possível prever o efeito inibitório do ácido fítico através da razão molar de fitato/zinco na dieta. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, razões molares superiores a 15:1 inibem progressivamente a absorção de zinco e estão associadas a níveis sub-óptimos deste mineral³. Estes são valores

resultantes de estudos em adultos, não se sabendo da sua aplicabilidade à criança ou adolescente. No entanto, está bem claro que o efeito inibitório dos fitatos na absorção de zinco é, então, dose-dependente⁴.

Algumas técnicas promovem hidrólise enzimática do ácido fítico nos cereais integrais e nas leguminosas. São exemplos: demolhar, germinar e fermentar estes alimentos, pois estas técnicas aumentam a atividade endógena ou exógena da fitase. Para além disso, métodos não enzimáticos como a moagem, reduzem o conteúdo de ácido fítico dos cereais³.

A possível interação entre o ferro e o zinco foi, desde sempre, uma preocupação para a comunidade científica. Apesar de doses elevadas de ferro inorgânico diminuírem a absorção de zinco, em soluções aquosas e em jejum, isto só se verificou com razões de ferro/zinco muito elevadas e em soluções aquosas. Isto sugere que alimentos enriquecidos com ferro não afectem a absorção de zinco³. No entanto, verificou-se que a adição de ferro diminui o efeito positivo da suplementação de zinco no crescimento linear das crianças⁵.

4.2) Potenciadores:

As proteínas têm um efeito positivo na absorção do zinco. O consumo de proteínas animais (p.e. carne vermelha, ovos e produtos lácteos) aumenta a biodisponibilidade do zinco presente em fontes vegetais, possivelmente, porque os aminoácidos preservam o zinco em solução, ou porque a proteína se liga ao fitato presente nos vegetais. Genericamente, a ligação de zinco a ligandos solúveis ou a quelantes tem um efeito positivo na sua absorção, pois estes aumentam a sua solubilidade³. Estes ligandos solúveis podem ser formados a partir de aminoácidos e de peptídeos que contenham cisteína, libertados durante a digestão⁴.

As fontes alimentares de zinco incluem: carnes, fígado, ovos, marisco (especialmente ostras), frutos secos, leite e feijão⁶. No entanto, as fontes de zinco com origem em proteína animal, têm maior biodisponibilidade do que aquelas de origem vegetal como o caso das sementes ou leguminosas⁷.

5) Necessidades biológicas:

Desde meados dos anos '90 que a OMS tem procurado obter, junto de grupos de peritos na matéria, estimativas das necessidades humanas de zinco, assim como, as doses necessárias a ingerir para satisfazer essas necessidades. Para os vários grupos etários, estes comités usaram um método fatorial para estimar as necessidades fisiológicas médias, que se definem como a quantidade de zinco que deve ser absorvida de modo a compensar a quantidade perdida pelo intestino e não só. Para crianças em crescimento e mulheres grávidas, é adicionada às necessidades de zinco a quantidade que fica retida nos tecidos em crescimento. Quanto às mulheres a amamentar, adiciona-se às perdas a quantidade de zinco segregada no leite materno (tabela 2)

Idade	Peso (kg)	Necessidades (mg/kg)
6-12 meses	9	0,84
1-3 anos	12	0,83
3-6 anos	17	0,97
6-10 anos	25	1,12
10-12 anos	35	1,40
12-15 anos	48	1,82
15-18 anos (Rapaz)	64	1,97
15-18 anos (rapariga)	55	1,54
Gravidez	--	2,27
Amamentação	--	2,89

Tabela 2. NMEs para o zinco absorvido consoante o grupo etário e o sexo³.

A NME (necessidade média estimada) representa a ingestão média diária esperada para satisfazer as necessidades de 50% dos indivíduos saudáveis, consoante o grupo etário e o género⁶. É, então, obtido dividindo a necessidade fisiológica média do zinco absorvido pela sua absorção média estimada³.

Até à data, ainda não foi estabelecido um algoritmo útil em determinar as necessidades dietéticas de zinco com base na presença de outros nutrientes e nos componentes dos

alimentos. É ainda necessária muita informação de modo a desenvolver tal algoritmo, e ser possível, dessa forma, prever a biodisponibilidade de zinco⁸.

As recomendações dietéticas (RD) correspondem ao nível médio diário de ingestão de nutrientes da dieta suficiente para atender aos requisitos de quase todos (97-98%) os indivíduos saudáveis consoante a faixa etária e o género. A RD é, então, calculada pela soma de 2 desvios padrão às NMEs, a menos que a distribuição dos requisitos esteja enviesada, em cujo caso a RD fica situada entre os percentis 97 e 98⁶.

O LST (limite superior tolerável) representa o nível médio mais alto da ingestão diária de nutrientes que é provável que não apresente qualquer risco de efeitos secundários para quase todas as pessoas na população geral⁷. À medida que a ingestão aumenta acima do valor do LST, o risco potencial de efeitos secundários aumenta⁶.

	RD/IDR (mg/dia)	LST (mg/dia)
0-6 meses	2	4
7-12 meses	3	5
1-3 anos	3	7
4-8 anos	5	12
9-13 anos	8	23
14-18 anos (rapazes)	11	24
14-18 anos (raparigas)	9	24
Gravidez ≤18 anos	12	34
Amamentação ≤18 anos	13	34

Tabela 3. Ingestões dietéticas de referência (IDR), mais frequentemente referidas como Recomendações Dietéticas (RD)⁷ para os grupos etários pediátricos. Estes valores são concordantes com os recomendados pela American Society for Parenteral and Enteral Nutrition⁶.

6) Grupos em risco de depleção:

Pensa-se que, aproximadamente 50% da população mundial possa estar em risco do consumo inadequado de zinco. De facto, estima-se que mais de 20% da população mundial sofra, de facto, desta deficiência, especialmente em países subdesenvolvidos. No entanto, devido à natureza inespecífica dos seus sinais e sintomas e aos métodos de diagnóstico um tanto ou quanto imprecisos, desconhece-se a verdadeira prevalência da deficiência ligeira de zinco⁷.

As crianças, adolescentes, grávidas e mulheres a amamentar têm necessidades aumentadas de zinco, comparativamente com os adultos, e, como tal, estão em maior risco da sua depleção³.

6.1) Prematuros:

As crianças prematuras (cujo parto ocorreu antes das 37 semanas de gestação) têm um risco acrescido da deficiência de zinco devido à sua fraca absorção, aumento das perdas nas fezes, maiores necessidades face ao seu rápido crescimento e metabolismo e reservas inadequadas de zinco (pois a acumulação de zinco ocorre maioritariamente no terceiro trimestre de gestação). As recomendações da *American Society of Clinical Nutrition* indicam que o conteúdo de zinco na nutrição parentérica total administrada a bebés pré-termo deve ser 400 µg/kg/dia (o dobro da dose recomendada para crianças de termo), isto deve-se às reservas teciduais limitadas deste mineral, à menor ligação à albumina, ao estado catabólico aumentado e ao aumento das perdas urinárias de zinco⁷.

6.2) Crianças:

Têm maior risco de deficiência de zinco devido às necessidades aumentadas deste mineral durante o crescimento. Lactentes alimentados exclusivamente a leite materno (filhos de mães com níveis adequados de zinco da dieta) obtêm quantidade suficiente deste mineral para os primeiros 5-6 meses de vida. Depois disto, é necessária uma diversificação alimentar,

com zinco absorvível, de modo a satisfazer as necessidades crescentes deste mineral. Em vários países com um baixo nível socioeconómico, há um atraso na diversificação alimentar e esta faz-se, maioritariamente, com cereais. Estes alimentos têm um baixo teor tanto de zinco total como de zinco absorvível e, como tal, não conseguem corresponder às necessidades deste metal. Por outro lado, devido ao seu elevado teor de fitato, a introdução destes alimentos interfere com a absorção do zinco obtido a partir do leite materno³.

6.3.) Adolescentes:

Representam, a nível mundial, 1,200 milhões de pessoas entre os 10 e os 19 anos de idade. Correspondendo, aproximadamente, a 19% da população total. São considerados como sendo um segmento nutricionalmente vulnerável da população. Tendo em conta as necessidades nutricionais aumentadas (face ao seu rápido crescimento) e os hábitos alimentares inapropriados, a prevalência de malnutrição nesta faixa etária é elevada, em todo o mundo, o que acarreta perturbações no seu crescimento e desenvolvimento¹¹.

De modo a se perceber a natureza e a magnitude destas deficiências nutricionais, é essencial investigar as escolhas dietéticas e os estilos de vida adotados, de modo a perceber os seus riscos para a saúde na adolescência. Mudanças de estilo de vida vão afetar hábitos e escolhas alimentares. Práticas nutricionais saudáveis devem ser inculcadas desde a infância e são uma parte importante de um estilo de vida saudável. Todavia, pesquisas internacionais relataram hábitos alimentares prejudiciais em adolescentes, tais como, o consumo exagerado de refrigerantes e de fritos, bem como, a omissão de frutas e legumes na dieta. Estas escolhas originam défices nutricionais importantes nesta faixa etária, particularmente, ao nível dos micronutrientes¹¹.

Estudos epidemiológicos mostraram que os adolescentes têm, frequentemente, uma ingestão dietética de zinco incapaz de satisfazer as suas necessidades e que, globalmente, entre 60 a 80% dos adolescentes sofrem da deficiência de vários micronutrientes¹¹. Dentro

destas deficiências, o zinco está em primeiro plano devido ao seu papel vital em várias funções durante o surto de crescimento correspondente à puberdade⁷. Estas deficiências podem ter consequências a longo prazo como: desenvolvimento comportamental e cerebral comprometido, atraso na maturação sexual, comprometimento da estatura final e osteoporose¹¹.

Durante este surto de crescimento característico da adolescência, as necessidades fisiológicas de zinco também atingem um pico. Este surto ocorre, normalmente, entre os 10 e os 15 anos de idade nas raparigas, e entre os 12 e os 15 anos nos rapazes. Mesmo após o término do pico de crescimento, os adolescentes podem continuar a necessitar de quantidades adicionais de zinco, de modo a reporem os seus *pools* teciduais, que entretanto se esgotaram³.

Os adolescentes atletas, por exemplo ginastas, dançarinos ou lutadores, são também, um grupo em risco secundário para a depleção de zinco. Isto deve-se, às eventuais perdas exacerbadas no suor decorrentes destes *hobbies*⁷. Outra causa prende-se com a necessária redistribuição do zinco plasmático para tecidos específicos, de modo a combater o stress oxidativo e manutenção da normal resposta imune⁸. Sabe-se que os jovens atletas de alta competição têm concentrações plasmáticas de zinco eritrocitário e urinário abaixo dos valores de referência, isto porque, a realização de atividade física vigorosa aumenta as necessidades de oxigénio. O aumento do consumo mitocondrial de oxigénio origina um stress oxidativo que leva à produção de espécies reativas de oxigénio e à peroxidação dos lípidos⁸. Por outro lado, o exercício físico intenso aumenta o captação de zinco pelas células eritróides de modo a satisfazer as necessidades aumentadas deste mineral para proteção dos grupos sulfidril presentes nas proteínas da membrana celular e para síntese de metaloproteínas como a anidrase carbónica, a superóxido dismutase e a metalotioneína⁸. Posto isto, a suplementação de zinco pode ser benéfica em jovens atletas de alta competição, quando se detecta uma possível deficiência, desde que a dose administrada esteja dentro dos limites máximos

recomendados pelas RDs e que os níveis de zinco sejam monitorizados regularmente. Estudos mostraram melhoria nos níveis plasmáticos de zinco e nos indicadores antioxidantes após 8 semanas de suplementação deste oligoelemento⁸.

