

DEFICIÊNCIA DE ZINCO: UMA PEQUENA REVISÃO

Carmen Célia C. Carvalho, M.S.

INTRODUÇÃO

A essencialidade dietética de zinco para os animais superiores foi evidenciada pela primeira vez por Todd e outros, em 1934. Mais tarde, em 1955, Tucker e Salmon demonstraram que o zinco era capaz de curar paraqueratose em porcos. Nos dez anos posteriores, O'Dell e Savage descreveram os requerimentos de zinco necessários para o crescimento das aves (1); e vários outros pesquisadores produziram deficiências experimentais desse elemento em camundongos, bezerros, ovelhas, cães e codornas (2).

O Zinco é amplamente distribuído nas plantas e tecidos animais (3). Devido a sua constante presença nos alimentos (4,5) e suprimentos de água (6) a deficiência nutricional de zinco ao homem tem passado despercebida. Entretanto, sabe-se agora, que ela pode ocorrer mesmo quando esse elemento está presente na dieta (7).

Universitas, Salvador, (20, especial): ..25 - 43 , 1978.

DISPONIBILIDADE DE ZINCO

A deficiência de zinco pode ser produzida no homem, tanto pela diminuição da sua disponibilidade, como pelo aumento das perdas do organismo.

Vários fatores podem diminuir a disponibilidade do zinco no homem (Tabela I).

A dieta desempenha um papel importante, pois ela deve prover zinco suficiente às necessidades do organismo, que são estimadas como sendo de 15 a 20 mg diárias para o adulto (51) e de 3 a 10 mg diárias para a criança (52). As proteínas são boas fontes de zinco (4,8) enquanto que os carboidratos, mais baratos, não o são (8). As ostras (700 a 1.600 ppm), carnes (30 a 50 p.p.m.), os cereais integrais, ervilhas e feijão (20 a 30 p.p.m.) são boas fontes dietéticas de zinco; o pão (branco), a gordura, o açúcar (menos de 10 p.p.m.) não fornecem boa contribuição para a dieta (51) (Tabela II).

Tanto a restrição na quantidade de alimentos como o mal balanceamento da dieta podem levar à deficiência desse mineral. Nas áreas pobres do globo onde a proteína é escassa, a ingestão total de alimentos é restrita, é bem provável a existência de deficiência leve em grande escala (2,5). Por outro lado, em países desenvolvidos, dietas mal balanceadas consumidas por certos grupos, principalmente por adolescentes, contendo um baixo teor de proteína e alto consumo de refrigerantes (6), podem também levar à deficiência de zinco.

Os refrigerantes além de ocuparem o lugar de alimentos mais nutritivos, também possuem um alto teor de fósforo, o qual pode interferir na absorção de zinco e outros minerais (12).

O uso de alimentação parenteral prolongada (6) e de dietas sintéticas utilizadas em caso de intolerância dietética múltipla (9, 10), tem sido relatado na literatura médica como capaz de produzir a carência desse mineral, principalmente em crianças, devido a sua reserva de zinco ser relativamente pequena (15).

O efeito da tecnologia moderna de alimentos sobre a disponibilidade de zinco na dieta, ainda não foi bem avaliado (16). Entretanto, tem sido sugerido que ela pode estar afetada (6, 53), posto que, alimentos

processados e refinados podem perder quantidades consideráveis de zinco durante o seu processamento (53). Outros autores chamam a atenção para o efeito que a crescente tendência de substituir a carne de boi pela proteína de soja possa ter sobre a disponibilidade de zinco na dieta (11). Sabe-se que, além de possuir um menor conteúdo de zinco (11), a soja possui grandes quantidades de fitatos (1, 14, 53) e quantidade extra de cobre (1, 11, 14), fatores que prejudicam a absorção daquele elemento.

TABELA I

FATORES QUE AFETAM A DISPONIBILIDADE DE ZINCO

1. INADEQUAÇÃO DIETÉTICA

- a. Dieta mal balanceada ou restrita
- b. Alimentação parenteral prolongada (6)
- c. Uso de dietas sintéticas ou artificiais (9, 10)
- d. Efeitos da moderna tecnologia de alimentos (6, 11)

2. FATORES INFLUENCIADO A ABSORÇÃO

- a. A quantidade de fitatos (inositol hexafosfato) na dieta (5, 7, 12, 13)
 - b. Atividades enzimática da fitase ou fosfomonoesterase no intestino delgado (12)
 - c. Presença de inibidores de fitase (12)
 - d. Concentração intestinal de fósforo inorgânico (alimentos, geofagia) (12)
 - e. Concentração intestinal de cálcio, ferro, magnésio e outros minerais que podem combinar-se com os fitatos (12)
 - f. Presença de cádmio e cobre (competição pelo transporte intestinal) (1)
 - g. Quantidade de celulose na dieta (12, 57)
 - h. Síndromes de má absorção (5)
 - i. Níveis de ingestão dietética de zinco (1)
 - j. Forma química (1, 14, 53)
-

QUANTIDADE DE ZINCO EM ALGUNS ALIMENTOS¹

ITEM ALIMENTAR	ZINCO
	mg/100g peso líquido
CARNES	
Rosbife	6,40
Carne moída crua	4,70
Peito de galinha	1,10
Coxa galinha	2,80
LEITE E DERIVADOS	
Leite	0,34
Creme de leite	0,40
PÃES	
Branco	0,57
Centeio	1,34
Trigo integral	1,04
VEGETAIS E FRUTAS	
Ervilha	0,69
Batata	0,29
Feijão verde	0,21
Cenoura	0,25
Tomate	0,20
Apricot	0,12
Pêssego	0,07
Pera	0,08
Purê de maçã	0,08
Suco de laranja	0,11
Suco de maçã	0,07
BEBIDAS	
Chá	0,02
Café	0,03

1. - Retirada de Halsted, J.A. e outros (53) segundo Osis e outros.

