

Efeito da suplementação de zinco sobre o sistema imunológico de doentes de AIDS: uma revisão

Effect of zinc supplementation on the immune system of AIDS patients: a review

Diane Aparecida Muller, Deisi Tonel, Cristiane Perondi, Dalila Moter Benvegnú

Curso de Nutrição - Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Realeza, Paraná

Endereço para correspondência

Dalila Moter Benvegnú

UFFS - Universidade Federal da Fronteira Sul - Rodovia PR 182, Km 466

Caixa Postal 253 - Campus Realeza – PR CEP: 85770-000

Telefone: (46) 3543-8376

E-mail: dalila.benvegnu@uffs.edu.br

Resumo

Cerca de 40 milhões de pessoas no mundo estão infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), sendo esta uma importante causa de morbidade e mortalidade. Estudos envolvendo a suplementação com zinco em tais pacientes vem demonstrando melhora no sistema imune e aumento na contagem de células CD4. O objetivo dessa revisão foi verificar o efeito da suplementação de zinco sobre o sistema imunológico de doentes de AIDS, por meio de uma busca nas bases de dados bibliográficos SCIELO, MEDLINE, PUBMED, BIREME, SCIENCE DIRECT, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, utilizando os termos zinco suplementação e HIV e/ou AIDS/SIDA e Zinc supplementation and HIV/AIDS. Os critérios de inclusão foram: ano igual ou superior a 2000, faixa etária adulta e caráter experimental, envolvendo algum tipo de suplementação de zinco. Foram avaliados a faixa etária, o tipo e dose de zinco, forma e tempo de suplementação, parâmetros avaliados e resultados. Localizou-se 156 resultados, e foram utilizados somente 12 artigos. O tipo de zinco mais utilizado foi o sulfato de zinco, com prevalência de 50%. A menor dose oferecida diariamente foi de 12mg para mulheres e 15mg para homens e a maior dose foi de 220mg. O menor tempo de suplementação foi de 6 dias e o maior tempo foi de 540 dias. Observou-se que estudos com doses menores de suplementação por períodos mais longos de intervenção demonstraram resultados positivos sobre o sistema imunológico. Percebe-se então, que a suplementação pode ser considerada útil, porém há necessidade de pesquisas complementares nessa área.

Palavras-chave: HIV, Zinco, Suplementação

Abstract

About 40 million people worldwide are infected by the human immunodeficiency virus (HIV) infection is an important cause of morbidity and mortality. Studies of zinc supplementation in such patients has shown improvement in the immune system and increasing CD4 cell count. This study assessed the effect of zinc supplementation on the immune system of AIDS patients, through a literature review. We conducted a search in bibliographic databases SCIELO, MEDLINE, PUBMED, BIREME, SCIENCE DIRECT, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, through

the term zinc supplementation and HIV and/or HIV. Inclusion criteria were: year less than 2000, adult age group and experimental, involving some type of zinc supplementation. We assessed age, type and zinc dose, form and time of supplementation, evaluated parameters and results. It is located 156 results, and only 12 articles were accepted. The most used type of zinc was zinc sulfate, with a prevalence of 50%. The lowest dose that was offered 12 mg for women and 15 mg for men and the higher dose was 220mg offered daily. The smallest supplementation was 6 days and the longest time was 540 days. It was observed that supplementation studies with smaller doses over longer periods of intervention showed positive effects on the immune system. It can be seen then, that supplementation may be of interest, however, suggests the need for further research in this subject.

Keywords: HIV, zinc, supplementation

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 40 milhões de pessoas em todo mundo estão infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), apresentando um aumento da incidência em mulheres e sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade, principalmente em países em desenvolvimento.⁽¹⁾

A infecção pelo HIV envolve vários órgãos e tem como alvo o sistema imunológico, tornando a pessoa infectada passível de infecções e neoplasias, visto que ocorre a diminuição na capacidade de elaborar uma resposta imune adequada. Neste sentido, deve ser levada em conta a desnutrição e suas complicações que geram ainda mais deficiências ao organismo.⁽²⁾

O aumento da mortalidade destes pacientes está relacionado à perda de 54% da massa celular corporal, independente de infecções oportunistas. Assim, a subnutrição é multifatorial, o que inclui a redução da ingestão energética, má-absorção de nutrientes, aumento do gasto energético e da proteólise secundária a infecções oportunistas, alterações metabólicas, produção excessiva de citocinas e diarreia crônica.⁽¹⁾

O uso de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) atuando na transcriptase reversa e inibidores da protease auxilia na diminuição da incidência de infecções oportunistas, no controle da multiplicação viral e na diminuição da morbidade e mortalidade, porém o seu uso gera sérios efeitos adversos como a dislipidemia, nefrotoxicidade e lipodistrofia.⁽³⁾

Outras complicações também surgem com o uso desta terapia, como as interações medicamentosas, que podem levar a deficiências de micronutrientes e também a lipodistrofia, caracterizada pela alteração da distribuição de gordura corporal, levando ao aumento de tecido adiposo na região intra-abdominal e diminuição nos membros superiores e inferiores. Tais alterações acompanham modificações do metabolismo de lipídios e glicídios, fazendo com que o paciente apresente risco de desenvolver doenças cardiovasculares.⁽⁴⁾

Dessa forma, a terapia nutricional clínica deve ser um ponto integrado de essencial importância no controle da doença em todos os estágios e é necessário manter o sistema imune balanceado por toda a vida, visto que a falta de micronutrientes como selênio, ferro, vitaminas antioxidantes e zinco pode induzir à deficiência imunológica e infecções. Assim, estudos demonstram que a nutrição apresenta influência sobre a imunocompetência e morbidade decorrentes de infecções, sendo que a redução na contagem de linfócitos parece ser uma causa significativa da perda da capacidade de defesa do hospedeiro no caso de deficiência do micronutriente zinco.⁽²⁾

O zinco está presente nos órgãos, tecidos e fluidos do corpo, sendo encontrado quase em sua totalidade (95%) nos compartimentos intracelulares, principalmente nos

músculos, ossos, pele e fígado. A deficiência desse micronutriente acomete a população em todo o mundo, causando efeitos indesejáveis a saúde. Dentre estes, pode-se observar prejuízos no sistema imune, alterações do paladar e apetite, diminuição da ingestão alimentar, disfunções como a diarreia, alopecia, entre outras.⁽⁵⁾

Em pacientes doentes de AIDS a deficiência de zinco altera o sistema imune, favorecendo infecções oportunistas e aumentando assim, as taxas de mortalidade. De maneira contrária, períodos curtos de suplementação com este micronutriente podem melhorar o quadro e a defesa imune dos referidos pacientes.⁽⁶⁾

Ademais, segundo Sena e Pedrosa, 2005⁽⁶⁾, estudos realizados sobre a suplementação de zinco em pacientes portadores do vírus tem sido conduzidos, porém demonstram resultados inconclusivos, sendo que em alguns estudos o zinco pode apresentar efeito positivo e em outros ausência de resultados. No entanto, dados disponíveis sobre o envolvimento do zinco na imunidade sugerem que a deficiência deste mineral pode aumentar a replicação do HIV, prejudicar a imunidade celular e acelerar a apoptose das células envolvidas na resposta imune. A partir disso, justifica-se a importância do presente estudo, o qual tem a função de verificar, através de uma revisão na literatura, se a suplementação com zinco em pacientes doentes de AIDS poderia de fato exercer melhora no sistema imunológico desses pacientes.