6.4) Vegetarianos:

Os vegetarianos correm este risco, devido à falta de fontes de carne e ao maior consumo de alimentos ricos em fitatos, como as leguminosas e os cereais integrais. Estudos sugerem que, esta população pode precisar de até 50% mais zinco da dieta por causa da biodisponibilidade limitada deste mineral nos alimentos consumidos⁷.

A dietas vegetarianas são, então, consideradas como tendo biodisponibilidades baixas de zinco devido ao seu elevado conteúdo em cereais integrais, leguminosas e frutos secos oleaginosos (nozes e amêndoas), que frequentemente substituem a carne e o peixe. Estes alimentos de origem vegetal, apesar de serem fontes ricas de zinco, também contêm concentrações elevadas de fitatos, os quais inibem a sua absorção de zinco através da formação de complexos insolúveis no trato gastrointestinal que não podem ser digeridos nem absorvidos, como já explicado acima⁴.

6.5) Grávidas e mulheres a amamentar:

O aumento das necessidades nutricionais durante a gravidez e a amamentação, predispõe estas mulheres para a deficiência de zinco. Estas necessidades são ainda maiores durante a amamentação, no entanto, as adaptações fisiológicas na absorção de zinco, ajudam a atender às necessidades aumentadas. Vários estudos demonstraram o efeito negativo dos suplementos de ferro prescritos durante a gravidez e a amamentação na absorção de zinco. De facto, em grávidas com uma baixa ingestão de zinco, os suplementos de ferro em doses tão baixas quanto 60 mg/dia, impediram-nas de alcançar as suas necessidades de zinco. Esta interação é mais problemática se o ferro for administrado em solução ou num suplemento separado, em vez de ser incorporado na refeição³.

6.6) Idosos:

Sabe-se que a ingestão de zinco é frequentemente inadequada na população idosa, até em países ditos “desenvolvidos”. Vários factores podem contribuir para isto, especialmente o fraco consumo de carne vermelha, um alimento particularmente rico em zinco. Por outro lado, pensa-se que a eficácia da absorção de zinco possa diminuir com a idade³.

7) Causas da deficiência de zinco:

Os três principais factores responsáveis pelo desenvolvimento da deficiência de zinco em países subdesenvolvidos são: ingesta inadequada de zinco, a sua fraca absorção a partir de dietas predominantemente à base de plantas ou a amamentação subótima; doenças gastrointestinais que cursem com perdas excessivas ou com absorção comprometida de zinco; estados fisiológicos que aumentem as necessidades de zinco como a gravidez, a infância e a adolescência, ou seja, períodos de rápido crescimento⁹.

Quanto aos países “desenvolvidos”, em termos gerais, a deficiência adquirida de zinco é pouco comum, mas esta pode ocorrer em consequência de: um consumo inadequado, aumento das necessidades, nutrição parentérica de longa duração sem suplementação adequada de zinco, utilização desapropriada de zinco, bem como, causas entéricas que cursem com mal-absorção ou com perdas excessivas deste mineral^{6,7}.

Falando agora mais concretamente no grupo etário dos adolescentes, a principal causa desta deficiência, na maioria das situações, é a ingestão inadequada de zinco absorvível, comum em muitas partes do mundo, inclusive no mundo ocidental. Isto pode resultar ou de uma baixa ingestão alimentar ou, mais frequentemente, de um grande recurso a alimentos com pouco zinco ou com uma baixa biodisponibilidade deste elemento, como sucede nas dietas vegetarianas, muito ricas em fitatos. Esta é frequentemente exacerbada por condições

fisiológicas associadas ao aumento das necessidades de zinco, como sucede nas fases de desenvolvimento e crescimento características da adolescência³.

7.1) Ingesta inadequada:

A causa mais importante para a deficiência de zinco é, então, o efeito inibitório dos fitatos da dieta, como já foi explicado em cima. Os fitatos são um componente alimentar abundante em dietas ricas em leguminosas e cereais integrais tal como acontece, sobretudo, nas dietas vegetarianas e *vegans*⁷.

O interesse por dietas vegetarianas tem crescido nos países industrializados, em parte pelos benefícios para a saúde de uma dieta baseada em vegetais, mas também devido a preocupações éticas, ecológicas e económicas. A chegada de imigrantes vegetarianos também aumentou o número de vegetarianos em muitos países industrializados⁴.

Em geral, um padrão alimentar vegetariano que exclua produtos animais (i.e. carne e peixe; e para *vegans* também ovos e lacticínios), se equilibrado, pode ser compatível com um estilo de vida saudável e com um estado nutricional ótimo em adultos e poderá, até, oferecer alguns benefícios para a saúde a longo prazo. No entanto, uma dieta vegetariana que suporte a saúde de um adulto, pode não ser necessariamente apropriada para a idade pediátrica. Dietas vegetarianas para as crianças têm muitas vezes um baixo valor energético e nutricional e um elevado teor de inibidores da absorção de zinco⁴.

Uma prática emergente em países industrializados, é o uso de comidas vegetarianas enriquecidas com ferro e zinco. Embora estudos tenham provado que esta prática reduza o risco de deficiência de ferro, no que toca ao zinco ainda não foi possível provar a sua eficácia. Por outro lado, nos países desenvolvidos, as crianças têm uma maior ingestão calórica, de leite de fórmula e de cereais enriquecidos com ferro e zinco bem como um maior recurso a suplementos, comparativamente com as crianças de países com baixo nível socioeconómico, o que poderá minimizar os efeitos do défice de zinco⁴.

No entanto, a dieta vegetariana tem menor biodisponibilidade de zinco, o que aumenta o risco de ingestão inadequada deste oligoelemento. Para compensar esta menor biodisponibilidade, está recomendado que as NMEs para o zinco, nos vegetarianos, sejam aumentados em 10%. De facto, um aumento ainda maior será provavelmente necessário, pois o efeito inibitório dos fitatos na absorção de zinco poderá ser maior do que previamente estimado. Atualmente, os dados sobre o teor de fitatos de dietas de crianças vegetarianas em países industrializados são limitados, principalmente, devido à escassez dos valores de fitatos nas bases de dados dos nutrientes⁴.

Para vegetarianos até aos 11 anos de idade, as ingestas de zinco são semelhantes, ou até superiores, aos das crianças omnívoras. Isto porque, os cereais (enriquecidos ou não) são a principal fonte de zinco na infância, para além do leite, independentemente do tipo de dieta. O consumo de carne e peixe, mesmo nas crianças omnívoras é habitualmente realizado em pequenas porções⁴.

Por outro lado, em alguns adolescentes e jovens adultos que excluía carne vermelha das suas dietas, foram relatadas menores concentrações séricas de zinco comparativamente com aqueles que comiam carne vermelha e, em alguns casos, estas concentrações foram negativamente correlacionadas com a razão molar fitatos/zinco. Estas relações já são evidentes em grupos etários mais velhos pois, nesta idade, os jovens omnívoros consomem maiores porções de carne e peixe comparativamente com crianças mais novas⁴.

No entanto, o crescimento linear é normal tanto nas crianças como nos adolescentes vegetarianos, isto depende em parte, da idade da criança e do seu grau de vegetarianismo. Notou-se um fraco crescimento em algumas crianças vegetarianas que consumiam dietas muito restritas (*vegans*)⁴.

As concentrações dietéticas de fibras e de cálcio são frequentemente elevadas nas dietas das crianças lacto-vegetarianas. Altas concentrações de fibra da dieta parecem não exercer

quase nenhuma influência na absorção de zinco. No entanto, dietas ricas em fibra contêm também, frequentemente, altas concentrações de fitato⁴.

É possível que, mesmo durante a infância, ocorra algum grau de adaptação a uma dieta vegetariana. Em adultos, há algum aumento na absorção de zinco quando as dietas são pobres em zinco, desde que exibam também um baixo consumo de fitatos. No entanto, perante dietas vegetarianas ricas em fitatos, é provável que esta adaptação não aconteça⁴.

Independentemente do grau de vegetarianismo, hoje em dia não é comum a deficiência manifesta de zinco entre as crianças vegetarianas de países industrializados⁴. Não obstante, diversos factores não-dietéticos podem aumentar o risco de deficiência ligeira de zinco, por terem um impacto negativo na absorção deste mineral, como por exemplo, a inflamação, as infeções parasitárias intestinais e a hipocloridria⁴. Estes factores são esclarecidos mais à frente.

Algumas práticas dietéticas são passíveis de melhorar a disponibilidade dos níveis de zinco nos jovens vegetarianos. Enfatiza-se a escolha de pão integral e de alimentos de soja fermentados, como *miso* e *tempeh* porque durante a fermentação o fitato é hidrolisado pelas fitases (enzimas microbianas que reduzem o fosfato de inositol), deixando assim de exercer o seu efeito inibidor na absorção de zinco⁴.

Apesar das leguminosas serem ricas em fitatos, estas desempenham um papel fundamental nas dietas vegetarianas, pois são o grande contributo para o consumo de proteínas e micronutrientes. Deste modo, é preferível aumentar a biodisponibilidade de zinco a partir destes alimentos, do que diminuir o seu consumo. Um exemplo, é demolhar o feijão seco e desperdiçar a água da demolha antes de cozinhar, isto porque os fitatos hidrossolúveis ficam dissolvidos na água de demolha. Outra hipótese é substituir parcialmente as leguminosas pelos seus rebentos, isto porque, durante a germinação, há um aumento na atividade das fitases endógenas, reduzindo-se assim, o seu conteúdo em fitatos. No entanto, o

aumento na quantidade de zinco absorvido, que possa ser alcançado com estas estratégias domésticas de redução dos fitatos, ainda não foi comprovada por estudos *in vivo*⁴.

Concluindo, não há evidências suficientes que concluem que uma dieta vegetariana bem planeada não possa corresponder às necessidades de zinco em idade pediátrica. No entanto, para os jovens vegetarianos que sigam dietas *vegans* muito restritas, é aconselhável a monitorização dos níveis de zinco e, se se provar necessário, suplementar este oligoelemento nas doses recomendadas⁴.

7.2) Causas gastrointestinais:

Adolescentes submetidos a cirurgia gastrointestinal ou com problemas digestivos como: colite ulcerosa, doença de Crohn, síndrome do intestino curto ou outros síndromes mal-absortivos, perante situações que diminuam a integridade intestinal, podem sofrer uma diminuição na absorção e um aumento nas perdas endógenas de zinco a partir do trato gastrointestinal. Outras patologias gastrointestinais associadas ao défice de zinco incluem diarreia, fistulas intestinais ou ostomias altas^{3, 6, 7}.