Tem sido reconhecido desde o início da década de 40, que o fitato (inositol hexafosfato) interfere na absorção de cálcio e de zinco (12). O trabalho de Walker e outros na África do Sul, em 1948, demonstrando que a adaptação ao fitato pode ocorrer após certo período, muito serviu para desviar a atenção da capacidade dos fitatos em combinar-se com minerais, formando complexos insolúveis, e desse modo, inacessíveis ao organismo. Eles demonstraram que uma mudança no balanço negativo de cálcio de 3 indivíduos consumindo uma dieta contendo 900 mg de fitato ocorreu após 3 a 8 semanas (12).

Dois anos mais tarde, Collumbine e outros, em estudo realizado no Ceilão, obtiveram resultados semelhantes com níveis de ingestão de fitato igual a 1.800 mg (12). Entretanto, Reinhold e colaboradores não observaram adaptação durante um estudo de 60 dias por eles realizado no Irã. Três indivíduos receberam 2,5 g de fitato, o equivalente ao ingerido normalmente nas suas dietas, objetivando comparar o efeito do suplemento de fitato de sódio com o do fitato presente no "tanok — pão de trigo integral não fermentado, rico em fitato", contendo bom teor de zinco — alimento básico de grande parte da população rural do Irã. Dois períodos de baixa ingestão de fitato serviram de controle. Embora certo grau de adaptação tenha sido sugerida pelo aumento de zinco plasmático, ferro sorológico e taxas de hemoglobina, ela não foi suficiente para melhorar os balanços negativos de cálcio e zinco. Os autores concluíram que a adaptação não ocorreu porque o nível de ingestão de fitato foi maior que aqueles relatados em estudos anteriores (12).

A importância dos achados de Reinhold e colaboradores baseia-se no fato de que a quantidade de fitato usada experimentalmente no seu estudo era comparável às quantidades normalmente presentes no "tanok" ingerido nos vilarejos iranianos e no pão denominado "chupattis", alimento básico da dieta das populações da Índia e Paquistão. Os autores sugerem que a alta ingestão de fitatos dessas populações podem explicar as alterações do metabolismo de zinco observadas no Irã, bem como a alta prevalência de raquitismo e osteomalacia encontrada nas populações que consomem "chupattis" (12).

Esses resultados estão de acordo com os de Mac Cance e Widdowson publicados em 1947 (12).

O ser humano é dotado, a nível de intestino delgado, da atividade enzimática da fitase capaz de remover o fósforo dos fitatos. Embora a atividade intestinal da fitase seja um assunto bastante controverso, ela foi recentemente demonstrada. Sabe-se que ela varia de grau entre indivíduos, e que pode ser influenciada por vários fatores (12). A alta concentração de fósforo no intestino, proveniente dos alimentos ou geofagia (1, 16, 17) pode diminuir essa atividade enzimática pelo aumento da capacidade dos fitatos de formar complexos mais estáveis e assim

decrecer a absorção do zinco (1, 12). A atividade de fitase na farinha de trigo integral foi também encontrada diminuída na presença de cálcio, o que levou Reinhold e outros a sugerirem que um fenômeno semelhante pode ocorrer no intestino (12).

As altas concentrações de ferro, cálcio, magnésio e outros minerais que podem combinar-se com o fitato no intestino, podem também diminuir a afinidade do seu grupo fosfato pelo zinco. Entretanto, com relação ao cálcio, tal efeito pode ser neutralizado até certo ponto, pela formação de fortes complexos entre o zinco e o fitato de cálcio (12).

Competição pelo transporte através da membrana intestinal tem sido observada entre o zinco e o cádmio ou cobre (1). Suplementos vitamínicos e minerais, ou água de beber que contenham altos teores de cobre podem prejudicar a absorção do zinco (11).

Outro fator também capaz de interferir na absorção desse elemento é a quantidade de celulose da dieta (12, 57). Este achado deve ser considerado principalmente nos casos de dietas de alto teor de resíduos e pouco zinco.

Desordens da absorção, tais como enterite regional, fibrose cística e doença celíaca, também afetam a absorção de zinco (5). O nível de ingestão desse mineral também exerce um efeito sobre a sua absorção, a qual parece estar sob controle homeostático. A absorção de ^{65}Zn foi encontrada maior em estados de deficiência e decrescente em níveis mais altos de ingestão (1). A água utilizada para a cocção de alimentos ou para beber pode contribuir significativamente na ingestão total de zinco, a depender da sua concentração que pode variar de 3 a 2010 $\mu\text{g/litro}$ (53).

Estudo realizado com galinhas mostrou que as formas de maior absorção desse metal são: sulfato de zinco, metal e óxido de zinco (53).

PERDAS DE ZINCO

Vários fatores aumentam as perdas de zinco pelo organismo (Tabela III).

O uso de agentes quelantes pode ter um efeito negativo no balanço de zinco (18). A administração intravenosa de EDTA e seus derivados (18) e de drogas como Diodoquina (10), Penicilina e Penicilamina (18, 19), Etanol (18), Lincomicina e Tetraciclina (19), aumentam a formação de quelatos de zinco de baixo peso molecular que são perdidos pela urina (18).

Perdas sanguíneas por hemorragia aguda ou perdas crônicas de

sangue devida a infestações parasitárias, tais como ancilostomíase e esquistossomose, podem causar esgotamento das reservas de zinco do organismo (2, 5), pois as hemácias contêm um alto teor de zinco, cerca de 12 mg Zn/ml de hemácias (12 vezes a concentração de zinco no plasma) (5).