Diante do exposto, este estudo teve por objetivo verificar, através de uma revisão na literatura, se a suplementação com zinco em pacientes doentes de AIDS poderia de fato exercer melhora no sistema imunológico desses pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo realizado através de uma pesquisa bibliográfica, descritiva, retrospectiva onde foram incluídos artigos a partir do ano 2000, com relevância ao tema, que estudaram os efeitos da suplementação de zinco em doentes de AIDS.

Para o desenvolvimento da pesquisa foi realizado um levantamento que contemplou algumas bases de dados bibliográficos: SCIELO, MEDLINE, PUBMED, BIREME, SCIENCE DIRECT, SCOPUS e WEB OF SCIENCE.

Os termos usados para realizar as pesquisas nas diferentes bases de dados foram os seguintes: zinco suplementação e HIV e/ou AIDS/SIDA e Zinc supplementation and HIV/AIDS.

Foram incluídos nesta pesquisa: estudos envolvendo experimentação do tipo suplementação de zinco; participantes dentro da faixa etária adulta; sexo feminino e masculino; participantes sob terapia antirretroviral ou não. Excluiu-se desta pesquisa artigos de revisão de literatura, estudos de caráter experimental que não contemplassem os critérios de inclusão mencionados anteriormente e artigos anteriores ao ano 2000.

Além disso, consideraram-se estudos que fizeram suplementação de zinco isoladamente, bem como, estudos que fizeram suplementação zinco concomitante a outros micronutrientes.

Quanto à administração da suplementação, poderia ser realizada sob a forma de dose única ou doses fracionadas, sendo diariamente, semanalmente ou em episódios dentro de determinado período de tempo.

A coleta de dados partiu da leitura prévia dos títulos e resumos dos estudos pesquisados, selecionando quais obras consultadas seriam de interesse para o trabalho, seguindo de leitura mais seletiva e aprofundada dos trabalhos completos para última seleção dos estudos.

Durante a seleção dos estudos, de acordo com os parâmetros previamente mencionados, o número total de artigos encontrados e os inicialmente selecionados, foram dispostos em uma tabela (Tabela 1). A descrição das etapas de seleção dos estudos iniciou-se na exposição da quantidade de artigos utilizados separando-os de acordo com a base de dados bibliográfica e relacionando-os de acordo com o método de seleção sendo avaliados conforme o título, resumo e trabalho completo, expressando finalmente, um número total de estudos analisados. Ainda, na seleção, os estudos idênticos encontrados em diferentes bases de dados foram contabilizados em apenas uma base, sendo excluídos já na seleção de títulos.

Por fim, houve o registro das informações extraídas e critérios selecionados de cada trabalho, como: faixa etária adulto, tipo de zinco e dose, forma e tempo de suplementação, parâmetros avaliados e resultados.

RESULTADOS

As buscas realizadas nas bases de dados, dispostos na Tabela 1, resultaram em 156 artigos, no entanto foram incluídos, neste estudo, a partir dos resultados encontrados e seleção, o total de 12 trabalhos, os quais envolviam a suplementação de zinco em doentes de HIV/AIDS.

Na base de dados bibliográficos Science Direct, foi identificado o maior número de artigos, 81 (51,9 %), porém o maior número de artigos utilizados partiram da base Web of Science, com 5 (41,6%) e em seguida do Medline, com 4 (33,3%).

Tabela 1. Resultados da busca nas bases de dados e seleção de artigos pertinentes

Base de dados	Títulos		Resumos		Artigos	
	Total	Aceitos	Total	Aceitos	Total	Aceitos
Scielo	4	1	1	0	0	0
Medline	17	4	4	4	4	4
Bireme	21	4	4	3	3	1
Science Direct	81	10	10	0	0	0
Pub Med	12	3	3	2	2	2
Scopus	8	3	3	1	1	0
Web of Science	13	7	7	5	5	5
TOTAL	156	32	32	15	15	12

Um total de 144 (92,3%) dos resultados encontrados foi excluído da pesquisa. Esta exclusão ocorreu pelo fato desses artigos não se incluírem nos critérios selecionados, estando com ano anterior ao 2000, por serem de faixa etária não adulta ou ainda por ser uma revisão, em vez de um estudo experimental. O esquema (figura 1) abaixo ilustra as etapas de exclusão e inclusão dos estudos na pesquisa.

Por fim, após a análise e processo de seleção, resultou-se em 12 artigos dispostos conforme Tabela 2, a seguir. Três artigos relacionam-se com estudos conduzidos nos Estados Unidos (25%), outros três foram conduzidos na Tanzânia (25%), e cada um dos outros estudos foram desenvolvidos na Tailândia, Peru, África do Sul, Nigéria, Reino Unido e Malásia.

Todos os artigos referem-se a estudos experimentais que investigaram os efeitos da suplementação de zinco sobre vários parâmetros avaliados, conforme objetivo de cada um, porém com semelhança de envolver os efeitos sobre o sistema imunológico.

Dessa forma, esses artigos envolveram diferentes tipos de zinco, assim como, doses e tempo de tratamento.

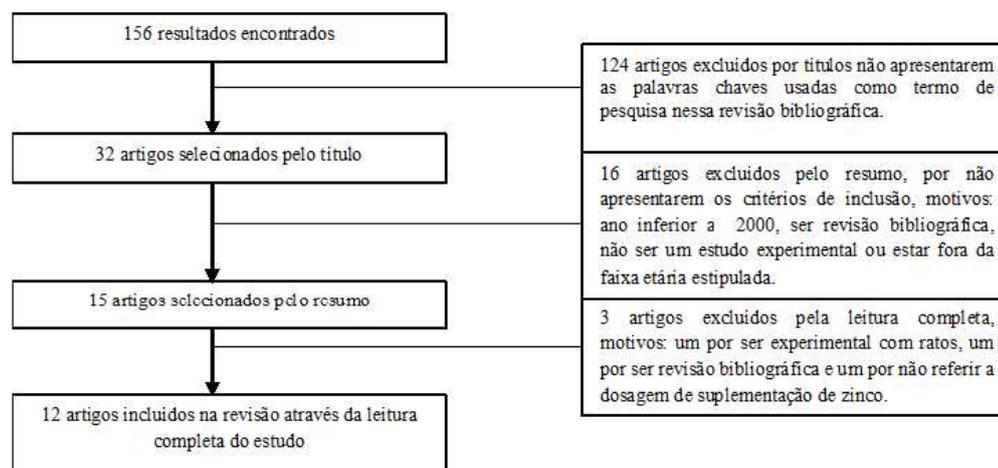


Figura 1. Esquema das etapas de inclusão e exclusão dos estudos.