Durante a diarreia aguda há um aumento da excreção fecal de zinco. Ainda não é claro se isto representa zinco não absorvido ou de origem endógena. Em vários países com um baixo nível socioeconómico, são comuns as doenças que cursam com diarreia. A própria deficiência de zinco aumenta a susceptibilidade à diarreia na infância e, por outro lado, o aumento das perdas endógenas de zinco associadas à diarreia, diminui ainda mais o zinco corporal. Isto resulta num ciclo vicioso que merece a atenção dos clínicos³. De facto, populações com os maiores índices de diarreia, são mais propensas a ter, também, taxas mais elevadas da deficiência de zinco¹². Sobre-crescimento bacteriano e infecções parasitárias intestinais alteram a integridade da mucosa intestinal resultando num aumento da permeabilidade e da velocidade do trânsito gastrointestinal, causando mal-absorção de zinco. Por outro lado os parasitas também induzem, por si só, algum grau de anorexia o que agrava

ainda mais o estado nutricional destas crianças⁴. Na diarreia crónica, visto que esta muitas vezes se acompanha de absorção comprometida das gorduras, não há uma normal conservação do zinco endogenamente secretado, resultando em maiores perdas de zinco nas fezes⁴.

A hipocloridria (diminuição da secreção ácida gástrica) que ocorre, por exemplo, na infecção por *Helicobacter Pylori*, diminui a solubilidade do zinco e, portanto, a sua absorção. Por outro lado, predispõe a criança a infecções entéricas que resultam em diarreia e, portanto, a maior perda de zinco⁴.

7.3) Nutrição entérica(NE)/parentérica total (NPT) prolongada:

A nutrição entérica tem sido cada vez mais utilizada em pediatria, pois os múltiplos progressos técnicos e médicos levaram ao desenvolvimento de produtos concebidos especialmente para crianças. A NE melhora o estado nutricional e poderá até aumentar a qualidade de vida destes doentes. No entanto, há pouca informação disponível sobre a biodisponibilidade das vitaminas, minerais e micronutrientes nestas preparações, especialmente no que respeita à sua composição de fibras. Por outro lado, a formulação dos produtos usados em idade pediátrica, baseia-se num regulamento antigo (1999) que não foi especificamente adaptada para crianças doentes¹³.

Os doentes sob NE possuem, muitas vezes, múltiplas deficiências motoras (p.e. paralisia cerebral) e, como tal, têm uma atividade física muito limitada. Por este motivo têm, também, necessidades energéticas reduzidas as quais são, geralmente, próximas do consumo energético basal. Como a composição de micronutrientes nos produtos utilizados para NE é proporcional ao seu conteúdo calórico, a ingestão de micronutrientes pode ser inadequada nestes doentes¹³.

De facto, constataram-se baixas concentrações plasmáticas e eritrocitárias de zinco numa grande parte das crianças alimentadas a NE. Por outro lado, as concentrações

plasmáticas tanto de zinco como de cálcio, fósforo e vitamina D são significativamente menores nas crianças que recebem suplementação com fibras, devido ao seu elevado conteúdo em fitato. Um achado importante é que, nestas crianças, estas alterações são notórias apesar da NE fornecer doses destes micronutrientes dentro das RDs. As RDs em idade pediátrica para a NE são as mesmas da via oral (ver tabela 3)⁶. Pensa-se então que, as causas por detrás desta escassez de micronutrientes possam ser por necessidades aumentadas (ex. inflamação) ou por menor biodisponibilidade dos micronutrientes nos produtos utilizados para a NE havendo, como tal, a necessidade de suplementar estes oligoelementos¹³.

Estas alterações surgem, mais frequentemente, nas concentrações de zinco, cobre e ferro e, como tal, os níveis séricos destes micronutrientes devem ser monitorizados periodicamente nas crianças que recebam NE que forneça mais de 50% da energia necessária para a criança, durante pelo menos 6 meses¹³.

Em suma, segundo os autores, todas as crianças que recebam NE devem monitorizar os seus níveis de zinco, no início do tratamento e após 6 meses, principalmente se receberem suplementação com fibras. Sugere-se, por outro lado, que possa haver algum interesse em aumentar o conteúdo de zinco, ferro e cobre nos produtos de NE adaptados às necessidades energéticas reduzidas mas com necessidades de micronutrientes normais ou aumentadas¹³.

As formulações para NPT contêm, apenas, macronutrientes apresentados em concentrações variáveis. Estes são veiculados por soluções concentradas de glucose, soluções de aminoácidos essenciais, e não essenciais, e emulsões lipídicas (veiculando triacilgliceróis de cadeia longa e/ou média). As formulações de micronutrientes (electrólitos, oligoelementos e vitaminas) específicas para a NPT são, posteriormente, adicionadas às formulações isoladas ou a qualquer tipo de misturas de nutrientes, segundo regras rigorosas de estabilidade e assepsia. Estas misturas de nutrientes podem conter ou não electrólitos, mas não contêm oligoelementos nem vitaminas. Como tal, estes têm de ser suplementados separadamente¹⁴.

Os dados que suportam a suplementação, por rotina, de 3-4mg/dia de zinco em todas as NPT, são mais fortes do que para qualquer outro oligoelemento⁶.

A dose de zinco necessária na NPT não é consensual. A *American Society of Clinical Nutrition* recomenda 200 µg/kg/dia para crianças de termo, as *guidelines* da *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* recomendam 50 µg/kg/dia de modo a manterem-se níveis séricos normais em crianças mais velhas, e até 100 µg/kg/dia para o crescimento⁷. Atualmente, a FDA recomenda a seguinte suplementação da NPT: prematuros: 450–500 mcg/kg/dia; crianças com menos de três meses de idade: 250 mcg/kg/dia; crianças com mais de três meses: 50 mcg/kg/dia até a um máximo de 5000 mcg/dia. Este valor refere-se à dose máxima na suplementação por rotina, no entanto, poderão estar indicadas doses superiores em doentes com uma deficiência estabelecida ou com necessidades aumentadas⁶. Em suma, segundo os autores em causa, a doentes com NPT exclusiva e sem perdas gastrointestinais, 3–4mg de zinco devem ser administrados diariamente como um requisito fundamental^{6,7}. Doentes com fístulas enterocutâneas, diarreia ou drenos intestinais necessitam até 12-17 mg de zinco por litro de fluidos perdidos. Doentes com queimaduras severas necessitam de doses muito maiores de zinco diário para compensarem as perdas cutâneas⁶.

Posto isto, o recente reconhecimento da escassez de zinco injetável disponível para a suplementação da NPT centrou a atenção na possibilidade da deficiência de zinco nos países desenvolvidos⁷. Ao prescreverem uma nutrição parentérica total, os médicos devem ser capazes de reconhecer os possíveis sinais e sintomas das deficiências de micronutrientes, em idade pediátrica, pois estes doentes têm um risco mais elevado da sua depleção⁷. Tendo em conta que o crescimento é afectado pelo estado nutricional, o médico deve ter em atenção o volume e a ingesta de energia e de micronutrientes durante este período sensível de crescimento¹³.

8) Consequências do défice de zinco – Sinais e sintomas:

Tendo em conta as múltiplas funções bioquímicas do zinco nas células, há um largo espectro de sinais da sua deficiência. Estes sinais variam consoante a gravidade do défice. Como referido em cima, os sistemas de órgãos clinicamente afectados pela deficiência de zinco são: o gastrointestinal, nervoso central, imunitário, esquelético e a epiderme³. Por outro lado, a homeostase do zinco é fundamental para o crescimento celular e para a função imunológica. A deficiência deste mineral compromete, então, a imunidade, a memória, a função reprodutora, o desenvolvimento neurocomportamental e o crescimento¹⁵.

Em termos da gravidade do défice, nos países industrializados, os sinais clínicos da deficiência grave de zinco são identificados apenas em indivíduos que sofrem de *Acrodermatitis Enteropathica*. Outra causa de deficiência grave de zinco resulta da nutrição parentérica total prolongada sem suplementação adequada de zinco, esta condição dá origem a sinais clínicos semelhantes aos encontrados na *Acrodermatitis Enteropathica*³.

A deficiência ligeira de zinco, embora tenha uma apresentação clínica menos exuberante, é numericamente muito mais importante. Além disso, muitas das manifestações clínicas da *acrodermatitis enteropathica* estão também presentes nas formas mais leves do défice de zinco³.

Esta deficiência pode, então, apresentar-se clinicamente sob a forma de distúrbios dermatológicos (*rash* da face, virilhas, mãos e pés), alopecia, diarreia, atraso no crescimento e no desenvolvimento sexual, hipogonadismo, disfunção cognitiva, anorexia, diminuição do paladar e do olfacto, comprometimento da cicatrização de feridas e da função imunitária culminando com uma maior susceptibilidade a infecções bacterianas^{6, 7}.

Genericamente, as manifestações clínicas desta deficiência variam consoante o grupo etário em que ocorrem. Por exemplo, na infância precoce a diarreia é o sintoma predominante. À medida que a criança cresce, surgem problemas cutâneos mais frequentes. Nas crianças em

idade escolar, são comuns alopecia, atraso de crescimento e infeções recorrentes. Estes efeitos foram observados em múltiplos ensaios clínicos e mostraram uma resposta positiva à suplementação com zinco³.

A alta taxa de mortalidade, em crianças com menos de 5 anos de idade, que acompanha esta deficiência, deve-se particularmente a diarreia e a infeções respiratórias como a pneumonia⁷. De forma semelhante, devido ao facto da deficiência de zinco nesta faixa etária estar associada a anorexia, fraco crescimento linear e capacidade imunitária comprometida, poderá aumentar o risco de doenças e até da mortalidade, especialmente em meios com um baixo nível socioeconómico⁴.

Durante o importante período de crescimento que caracteriza a puberdade, a deficiência de zinco resulta em atraso de crescimento e ausência de desenvolvimento gonadal, especialmente nos rapazes¹⁶. A administração de suplementos de zinco ou de dietas que contenham quantidade adequada de proteína animal melhoram o crescimento e corrigem o hipogonadismo³.

8.1) Crescimento – baixa estatura/desaceleração de crescimento:

Das manifestações clínicas relacionadas com o défice de zinco, a mais estudada e mais comumente observada é, sem dúvida, o atraso de crescimento e a baixa estatura. Este efeito deletério no crescimento é mais significativo durante os períodos de rápido crescimento como a infância e a adolescência^{3, 7, 16}.

De facto constataram-se níveis sanguíneos de ferro e de zinco significativamente menores nas crianças com atraso de crescimento, comparativamente com os controlos. O efeito do ferro no crescimento é sustentado pelas conclusões de que o zinco tem um efeito estimulador positivo no crescimento apenas quando os níveis de ferro são adequados. Encontraram-se, também, níveis de ferro, zinco, cálcio e magnésio significativamente menores no cabelo de crianças com atraso de crescimento em comparação com os controlos.

O cabelo é um tecido biológico único pois não é afectado pelo metabolismo humano, ao contrário do sangue ou da urina e, como tal, reflete as concentrações dos oligoelementos num longo período de tempo. O cabelo fornece uma informação histórica da condição nutricional e, como tal, uma melhor estimativa da ingestão corporal total de um dado oligoelemento. Pelo contrário, os níveis sanguíneos de zinco sofrem variações durante o dia¹⁷, como é mostrado na tabela 4.

Sabe-se que a deficiência de zinco interfere no metabolismo das hormonas da tiróide, dos androgénios e da hormona de crescimento (GH). No entanto, são ainda mal conhecidos os mecanismos responsáveis pelo atraso de crescimento na deficiência de zinco, assim como a forma com que a terapia com este mineral estimula o crescimento nas crianças¹⁶.