TABELA III

FATORES QUE AFETAM AS PERDAS DE ZINCO

1. USO DE AGENTES QUELANTES	(10, 18, 19)
2. PERDAS SANGUÍNEAS	
a) Hemorragia aguda	(2, 5)
b) Infestação parasitária	(12, 5, 6)
3. SUOR EXCESSIVO	
a) Febre	(6)
b) Climas quentes	(1, 2, 5, 6)
4. ESTADOS QUE AUMENTA A EXCREÇÃO URINÁRIA	
a) Estados que aumentam o catabolismo protéico	
i. Certas doenças	(2, 6)
ii. Privação protéica e inanição	(6)
iii. Injúria física	(6, 18)
b) Lesão renal	(6, 18)

Quantidades substanciais de zinco podem ser perdidas pelo suor durante a febre (5) ou calor excessivo nos climas quentes (1, 2, 5, 6) quando cinco ou mais litros de suor podem ser perdidos por dia. A concentração média de zinco no suor de indivíduos normais varia de 0,85 a 1,45 mg/Zn/ml de suor; em indivíduos deficientes em zinco, esses valores podem diminuir e variar de 0,33 a 0,87 mg Zn/ml de suor (1). Sob tais condições, as perdas de zinco podem chegar a 5 mg Zn/dia para um indivíduo normal e 2 mg Zn/dia para indivíduos com deficiência (1), o que representa uma perda significativa, pois a quantidade de zinco de um homem de 70 kg é estimada como sendo entre 1,4 a 2,3 g.

Em indivíduos normais, pouco zinco é perdido pela urina, apenas cerca de 0,5 mg por dia. Esta quantidade varia levemente entre indivíduos, mas é bastante constante para o mesmo indivíduo. O zinco

urinário não é influenciado por grandes níveis de ingestão nem é proporcional ao volume urinário (6). Algumas doenças podem levar ao desgaste das reservas teciduais de zinco pelo aumento da sua excreção. As reservas de zinco estão diminuídas em associação com o aumento da zincúria verificado na cirrose alcohólica do fígado (6), porfiria hepática, febre reumática aguda, diabetes, hepatite e vírus, histidinemia e envenenamento por chumbo (8). Indivíduos normais submetidos a infecções agudas, provocadas experimentalmente, tiveram o seu zinco urinário reduzido à metade do valor normal (20).

O zinco plasmático foi encontrado acentuadamente baixo em um número de condições, tais como: gestação (2), uso de anticoncepcionais hormonais (2), infarte do miocárdio (2) síndrome de Down's (2) e tuberculose (2,5).

Durante períodos de privação protéica ou inanição, continuada zincúria tem sido observada em pacientes obesos submetidos a regimes alimentares restritos, por períodos de meses, levando a perdas cumulativas de 10 a 15% do zinco total do organismo (6).

Cirurgias, queimaduras, lesões múltiplas, grandes fraturas, também produzem um acentuado aumento de zinco urinário (18). Isto pode ser explicado pela quebra das zinco metalo-proteínas também mobilizadas em condições que aumentam o catabolismo protéico (18). Tem sido sugerido que qualquer processo que produza alteração nas proporções relativas das zinco metalo-proteínas (18) e complexos de zinco de baixo peso molecular (18, 58), alterará a excreção urinária desse mineral. Conseqüentemente, doenças que produzem albuminúria, como nefrite por exemplo, aumentarão as perdas de zinco, pois uma grande parte (entre 60 a 80%) do zinco plasmático é preso à albumina (18).

Após o uso de diurético, a concentração de zinco urinário foi encontrada decrescida, um comportamento que difere acentuadamente de outros cations divalentes (21).

A SÍNDROME DO ORIENTE MÉDIO

Uma síndrome de acentuado retardo do crescimento e desenvolvido sexual, anemia ferropriva e geofagia foi relatada por Lemann em New Orleans desde 1910 (5). Entretanto, só em 1961, e que Prasad et alii no Irã, acreditando-se os primeiros a documentarem a síndrome, associaram-na à deficiência de zinco (22).

Dois anos depois eles reuniram evidências adicionais quando delinearão as anormalidades bioquímicas do metabolismo de zinco, associadas as manifestações clínicas encontradas em um grupo estudado

no Egito (23, 24). Entretanto, permanece indeterminado até então, se a carência de zinco é a causa das manifestações encontradas (6, 23, 26).

A maioria dos sintomas encontrados no Irã estavam também presentes no grupo egípcio, exceto que os pacientes iranianos apresentavam hepatoesplenomegalia mais acentuada. Todos praticavam geofagia, sem contudo, apresentar infestação parasitária. Os pacientes egípcios tinham esquistossomose e ancilostomiase e não praticavam geofagia. A dieta dos dois grupos constituía-se de pequenas quantidades de proteína animal e tinha como alimento básico o pão integral não fermentado, rico em fitatos.

Os resultados do estudo realizado no Egito por Prasad e colaboradores mostraram que as concentrações de zinco no plasma, hemácias e cabelo encontravam-se diminuídas (23, 25). A hepatoesplenomegalia foi sugerida como sendo conseqüência da anemia ferropriva (22).

Os pacientes estudados possuíam idade óssea bastante retardada e apresentavam hipopituitarismo idiopático, cujas principais características foram atraso no crescimento e hipogonadismo, sem contudo apresentar hipertiroidismo. As reservas do hormônio adrenocorticotrópico encontravam-se diminuídas. Retardo na absorção de glicose foi sugerido pela resposta anormal ao teste de tolerância à glicose.

Em novo estudo realizado com grupo de iranianos que apresentavam a síndrome, Halsted *et alii* também relataram a manifestação da síndrome no sexo feminino (5), o que tem sido posteriormente documentado (54). Durante o estudo realizado por Halsted e colaboradores (5), os pacientes foram admitidos em uma unidade hospitalar de pesquisa, e estudos de suplementação de zinco foram desenvolvidos com o grupo, sob condições controladas por período de 12 meses. Eles concluíram que uma dieta balanceada, contendo bastante proteína animal, pode produzir crescimento e eventual desenvolvimento sexual nesses pacientes. Entretanto, com a adição do suplemento de sulfato de zinco à dieta, a velocidade de crescimento e de maturação sexual foi grandemente acelerada.