Tabela 2. Artigos selecionados para pesquisa, conforme autor, ano e título do artigo.

Autor e ano	Título do artigo
Fawzi et al. (2005)	Trial of zinc supplements in relation to pregnancy outcomes, hematologic indicators, and T cell counts among HIV-1-infected women in Tanzania
Green et al. (2005)	A randomised controlled trial of oral zinc on the immune response to tuberculosis in HIV-infected patients
Cárcamo et al. (2006)	Randomized Controlled Trial of Zinc Supplementation for Persistent Diarrhea in Adults With HIV-1 Infection
Deloria-Knoll et al. (2006)	Effect of zinc and vitamin A supplementation on antibody responses to a pneumococcal conjugate vaccine in HIV-positive injection drug users: A randomized trial
Kaiser et al. (2006)	Micronutrient Supplementation Increases CD4 Count in HIV-Infected Individuals on Highly Active Antiretroviral Therapy: A Prospective, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial
Range et al. (2006)	The effect of multi-vitamin/mineral supplementation on mortality during treatment of pulmonary tuberculosis: a randomised two-by-two factorial trial in Mwanza, Tanzania
Villamor et al. (2006)	Zinc supplementation to HIV-1-infected pregnant women: Effects on maternal anthropometry, viral load, and early mother-to-child transmission
Baum et al. (2010)	Randomized, Controlled Clinical Trial of Zinc Supplementation to Prevent Immunological Failure in HIV-Infected Adults
Lawson et al. (2010)	Randomized controlled trial of zinc and vitamin A asco-adjuvants for the treatment of pulmonary tuberculosis
Asdamongkol et al. (2013)	Low Plasma Zinc Levels and Immunological Responses to Zinc Supplementation in HIV-Infected Patients with Immunological Discordance after Antiretroviral Therapy
Visser et al. (2011)	The effect of vitamin A and zinc supplementation on treatment outcomes in pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial
Moyle et al. (2013)	Coadministration of Atazanavir-Ritonavir and Zinc Sulfate: Impact on Hyperbilirubinemia and Pharmacokinetics

A população envolvida nos artigos incluiu o público na faixa etária adulta e que apresentavam vírus do HIV ou AIDS, porém com divergências e características

específicas de acordo com cada estudo. Observa-se que houve a predominância de estudos realizados com população de ambos os sexos, feminino e masculino, (83,3%), seguindo de apenas dois estudos realizados apenas com mulheres gestantes (16,6%), que deveriam estar entre 12 a 27 semanas de gestação.

No entanto, os estudos realizados com homens e mulheres, exigiam critérios, de acordo com seus objetivos, tais como: pacientes com discordância imunológica (1 estudo), pacientes apresentando diarreia persistente por mais de sete dias e sem tratamento prévio (1 estudo); pacientes apresentando tosse crônica por mais de 2 semanas (1 estudo) e pacientes com tuberculose (2 estudos).

Quanto ao total de indivíduos participantes de cada estudo, houve variação, sendo que, observaram-se estudos realizados com 16 pessoas, bem como estudos realizados com 400 pessoas. Salienta-se que, três dos artigos selecionados (25%), envolveram pesquisas não apenas com indivíduos com HIV e/ou AIDS, porém que contabilizaram e avaliaram diferentemente esses indivíduos quanto aos resultados das pesquisas.

O tipo de zinco utilizado para suplementação dos indivíduos recrutados em cada estudo teve variação, sendo o mais citado o sulfato de zinco em 50% dos estudos, em sequência o gluconato de zinco, presente em 16,6%, seguindo do zinco quelado e zinco elementar, representando apenas um estudo cada. Ainda, em dois estudos (16,6%) não foi relatado o tipo de zinco utilizado. A Figura 2 demonstra os tipos de zinco utilizados para suplementação nos artigos selecionados.

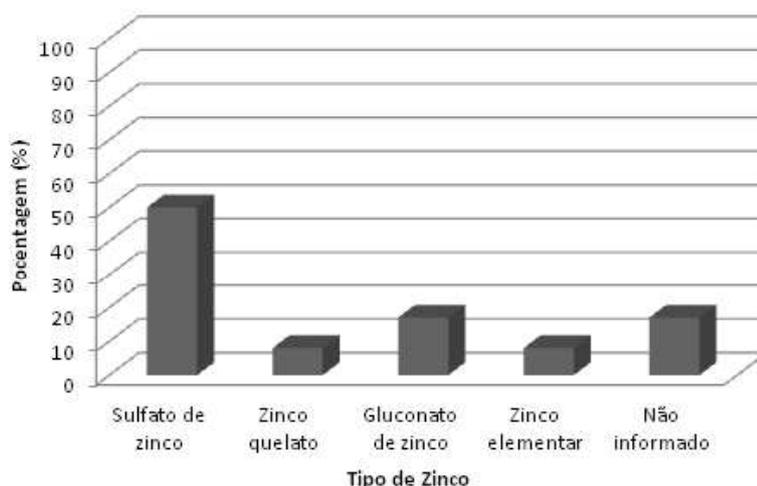


Figura 2. Tipo de zinco utilizado para suplementação.

Relacionado à dose de zinco e o tempo de suplementação conduzida nos estudos, observa-se dados com grande variação, conforme ilustrado nas figuras 3 e 4. A dosagem de zinco está representada pela menor até a maior dose utilizada, sendo a menor dose, a de 12mg para mulheres e 15mg para homens, usada em um estudo e ainda, outros dois estudos pesquisados, utilizaram a dosagem de 15mg para ambos os sexos. Outros dois estudos usaram doses semelhantes com 25 mg de zinco, e no restante dos sete estudos (58,3%), cada um ofereceu uma dosagem diferente, variando de 30 a 220 mg.

Já o parâmetro tempo, encontra-se representado na figura 4, no sentido crescente de suplementação. A maioria dos estudos relata suplementação diária por determinado período, no entanto, em um dos estudos, realizado com gestantes, o autor não explicita um período, citando apenas que a suplementação ocorreu desde o recrutamento até seis

semanas pós-parto, relatando uma média de semana gestacional. Assim, neste caso foi realizada uma média do período descrito. Outro estudo também relata como período de suplementação, duas semanas aproximadamente, porém a oferta de zinco aconteceu a cada dois dias sem contar o final de semana, totalizando assim a oferta de zinco em seis dias.

