

Curso de Bioquímica Aplicada à Medicina

Lisiane Triebsees

ZINCO

São Paulo, 2011

INTRODUÇÃO

As funções bioquímicas do zinco podem ser refletidas pelo seu envolvimento na atividade de mais de 300 enzimas. Apesar das baixas concentrações de zinco na maioria dos órgãos, as metaloenzimas dependentes deste mineral estão distribuídas em todos os tecidos do organismo, desempenhando processos fisiológicos importantes. Dentre as principais funções do zinco, destacam-se a participação na síntese e degradação dos carboidratos, lipídeos e proteínas, na manutenção do crescimento e do desenvolvimento normais, no funcionamento adequado do sistema imunológico, na defesa antioxidante, na função neurosensorial, e, também, na transcrição e tradução de polinucleotídeos.

Nos últimos anos, a deficiência de zinco tornou-se um problema nutricional presente em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Esta abrange inúmeras anormalidades no metabolismo, tendo como causas a ingestão dietética inadequada, diminuição na absorção ou aumento na excreção urinária, presença de agentes na dieta que comprometem sua absorção, cirurgias do intestino, síndromes de má-absorção, doenças renais, doença crônica do fígado, abuso do álcool, nutrição parenteral total sem adição de zinco e, ainda, problemas genéticos.

Os sintomas observados na deficiência deste elemento incluem lesões de pele, anorexia, retardo do crescimento, hipogonadismo e alteração na função imune. Um dos sinais externos da sua carência no organismo é a mancha branca nas unhas e outra é a caspa, além disso, a falta de zinco pode causar retardo no crescimento físico e mental, atrofia dos testículos, calvície, diarreia, atraso na atividade sexual, impotência, lesão nos olhos e na pele (escamação e rugosidade), perda de apetite, hiperatividade, déficit de atenção, perda de memória, depressão e anencefalia (crianças que nascem sem cérebro) segundo livro de Nutrição, de Mary Linden, da Universidade da Califórnia)

Segundo a OMS, 1998 a deficiência de zinco está clinicamente associada com:

- Cansaço e fadiga
- Susceptibilidade às infecções
- Cicatrização lenta
- Resfriados
- Retardo do crescimento
- Perda de sensibilidade do olfato e paladar
- Hipogonadismo
- Osteoporose
- Atraso na maturação sexual e esquelética
- Dermatite e alopecia
- Psoríase
- Prejuízo no desempenho reprodutivo
- Aumento de problemas de próstata
- Cataratas associadas a falta de vit A

Gestação

Segundo Callegaro, Juarez, durante a gravidez a deficiência de zinco se manifesta através da náusea, muito comum nos três primeiros meses, o crescimento e desenvolvimento do feto requerem zinco.

Proteína Kinase C (PKC)

Segundo Callegaro, sem a PKC feita com zinco finger, os hormônios da tireóide, supra-renais e sexuais podem estar em situação normal nas avaliações laboratoriais, mas não funcionam, porque a queda de energia mental, muscular e sexual, respectivamente, deve-se ao fato de os três tipos de hormônio não chegarem aos seus receptores, devido a falta de zinco.

Segundo Callegaro, o zinco é deslocado por cádmio, chumbo, cobre e ferro em excesso, e segundo Carl Pfeiffer, é um fator que influencia a maior frequência de depressão agressiva e criminalidade.

Hormônios

Segundo Olszewer, Efrain, o zinco estimula o funcionamento da pituitária e também é um inibidor da aromatase

A suplementação de zinco, junto de crisina e indol 3 carbinol, se faz necessária quando os níveis de testosterona livre estiverem abaixo do normal e os níveis de testosterona total em níveis normais, concluindo que o organismo está produzindo testosterona adequadamente mas seu metabolismo está a transformando em estrógenos. O zinco é capaz de inibir a aromatase e equilibrar o correto aproveitamento da testosterona, por isso é associado a melhora da capacidade sexual.