Outros estudos foram efetuados com escolares pré-púberes, objetivando definir o papel do Zn no crescimento e desenvolvimento sexual de grande número de crianças e a viabilidade de se desenvolver programas efetivos de suplementação (25, 26, 54). Dois desses estudos (25, 26) não foram capazes de demonstrar os benefícios da suplementação de zinco sobre o crescimento, enquanto que um deles (26) mostrou que a aceleração do desenvolvimento sexual de fato ocorreu. Ranaghy *et alii* sugerem que a falta de resposta à suplementação foi conseqüência de dois fatores: a quantidade de Zn utilizada foi insuficiente para superar os efeitos do fitato presente na dieta; e o período de tempo foi insuficiente para a

produção dos resultados esperados (27). Contudo, em estudo mais recente, outros pesquisadores demonstraram que a suplementação foi capaz de acelerar tanto o crescimento físico como a maturação sexual (54).

Algumas pessoas não acreditam que o Zn seja o principal fator responsável pela síndrome verificada no Oriente Médio (28, 29, 62). Caughey argumenta que a síndrome é consequência da desnutrição protéica, e que os baixos níveis de zinco no soro desses pacientes, apenas refletem a hipoalbuminemia, também presente, e que o papel de zinco, portanto, estava sendo super estimado (28, 29). Entretanto, em um dos estudos realizados com escolares (27), os indivíduos que receberam suplementação protéica e de Zn, apesar de apresentarem leve desnutrição calórico-protéica, apresentaram diferença significativa ($p < .001$) no crescimento, em comparação com o grupo que recebeu apenas a suplementação protéica ou o placebo.

NOVA SÍNDROME

A possibilidade da existência de deficiência de zinco, leve ou severa, em países desenvolvidos, foi sugerido por Mertz (6). Os resultados obtidos por Hambridge e outros sugerem que deficiência leve de zinco pode ser comum em pré-escolares oriundos de famílias de baixa renda nos Estados Unidos (63). Existem manifestações ocasionais na literatura médica, caracterizados por retardo do crescimento e maturação sexual, dificuldade de cicatrização e manifestações de aberração do paladar nos EUA (2, 30) e Austrália (2) que responderam muito bem à terapia de zinco.

Henkin e colaboradores, em 1971, descreveram uma nova síndrome, à qual eles deram o nome de "Hipogeusia Idiopática com Disgeusia, Hiposmia e Disosmia" (31). O estudo foi levado a efeito com 35 indivíduos, cujas principais queixas foram diminuição de acuidade gustativa e olfativa, ocasionalmente acompanhadas de sensações pervertidas do paladar e olfato. Outros sintomas eventualmente presentes foram vertigens, diminuição da audição, hipertensão, perda da libido, anorexia, perda de peso e ansiedade.

Por ocasião da publicação do trabalho, em julho de 1971, aproximadamente 3.000 pacientes, sofrendo dessa síndrome haviam sido identificados. Não houve preferência por raça, grupo étnico ou sexo. Os 35 indivíduos estudados inicialmente pelo grupo de Henkin podiam ser divididos em 3 principais categorias etiológicas: subseqüentes a infecção respiratória do trato superior — 18; posterior a procedimento cirúrgico — 2; e não relacionados especificamente com qualquer causa — 15. Todos os testes clínicos e laboratoriais não revelaram relação com qualquer condição conhecida como capaz de causar hipogeusia.

Testes objetivos foram utilizados para medir a capacidade de detecção e reconhecimento das quatro qualidades do paladar, e vapores de 3 substâncias químicas foram utilizados para o olfato. Os limiares de detecção e reconhecimento, tanto para o paladar, como para o olfato, foram encontrados elevados em todos os indivíduos estudados.

A aparência da mucosa bucal desses pacientes era normal, e os exames das papilas circunvalatas efetuados sob microscopia ótica não evidenciaram qualquer alteração. Entretanto, quando examinada sob microscopia eletrônica, revelaram alterações ultra-estruturais na organização celular.

O uso da terapia oral de Zn foi sugerida a partir de trabalhos realizados anteriormente por eles, sobre o efeito dos metais de transição no paladar. A terapia de Zn, não apenas melhorou a acuidade gustativa, mas também muitos dos outros sintomas.

O possível mecanismo, capaz de explicar as alterações observadas no gosto não foi definido, embora tenha sido sugerido que uma proteína situada na membrana das papilas gustativas possam ser responsável pelas alterações observadas. Não obstante, um mecanismo relacionando essas alterações aos outros sintomas não foi delineado (31).

Cinco meses após a publicação dos achados de Henkin e seu grupo, surgiram mais 100 casos, em seguida à cirurgia, e ele especulou se os aumentos das perdas de zinco ocorridas após processos cirúrgicos, não seriam responsáveis pelas queixas da alimentação observadas constantemente em pacientes operados (32). Desde então, diversos relatos e comentários têm aparecido na literatura médica sobre o assunto (19,33, 34,35,36). Romberg descreveu um episódio semelhante ocorrido com ele, após a auto-prescrição de um "spray" nasal contendo um descongestionante e um antibiótico (33).

Foi sugerido que a hipertensão presente nesses pacientes podia ser conseqüência de grandes quantidades de sal ingerido devido à diminuição da sua capacidade gustativa (34), enquanto que outros sugerem ser ela causada pelo cádmio. Este elemento, componente da poluição, aumenta os requerimentos de zinco e é possivelmente responsável pela hipertensão, pois os estados que aumentam as perdas de zinco, podem diminuir a capacidade do organismo de neutralizar os efeitos hipertensivos de cádmio (19). É interessante observar que o cádmio é um dos poluentes presentes no cigarro, e que talvez esteja implicado na relação existente entre o hábito de fumar tabaco e a hipertensão.

A perda da libido foi sugerida como sendo uma conseqüência da diminuição da capacidade olfativa, desde quando essa relação tem sido relatada diversas vezes ocorrida no homem e em outros animais impor-

tante para o funcionamento das gônadas, dos testículos em particular (19).

Na determinação de Zn no cabelo de 338 indivíduos, realizada em Denver, fora encontradas dez crianças (maiores de 4 anos) apresentando baixos níveis de zinco no cabelo; delas, sete eram portadoras de anorexia e leve retardo do crescimento. Das seis crianças testadas objetivamente para hipogeusia, cinco apresentaram resultados menores que o grupo controle (15).