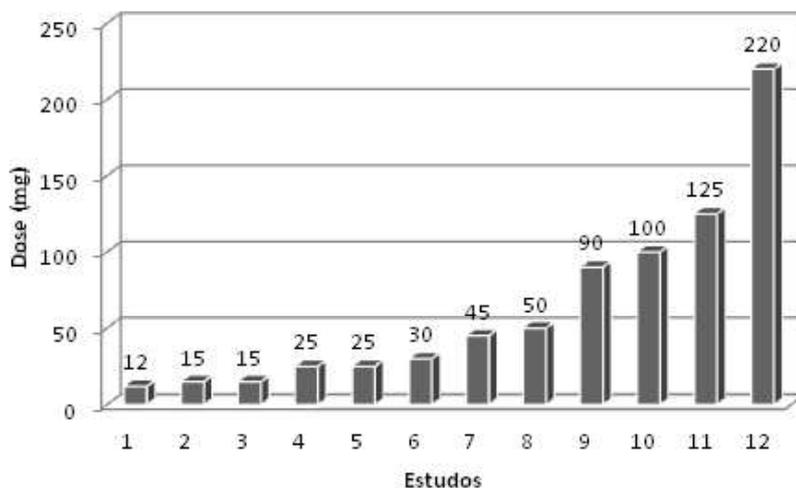


Figura 3. Doses de zinco utilizadas nos estudos.

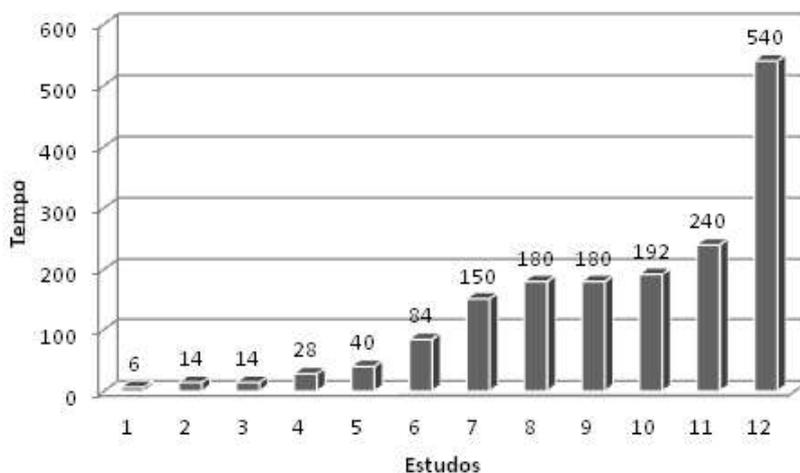


Figura 4. Tempo de suplementação utilizada nos estudos

O menor tempo registrado foi de 6 dias de suplementação e o maior período de oferta de zinco foi de 540 dias. Em quatro estudos foram realizados períodos semelhantes de suplementação, em dois com 14 dias e em outros dois com 180 dias, e conforme observado na figura abaixo, vários outros períodos foram determinados, variando de 28 a 240 dias.

Relacionado aos resultados obtidos a partir dos artigos incluídos nesta pesquisa, observa-se grande variação, com efeitos positivos da suplementação de zinco sobre vários parâmetros, assim como, ausência de efeitos. Dos 12 artigos inclusos no presente estudo, sete não demonstraram nenhum efeito após a suplementação de zinco, totalizando 58,3% e cinco estudos apresentaram efeitos positivos, totalizando 41,6%.

Os principais parâmetros avaliados como resultados nesses estudos foram a contagem de células CD4 e a carga viral, seguindo de outros parâmetros utilizados, como os níveis plasmáticos de zinco, efeitos sobre a diarreia e a tuberculose, respostas a anticorpos, alteração em dados antropométricos, efeitos sobre a mortalidade, efeitos sobre a bilirrubina e ainda efeitos no peso ao nascer.

Efeito da suplementação de zinco sobre a contagem de células CD4

Sete estudos avaliaram o efeito da suplementação de zinco sobre a contagem de células CD4, sendo que três (42,8%) demonstraram efeitos positivos e quatro (57,1%) não obtiveram resultados significativos, como pode ser observado na Tabela 3.

O estudo de Asdamongkol e colaboradores ⁽⁷⁾, teve por objetivo avaliar as respostas imunológicas à suplementação de zinco em pacientes infectados pelo HIV com discordância imunológica. A discordância imunológica ocorre quando um infectado que recebe HAART alcança supressão viral completa (RNA HIV indetectável) e tem respostas imunológicas inadequadas com células CD4 <200 células/mm³. Para tal, foram oferecidos 15mg de zinco quelado por período um período de seis meses a 31 pacientes que foram divididos em grupo zinco e grupo placebo, conforme os níveis de zinco plasmáticos. Os resultados demonstraram que a suplementação com zinco aumentou significativamente a contagem de células CD4 nos pacientes com baixos níveis plasmáticos de zinco em relação ao grupo placebo.

Tabela 3. Efeito da suplementação de zinco sobre a contagem de células CD4

<p>42,8% efeitos positivos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asdamongkol et al. (2013) Aumento significativo na contagem de células CD4 em pacientes com baixos níveis plasmáticos de zinco. - Baum et al. (2010) Suplementação impediu a falência imunológica em adultos infectados - Kaiser et al. (2006) Contagem média de CD4 aumentou em uma média de 65 células 	<p>57,1% sem efeitos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cárcamo et. al., (2006) - Range et al., (2006) - Fawzi et al., (2005) - Green et al., (2005) <p>Nenhum dos estudos demonstraram efeitos do zinco sobre a contagem de células CD4</p>
--	---

Baum et al., 2010⁽⁸⁾, avaliaram os benefícios e segurança da suplementação de zinco a fim de verificar seu efeito sobre a prevenção da falência imunológica entre adultos infectados pelo HIV. Foi oferecido 12 mg de zinco para as mulheres e 15 mg para homens por 18 meses a 231 adultos infectados, controlado por placebo. Neste estudo, também foram observados resultados positivos, sendo que a suplementação impediu falência imunológica, definida como uma diminuição de células CD4 <200 células/mm³.

Outro estudo que demonstra resultados semelhantes aos citados acima, foi o de Kaiser e colaboradores ⁽⁹⁾, um estudo prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado com o objetivo de determinar o efeito da suplementação de micronutrientes sobre o HIV. Participaram da pesquisa 40 pacientes infectados os quais receberam 30mg de zinco por doze semanas, juntamente com outros nutrientes. Ao final, a contagem média de CD4 absoluta aumentou significativamente em uma média de 65 células no grupo de micronutrientes.