Como é sabido, o principal regulador do crescimento corporal é o sistema GH-IGF (*insulin-like growth factor*), e constatou-se, em vários estudos, que a suplementação com zinco tem efeitos positivos no crescimento e nos valores séricos de IGF-1 e de IGFBP-3 (binding protein-3) em crianças com défice de zinco. No entanto, o mecanismo exato dos efeitos da deficiência de zinco e da sua suplementação na secreção de GH, nos níveis de IGF-1 é ainda pouco conhecido¹⁶.

Constataram-se níveis séricos de IGF-1 e IGFBP-3 abaixo do normal nas crianças baixas com deficiência de zinco. Confirmou-se o aumento da estatura, da velocidade de crescimento e dos níveis séricos de zinco e de IGF-1 e IGFBP-3 após três meses de suplementação com sulfato de zinco 50 mg/dia, mas mantendo estes níveis ainda abaixo dos intervalos de referência para as crianças controlo ditas “normais”. Portanto, parece recomendável a suplementação, por períodos mais longos, nestas crianças com défice. A velocidade de crescimento nas crianças com défice de zinco suplementadas com zinco acabou por ser igual à dos controlos. Concluiu-se então que a suplementação com zinco era eficaz em induzir um normal crescimento em crianças baixas com deficiência de zinco¹⁶.

Por outro lado, a suplementação de zinco também aumentou os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 em crianças sem défice de zinco mas com baixa estatura idiopática. Há varias sugestões para esta observação: a suplementação de zinco pode aumentar a sensibilidade à GH endógena ou aumentar a secreção fisiológica de GH (i.e. associada ao sono). Outra hipótese, é a de que o zinco possa ter efeitos diretos, não mediados pela GH, na síntese de IGF-1 e IGFBP-3 (isto porque se observou que a deficiência de zinco causa um defeito pós-receptor na ação da GH e uma diminuição na expressão do gene da IGF-1, a qual é revertida com a suplementação com zinco mas não com a administração de GH). De facto, constatou-se que o ião zinco induz a dimerização da GH e estimula a sua bioatividade. Esta hipótese foi reforçada pela constatação de velocidade de crescimento maior, após suplementação com zinco, nas crianças com deficiência de GH do que nas crianças sem este défice, ambas com deficiência de zinco¹⁶.

Em suma, serão necessários estudos adicionais, em populações mais alargadas e durante períodos mais longos, de modo a se perceber melhor o mecanismo pelo qual a deficiência de zinco afecta o eixo GH-IGF e qual o verdadeiro efeito que a suplementação de zinco tem neste eixo¹⁶.

A suplementação de zinco, durante a pré-puberdade, produz um efeito positivo muito significativo sobre o ganho estatural/crescimento linear. Por outro lado, em crianças com menos de 5 anos de idade em países em desenvolvimento, a suplementação profilática de zinco tem um efeito significativo no crescimento linear. Este acréscimo foi de 0.37 cm (± 0.25) com a dose de 10 mg de zinco/dia durante 24 semanas. Um ganho estatural desta magnitude poderá parecer ter um escasso significado clínico, mas há que ter em consideração que não seria expectável que um só micronutriente resultasse num benefício tão substancial⁵.

Os autores concluem então que, a suplementação profilática de zinco aumenta o crescimento linear, assim como o peso das crianças com uma prévia desaceleração de

crescimento e baixo peso. Como tal, estas estratégias diminuem, também, as taxas globais de desnutrição na infância^{9, 12}.

8.2) Desenvolvimento - atraso pubertário e hipogonadismo:

O zinco tem um papel importantíssimo não só no crescimento mas também na função sexual e reprodutiva. Baixos níveis séricos de zinco estão associados a um atraso tanto no crescimento somático como na maturação sexual¹⁷.

A deficiência em zinco está, então, associada a diminuição da contagem de espermatozoides e, de facto, o hipogonadismo é uma manifestação major desta deficiência, embora ainda não se saiba muito bem porquê. O efeito da deficiência de zinco é exercido diretamente na génese testicular de esteróides e, ao contrário do que se pensava (que as gonadotrofinas não eram afectadas) esta deficiência associa-se, ainda, a um aumento dos níveis de FSH, mas com LH normal².

De facto, constatou-se uma correlação entre os níveis séricos de testosterona e os níveis celulares de zinco em adultos saudáveis. Apesar de vários estudos demonstrarem um efeito direto do zinco na função testicular constatou-se, também, uma disfunção hipotalâmica. Como os níveis de gonadotrofinas e de testosterona se elevaram após suplementação de zinco, conclui-se que este oligoelemento tem um papel importante na função do eixo hipotálamo-pituitária-gónadas².

Em conclusão, segundo os autores em causa, a deficiência de zinco pode levar ao atraso pubertário, possivelmente, pelos seus efeitos na função hipotalâmica, a qual é reversível com a suplementação de zinco. Serão, no entanto, necessários mais estudos no sentido de se compreender melhor os efeitos do zinco no eixo gonadal, e os seus mecanismos².

8.3) Risco de infecções - diarreia:

Os resultados de vários ensaios clínicos de intervenção comunitária indicam que, a suplementação com zinco na infância, reduz a incidência de diarreia em ~20% e de infecções agudas do trato respiratório inferior (pneumonia) em 15%^{9, 18}.

As infecções/inflamação causam redistribuição metabólica do zinco, do plasma para o fígado e aumentam, também, a excreção urinária deste metal⁴. Por outro lado, as necessidades de zinco, em meios com uma prevalência elevada de doenças infecciosas, são maiores do que as indicadas pelos valores estimados atuais¹⁹.

O comprometimento do sistema imunitário e do transporte celular da mucosa intestinal, são explicações plausíveis para a relação entre défice de zinco e diarreia. Esta relação causal é demonstrada pelo efeito benéfico da suplementação de zinco na diarreia e o consequente aumento na velocidade de crescimento³.

Estudos de tratamento clínico mostraram que, a suplementação de zinco durante a diarreia, reduz a sua gravidade e duração. Atualmente, a OMS e a UNICEF (*United Nations Children's Fund*) recomendam que sejam incluídos suplementos de zinco nos esquemas terapêuticos da diarreia⁹. De facto, a Acta Pediátrica Portuguesa recomenda a administração de zinco como terapêutica adjuvante eficaz e segura no tratamento de crianças com GEA (20 mg/dia em maiores de seis meses). No entanto, alguns estudos não demonstram benefícios na população com idade inferior a 6 meses, pelo que a sua recomendação deve ser criteriosa neste grupo etário. Esta terapêutica parece ter ainda mais utilidade em crianças desnutridas²⁰. A suplementação durante 10 a 14 dias provou ser um tratamento eficaz da diarreia, tendo essas crianças, também, menos episódios de diarreia durante os meses seguintes¹².

8.4) Diminuição do desempenho cognitivo:

Constatou-se uma associação significativa entre o zinco plasmático e eritrocitário e as medidas cognitivas em adolescentes. Ou seja, com a diminuição dos níveis de zinco plasmático e eritrocitário há um aumento gradual do tempo de reação médio (*simple-reaction-time, recognition-reaction-time*) e uma diminuição gradual da memória visual e da capacidade de raciocínio médios (*Raven's Progressive Matrices*). Estes resultados mantiveram-se significativos mesmo após o ajuste para factores sociodemográficos (idade, dimensão da família, educação e ocupação dos pais), e para os níveis de hemoglobina. Isto reforça o papel do zinco na memória e no raciocínio. Verificou-se que, a função cognitiva estava associada aos níveis de zinco e que, com a sua suplementação, houve melhoria da memória. Como o zinco está intimamente relacionado com o crescimento, averiguar a associação entre os níveis de zinco e o desenvolvimento cognitivo na adolescência, é de extrema importância²¹.

Os mecanismos exatos subjacentes a esta associação não são claros. Mas consta que o zinco é essencial para a neurogénese, migração neuronal, sinaptogénese e que a sua deficiência interfere com a neurotransmissão e, subsequentemente, com o comportamento neuropsicológico. De facto, a suplementação de zinco em crianças em idade escolar nos EUA mostrou melhorias significativas na performance cognitiva e na função neuropsicológica¹¹.

8.5) Comprometimento do paladar:

Toda a perturbação do paladar pode prejudicar a qualidade de vida, ao influenciar o apetite, peso e bem-estar psicológico do indivíduo. Ao afetar a escolha e o consumo dos alimentos, e pode levar a perda de peso, má-nutrição, compromisso da imunidade e, com isto, resultar numa deterioração do estado geral da saúde. Os distúrbios do paladar podem variar desde a ausência ou distorção até à redução da capacidade para saborear. Podem ser consequência de infecções, tumores, tabaco, fármacos, radioterapia, deficiência de zinco, xerostomia e má higiene oral ou resultarem do normal envelhecimento. Para além disso,

várias doenças psiquiátricas, como a depressão, as lesões da mucosa oral ou das papilas gustativas, a patologia gastrointestinal ou a doença renal crónica podem, também, dar origem a alterações do paladar²².

O zinco é um elemento importante tanto para a manutenção como para a reparação das papilas gustativas. Este mineral influencia a síntese da proteína gustina, a qual está relacionada com a produção das papilas gustativas. Uma diminuição na concentração salivar de gustina/anidrase carbónica VI está associada a distúrbios tanto do paladar como do olfacto, os quais podem ser eficazmente tratados com a suplementação de zinco. Por outro lado, o zinco é também responsável por aumentar a concentração de cálcio na saliva. Isto é relevante pois as papilas gustativas necessitam de receptores de cálcio para o seu normal funcionamento. Por último, este metal é um cofactor importante para a fosfatase alcalina, a enzima mais importante na membrana das papilas gustativas²².

Constatou-se, em vários estudos, um maior limiar de reconhecimento de sal com a diminuição dos níveis de zinco. Reparou-se que a percepção do paladar estava associada aos níveis séricos e eritrocitários de zinco. Em jovens com diminuição da zinquémia demonstrou-se uma diminuição do limiar de estimulação eléctrica nos nervos gustativos²¹.

Várias terapêuticas têm sido usadas na tentativa de melhorar o paladar. Estas incluem o uso de: zinco, pilocarpina, ácido alfa-lipóico, estimulação magnética transcraniana, ginkgo biloba e acupunctura. Destas, a suplementação com zinco é a que tem sido mais comumente usada nos distúrbios do paladar²². De facto, a suplementação com zinco tem-se mostrado eficaz em tratar os distúrbios do paladar. No entanto, a evidência é de baixa qualidade e não foi suficiente para concluir o papel dos suplementos de zinco na melhoria da percepção do paladar. Todavia, encontrou-se evidência de qualidade moderada que os suplementos de zinco melhoram, globalmente, o paladar em doentes com deficiência de zinco ou perturbações idiopáticas do paladar. Isto mostra que os suplementos de zinco poderão ter algum efeito

benéfico no tratamento dos distúrbios do paladar sendo, contudo, necessárias mais pesquisas para reforçar esta eventual hipótese²².

Estas descobertas incentivam à realização adicional de ensaios clínicos randomizados de elevada qualidade, sobre a melhoria da acuidade e discriminação do paladar, com o uso de suplementos de zinco em doentes com distúrbios do paladar, de modo a se poder tirar conclusões e recomendações definitivas²².