Fertilidade

Segundo Hendler, os homens com deficiência de moderada a severa de zinco quase não produzem esperma, enquanto que homens com deficiência branda apresentam uma contagem de esperma reduzida, no entanto a infertilidade também existe entre homens que aparentemente apresentam suficiência de zinco, os estudos não são conclusivos.

Imunidade

O zinco, entre outras virtudes corrige o sistema imunológico. Esta afirmação está registrada no documento da Universidade das Nações Unidas divulgada no primeiro semestre de 2004, onde o tema foi: A importância dos Minerais Para o Pleno Funcionamento do Corpo Humano, entre as conclusões estão: A primeira é que 20% da população não incluem zinco em sua dieta diária, a segunda, é que a taxa de mortalidade infantil cai em pelo menos 50% quando se fornece o mineral para as crianças que se encontram em situação de risco.

No sistema imunológico o zinco desempenha papel fundamental, pelo fato de as células do sistema imune apresentarem altas taxas de proliferação, e este mineral estar envolvido na tradução, transporte e replicação do DNA. O zinco pode, ainda, afetar o processo de fagocitose dos macrófagos e neutrófilos, interferir na lise celular mediada por células natural killer e ação citolítica das células T. A influência direta do zinco no sistema imune acontece devido a este elemento estimular a atividade de enzimas envolvidas no processo de mitose, como a DNA e a RNA polimerase, timidina quinase, desoxiribonucleotídeo terminal transferase e ornitina descarboxilase. A deficiência de zinco está relacionada com a atrofia do timo, assim como de outros órgãos linfóides e a linfocitopenia em animais e humanos. Evidências experimentais demonstram diminuição na razão CD4:CD8, durante a deficiência de zinco, além da diminuição de precursores de linfócitos-T citotóxicos. A modificação nas proporções de linfócitos pode contribuir para o desequilíbrio do sistema imunológico, afetando sua resposta e sua regulação.

A deficiência moderada de zinco, notadamente em pacientes com anemia falciforme, doença renal, doenças gastrintestinais crônicas, acrodermatite enteropática, pacientes com AIDS e crianças com diarreia, pode alterar os sistemas de defesa, favorecendo o aumento de infecções oportunistas e, conseqüentemente, da taxa de mortalidade. Curtos períodos de suplementação podem melhorar a defesa imune de pacientes com estas doenças.

Sazawal et al. relataram que a suplementação com zinco favoreceu o aumento das células CD3, CD4, razão CD4/CD8, sem nenhuma diferença em CD8 e CD20 - aumento que possivelmente explica o efeito do zinco no controle da diarreia e das infecções respiratórias em crianças pré-escolares.

Os efeitos da suplementação com zinco sobre o sistema imunológico de adultos portadores de anemia falciforme foram objeto do estudo realizado por Prasad et al. Para tanto, 32 pacientes receberam, via oral, uma suplementação com acetato de zinco (50 a 75mg/dia de zinco elementar) durante dois ou três anos. A administração prolongada de zinco provocou um aumento do zinco nos leucócitos, granulócitos e na produção de IL-2, diminuição da incidência de infecções causadas por bactérias e do número de crises associadas a dores vaso-oclusivas, bem como um decréscimo no número de internações.

O impacto da suplementação de zinco em 32 crianças que apresentavam desnutrição energético-proteica foi estudado por Chevalier et al. As crianças desnutridas, com idade média de $18,8 \pm 7,2$ meses, receberam 2mg/Zn/Kg/dia durante dois meses, como tratamento para estimular o sistema imunológico e acelerar a reabilitação imunológica destas crianças. Foi constituído um grupo controle sem suplementação, composto por crianças desnutridas de características semelhantes às das suplementadas. Os resultados evidenciaram que as crianças tratadas com o suplemento diário de zinco tiveram uma recuperação mais rápida da massa fímica, quando comparadas às do grupo controle, e alcançaram a recuperação do sistema imunológico em um mês. Para as crianças do grupo-controle, que não receberam suplemento de zinco, foram necessários dois meses para que se observassem tais recuperações.