Já no estudo de Cárcamo e colaboradores ⁽¹⁰⁾, foram oferecidos 100mg de sulfato de zinco por duas semanas, onde 81 participantes, concomitantemente outros 78 receberam um placebo. Os níveis de contagem de células CD4, neste estudo, não revelaram diferenças significativas. Resultado semelhante foi encontrado por Range et al., 2006⁽¹¹⁾, que avaliaram o efeito da suplementação de zinco e um

multivitamínico/mineral sobre a mortalidade durante o tratamento de tuberculose pulmonar com 499 pacientes, dentre os quais 213 apresentavam HIV, estes, foram avaliados separadamente. O estudo foi controlado por grupo do zinco, grupo do multivitamínico/mineral (que não continha zinco) e grupo placebo, sendo que a suplementação apenas de zinco foi de 45mg de zinco elementar por um período de 8 meses, não apresentando efeitos sobre a contagem de células CD4.

Fawzi e colaboradores ⁽¹²⁾, também avaliaram o efeito dos suplementos de zinco sobre as populações de linfócitos T em geral e T CD4, em um estudo que envolveu 400 mulheres grávidas com idade gestacional de 12 a 27 semanas. As participantes receberam 25mg de sulfato de zinco, desde o recrutamento até seis semanas após o parto (média de acompanhamento de 6,4 meses). Os suplementos não obtiveram nenhum efeito sobre células CD4 e outras contagens de células T.

Por fim, Green e colaboradores ⁽¹³⁾, que projetaram um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, para determinar os efeitos do zinco suplementar sobre a resposta imune à tuberculose e os efeitos imunológicos sobre células CD4, CD8 e células T em pacientes HIV-positivos. Ofereceu-se uma dose alta de sulfato de zinco com 220mg por 28 dias a 189 participantes. O estudo não obteve resultados positivos, sem efeito do zinco sobre os parâmetros imunológicos estudados.

Efeito da suplementação de Zinco sobre a carga viral

Cinco estudos investigaram o efeito da suplementação de zinco sobre a carga viral, sendo que quatro (80%) não obtiveram resultados positivos e um (20%) demonstrou efeito positivo, conforme pode ser observado na Tabela 4.

Tabela 4. Efeito da suplementação de zinco sobre a carga viral

20% efeitos positivos	80% sem efeitos
Kaiser et al. (2006)	- Villamor et al. (2006)
A média absoluta de RNA viral diminuiu de 4291 para 897 cópias no grupo tratado	- Baum et al. (2010)
	- Range et al. (2006)
	- Green et al. (2005)
	Sem efeitos sobre a diminuição da carga viral

Tal estudo, realizado por Kaiser e colaboradores ⁽⁹⁾, ofereceu 30mg de zinco durante 12 semanas a 40 pacientes infectados com o objetivo de determinar o efeito da suplementação de micronutrientes sobre o HIV. Este estudo foi de caráter prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado. Ao final, observou-se que a média absoluta de RNA viral diminuiu de 4291 para 897 cópias no grupo tratado em comparação com um aumento de 2648 para 5935 cópias no grupo placebo, não relatando o motivo pelo qual a média inicial de RNA viral foi tão diferente entre o grupo tratado e o placebo. No entanto, a diferença nestas respostas não foi estatisticamente significativa.

Diferente do observado no estudo anterior, outros autores não conseguiram demonstrar o efeito da suplementação com zinco sobre a carga viral. Villamor et al., 2006⁽¹⁴⁾ avaliaram 400 mulheres HIV-positivas com idade gestacional entre 12-27 semanas. Ofereceu-se as participantes 25 mg de sulfato de zinco junto a outros micronutrientes, desde o recrutamento até 6 semanas pós parto. Neste caso, não houve redução da carga viral materna.

Baum e colaboradores ⁽⁸⁾ encontraram bons resultados na contagem de células CD4, porém, não obtiveram resultados significativos da suplementação de zinco sobre a

redução da carga viral. Range e colaboradores ⁽¹¹⁾ e Green e colaboradores ⁽¹³⁾, também não relataram resultados positivos no controle da replicação viral.

Efeito da suplementação de zinco sobre os níveis plasmáticos de Zinco

Três estudos avaliaram em seus resultados os níveis plasmáticos de zinco através da suplementação, sendo que dois (66,6%) demonstraram efeitos positivos e apenas um (33,3%) não demonstrou efeito, conforme Tabela 5.

No estudo de Asdamongkol e colaboradores ⁽⁷⁾, realizado com pacientes com discordância imunológica, os níveis plasmáticos de zinco foram maiores após a suplementação, particularmente em pacientes com baixos níveis de zinco plasmático. Outro resultado com fator positivo para essa questão foi o encontrado por Baum et al., 2010⁽⁸⁾, com aumento significativo dos níveis plasmáticos de zinco.

Diferente desses estudos, Cárcamo e colaboradores ⁽¹⁰⁾ observaram em seu estudo que os níveis de zinco no plasma não revelaram diferenças significativas após suplementação com zinco.

Tabela 5. Efeito da suplementação de zinco sobre os níveis plasmáticos de zinco

66,6% efeitos positivos - Asdamongkol et al. (2013) - Baum et al. (2010) Aumento significativo nos níveis plasmáticos de zinco	33,3% sem efeitos - Cárcamo et. al. (2006) Níveis de zinco no plasma não revelou diferenças significativas após suplementação com zinco.
--	---

Efeito da suplementação de Zinco sobre a diarreia e a tuberculose

Seis estudos investigaram o efeito da suplementação de zinco sobre a diarreia e a tuberculose, comuns no HIV, de modo que, em dois estudos (33,3%) investigou-se a persistência da diarreia e em quatro estudos (66,6%) foi avaliado o efeito do zinco sobre a tuberculose, o mesmo está descrito na Tabela 6.

Tabela 6. Efeito da suplementação de zinco sobre a diarreia e a tuberculose

Diarreia - Baum et al. (2010) Suplementação de zinco reduziu em mais da metade a taxa de diarreia ao longo do tempo - Cárcamo et. al. (2006) Sem efeito significativo sobre a persistência da diarreia	Tuberculose - Visser et al. (2011): Efeito significativo sobre a tuberculose. - Range et al. (2006) - Green et al. (2005) - Lawson et al. (2010) Não encontraram efeitos positivos no tratamento da tuberculose
---	---

Relacionado ao efeito da suplementação sobre a diarreia, Baum e colaboradores⁽⁸⁾, que avaliaram o efeito do zinco sobre a morbidade entre adultos infectados pelo HIV, verificaram que a suplementação de zinco reduziu significativamente em mais da metade a taxa de diarreia ao longo do tempo em comparação com o placebo. No entanto, referente a esse mesmo sintoma, Cárcamo e colaboradores ⁽¹⁰⁾, que avaliaram se a suplementação teria efeito sobre a persistência e gravidade da diarreia em adultos infectados pelo HIV, observaram que em um curso de

2 semanas de 100 mg de zinco elementar diariamente, não foi obtido efeito significativo sobre a persistência da diarreia.