SÍNDROMES NECESSITANDO INVESTIGAÇÕES ADICIONAIS

Há muito acreditava-se que o tecido materno dos mamíferos era capaz de prover nutrientes para os embriões e fetos em crescimento, mesmo enquanto recebendo uma dieta deficiente em nutrientes essenciais, pois o organismo materno era capaz de continuar suprimindo o seu embrião ou feto, até que as suas reservas estivessem esgotadas (37).

Todas as deformações congênicas eram consideradas hereditárias, até que foram produzidas experimentalmente em mamíferos pela deficiência de vitamina A, roboflavina, vitamina E ou pela administração de antagonistas metabólicos do ácido fólico, vitamina B 12, ácido pantotênico e niacina (37). Essas deformações foram produzidas por deficiências leves e moderadas, com níveis capazes de permitir a sobrevivência intrauterina (38).

Os efeitos teratogênicos da deficiência de Zn têm sido amplamente divulgados em galinhas (40, 41) e ratos (37, 43, 38, 39). Hurley (37) e Swenerton e outros (43) foram os primeiros a documentar a sua teratogenicidade em ratos. Em estudo realizado em ratas grávidas (37) submetidas à deficiência de Zn durante a gestação, uma acentuada evidência de anormalidades foi encontrada nas crias, sem que qualquer sinal de alteração fosse detectado nas mães. Quando o grupo experimental foi comparado com seu controle, aquele apresentou um menor número de fetos vivos a termo, ninhadas menores e peso reduzido à metade. Deformações congênicas grosseiras foram observadas em 90% dos fetos a termo.

Uma grande variedade em tipo e número de anormalidades congênicas foram observadas tanto no esqueleto, como no tecido mole (37). Vale a pena ressaltar que em experimentos pareados destinados a testar o efeito isolado da restrição dietética, (porque os animais deficientes em Zn têm pouco apetite), nenhuma das ratas deu cria a animais deformados (37).

A presença de lesão histológica no esôfago dos fetos deficientes

em zinco foi também observada (37).

Não se conhece a razão porque as deformações são observadas em alguns órgãos, enquanto outros são poupados, nem porque existem diferenças entre animais da mesma ninhada, ou diferenças laterais encontradas no mesmo animal. O mecanismo pelo qual a deficiência de Zn é teratogênica ainda não foi elucidado (38). Sabe-se entretanto, que a DNA polimerase é um zinco metalo-enzima e assim a síntese de DNA requer zinco (30). Redução na incorporação de timina em embriões e ratos sofrendo carência de Zn tem sido notada (42, 43). Essas evidências sugerem que os processos básicos de desenvolvimento estão prejudicados, pois sendo a lesão primária na síntese de DNA, efeitos de aparecimento muito rápido podem ser produzidos pela restrição dietética (38).

Os efeitos teratogênicos causados pela deficiência de zinco foram também observados durante curto período de deficiência, distribuídos em diferentes estágios de gestação. Mesmo durante períodos muito curtos de restrição, observa-se uma rápida queda nos níveis de Zn plasmático materno, e conseqüentemente, o feto é privado desse elemento (38), pois o organismo da rata não é capaz de mobilizar o Zn dos seus tecidos para suprir o feto adequadamente (39).

Warkany e Petering sugeriram que muito cuidado deve ser tomado ao se procurar extrapolar para seres humanos, os resultados dos estudos obtidos em animais sobre a teratogenicidade da deficiência desse elemento (38, 39), mas desde que a ausência de Zn tem sido observada no homem, ela pode também ocorrer durante a gestação. Parece também possível que mesmo deficiências curtas, acidentais, desse mineral podem ocorrer mesmo em mulheres bem nutridas (38). Se essas deficiências ocorrem em mulheres, os seus possíveis efeitos serão extremamente difíceis de serem determinados após o nascimento de uma criança anormal (39). O problema é agravado, pelo fato que algumas das lesões produzidas em ratas são microscópicas (39).

Sever (44, 45) e Emanuel (44) sugeriram que a existência de dados epidemiológicos pode ser relevante para a questão de a deficiência de Zn no homem, estar ou não relacionada com a alta prevalência de deformações congênitas do sistema nervoso central observada em seres humanos, em áreas de deficiência de zinco, à semelhança dos resultados obtidos em animais experimentais.

Alexandria, no Egito, apresentou a segunda taxa mais alta de anormalidade (7.88/1000 nascimentos) após Belfast, em um estudo da OMS realizado em 24 centros de 16 países (46). Dados de outro estudo, coletados em cinco hospitais de Shiraz, no Irã, sobre a anencefalia (1.6/100 nascimentos) (47), situam-se inferiores apenas aos encontrados em Belfast, Alexandria e Bombaim (Índia) (46).

Sever e Emanuel especulam que a alta incidência de anormalidades encontradas em Alexandria e Shiraz pode estar ligadas à deficiência de zinco (44,45). Também é interessante notar que a ingestão de fitatos é bastante alta na Índia, entre a população que consome o pão "chupattis" como alimento básico.

Halsted observou anormalidades ósseas grosseiras em um paciente excluído de um estudo no Irã (22), e admitiu a possibilidade da existência de uma relação causal entre a deficiência de zinco e as deformações do esqueleto, SNC e outros tecidos, no homem (48).

É importante notar, que diversos fatores estão envolvidos na alta incidência de deformações congênitas no Oriente Médio, como o alto índice de doenças infecciosas e virosas (48) e alta prevalência de consanguinidade (46) (embora não existam bastante evidências para sustentar o papel preponderante da consanguinidade) (46).

Segundo estudos realizados, os ratos deficientes em Zn também mostraram capacidade de aprendizado inferior aos seus controles (1, 2). Esse fato merece maiores esclarecimentos no homem, pois os indivíduos estudados no Oriente Médio apresentavam-se constantemente letárgicos (2).