8.6) Dermatite:

O sintoma de apresentação mais comum da deficiência de zinco é a dermatite que se localiza nos membros e junto aos orifícios corporais. Isto acontece, principalmente, na *Acrodermatitis Enteropathica*, mas também, na deficiência adquirida de zinco⁷. Estas alterações cutâneas são explicadas mais profundamente no tópico da *Acrodermatitis Enteropathica*.

9) Doenças associadas a carência de zinco

São várias as doenças que cursam com deficiência de zinco. Destas, as gastrointestinais estão em primeiro plano, como já dito acima, devido a mal-absorção ou aumento das perdas endógenas de zinco, como acontece na diarreia, fístulas intestinais, doenças inflamatórias intestinais, ostomias altas ou síndromes mal-absortivos^{3, 6}. Posto isto, adolescentes que sofram de colite ulcerosa, doença de Crohn ou síndrome do intestino curto podem ter, concomitantemente, deficiência de zinco⁷. Para além disso, a fibrose quística e a anemia de células falciformes têm, também, sido associadas à carência secundária deste oligoelemento. Na primeira, devido à deficiência de enzimas pancreáticas, ocorre má-absorção de gorduras, e estas formam complexos com o zinco, impedindo a sua absorção. Quanto à anemia de células falciformes, perdas excessivas de zinco na urina podem causar deficiência deste metal⁴. Por

outro lado, um aumento no *uptake* celular de zinco associado à eritropoiese, resulta numa diminuição no zinco plasmático e um aumento no zinco eritrocitário⁸.

9.1) *Acrodermatitis Enteropathica* (AE)

A forma clássica da doença resulta de uma mutação autossómica recessiva do gene que codifica o ZIP-4, uma proteína de transporte intestinal do zinco, causando alteração da sua função e, conseqüentemente, mal-absorção deste metal. O gene responsável, SLC39A4, localiza-se na região 8q24.3 do cromossoma 8. Por este facto, estes doentes necessitam de suplementos diários de zinco durante toda a vida. Como estes suplementos aliviam os sinais e sintomas dos doentes com AE, compreende-se que existam outros mecanismos de transporte de zinco no enterócito, embora menos eficientes^{9,23}.

A diminuição de zinco origina o aparecimento de lesões cutâneas, do tipo eczematoso, psoriático, bolhoso ou vesicular, distribuídas pelas extremidades, zonas periorificiais (maioritariamente periorais e perineais), face e couro cabeludo podendo atingir grande parte da superfície corporal. Estas lesões, que se iniciam em torno dos cantos da boca e da região da nuca, confundem-se com sobre-infeções cutâneas mas que não se resolvem com antibióticos tópicos ou sistémicos, nem antifúngicos focando, então, a atenção para a deficiência de zinco. Adicionalmente, surge diarreia ligeira prolongada e alopecia. Outros sinais possíveis são alterações oftalmológicas, neurológicas, comportamentais, anorexia, má progressão estaturoponderal e infecções recorrentes^{7,23}.

Esta doença manifesta-se nos primeiros meses de vida e tem uma incidência estimada de 1/500.000 crianças, sem predomínio de sexo ou raça. O diagnóstico baseia-se no doseamento de zinco no sangue, urina e/ou cabelo. Nem sempre existe uma diminuição da zinquémia abaixo dos valores de referência, e a suspeita deve ser confirmada pelo doseamento de zinco eritrocitário ou pelo estudo histológico das lesões cutâneas. Outra forma

de confirmação diagnóstica consiste em iniciar terapêutica de suplementação com zinco e observar a rápida remissão das lesões cutâneas²³.

A administração de zinco deve ser mantida para a vida, com controlo analítico a cada 3-6 meses. Sem terapêutica de substituição a evolução é grave, com mortalidade elevada, por infecções recorrentes e desnutrição²³.

9.2) Excesso de peso e obesidade:

Nos tempos que correm, o aumento da incidência de obesidade infanto-juvenil e das suas co-morbilidades como insulinoresistência e síndrome metabólico são, cada vez mais, problemas de saúde marcantes^{3,24}. Para além dos efeitos deletérios sobre a saúde reprodutiva e metabólica, a obesidade está também associada a um metabolismo anormal de nutrientes, em especial do cálcio, ferro, zinco, vitaminas A e D e ácido fólico. Alterações nas concentrações dos micronutrientes relacionadas com a obesidade são particularmente preocupantes em jovens pois 1) nesta faixa etária, são maiores as exigências de nutrientes, tais como o zinco; 2) a inflamação relacionada com a obesidade contribui para a diminuição dos níveis séricos de zinco; 3) maus hábitos alimentares comprometem a adequada ingestão de nutrientes, entre eles também o zinco¹⁵.

O zinco está envolvido na síntese, armazenamento e libertação de insulina. Muitos ensaios documentaram, de facto, que a deficiência de zinco predispunha a intolerância à glicose, diabetes *mellitus*, insulinoresistência, aterosclerose e doença arterial coronária²⁴.

Como tal, estudou-se o efeito da suplementação com sulfato de zinco na insulinoresistência e outros componentes da síndrome metabólica em crianças obesas. Demonstrou-se, então, que a suplementação com 20 mg/dia de zinco durante 8 semanas é eficaz em reduzir a insulinoresistência, o IMC e outros factores de risco cardiometabólicos²⁴.

Um estudo em diabéticos mostrou, adicionalmente, que a suplementação com zinco era eficaz em reduzir a HbA_{1c}²⁴.

Por outro lado, estas alterações dos micronutrientes contribuem para a etiologia da obesidade, o que é apoiado pelos estudos que demonstram a diminuição dos níveis séricos de leptina na deficiência de zinco^{15,25}. Qualquer modificação nas concentrações teciduais de leptina determina, subsequentemente, alterações na massa de tecido adiposo e, como tal, modifica o risco de obesidade. Por exemplo, a deficiência de zinco é um factor de risco para a adiposidade abdominal. Estudos em países em desenvolvimento indicaram que, crianças com deficiência de zinco eram mais “gordas” do que crianças com níveis adequados de zinco. O aumento do tecido adiposo nestas crianças levará a um maior risco de obesidade na idade adulta²⁵.

Na obesidade há uma diminuição dos níveis de zinco e aumento do *status* inflamatório e tudo isso se correlaciona com o aumento do IMC¹⁵. De facto, a deficiência de zinco aumenta o stress oxidativo e a resposta inflamatória em obesos. Por exemplo, baixas ingestas de zinco foram associadas a diminuição da atividade da superóxido dismutase em indivíduos obesos e com excesso de peso. De forma semelhante, as concentrações séricas de zinco, de superóxido dismutase e de glutathione peroxidase eram significativamente menores em homens obesos comparativamente com o grupo controlo²⁵.

Resumindo, a literatura atual sugere que existe uma relação entre a deficiência de zinco e a obesidade, adiposidade abdominal e inflamação²⁵.

Os autores concluíram então que, a suplementação de zinco ou o aumento do seu consumo dietético, é um meio complementar eficaz em reduzir os perigos deste problema de saúde emergente, e as suas consequências nefastas. Em suma, para além das alterações do estilo de vida, a suplementação de zinco pode ser considerada uma medida adicional útil e segura em controlar os factores de risco cardiometabólicos relacionados com a obesidade infantil²⁴.

9.3) Fenilcetonúria (FCU)

Doentes com fenilcetonúria são, também, uma população com um risco acrescido de desequilíbrios de micronutrientes. Nesta doença, o tratamento convencional é dietético, ou seja, envolve a restrição (leve ou intensa) de alimentos ricos em proteínas, com uma pequena quantidade de alimentos que contenham proteínas naturalmente presentes. Como esta estratégia terapêutica tem um impacto importante na ingestão de nutrientes e nos seus níveis, a suplementação de micronutrientes é obrigatória²⁶.

Como já foi dito, as proteínas de origem animal formam ligandos solúveis com o zinco e, como tal, aumentam a sua absorção. De facto, na FCU foram relatadas deficiências de micronutrientes especialmente do zinco, selénio, ferro e vitamina B12, apesar da causa subjacente ser muitas vezes difícil de definir, especialmente, quando a ingestão calculada nos suplementos administrados é elevada²⁶.

Como visto acima, a avaliação e interpretação da deficiência marginal de zinco é muitas vezes difícil. Não há relatos de sintomas clínicos francos da deficiência de zinco nesta patologia, todavia, estão descritas baixas concentrações plasmáticas deste metal, apesar da suplementação abundante de zinco nos suplementos administrados aos doentes com FCU. Surpreendentemente, a eficácia da absorção de sais de zinco dos suplementos é mais elevada do que a partir das refeições²⁶.

Concluindo, os autores sugerem que, doentes com FCU devem fazer uma monitorização bioquímica anual dos níveis séricos/plasmáticos de zinco, em associação com a avaliação da resposta de fase aguda²⁶.

9.4) Doença celíaca (DC)

É a intolerância alimentar mais comum no mundo ocidental representando, atualmente, um importante problema de saúde. Estima-se que a sua prevalência seja entre 0.5% e 1% em diferentes partes do mundo. A DC é, então, uma doença inflamatória crónica, imunomediada,

afectando a mucosa do intestino delgado proximal, sendo causada pela intolerância irreversível ao glúten, em indivíduos geneticamente susceptíveis. Estas alterações inflamatórias originam mal-absorção. Glúten refere-se a um conjunto de sequências de aminoácidos localizados na fração prolamina do trigo, cevada e centeio²⁷.

O único tratamento reconhecido desta doença é dietético, ou seja, a evicção para toda a vida de alimentos que contenham glúten. É expectável que, após o início da dieta sem glúten, a enteropatia melhore e que o restabelecimento da superfície de absorção permita a normal absorção de nutrientes. No entanto, qualquer dieta restritiva tem, intrinsecamente, um risco acrescido de deficiência de nutrientes²⁸. Posto isto, mal-absorção, perda de peso e deficiências de vitaminas e/ou de minerais são características da DC clássica²⁷.

Supunha-se que, como atualmente a DC é diagnosticada mais precocemente, estaria associada a menores deficiências de vitaminas ou minerais no momento do diagnóstico, do que a DC clássica. No entanto, presentemente, a maioria dos doentes com DC ainda são diagnosticados com pelo menos uma, e normalmente várias, deficiências de vitaminas ou minerais. Estas deficiências não se correlacionam com a idade do doente, a gravidade da apresentação clínica, o status nutricional nem com as alterações histopatológicas²⁷. São, principalmente, deficiência em tiamina, folato, magnésio, cálcio e zinco, ocorrendo independentemente da densidade nutricional da dieta sem glúten²⁸.

Por outro lado, a maioria dos doentes com DC sem tratamento apresentam deficiência de zinco o que pode, provavelmente, ser explicado pelas perdas endógenas aumentadas deste metal, bem como, pela ingesta insuficiente. Por outro lado, o aumento das perdas fecais de nutrientes, como consequência de mal-absorção, podem também explicar esta alta prevalência de deficiências. De facto, a constatação de deficiências concomitantes de vitaminas hidro e lipossolúveis, ferro e zinco indicam que algum grau de mal-digestão, mal-absorção ou de ingesta moderadamente inadequada possa estar presente muito antes do início das

manifestações clínicas de DC. Sabe-se que o atraso do diagnóstico de DC pode ser superior a uma década²⁷.