Já relacionado ao tratamento da tuberculose, Visser e colaboradores ⁽¹⁵⁾, avaliaram o efeito da administração de vitamina A e zinco no tratamento da mesma, oferecendo 15mg de gluconato de zinco por dois meses a 20 indivíduos com HIV, observando efeito significativo no tratamento dessa doença.

Diferente do estudo citado acima, outros dois estudos realizados por Range e colaboradores ⁽¹¹⁾ e Green e colaboradores ⁽¹³⁾, que avaliaram, respectivamente, o efeito sobre o tratamento da tuberculose e o efeito sobre a resposta imune à tuberculose não encontraram efeitos benéficos neste parâmetro. Outro estudo proposto por Lawson et al., 2010⁽¹⁶⁾, encontrou resultados semelhantes, evidenciando que zinco e vitamina A não influenciaram como coadjuvantes do tratamento de tuberculose pulmonar.

Efeito da suplementação de Zinco sobre dados antropométricos

Quatro investigações avaliaram o efeito da suplementação de zinco sobre diferentes dados antropométricos, como pode ser observado na Tabela 7.

Villamor e colaboradores ⁽¹⁴⁾, que avaliaram a antropometria materna de 400 mulheres HIV-positivas com idade gestacional entre 12-27 semanas, demonstraram que o suplemento de zinco não interferiu nas medidas de ganho de peso durante a gravidez, taxa de ganho de peso ou perda de peso, observando ainda uma diminuição da circunferência do braço, associada com a suplementação de zinco.

Tabela 7. Efeito da suplementação de zinco sobre dados antropométricos

Villamor et al. (2006) - Sem alteração nas medidas de ganho de peso durante a gravidez, ocorreu uma diminuição da circunferência do braço;
Visser et al. (2011) - Ganho de peso significativo e aumentos significativos na circunferência muscular do braço;
Lawson et al. (2010) - Não relataram alterações no Índice de Massa Corporal (IMC);
Range et al. (2006) - Suplementação apenas com zinco não teve alteração no peso, mas em conjunto com outros micronutrientes teve aumento de peso com média de 2,37 kg.

Resultados diferentes foram observados por Visser e colaboradores ⁽¹⁵⁾, que realizaram uma avaliação antropométrica com 20 adultos com HIV, ofertando suplementação de zinco e vitamina A no tratamento de tuberculose. Os resultados mostraram ganho de peso significativo após 2 meses de suplementação e ainda aumentos significativos em outros indicadores antropométricos, como circunferência muscular do braço.

Lawson e colaboradores ⁽¹⁶⁾, que também observaram efeitos da vitamina A e zinco na tuberculose pulmonar, não relataram alterações no Índice de Massa Corporal (IMC) dos indivíduos participantes. E por fim Range e colaboradores ⁽¹¹⁾, que também observaram o efeito da suplementação de zinco e um multivitamínico/mineral na tuberculose, relataram que a suplementação apenas com zinco não teve alteração no peso, mas em conjunto com outros micronutrientes teve aumento de peso com média de 2,37 kg.

Efeito da suplementação de zinco sobre a mortalidade

Dois estudos avaliaram o efeito da suplementação de zinco sobre a mortalidade em pacientes HIV, conforme ilustrado na Tabela 8.

Tabela 8. Efeito da suplementação de zinco sobre a mortalidade

Lawson et al. (2010)	Range et al. (2006)
Avaliaram o efeito da vitamina A e zinco e não observaram resultados significativos deste mineral nesse parâmetro avaliado.	Nem o zinco, nem o multivitamínico/mineral sozinho tiveram efeito sobre a mortalidade, no entanto, quando oferecido o multivitamínico/mineral e zinco combinados, a mortalidade foi reduzida consideravelmente.

Lawson e colaboradores ⁽¹⁶⁾, que avaliaram o efeito da vitamina A e zinco, não observaram resultados significativos deste mineral neste parâmetro. Já Range e colaboradores ⁽¹¹⁾, que avaliaram o efeito de zinco e um multivitamínico/mineral, observaram que para os pacientes infectados pelo HIV, nem o zinco, nem o multivitamínico/mineral sozinho tiveram efeito sobre a mortalidade, no entanto, quando oferecido o multivitamínico/mineral e zinco combinados, a mortalidade foi reduzida consideravelmente.

Outros parâmetros - Resposta à vacina pneumocócica e concentrações de bilirrubina

Além dos critérios mencionados até então, outros parâmetros encontrados nos resultados dos artigos serão descritos a seguir.

Deloria-Knoll e colaboradores ⁽¹⁷⁾ avaliaram através de um estudo randomizado, o efeito do zinco e vitamina A sobre anticorpos decorrentes de resposta a uma vacina pneumocócica conjugada, observaram que nem a vitamina A, nem a suplementação de zinco alteraram tal resposta.

Moyle e colaboradores ⁽¹⁸⁾ investigaram o impacto do zinco sobre as concentrações de bilirrubina em indivíduos infectados pelo HIV, visto que, devido ao uso de Atazanavir (ATV), um inibidor da protease, ocorrem eventos adversos nesses indivíduos, como hiperbilirrubinemia, concentração anormalmente alta de bilirrubina no sangue. Assim, este estudo foi realizado com 16 pacientes e ofereceu 125mg de sulfato de zinco por um período de quatorze dias. Os autores observaram após a suplementação, quedas significativas de bilirrubina total e não conjugada, além de perceber que o zinco também pode afetar a absorção de ATV.

Comparação entre o tipo de Zinco, dose e tempo sobre os resultados encontrados

Pode-se observar através da Tabela 9, a síntese das informações referentes aos doze estudos incluídos nesta pesquisa.

No que se refere ao tipo de zinco, dos seis estudos realizados com o sulfato de zinco, cinco não demonstraram efeitos positivos sobre a carga viral e células CD4, sendo que apenas em um foi relatado diminuição da bilirrubina total e não-conjugada. Um estudo realizado com o zinco quelado teve bons resultados sobre as células CD4 e outros dois estudos, que não informaram o tipo de zinco utilizado, também obtiveram resultados positivos nesses parâmetros. Outro estudo com efeitos positivos sobre o tratamento de tuberculose, foi o que utilizou o gluconato de zinco e por fim outro estudo que usou o zinco elementar não demonstrou bons resultados na contagem de células CD4 e no tratamento da tuberculose.