Imunidade e câncer

Segundo Olszewer, o zinco é um elemento extremamente importante dentro do sistema imunológico, pois possui a capacidade de estimular a imunidade pois é essencial a imunidade celular, chamada também de imunidade retardada.

Há algumas doenças, por exemplo em animais que podem produzir alterações genéticas devido a defeitos na absorção do zinco: alterações no crescimento e aumento a suscetibilidade a infecções, assim como morte precoce.

Em seres humanos, há uma doença muito rara chamada de acrodermatite heteropática, que também está associada às alterações na absorção de zinco.

Um estudo mostrou que a suplementação de zinco, em doses de aproximadamente 220 miligramas de sulfato de zinco, duas vezes ao mês, aumenta número de linfócitos circulantes, o que permite um combate melhor à infecção e melhora da resposta dos anticorpos num grupo de indivíduos sadios com mais de 70 anos de idade.

Recentemente foi confirmado que indivíduos portadores de AIDS, têm níveis de zinco muito baixos comparados com o grupo de controle.

Outra característica importante, relacionada ao zinco, seria a possibilidade de ele ser utilizado como profilático em diferentes tipos de câncer, principalmente os de localização gastrointestinal, esofágico e broncogênico.

O zinco é encontrado em doses extremamente menores em homens portadores de câncer prostático, do que nos homens na mesma faixa etária com próstatas normais.

O zinco antagoniza o cádmio, metal pesado encontrado principalmente em cigarros, por isso é considerado protetor principalmente do pulmão; já ao antagonizar o selênio, pode causar um aumento no risco de câncer, já que o selênio é protetor de vários tipos de cânceres.

Degeneração macular

Segundo Olszewer, uma das recentes características outorgadas ao zinco, foi sua capacidade de ser utilizada no tratamento e na profilaxia da degeneração macular, já que o zinco têm ação metabólica importante nas enzimas que participam no processo da visão.

Em estudo realizado entre o grau do placebo e o grupo controle, incluindo 151 pacientes comprometidos com degeneração da mácula, foi verificado, após 12 a 14 meses, que os pacientes suplementados de zinco tinham uma perda visual substancialmente menor que aquele grupo que recebeu somente placebos.

Imunidade e resfriados

Segundo Olszewer, o zinco pode ser utilizado no tratamento dos pacientes com resfriado ou aplicado profilaticamente naqueles pacientes que sofrem de resfriados constantemente, e que seu efeito eventualmente potencializa quando administrado juntamente com a vit C.

Sentidos

Segundo Olszewer, o zinco têm sido utilizado na profilaxia dos sentidos, principalmente do paladar, do tato e da visão.

Cicatrização

O zinco é importante na aceleração da cicatrização de tecidos, principalmente quando associado às vit A e D, porém age também isoladamente. Vários estudos foram realizados, um em que o principal destaque mostrou uma completa cicatrização em 10 pacientes que receberam 150 miligramas de zinco na forma de sulfato de zinco, durante 46 dias, comparados com um grupo controle, que levou em torno de 80 dias para obter uma cicatrização completa.

Em estudo realizado, pacientes portadores de úlcera gástrica, que receberam suplementação de zinco em torno de 150 miligramas por dia, também na forma de sulfato de zinco, tiveram cicatrização da úlcera a uma velocidade 3 vezes maior do que os pacientes com placebos.

Ácido clorídrico

Segundo Gaertner, José, a dependência do zinco pela anidrase carbônica que é geradora catalítica do ácido clorídrico na ação de células parietais do estômago, facilita a ligação dos minerais aos aminoácidos (quelação biológica), permitindo a otimização da sua absorção intestinal e conseqüentemente o melhor aproveitamento dos minerais pelo organismo. Segundo o autor, todos os problemas crônicos começam pela falta do zinco pois esta carência desequilibra o ph gástrico gerando insuficiência digestiva e conseqüente baixa assimilação de todos os nutrientes pelo organismo.