A relevância clínica desta deficiência de zinco permanece inconclusiva e justificam-se estudos adicionais. No entanto, sabe-se que a DC está associada a uma grande variedade de lesões cutâneas as quais poderão, pelo menos em parte, ser atribuídas à deficiência secundária de zinco. Supõe-se que a imunidade celular e a capacidade de tampão antioxidante estejam, também, comprometidas devido a este défice²⁷.

Uma *guideline* recente do tratamento da DC recomenda a monitorização, na altura do diagnóstico e até a normalização dos seus valores, do peso corporal, e de parâmetros nutricionais séricos, pelo menos da vitamina B6, B12 e D (devido à sua relação com a presença de osteomalácia), ácido fólico e zinco. Em termos práticos, deve ser considerado um suplemento multivitamínico completo standard (100%–300% do RD) em todos os doentes recentemente diagnosticados com DC. Ainda não se sabe durante quanto tempo esta suplementação deve ser continuada, pois estes doentes têm risco acrescido para a deficiência de vitaminas/minerais mesmo após 10 anos do início da dieta sem glúten²⁷.

9.5) Perturbações do comportamento alimentar:

Os adolescentes que sofrem de distúrbios do comportamento alimentar como anorexia nervosa ou bulimia nervosa são, também, um grupo em risco secundário para a depleção de zinco. Isto deve-se à sua ingestão inadequada, bem como às restrições dietéticas motivadas por um desejo em manter ou perder peso⁷.

A anorexia nervosa (AN) caracteriza-se por uma perda de peso intensa e intencional, através do uso de dietas extremamente restritas, com uma busca desenfreada pela magreza. Inclui, também, uma distorção grosseira da imagem corporal e pode levar a alterações do ciclo menstrual. Esta perturbação do comportamento alimentar afeta, particularmente,

adolescentes e adultos jovens do sexo feminino, levando a prejuízos nutricionais, psicológicos e sociais marcados, bem como, aumento da morbi-mortalidade¹⁰.

Diversos ensaios clínicos mostram uma forte relação desta doença com baixos níveis de zinco sérico e com a diminuição da sua excreção urinária, o que evidencia uma deficiência deste micronutriente nestas doentes. Neste contexto deve, então, ser considerada a avaliação do zinco sérico em doentes com AN. A reduzida ingestão alimentar e a consequente má nutrição que caracteriza os doentes com AN levam a tal deficiência, somando-se a isso as dietas com baixo teor de zinco, os episódios purgativos e a absorção prejudicada do mesmo. Por outro lado, a gravidade da deficiência de zinco relaciona-se com maiores déficits de peso e com uma maior duração da doença. É de notar, também, que existe uma semelhança entre alguns sintomas decorrentes da AN com aqueles decorrentes da deficiência de zinco, tais como, perda de peso, alterações de apetite e disfunções sexuais¹⁰.

Como já foi referido, o zinco participa nos mecanismos de percepção do olfato e do paladar. Desta forma, a deficiência adquirida de zinco pode contribuir para a cronicidade da alteração do comportamento alimentar, o que acaba por acarretar um ciclo vicioso de deficiência do oligoelemento e de perda do prazer em se alimentar, ligada a este prejuízo no olfato e paladar¹⁰.

Com base na coincidência de sintomas e sinais desta perturbação com a deficiência de zinco, para além das evidências bioquímicas de tal deficiência em doentes anoréticos, foi testada a hipótese da suplementação oral com zinco, de forma adjuvante ao tratamento dietético e psicológico tradicionais na AN. De facto, verificou-se uma taxa duas vezes maior de aumento do IMC (tanto de ganho de peso como do aumento do índice de massa muscular) e uma melhoria dos neurotransmissores cerebrais, incluindo o GABA (ácido gama-amino butírico). Estes surgem, geralmente, alterados nos doentes com AN, e relacionam-se com a fisiopatologia da doença. Esta correção acaba por trazer benefícios clínicos para estes doentes,

pois contribui, também, para a melhoria dos níveis de humor e ansiedade, que estão frequentemente alterados nos doentes com AN¹⁰.

Posto isto, os autores em causa concluem que a administração oral diária de 15 mg de zinco elementar, por dois meses, deve ser recomendada por rotina em todos os doentes com AN. Nos casos em que for demonstrada a deficiência, por métodos bioquímicos, da deficiência de zinco, pode ser necessário até 20 mg de zinco elementar por dia, pelo menos por um período de tempo de dois meses¹⁰.

10) Avaliação dos níveis de zinco:

Tendo em conta as consequências sérias da deficiência de zinco, é essencial quantificar o risco da sua deficiência, principalmente, nas populações que estão mais susceptíveis de serem afectadas por este problema⁹.

Infelizmente não há marcadores simples para confirmar a deficiência leve ou moderada de zinco. No entanto, há evidências suficientes para sugerir que a deficiência de zinco é comum em vários países economicamente pouco desenvolvidos. Por exemplo, os produtos animais, que são fontes particularmente ricas em zinco, não são de fácil aquisição em várias populações mais pobres do mundo. Este facto, associado a dietas ricas em cereais e leguminosas, tornam difícil de satisfazer as exigências de zinco. A evidência da deficiência generalizada de zinco em países em desenvolvimento advém também de ensaios clínicos de intervenção em crianças com desaceleração de crescimento, que mostraram uma melhoria no crescimento após suplementação com zinco³.

De facto, a deficiência de zinco é difícil de se definir usando somente os níveis séricos deste metal⁷. Posto isto, grupos de peritos sugerem que os clínicos devem, aplicar uma associação entre os níveis séricos de zinco com os sinais e sintomas deste défice e com a

ingestão deste oligoelemento, tanto por via oral como por via entérica ou parentérica, de modo a avaliar corretamente o risco da deficiência de zinco e o seu diagnóstico^{7,19}.

De facto, se os níveis séricos de zinco forem normais, mas se a suspeita clínica da sua deficiência se mantiver elevada pelos sinais e sintomas presentes, pode ser realizada uma prova terapêutica com suplementação de zinco de modo a se avaliar a sua resposta e auxiliar no diagnóstico desta deficiência. Uma rápida resposta clínica à suplementação de zinco, apoia fortemente o diagnóstico de presunção de défice de zinco⁷.

Em suma, os 3 principais métodos de avaliação dos níveis de zinco são métodos bioquímicos (concentração plasmática ou sérica de zinco), dietéticos (ingestão de zinco) e funcionais (prevalência da desaceleração de crescimento)⁹.

10.1) Concentração plasmática ou sérica de zinco:

Existem vários factores que interferem com os níveis séricos de zinco. Estes incluem contaminação accidental, inflamação ou infecção, hora do dia, estado de jejum, quantidade e hora da refeição prévia, idade e sexo⁴. Para além disso, o zinco em circulação tem um rápido *turnover* de modo a atender às necessidades teciduais deste metal⁷.

As concentrações séricas de zinco podem estar diminuídas em diversas situações, que revelam uma resposta fisiológica normal e não, necessariamente, níveis baixos de zinco. Um exemplo disto é o caso da infecção ou inflamação agudas no qual, uma redistribuição do zinco do plasma para o fígado, resulta na diminuição das suas concentrações séricas e, como tal, estas não refletem, com precisão, os níveis corporais totais de zinco. Nesta situação, as citocinas libertadas durante a resposta de fase aguda, ativam a síntese hepática de metalotioneína, a qual altera a captação hepática de zinco. Para resolver este problema, deve ser considerado, na interpretação de resultados, o doseamento da concentração de marcadores de resposta de fase aguda como a proteína C-reativa ou a α 1-glicoproteína que, caso estejam elevados, indicam a presença de infecção⁹. Os seus valores podem também ser afectados, para

além da infecção, pelo stress e pela taxa de crescimento⁷. Como o zinco é transportado no plasma ligado à albumina, qualquer situação que cause hipoalbuminémia, como cirrose ou desnutrição calórico-proteica, resulta em menores concentrações séricas deste metal. No caso da gravidez, uso de contraceptivos orais ou outros tratamentos hormonais, observa-se uma hemodiluição que resulta, também, na diminuição da concentração sérica de zinco. Por outro lado, condições que resultem em hemólise podem dar origem a níveis extremamente altos de zinco pois a concentração intracelular deste oligoelemento é consideravelmente superior à do zinco sérico³. Alguns investigadores afirmam até que, é possível ter-se deficiência de zinco com um nível sérico normal deste mineral⁷.

Apesar disto, a concentração de zinco no plasma ou no soro é, atualmente, o melhor bio-marcador disponível para avaliar o risco da deficiência de zinco numa população. Embora este bio-marcador seja limitado na identificação da deficiência leve ou moderada de zinco, é útil para avaliar os níveis de zinco ao nível populacional. A tabela 4 mostra os *cut-offs* inferiores para as concentrações séricas de zinco sugeridos para a população dos E.U.A³.

A prevalência da deficiência de zinco é, então, expressa como a percentagem da população com níveis séricos de zinco abaixo do *cutoff* inferior específico em relação aos valores de referência para a idade, sexo, hora do dia e estado de jejum⁹. As concentrações séricas normais de zinco em idade pediátrica são 70–150 µg/dl (10.7–22.9 µmol/l)⁷.

População estudada	Jejum	Manhã	Tarde
Crianças <10 anos	--	65	57
Rapazes >10 anos	74	70	61
Raparigas >10 anos	70	66	59

Tabela 4. *cutoffs* sugeridos para a avaliação da concentração sérica de zinco (µg/dl) em estudos populacionais³.

Como se depreende, as concentrações séricas de zinco flutuam tanto quanto 20% durante as 24 horas diárias. Isto deve-se, largamente, aos efeitos da ingesta alimentar. Há um

aumento inicial imediato pós-prandial, após o qual a concentração vai diminuindo progressivamente durante as 4 horas seguintes e depois vai aumentando até à próxima refeição. Durante o jejum da noite, a concentração sérica de zinco aumenta ligeiramente, pelo que os valores mais altos do dia são geralmente observados de manhã³.

O risco de deficiência de zinco é considerado elevado se mais de 20% da população tiver uma concentração sérica de zinco baixa e, como tal, deve ser abordado através de intervenções nutricionais de saúde pública, com o objectivo de melhorar os níveis de zinco^{3,9}.

10.2) Ingestão de zinco:

Tendo em conta que a causa mais provável para o défice de zinco é a ingestão inadequada crónica deste mineral, inquéritos quantitativos da ingestão de zinco são úteis para avaliar o consumo de zinco e o risco da sua deficiência nas populações⁹. Com base no tipo e na biodisponibilidade das dietas (de preferência através da quantificação da razão molar fitato/zinco da dieta ou usando equações disponíveis para prever a absorção de zinco com base no conteúdo de zinco e de fitato da dieta) estima-se o risco da deficiência de zinco comparando a ingesta com os respectivos valores das NMEs. Considera-se um risco elevado da deficiência de zinco, e de preocupação de saúde pública, quando a prevalência de consumo inadequado é superior a 25%⁹ e, neste caso, recomenda-se uma intervenção com o objectivo de aumentar a ingesta de zinco. A avaliação dietética em idade pediátrica é, também, útil para identificar subpopulações de crianças em risco da deficiência de zinco, no entanto, esta técnica não deve ser usada isoladamente para definir os níveis de zinco ou para se diagnosticar esta deficiência^{3,7}.