A terapia oral de Zn na aceleração do processo da cicatrização, tem sido utilizada com resultados bastante positivos, porém este assunto é ainda objeto de controvérsia entre autores (6). Respostas rápidas à terapia de zinco têm sido relatadas em casos de dermatites (64) e de acrodermatite enteropática (10, 51, 65).

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DO ZINCO

Um bom critério para avaliar o estado nutricional do zinco no homem ainda não foi desenvolvido. As concentrações plasmáticas desse mineral têm sido utilizadas para a determinação da deficiência. Entretanto, argumenta-se contra o uso desse indicador, pois níveis plasmáticos baixos, não necessariamente refletem as concentrações celulares de zinco, embora sejam bastante sugestivos e indicativos da necessidade de maior investigação (5).

A concentração de zinco presente em amostras retiradas junto ao folículo do cabelo é tida como um indicador (15,56) muito melhor que o zinco plasmático (15). Quando uma concentração baixa é encontrada em associação à falta de apetite e retardo do crescimento físico, ela é muito sugestiva de deficiência (15). A resposta positiva à administração de zinco, fornece forte evidência de deficiência desse elemento (5).

As manchas brancas nas unhas, quando a possibilidade de trauma é excluída, pode servir como um indicador adicional do estado nutricional de zinco (11), entretanto, não se conhece ainda o suficiente sobre o assunto. Estudo de elementos traços, nas manchas brancas das unhas, em comparação às outras partes, estão em andamento (11).

A determinação de acuidade gustativa pode, no futuro, ser usada como instrumento adicional na determinação da deficiência de zinco (15).

RECOMENDAÇÕES

Tendo em vista a existência de deficiência leve e das síndromes supracitadas em vários países do globo, é desejável que o zinco seja incluído nos inquéritos dietéticos (6) e nutricionais para que se conheça mais sobre o estado nutricional de populações no que se refere a esse elemento.

Os programas de complementação alimentar em países em desenvolvimento, devem levar em consideração o fato de que o Zn pode ser nutriente limitante. Os programas de suplementação protéica, bastante onerosos ou de fortificação de alimentos com aminoácidos, podem não produzir os benefícios esperados devido à falta de zinco (5). Do mesmo modo, a fortificação do pão com ferro que tem sido proposta no combate à anemia ferropriva, pode prejudicar a absorção de Zn, trazendo consequências negativas para populações submetidas a níveis baixos de ingestão desse elemento (5, 59). Os programas de suplementação de vitamina A que utilizam doses maciças orais ou intramusculares, intermitentes (50), propostos no combate da carência observada em larga escala em certas regiões subdesenvolvidas, podem falhar em manter as concentrações plasmáticas normais na ausência de Zn, pois esse elemento é necessário para a mobilização fisiológica da vitamina A do fígado (49).

A adição de Zn em preparações comerciais para mamada de bebês, nos Estados Unidos, tem sido efetuada com concentrações entre 3,5 (60) a 5,8 mg (61) de sulfato de zinco por litro. Pesquisadores têm relatado aumento de crescimento e diminuição da incidência de distúrbios gastro-intestinais, sem contudo notar qualquer sinal de toxicidade (61):

Entretanto, Darby tem chamado atenção para o fato de que o excesso de entusiasmo no uso de suplementos de zinco, a exemplo do acontecido durante o início da utilização dos suplementos vitamínicos, deve ser evitado, porquanto o forte efeito da administração de zinco em grandes doses sobre o crescimento celular, ou sobre a absorção de outros minerais, ainda não é bastante conhecido (6).

Mais recentemente, pesquisadores na Escócia relatam o fato que suplementos orais de Zn administrados a quatro gestantes (100 mg de sulfato de zinco 3 vezes ao dia), durante o terceiro trimestre da gestação, resultou em 3 bebês prematuros e um natimorto (55).

As características da dieta consumida em algumas regiões do Brasil (feijão rico em fitatos, alto teor de fibra e pouca proteína animal), os altos índices de infestação por parasitas intestinais, alta sudorese (causada pelo clima quente), e o grande número de indivíduos (geralmente oriundos do interior), que apresentam acentuada atrofia do crescimento, retardo sexual e geofagia, nos levam a crer que a existência de deficiência de zinco neste país é bem provável, e que estudos são necessários para a sua elucidação.

É interessante especular também, se a intoxicação por cádmio, causado pelo cigarro, é capaz de produzir a diminuição da acuidade gustativa e olfativa em fumantes, pois sabe-se que, o excesso de cádmio (1) pode levar à deficiência de zinco, independente do seu efeito sobre a absorção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Underwood, E.J. in "Trace Elements in Human and Animal Nutrition"; p. 208, New York, 1971.
2. Prasad, A.S. and D. Oberleas: Zinc: Human Nutrition and Metabolic Effects. *Annals of Internal Medicine*, 73: 631-636, 1970.
3. Zac, Bennie in *Zinc Metabolism*", edited by Prasad, A.S., p.3, Springfield, III., Charles C. Thomas Publisher, 1966.
4. Orten, J. in "Zinc Metabolism", edited by Prasad, A.S., p. 38, Springfield, III., Charles C. Thomas Publisher, 1966.
5. Halsted, J.A., H.A. Ronaghy, P. Abadi, M. Haghshenass, G.A. Amirhakemi, R.M. Barakat, J.G. Reinhold: Zinc Deficiency in man. The Shiraz Experiment. *The American Journal of Medicine*, 53: 277 - 284, 1972.
6. Anonymous: Zinc Deficiency in Man. *The Lancet*, I: 299-300, 1973.
7. Reinhold, J.C. High phytate content of rural Iranian bread: a possible cause of human zinc deficiency. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 24: 1204-1206, 1971.
8. Osis, D., L. Kramer, E. Wiatrowski, H. Spencer: "Dietary zinc intake in man. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 25: 582-588, 1972.
9. Moynahan, E.J., P.M. Barnes: Zinc deficiency and a synthetic diet for lactose intolerance. *The Lancet*, 1:676-677, 1973.
10. Barnes, P.M., E.J. Moynahan: Zinc Deficiency in Acrodermatitis Enteropathica: Multiple Dietary Intolerance Treated with Synthetic Diet. *Proceeding of the Royal Society of Medicine*, 66: 327-329, 1973.
11. Pfeifer, C.C., E.H. Jenney: Fingernail white spots: Possible Zinc Deficiency. *Journal of the American Medical Association*, 22: 157, No. 2, April 8, 1974.
12. Reinhold, J.G., A. Lahimgarzadeh, K. Nasr, H. Hedayati: Effects of purified Phytate and Phytate — rich bread upon metabolism of zinc, calcium, phosphorus, and nitrogen in man. *The Lancet*, 1:283-288, 1973.
13. Oberleas, D., A.S. Prasad: Growth as affected by Zinc and Protein

- Nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*, 22:1304-1314, 1969.
14. Luccke, R.W. in *Zinc Metabolism*", edited by Prasad, A.S., p. 207, Springfield, III., Charles C. Thomas, Publisher, 1966.
 15. Hambridge, K.M., C. Hambridge, M. Jacobs and J.D. Baum: Low Levels of Zinc in Hair, Anorexia, Poor Growth and Hypogeusia in Children. *Pediatric Research*, 6: 868-874, 1972.
 16. Prasad, A.S. in "*Zinc Metabolism*", edited by Prasad, A.S., p. 273, Springfield, III., Charles C. Thomas, Publisher, 1966.
 17. Halsted, J.A.: Geophagia in man: its nature and nutritional effects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 21: 1384-1393, 1968.
 18. Fell, G.S., D.P. Cuthbertson, C. Morrison, A. Fleck, K. Queen, R.G. Bessent, S.L. Husain: Urinary Zinc Levels as an Indicator of Muscle Catabolism. *The Lancet*, 1: 280-282, 1973.
 19. Naess, K.: Zinc, Drugs, and Changes in Taste and Smell. *Journal of the American Medical Association*, 218: 1575, 1971.
 20. Beisel, W.R., R.S. Pekarek, D. Van Ormer, R.W. Wannemocker: Influence of Acute Infection on the Metabolism of Zinc and other Trace Elements. *Psychopharmacol Bull*, 7: 34-35, 1971.
 21. Steele, T.H.: Dissociation of zinc excretion from other cations in man. *Journal of the Laboratory of Clinical Medicine*, 81: 205-213, 1973.
 22. Prasad, A.S., J.A. Halsted and M. Nadimi: Syndrome of Iron Deficiency Anemia. Hepatosplenomegaly, Hypogonadism, Dwarfism and Geophagia. *American Journal of Medicine*, 31: 532-546, 1961.
 23. Prasad, A.S., A. Miale Jr., Z. Farid, H.H. Sandstead, A.R. Shubert, W.J. Darby: Biochemical Studies on Dwarfism, Hypogonadism and Anemia. *Archives of Internal Medicine*, 111: 407-428, 1963.
 24. Prasad, A.S., A. Miale, Z. Farid, H.H. Sandstead and A.R. Schubert: Zinc Metabolism in patients with the Syndrome of Iron Deficiency Anemia, Hepatosplenomegaly, Dwarfism and Hypogonadism. *The Journal of the Laboratory of Clinical Medicine*, 61:537-549, 1963.
 25. Ronaghy, H., S. Fox, S.M. Garn, H. Isroel, A. Hays, P.G. Moe and J. Halstead: Controlled Zinc Supplementation for Malnourished Schoolboys: A Pilot Experiment. *American Journal of Clinical Nutrition*, 22: 1279-1289, 1969.
 26. Carter, J.P., L.E. Grivetti, J.T. Davis, S. Nasiff, A. Monsour, W.A. Mousa, A. Atta, V.N. Patwardhan, M.A. Moneim, I.A. Abdou and W.J. Darby: Growth and Sexual Development of adolescent Egyptian Village Boys. Effects of Zinc, Iron and Placebo Supplementation. *American Journal of Clinical Nutrition*, 22: 59, 1969.
 27. Ronaghy, H.A., J.G. Reinhold, M. Mahloudji, P. Ghavami, M.R. Spivey Fox, J.A. Halstead: Zinc supplementation of malnourished schoolboys in Iran: Increased growth and other effects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 27:112-121, Feb, 1974.
 28. Caughey, J.E.: Zinc deficiency in man. *The Lancet*, 2: 376-377, 1973.
 29. Caughey, J.E.: Zinc deficiency in man. *The Lancet*, 1:993, 1973.
 30. Hambridge, K.M., A. Silverman: Pica with rapid improvement after dietary zinc supplementation. *Archives Dis. Childhood*, 48: 567-568, 1973.
 31. Henkin, R.I., P.J. Schechter, R. Hoye and C.F.T. Mattern: Idiopathic Hypogeusia with Dysgeusia. Hyposmia, and Dysosmia: a new syndrome *Journal of American Medical Association*, 217: 434-440, 1971.
 32. Henkin, R.I., Medical Importance of Taste and Smell. *Journal of the American Medical Association*, 218: 1706, 1971.
 33. Romberg, K.D.: Cacosmia. *Journal of the American Medical Association*, 218: 596, 1971.
 34. Anonymous: Idiopathic Hypogeusia, A New Disease. *Journal of the American Medical Association*, 217: 471-472, 1971.
 35. Goodhill, V.: Idiopathic Hypogeusia. *Journal of the American Medical*