Com relação à dose de zinco, observou-se que as doses mais elevadas, como 220mg, não demonstraram efeitos benéficos sobre as células CD4 e carga viral, exceto em um caso de 125mg, que demonstrou efeitos positivos, embora não tenha mostrado benefícios sobre a bilirrubina. Em compensação, os resultados positivos apareceram em

estudos que utilizaram doses menores de zinco para suplementação, como 15mg e 30mg, por exemplo.

Tabela 9. Comparação entre tipo, dose, tempo e resultados encontrados.

Autor	Tipo zinco	Dose (mg)	Tempo (dias)	Resultados
Fawzi et al. (2005)	Sulfato	25mg	192	-Sem efeito sobre a contagem de células CD4
Green et al. (2005)	Sulfato	220mg	28	- Sem efeitos na carga viral e contagem de células CD4 - Sem efeitos na tuberculose
Cárcamo et. al. (2006)	Sulfato	100mg	14	-Sem efeitos na contagem de células CD4 e diarreia
Deloria-Knoll et al. (2006)	Gluconato	50mg	9	-Sem efeitos nas respostas a anticorpos
Kaiser et al. (2006)	Não informado	30mg	84	-Efeitos positivos na contagem de células CD4 e na redução da carga viral
Range et al. (2006)	Zinco elementar	45mg	240	-Sem efeitos na carga viral e contagem de células CD4 - Sem efeitos sobre a mortalidade quando oferecido apenas o zinco - Nenhum efeito sobre a tuberculose
Villamor et al. (2006)	Sulfato	25mg	150	- Sem efeitos na redução da carga viral
Baum et al. (2010)	Não informado	12mg (F) 15mg (M)	540	- Resultados positivos na contagem de células CD4 - Sem efeitos na carga viral - Bons resultados sobre a diarreia
Lawson et al. (2010)	Sulfato	90mg	180	-Sem efeitos no tratamento tuberculose - Sem efeitos significativos sobre a mortalidade
Asdamongkol et al. (2013)	Zinco quelado	15mg	180	- Resultados positivos na contagem de células CD4
Visser et al. (2011)	Gluconato	15mg	40	-Resultados positivos sobre o tratamento da tuberculose
Moyle et al. (2013)	Sulfato	125mg	14	-Efeitos positivos sobre a diminuição de bilirrubina total e não-conjugada

Quanto ao tempo, observou-se semelhança com a dose, sendo que os resultados positivos aparecem em estudos que realizaram a suplementação em um período de tempo mais prolongado. Dessa forma, é perceptível que a suplementação em doses menores e por períodos de tempo mais longos mostraram melhores benefícios sobre o sistema imune.

DISCUSSÃO

Por intermédio da presente revisão bibliográfica, foi possível observar vários dados referentes à suplementação de zinco em pacientes com HIV ou AIDS/SIDA, considerando o tipo de zinco, a dose, o período de suplementação e os principais resultados encontrados nessas investigações.

Na presente revisão, optou-se por uma ampla busca de trabalhos publicados, envolvendo várias bases de dados bibliográficas conhecidas. No entanto, houve poucos trabalhos encontrados nessas bases de acordo com os critérios de inclusão, sendo incluídos na pesquisa 12 artigos dos 156 resultados encontrados. Santos, 2012⁽¹⁹⁾, destaca que a primeira dificuldade de alguns pesquisadores diz respeito ao encontro de informações relevantes ao seu trabalho.

Relacionado ao tipo de zinco utilizado nas investigações, a prevalência do tipo utilizado foi o sulfato de zinco, observado em metade dos estudos. Para Sena e Pedrosa, 2005⁽⁶⁾, dentre as formas de zinco comumente usadas como suplementos nutricionais está o sulfato de zinco, pois o mesmo tem uma solubilidade adequada, porém também apresenta desvantagens, como a interação com a matriz do alimento, modificando as características funcionais, tornando-o menos palatável. Já o gluconato de zinco, em solução aquosa apresenta solubilidade semelhante ao sulfato, porém não causa alteração no sabor dos alimentos, além de apresentar também baixo custo.⁽⁶⁾

As doses de zinco utilizadas nas investigações mostraram grande variação, com valores de 12mg para mulheres e 15mg para homens até doses mais elevadas de 220mg de zinco. Contudo, cabe salientar a importância da *Dietary Reference Intakes* (DRI), que constitui uma revisão dos valores de recomendação de nutrientes e energia adotados pelos Estados Unidos e Canadá. Nessa revisão, estão presentes, a *Recommended Dietary Allowances* (RDA) que atende as necessidades de um nutriente para 97% a 98% dos indivíduos saudáveis do mesmo sexo e estágio de vida, e ainda a *Tolerable Upper Intake Level* (UL), definido como o mais alto valor de ingestão diária prolongada de um nutriente e que não oferece risco de efeito adverso à saúde em quase todos os indivíduos de um estágio de vida ou sexo.⁽²⁰⁾

Dessa forma, é importante conhecer esses valores, sendo que a RDA de zinco para adultos é de 8mg para mulheres e 11mg para homens e a UL é de 40mg. No entanto é importante levar em consideração que esses valores são recomendações para população saudável, visto que não existem recomendações específicas para pacientes com HIV. Porém deve-se considerar, que em 50% dos estudos investigados foram utilizados doses acima do máximo tolerável, podendo oferecer riscos aos indivíduos participantes.

Segundo Cominetti e Cozzolino, 2009⁽²¹⁾, tais riscos, em casos de ingestão excessiva podem resultar em sintomas como náuseas, vômitos, diarreia, febre e letargia, ainda, quantidades acima da UL, em torno de 45mg/dia podem promover alterações nos níveis sanguíneos de cobre. Além disso, outros parâmetros afetados com o excesso de zinco envolvem os níveis de lipídeos séricos e o sistema imunológico, dado que deve ser considerado em vários dos estudos investigados que ofereceram doses acima da UL e não mostraram efeitos positivos, em que pode ter afetado de forma contrária o sistema imune não resultando em efeitos significativos, devido ao excesso desse mineral.⁽²¹⁾

Deve-se destacar também, que vários fatores podem influenciar a absorção de zinco e resultar em efeitos reduzidos. Sena e Pedrosa, 2005⁽⁶⁾, relatam que alguns fatores dietéticos, intraluminais e sistêmicos influenciam a captação e o transporte celular de zinco, tais como: forma química do elemento na dieta, interação mineral-mineral, taninos, oxalatos, fitatos, medicamentos, processos catabólicos, hormônios, infecções e estresse.

Ainda, é importante destacar que referente à biodisponibilidade do zinco, segundo Cominetti e Cozzolino⁽²¹⁾, três fatores devem ser considerados no efeito exercido sobre a biodisponibilidade de zinco: a quantidade total desse mineral oferecido através da alimentação, o conteúdo de ácido fítico (composto inibidor da absorção de zinco) presente nos alimentos e o tipo e quantidade de proteína consumida.