Adicionalmente, ao se caracterizarem os padrões alimentares que contribuem para consumo insuficiente de zinco, é possível conceberem-se intervenções apropriadas com base na dieta⁹.

10.3) Prevalência de desaceleração de crescimento:

A estatura prevista para a idade, adaptada em função da estatura alvo familiar, ou sua desaceleração é, das consequências adversas associadas à deficiência de zinco nas populações, a mais conhecida e a mais fácil de avaliar. A prevalência de desaceleração de crescimento é expressa como a percentagem de crianças com menos de 5 anos de idade com z-score da idade estatural abaixo do limite esperado na população de referencia (i.e. $<2,0$ desvios padrões em relação à mediana de referência). De facto a OMS, UNICEF, *International Atomic Energy Agency* e a *International Zinc Nutrition Consultative Group* recomendam que a idade estatural é o melhor resultado funcional disponível associado ao risco da deficiência de zinco nas populações^{4,9}. A OMS considera que, se a prevalência de desaceleração de crescimento for superior a 20%⁹ numa dada população, indica uma preocupação de saúde pública. Como a deficiência de zinco não é o único factor que afecta o crescimento da criança, a avaliação da ingestão dietética de zinco e os níveis séricos deste metal podem ser usados para confirmar o risco de deficiência de zinco em países com um risco elevado^{3,9}.

Não é expectável que, fornecendo apenas zinco, se reverta inteiramente a desaceleração de crescimento na infância. Não obstante, uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados em crianças na pré-puberdade revelou que a gravidade da desaceleração de crescimento se correlacionava com a resposta à suplementação com zinco⁹.

Devido à escassez de informação disponível sobre a prevalência de baixas concentrações séricas de zinco ou sobre a ingestão inadequada de zinco da dieta, as estimativas atuais da dimensão da deficiência de zinco baseiam-se na prevalência de desaceleração de crescimento em crianças com menos de 5 anos de idade. De facto, estima-se que aproximadamente 30% das crianças com menos de 5 anos de idade, a nível mundial, têm desaceleração de crescimento⁹.

Em suma, o diagnóstico da deficiência de zinco é um desafio, pois os níveis séricos de zinco nem sempre refletem, com precisão, as reservas corporais totais de zinco, e como tal, é importante que os clínicos reconheçam os sinais e sintomas da sua deficiência em lactentes, crianças e adolescentes. Quando se combina a avaliação dietética com os sinais e sintomas bem como os indicadores bioquímicos como o zinco sérico, podem ser alcançadas conclusões mais precisas quanto à hipótese de deficiência de zinco⁷.

11) Estratégias de prevenção do défice de zinco

Numerosos ensaios de suplementação com zinco demonstraram que, aumentando o consumo de zinco em populações cujas dietas são insuficientes neste micronutriente, é possível alcançar um vasto leque de benefícios para a saúde. As principais estratégias de intervenção são: modificação/diversificação dietética, suplementação, fortificação e biofortificação. Estas estratégias não se excluem mutuamente mas devem ser utilizadas de forma complementar. A sua escolha depende dos recursos disponíveis e da viabilidade das técnicas³.

11.1) Modificação/diversificação dietética:

Consiste numa abordagem sustentável e a longo prazo de modo a otimizar, simultaneamente, a ingestão de vários nutrientes. Estas estratégias, empregues ao nível doméstico ou comunitário, têm o potencial de aumentar o consumo de zinco biodisponível.

São exemplos:

- produzir e promover os alimentos de origem animal, através da criação de animais domésticos, de modo a aumentar o consumo de carne vermelha por parte das crianças;
- estratégias de processamento de modo a diminuir os níveis de substâncias que inibam a absorção de zinco, como os fitatos, ao nível comercial ou doméstico, permitindo o aumento da absorção de zinco, por exemplo, a partir das dietas

vegetarianas, no entanto, tal não será suficiente para satisfazer as necessidades de zinco dessas crianças;

- Leite e queijo são, igualmente, fontes importantes de zinco. Estes alimentos têm, geralmente, um conteúdo mais elevado de zinco rapidamente absorvido, do que aves, ovos ou peixe;

Com a educação nutricional, promovendo a modificação e diversificação dietéticas, pode-se alcançar um consumo maior de alimentos de origem animal e, com isso, aumentar a ingesta de zinco biodisponível. Apesar desta abordagem ser a mais sustentável, é difícil alterar rotinas e preferências dietéticas e os alimentos que fornecem grandes quantidades de zinco biodisponível (como a carne vermelha) são geralmente caros, estando pouco ao alcance das classes sociais mais baixas³.

11.2) Suplementação:

Programas de suplementação são úteis se visarem subgrupos populacionais vulneráveis, ou seja, com um risco particularmente elevado da deficiência de micronutrientes. A forma mais fácil de suplementar o zinco é inclui-lo em suplementos de nutrientes já existentes para a prevenção da anemia ferropénica ou outras deficiências de micronutrientes³, de preferência em quantidades isomolares baixas, de modo a se evitar qualquer interferência com a absorção quer do ferro quer do zinco, e para prevenir consumos excessivos, principalmente do zinco, isto porque o LST atual do zinco para crianças pequenas é menor que o dobro do RD⁴ (ver tabela 3).

Atualmente, não há consenso em relação à dose recomendada para a suplementação de zinco. Sugere-se 5mg/dia para crianças entre os 6/7 meses e os 3 anos de idade, e 10 mg/dia para crianças mais velhas^{3, 4}. Uma outra revisão recomenda que crianças com a deficiência adquirida de zinco recebem 0,5-1mg/kg/dia de zinco elementar de modo a repor as suas reservas. Outros estudos mostram que os sintomas adquiridos desta deficiência melhoram,

geralmente, com a suplementação de sulfato de zinco 3-5mg/kg/dia de zinco elementar⁷. Crianças com condições que levem a perdas excessivas ou com a suspeita de mal-absorção ou com *AcrodermatitisEnteropathica* irão necessitar de doses significativamente maiores, apesar de não estarem definidas doses exatas. De facto, em doentes com fístulas, diarreia, drenos ou ostomias altas deve-se adicionar 12mg de zinco por cada litro de perda⁷. Esta terapia deve ser administrada durante 3-4 meses, mas pode ser necessária até 6 meses.

Os produtos de suplementação mais largamente disponíveis são: óxido de zinco, acetato de zinco, sulfato de zinco e gluconato de zinco os quais contêm zinco elementar nas percentagens de 80, 30, 23 e 14.3% respetivamente⁷. Quando se suplementa multi-nutrientes está recomendado o uso de sais que forneçam zinco facilmente absorvível, como o sulfato de zinco, o gluconato de zinco ou o acetato de zinco pois estas formulações são mais eficazmente absorvidas³.

Cerca de 70% dos doentes com deficiência de zinco respondem positivamente à suplementação de zinco se iniciada até 6 meses depois do início da deficiência. Períodos mais extensos desta deficiência, sem suplementação, podem ter efeitos permanentes no crescimento e desenvolvimento da criança. A suplementação oral de zinco é capaz de reverter a maioria dos sinais e sintomas da sua deficiência, independentemente da causa subjacente da deficiência de zinco⁷.

O zinco tem sido usado, com sucesso, como modalidade terapêutica na gestão de diarreia aguda em crianças, doença de Wilson, rinofaringite e é também muito eficaz em diminuir a incidência de infecções na crianças e nos idosos¹.

As concentrações plasmáticas de zinco devem ser monitorizadas regularmente de modo a se ajustarem as suas doses⁷. Os níveis de zinco também podem afectar a absorção de zinco da dieta. No entanto, o uso prolongado de suplementos de zinco não parece causar nenhum

downregulation na absorção de zinco em comparação com indivíduos normais e saudáveis que não tomem nenhum suplemento³.

11.3.) Fortificação/Bio-fortificação:

A fortificação dos alimentos é uma estratégia mais sustentável e rentável para ultrapassar a malnutrição de micronutrientes do que a suplementação. Quando, numa população, a deficiência de micronutrientes tem uma distribuição alargada, e a modificação ou diversificação da dieta é difícil de alcançar, a fortificação de alimentos industrializados é uma alternativa apropriada. O México é um exemplo de um país com um programa de fortificação de zinco a nível nacional. Os programas de fortificação podem também ser especificamente direcionados para aumentar a ingestão de zinco num determinado grupo populacional de risco como os bebés ou as crianças pequenas que consomem um determinado tipo de alimentos. Em vários países, fórmulas infantis e papas lácteas são, atualmente, enriquecidas com zinco e outros micronutrientes. Seguindo as recomendações atuais, as fórmulas infantis *standard* disponíveis contêm a concentração de 1mg/L de zinco. Está recomendado fortificar com 30-70mg de zinco por quilo de farinha³. Para os mais velhos, nomeadamente os adolescentes, os cereais de pequeno-almoço são também, muitas vezes, enriquecidos com zinco⁷.

Apesar de estudos experimentais com marcadores de elementos terem mostrado que a fortificação alimentar com zinco aumenta a absorção total de zinco, são ainda escassos os estudos comunitários que mostraram um impacto positivo desta técnica nas concentrações séricas de zinco ou nos indicadores funcionais do *status* de zinco. Há, também, ainda poucas evidências sobre qual o veículo alimentar ideal para a fortificação de zinco e qual a interação deste metal com outros micronutrientes fortificados no mesmo alimento⁵.

Recentemente surgiram outras técnicas de bio-fortificação, nas quais estratégias de criação de plantas ou de engenharia genética aumentam o nível de zinco, diminuem o seu

conteúdo de inibidores (ex. fitatos) ou aumentam a expressão de componentes que potenciem a absorção de zinco (ex. aminoácidos) de modo a melhorar a biodisponibilidade deste oligoelemento a partir de alimentos de origem vegetal. Estas técnicas diferem das técnicas de fortificação comuns pois, ao enriquecerem intrinsecamente os alimentos de origem vegetal com micronutrientes, fornecem estes oligoelementos mais facilmente às populações agrícolas mais carentes, as quais raramente têm acesso a alimentos enriquecidos comercialmente. Por conseguinte, esta última técnica é particularmente útil nos países em desenvolvimento, de modo a lidar com as deficiências de micronutrientes nestes locais³.

Em conclusão, segundo os autores em causa, a suplementação de zinco permanece como a única estratégia de intervenção comprovadamente eficaz em tratar a deficiência de zinco, em comparação com as alternativas de fortificação ou modificação dietética⁷.

12) Toxicidade:

Apesar de a toxicidade de zinco ter sido raramente reportada em idade pediátrica, o consumo excessivo de zinco (>200 mg per os) foi associado a reações adversas tais como: dor abdominal, náuseas, vómitos, perda de apetite, diarreia, obstipação e cefaleias. Estes efeitos surgiram apenas com ingestas de zinco que ultrapassavam as RDs e até mesmo os LSTs. Isto sucedeu após o aumento da disponibilidade de alimentos enriquecidos com zinco, associadamente ao incremento do uso de suplementos de zinco, resultando em consumos excessivos de zinco em crianças nos EUA^{6, 7, 22}.