- Association, 218: 99, 1971.
36. Henkin, R.I.: Disorders of Taste and Smell. *Journal of the American Medical Association*, 218: 1946, 1971.
 37. Hurley, L.S.: The Consequences of Fetal Impoverishment. *Nutrition Today*, p. 2-9, December, 1968.
 38. Warkany, J. and H.G. Petering: Congenital Malformations of the Brain Produced by Short Zinc Deficiencies in Rats. *American Journal of Mental Deficiency*, 77: 645-653, 1973.
 39. Warkany, J. and H.G. Petering: Congenital Malformations of the Central Nervous System in Rats Produced by Maternal Zinc Deficiency. *Teratology*, 5: 319-334, 1972.
 40. Blamberg, D.L., V.B. Blackwood, W.C. Suppler and C.F. Combs: Effects of zinc deficiency in hens on hatchability and embryonic development. *Proceeding of the Society of Exploratory Biological Medicine*, 104: 217, 1960.
 41. Keinholtz, E.W., D.E. Turk, M.L. Sunde and W.G. Hoekstra: Effects of zinc deficiency in the diet of hens. *Journal of Nutrition*, 75: 211, 1961.
 42. Hurley, L., Zinc Deficiency in the Developing Rat. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 22: 1332-1339, 1969.
 43. Swenerton, J., R. Shroder and L.S. Hurley: Zinc deficient embryos: reduced thymidine incorporation. *Science*, 166: 1014-1015, 1969.
 44. Sever, L.E., Zinc deficiency in man. *The Lancet*, 1: 887, 1973.
 45. Sever, L.E., and I. Emanuel: Is there a connection between maternal zinc deficiency and congenital malformations of the central nervous system in man? *Teratology*, 7: 117-118, 1973.
 46. Steverson, A.C., H.A. Johnston, M.I.P. Stewart, D.R. Golding: Congenital Malformations — a report of a study series of consecutive birth in 24 centers. *Bulletin of World Health Organizations*, 34, Supplement, 1-127, 1966.
 47. Damyranov, I., W. Dutz: Anencephaly in Shiraz, Iran. *The Lancet*, 1: 82, 1971.
 48. Halsted, J.A.: Zinc deficiency and congenital malformations. *The Lancet*, 1: 1323, 1973.
 49. Smith J.C., E.G. McDaniel, F.F. Fan, J.A. Halsted: Zinc: A Trace Element Essential in Vit. *A Metabolism*. *Science*, 181: 954-955, 1973.
 50. Bauernfeld, J.C., H. Newmark, M. Brin: Vitamin A and E nutrition via intramuscular or oral route. *American Journal of Clinical Nutrition*, 27: 234, 1974.
 51. Anonymous: Zinc in Human Medicine. *The Lancet*, 1: 351-352, 1975.
 52. Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences — National Research Council: Recommended Daily Dietary Allowances, Revised 1973.
 53. Halsted, J.A., J.C. Smith, Jr., and M.I. Irwin: A Conspectus of research on zinc requirements of man. *The Journal of Nutrition*, 104: 345-378, 1974.
 54. Cavdar, A.O., A. Arcasoy, and S. Cin: Zinc deficiency in Turkey. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 30: 833-834, 1977.
 55. Davies, N.T., R.B. Williams: Zinc balance during pregnancy and lactation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 30: 300-301, 1977.
 56. Deeming, S.B., C.W. Weber: Evaluation of hair analysis for determination of zinc status using rats. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 30: 2047-2052, 1977.
 57. Ismail - Beiji, F., B. Faraji, J.G. Reinhold: Binding of zinc and iron to wheat bread, wheat bran, and their components. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 30: 1721-1725, 1977.
 58. Freeman, R.M., P.R. Taylor: Influence of histidine administration on zinc metabolism in the rat. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 30: 523-527, 1977.
 59. Mahloudj, M., J.C. Reinhold, M. Haghshenass, H.A. Ronaghy, M.R.

- Spivey Fox, and J. Halsted: Combined zinc and iron compared with iron supplementation of diets of 6 to 12 year old village schoolchildren in southern Iran. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 28: 721-725, 1975.
60. Silverio, J.: Growth of infants fed a zinc supplemented formula. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 30:839, 1977.
 61. Walravens, P.A., K.M. Hambidge: Growth of infants fed a zinc supplemented formula. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 29: 1114-1121, 1976.
 62. Gupte, S.: Zinc deficiency. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 29: 235, 1976.
 63. Hambidge, K.M., P.A. Walravens, R.M. Brown, J. Webster, S. White, M. Anthony, M.L. Roth: Zinc nutrition of preschool children in the Denver Head Start Program. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 29: 734-738, 1976.
 64. Arakawa, T., T. Tamura, Y. Igarashi, H. Suzuki, H.H. Sandstead: Zinc deficiency in two infants during total parenteral alimentation for diarrhea. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 29: 197-204, 1976.
 65. Kay, R.G., C. Tasman — Jones: Zinc deficiency and intravenous feeding. *The Lancet*, 1: 605, 1975.

ZINC DEFICIENCY: A BRIEF REVIEW

CARMEN CELIA C. CARVALHO, M.S.
Escola de Nutrição da UFBA.
Salvador, Bahia

ABSTRACT — A review of the literature on the nutritional and clinical implications of zinc deficiency was made. The importance of the role of zinc to the nutritional status of certain population groups in Brazil was emphasized, since factors affecting zinc availability (such as: the high phytate and fiber content and the low intake of animal — origin protein in the diet, the high rate of infestation by intestinal parasites, and the high rate of sweat loss due to the hot climate) are evident. Based on these factors and the great number of people exhibiting growth and sexual retardation and geophagia, it was predicted that the existence of zinc deficiency in Brazil is very probable.

DEFICIÊNCIA DE ZINCO: UMA PEQUENA REVISÃO

RESUMO — Trabalho de revisão bibliográfica sobre as implicações clínicas e nutricionais da deficiência de zinco no homem. A importância do papel desse elemento para o estado nutricional de certos grupos populacionais no Brasil foi enfatizada, tendo em vista que os fatores que afetam a disponibilidade de zinco (tais como: alta ingestão de fitatos e fibra, baixa ingestão de proteína animal, alta prevalência de infestações parasitárias e alta sudorese) são evidentes, bem como o grande número de pessoas que apresentam atrofia do crescimento, retardo sexual e geofagia.