Sendo assim, Mello e Coelho ⁽²²⁾, relatam que a suplementação de zinco no paciente com HIV é importante, porém deve ser constantemente monitorada, pois enquanto a suplementação moderada do paciente com deficiência de zinco pode ajudar, estabilizando o sistema imune, a suplementação nos estados plenos de zinco pode acelerar a progressão da doença e aumentar a mortalidade.

Percebe-se então, dessa forma que a suplementação pode ser considerada útil, no entanto é importante sempre levantar questões como o tipo mais adequado de zinco a ser utilizado considerando a solubilidade, a dose oferecida, tendo o cuidado de não ultrapassar os valores recomendados, pois podem oferecer riscos, além do período de suplementação e a biodisponibilidade de zinco.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O zinco é um elemento fundamental ao nosso organismo, apresentando múltiplas funções, sendo que em sua deficiência, pode causar vários danos ao indivíduo. Assim, em pacientes com HIV, que apresentam tendências à deficiência desse mineral e danos no sistema imune, o mesmo apresenta grande importância a fim de melhorar as respostas do sistema imunológico e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Nessa revisão foi possível perceber as diferentes características da população de cada estudo, envolvendo a faixa etária adulta de ambos os sexos e com suas particularidades, como discordância imunológica, diarreia, tosse crônica e tuberculose. Também observou-se que o tipo de zinco mais utilizado nos diferentes estudos foi o sulfato de zinco.

A dose de zinco e o tempo de suplementação apresentaram grande variação, sendo que a menor dose utilizada foi de 12mg para mulheres e 15mg para homens e a maior dose foi de 220mg de zinco. Já o menor tempo de suplementação foi em período de 6 dias e o maior período de suplementação foi de 540 dias.

Dessa forma, considerando os resultados encontrados, sugere-se a necessidade de pesquisas complementares envolvendo a suplementação de zinco em pacientes com HIV/AIDS, com intuito de esclarecer os efeitos desse mineral sobre as funções imunológicas e ainda procederem a recomendações específicas deste mineral para esse público, que necessita de uma ingestão diferenciada.

Ainda, cabe salientar a necessidade de estratégias de suplementação de zinco à populações de risco, como conduta preventiva, além da importância de padronizações das quantidades de zinco a serem oferecidas, a fim de não ultrapassar os níveis de ingestão máxima permitida, para assegurar que não haverá riscos a população assistida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreira EAM, Chiarello PG. Atenção Nutricional: Abordagem Dietoterápica em Adultos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
2. Escott-Stump S. Nutrição: relacionada ao diagnóstico e tratamento. 6th ed. Barueri, SP: Manole; 2011.

3. Cuppari L. *Nutrição Clínica no Adulto. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM*. 2th ed. Barueri, SP: Manole; 2005.
4. Leão LSCS, Gomes MCR. *Manual de Nutrição Clínica: Para atendimento Ambulatorial do Adulto*. 12th ed. Petrópolis, RJ: Vozes; 2012.
5. Vannucchi H, Marchini JS. *Nutrição Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.
6. Sena KCM, Pedrosa LFC. Efeitos da suplementação com zinco sobre o crescimento, sistema imunológico e diabetes. *Rev Nutr*. 2005; 18(2): 251 – 59.
7. Asdamongkol N, Phanachet P, Sungkanuparph S. Low plasma zinc levels and immune responses to zinc supplementation in HIV-infected patients with immune disagreement after antiretroviral therapy. *Jpn J Infect Dis*. 2013; 66(6):469-74.
8. Baum MK, Lai S, Sales S, Page JB, Campa A. Randomized, controlled clinical trial of zinc supplementation to prevent immunological failure in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(12):1653-60.
9. Kaiser JD, Campa AM, Ondercin JP, Leoung GS, Pless RF, Baum MK. Micronutrient Supplementation Increases CD4 Count in HIV-Infected Individuals on Highly Active Antiretroviral Therapy: A Prospective, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42(5):523-8.
10. Cárcamo C, Hooton T, Weiss NS, Gilman R, Wener MH, Chavez V, et al. Randomized controlled trial of zinc supplementation for persistent diarrhea in adults with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(2):197-201.
11. Range N, Changalucha J, Krarup H, Magnussen P, Andersen AB, Friis H. The effect of multi-vitamin/mineral supplementation on mortality during treatment of pulmonary tuberculosis: a randomised two-by-two factorial trial in Mwanza, Tanzania. *Br J Nutr*. 2006; 95(4):762-70.
12. Fawzi WW, Villamor E, Msamanga GI, Antelman G, Aboud S, Urassa W, et al. Trial of zinc supplements in relation to pregnancy outcomes, hematologic indicators, and T cell counts among HIV-1-infected women in Tanzania. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(1):161-7.
13. Green JA, Lewin SR, Wightman F, Lee M, Ravindran TS, Paton NI. A randomised controlled trial of oral zinc on the immune response to tuberculosis in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9(12):1378-84.
14. Villamor E, Aboud S, Koulinska IN, Kupka R, Urassa W, Chaplin B, et al. Zinc supplementation to HIV-1-infected pregnant women: effects on maternal anthropometry, viral load, and early mother-to-child transmission. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60(7):862-9.

15. Visser ME, Grewal HM, Swart EC, Dhansay MA, Walzl G, Swanevelder S, et al. The effect of vitamin A and zinc supplementation on treatment outcomes in pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93(1):93-100.
16. Lawson L, Thacher TD, Yassin MA, Onuoha NA, Usman A, Emenyonu NE, et al. Randomized controlled trial of zinc and vitamin A as co-adjuvants for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Trop Med Int Health.* 2010; 15(12):1481-90.
17. Deloria-Knoll M1, Steinhoff M, Semba RD, Nelson K, Vlahov D, Meinert CL. Effect of zinc and vitamin A supplementation on antibody responses to a pneumococcal conjugate vaccine in HIV-positive injection drug users: A randomized trial. *Vaccine.* 2006; 24(10):1670-9.
18. Moyle G, Else L, Jackson A, Back D, Yapa MH, Seymour N, et al. Coadministration of Atazanavir-Ritonavir and Zinc Sulfate: Impact on Hyperbilirubinemia and Pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(8):3640-4.
19. Santos V. O que é e como fazer “revisão da literatura” na pesquisa teológica. *Fides Reformata*; 2012.
20. Padovani RM, Amaya – Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMA. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev Nutr* 2006; 19(6): 741 – 60.
21. Cominetti C, Cozzolino SMF. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes: Zinco. International Life Sciences Institute, ILSE, 2009.
22. Mello ED, Coelho JC. Zinco: porque e quando suplementar. *Int J Nutrol* 2011; 4(2): 38-43.