Os primeiros sinais da ingesta excessiva de zinco são perturbações no metabolismo do cobre e ferro, originando o comprometimento do status destes nutrientes. De facto, cada um destes minerais pode interferir, até certo ponto, com a absorção do outro. Mas tal só acontece quando eles são administrados simultaneamente em soluções aquosas e em doses molares

desproporcionais. No entanto, não há evidência que esta interferência ocorra quando administrados em quantidades isosmolares ou com os alimentos¹⁸.

Posto isto, foi relatada a deficiência de cobre secundária à terapia prolongada com níveis elevados de zinco, daí os suplementos de zinco serem utilizados para o tratamento da doença de Wilson. Isto acontece pois o cobre compete com o zinco para os seus locais de absorção. Perante altos consumos orais de zinco, há a indução da produção de metalotioneína que se liga ao cobre e o excreta do organismo. No entanto, há que frisar que a concentração sérica de cobre é um bio-marcador relativamente insensível dos níveis de cobre¹⁸. Foi também relatada a diminuição secundária do ferro sanguíneo perante níveis elevados de zinco. No entanto, a suplementação profilática de zinco em doses fisiológicas não afecta, significativamente, os indicadores do ferro (i.e. níveis de hemoglobina e/ou ferritina) nem o metabolismo do ferro. Apesar disto, os níveis séricos de cobre e ferro devem ser avaliados regularmente devido à sua estreita interação com o zinco, que pode interferir com o normal metabolismo destes minerais^{5, 6, 7, 22}.

Os suplementos de zinco podem, também, afectar negativamente o metabolismo das lipoproteínas, inclusive do colesterol HDL e LDL^{6, 7}.

A suplementação excessiva de zinco pode interferir com múltiplos fármacos, nomeadamente, quinolonas e tetraciclina, penicilaminas e diuréticos tiazídicos⁷.

Apesar disto, a suplementação profilática de zinco parece ser uma intervenção segura, desde que usada em doses fisiológicas⁵.

CONCLUSÃO:

A deficiência de zinco tornou-se uma preocupação de saúde pública, pois afecta a saúde de crianças tanto em países em desenvolvimento como em países desenvolvidos²¹. O reconhecimento da importância nutricional do zinco para a saúde pública, a nível global, expandiu-se dramaticamente nos últimos anos⁹. Estima-se, com base na prevalência estimada do consumo inadequado de zinco, que a prevalência global da deficiência de zinco varie desde 4% a 73% dependendo dos países²¹.

Estudos publicados no *The Lancet* sugerem que, a nível mundial, a deficiência de zinco é responsável por 4% das mortes na infância, sendo a África Subsariana e o sudoeste asiático as zonas com o maior risco desta deficiência^{9,19}. A maioria das populações em risco de carência específica de zinco encontram-se em países subdesenvolvidos. É, conseqüentemente, nestes países, onde tem sido realizada a maioria da investigação sobre a deficiência de zinco e a sua suplementação. Estes incluem: Índia, China, Guatemala, Vietnam, Mongólia e Paquistão⁷.

Tendo em conta que, as principais causas de morbilidade e mortalidade infantil, a nível global, são as doenças infecciosas e a malnutrição. Fornecer uma nutrição adequada em zinco é, provavelmente, uma das medidas profiláticas eficazes em diminuir as taxas de morbi-mortalidade em crianças dos países em desenvolvimento, quando a vitamina A e o ferro não estão em falta³. De facto, a OMS relatou que, houve uma redução estatisticamente significativa de 9% na mortalidade global em crianças que receberam suplementação de zinco. Embora o número de mortes estimadas, possíveis de evitar com a terapêutica com este oligoelemento possa ser discutível, devido a numerosos pressupostos implicados, estas observações confirmam que a deficiência de zinco é um importante fator de risco para a morbi-mortalidade infantil^{9,18}.

É fundamental avaliar o *status* nutricional de uma população de modo a desenvolver programas de intervenção. Infelizmente não há marcadores simples da deficiência marginal, leve ou moderada de zinco³. Historicamente, o nível sérico de zinco foi considerado o indicador mais prático e mais extensamente utilizado para determinar a deficiência deste oligoelemento. No entanto, o diagnóstico desta deficiência usando apenas níveis laboratoriais pode ser difícil pois os níveis séricos de zinco nem sempre refletem com precisão o conteúdo corporal total de zinco. Por isso, os clínicos devem aplicar uma associação entre os níveis séricos de zinco, com os sinais e sintomas característicos do défice e com a ingestão nutricional estimada, tanto por via oral como por via entérica ou parentérica, de modo a avaliar corretamente o risco da deficiência de zinco e o seu diagnóstico⁷.

Apesar de todos os nutrientes serem necessários para o normal funcionamento do organismo, a deficiência de zinco em adolescentes está associada a diversos efeitos adversos, tais como, menor desempenho cognitivo, alteração do comportamento e da função do paladar. De facto, dois dos indicadores funcionais de zinco, a acuidade do paladar e a função cognitiva, têm sido usados para avaliar o status de zinco na infância¹¹. São, no entanto, ainda escassos os estudos que mostrem os mecanismos biológicos por detrás destas associações²¹.

Quanto ao crescimento linear, com o objetivo de se poder tirar o máximo proveito do benefício relativamente pequeno da correção da deficiência de zinco, é preciso, simultaneamente, concentrar a atenção em intervenções que melhorem a diversificação alimentar e o *status* nutricional em geral da criança. Portanto, confirma-se que a suplementação profiláctica de zinco tem, de facto, um efeito positivo em promover o crescimento em crianças pequenas, mas esta conclusão tem de ser relacionada com abordagens mais abrangentes que melhorem as dietas destas crianças em geral, de modo a se obter um efeito mais substancial. Estes esforços devem focar-se, especialmente, nos primeiros dois anos de vida e deve haver uma atenção especial em promover o aleitamento materno

exclusivo e práticas de diversificação alimentar mais equilibradas, para além da correção das deficiências de micronutrientes⁵.

Há, por outro lado, uma necessidade urgente de estudos mais robustos sobre os níveis de zinco nos jovens vegetarianos. A *Academy of Nutrition and Dietetics* americana e a *Dietitians of Canada* consideram que uma dieta vegetariana bem planeada é adequada a todas as etapas da vida⁴.

Em suma, não há, atualmente, evidências suficientes para se recomendar, regularmente, a suplementação de zinco em crianças bem nutridas. No entanto, é importante que os clínicos sejam capazes de reconhecer os sinais e sintomas clássicos do défice deste oligoelemento, e que tenham em atenção o status de zinco, perante crianças ou adolescentes em risco da deficiência deste metal ou de malnutrição generalizada⁷.

REFERÊNCIAS:

1. Health H, Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency : Its impact on human health and disease. *Adv. Nutr.* 2013;176-190.
2. Karaca Z, Tanriverdi F, Kurtoglu S, Tokalioglu S, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pubertal arrest due to Zn deficiency: the effect of zinc supplementation. *Hormones (Athens)*. 2007;6(1):71-74.
3. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health : An integrative review. *J Res Med Sci.* 2013;18(2):144-157.
4. Gibson RS, Heath AM, Szymlek-Gay EA. Is iron and zinc nutrition a concern for vegetarian infants and young children in industrialized countries? *Am J Clin Nutr.* 1 – 3. 2014;100. doi:10.3945/ajcn.113.071241.Am.
5. Imdad A, Bhutta Z a. 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 Suppl 3(Suppl 3):S22.
6. Vanek VW, Borum P, Buchman a., et al. A.S.P.E.N. Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products. *Nutr. Clin. Pract.* 2012;27:440-491.
7. Willoughby JL, Bowen CN. Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice. *Curr. Opin. Pediatr.* 2014;26(5):579-84.
8. Giolo De Carvalho F, Rosa FT, Marques Miguel Suen V, Freitas EC, Padovan GJ, Marchini JS. Evidence of zinc deficiency in competitive swimmers. *Nutrition* 2012;28(11-12):1127-31.
9. Hess SY, Lönnerdal B, Hotz C, Rivera JA, Brown KH. Recent advances in knowledge of zinc nutrition and human health. *Food Nutr Bull.* 2009; 30(1): 5-11
10. Associação Brasileira de Nutrologia. Suplementação com zinco no tratamento da anorexia nervosa. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2013;59(4):321-324.
11. Kawade R. Zinc status and its association with the health of adolescents: A review of studies in India. *Glob. Health Action* 2012;5:1-10.
12. Fischer Walker CL, Black RE. Functional indicators for assessing zinc deficiency. *Food Nutr. Bull.* 2007;28(3):454-479.
13. Gottrand M, Muyschont L, Couttenier F, et al. Micronutrient status of children receiving prolonged enteral nutrition. *Ann Nutr Metab* 2013;63 :152-158.
14. Infarmed. Nutrição parentérica [document on the Internet]. [cited 2015 Mar 30]. Available from: <https://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paaid=197>.

15. Cheng HL, Griffin HJ, Bryant CE, Rooney KB, Steinbeck KS, O'Connor HT. Impact of diet and weight loss on iron and zinc status in overweight and obese young women. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2013;22(4):574-82.
16. Hamza RT, Hamed AI, Sallam MT. Effect of zinc supplementation on growth hormone-insulin growth factor axis in short Egyptian children with zinc deficiency. *Ital. J. Pediatr.* 2012;38:21.
17. Ozmen H, Akarsu S, Polat F, Cukurovali A. The levels of calcium and magnesium, and of selected trace elements, in whole blood and scalp hair of children with growth retardation. *Iran. J. Pediatr.* 2013;23(2):125-130.
18. Brown KH, Peerson JM, Baker SK, Hess SY. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food Nutr. Bull.* 2009;30(1).
19. Engle-Stone R, Ndjebayi AO, Nankap M, Killilea DW, Brown KH. Stunting prevalence, plasma zinc concentrations, and dietary zinc intakes in a nationally representative sample suggest a high risk of zinc deficiency among women and young children in Cameroon. *J. Nutr.* 2014;144:382-391.
20. Martins S, Lopes A, Couto C, Trindade E, Tavares M, Dias JA. Diagnóstico e tratamento da Gastreenterite Aguda – as perspectivas da ESPGHAN-ESPID e da SLAGHNP. *Acta Pediátrica Port.* 2011;42(4):172-6.
21. Chiplonkar SA, Kawade R. Linkages of biomarkers of zinc with cognitive performance and taste acuity in adolescent girls. 2014;7486(4):399-403.
22. N SK, Ys N, Srinivas K, P RG, Shrestha a, Levenson D. Interventions for the management of taste disturbances (Protocol). 2013;(11).
23. Boto A, Coutinho VS, Candido F, Neto AS. Caso Clínico Acrodermatite enteropática , um caso de dermatite que não resolve. *Acta pediátrica Port.* 2012:68-70.
24. Hashemipour M, Kelishadi R, Shapouri J, et al. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children. *Hormones (Athens).* 2009;8(4):279-85.
25. García OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutr. Rev.* 2009;67(10):559-572.
26. Robert M, Rocha JC, van Rijn M, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 2013;110 Suppl:S6-17.
27. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren M a E, Berkenpas M, Mulder CJJ, van Bodegraven A a. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients* 2013;5(10):3975-92.
28. Shepherd SJ, Gibson PR. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2013;26(4):349-58.