Antiinflamatório

Segundo Olszewer, têm-se atribuído ao zinco algumas características antiinflamatórias, podendo ser utilizado no tratamento de pacientes com artrite reumatóide, que tiveram substancial melhora, em comparação a indivíduos com outro tipo de tratamento, já que os níveis baixos de zinco foram encontrados neste tipo de pacientes.

Em estudo comparando o uso do sulfato de zinco com placebo, confirmou-se que pacientes tratados com zinco tiveram uma melhor resposta no que se refere à inflamação articular, à rigidez matinal, ao tempo de caminhada.

Diabetes

A relação zinco-diabetes pode ser atribuída, principalmente, ao estímulo à secreção, estocagem de insulina e metabolismo da glicose. Adicionalmente, em pacientes com diabetes evidencia-se o risco aumentado para a deficiência de zinco, atribuído, geralmente, às perdas do mineral na urina, diminuição na capacidade intestinal de absorção de zinco, além da baixa ingestão dietética. Pelo fato destes pacientes constituírem população de risco para desenvolver a deficiência de zinco, os estudos apontam a necessidade de suplementação deste mineral.

Os parâmetros bioquímicos mais utilizados para a avaliação de zinco nestes pacientes têm sido as medidas deste no plasma, soro e urina, ou ainda, em menor proporção, nos eritrócitos, nos leucócitos, e nas plaquetas e células do sistema imune. De uma maneira geral, os resultados desses estudos são interpretados considerando-se o tempo de duração da doença, o controle metabólico e as complicações, quando existentes.

Cunningham et al. conduziram um trabalho cujo objetivo foi investigar a influência da suplementação do zinco sobre os parâmetros de avaliação do mineral no plasma, células sanguíneas e excreção urinária. Os pacientes com diabetes tipo 1 e pessoas saudáveis receberam 50mg/dia de zinco, diariamente, durante 28 dias. O grupo diabetes tipo 1 demonstrou acentuado incremento na hiperzincúria após a suplementação, observando-se ainda, excreção aumentada de zinco nas pessoas saudáveis. As concentrações de zinco nos leucócitos, em ambos os grupos, apresentaram-se aumentadas, embora os baixos teores de zinco nos eritrócitos de pacientes com diabetes tipo 1 persistissem durante o tratamento. Foi verificado também um aumento da hemoglobina glicada, sugerindo um efeito adverso diante da ingestão de altas doses de zinco, embora não se tenham elucidado os mecanismos envolvidos.

Sena & Pedrosa acompanharam 20 crianças com diabetes tipo 1, atendidas no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Natal, RN, e evidenciaram que a suplementação de zinco favoreceu o aumento dos teores de zinco eritrocitários na maioria dos pacientes e, por outro lado, a diminuição das concentrações plasmáticas elevadas constatadas em alguns pacientes antes da suplementação. O uso da suplementação não influenciou na zincúria, característica marcante destes pacientes. Quanto às variáveis do controle metabólico, foi constatado um discreto aumento, porém significativo, das concentrações de hemoglobina glicada após a administração do suplemento. Os autores especularam quanto às outras variáveis que possam ter influenciado neste resultado como, por exemplo, o aumento do apetite observado nos pacientes.

Em pacientes diabéticos com complicações, observou-se que os valores basais de zinco no plasma eram menores naqueles com retinopatia; tais valores melhoraram significativamente após a suplementação com uma dose diária de 30mg/dia, durante três meses. O efeito antioxidante do zinco foi evidenciado pelo aumento da atividade da glutathiona peroxidase e pela redução de substâncias indicadoras da peroxidação lipídica.

Outro importante aspecto investigado refere-se à influência do zinco na prevenção do diabetes mellitus. Tobia et al. constataram que o zinco pode ser efetivo na prevenção do início do diabetes mellitus em ratos BB Wistar propensos a desenvolver diabetes. A suplementação de 1000 ppm de zinco nestes animais resultou em uma menor incidência de diabetes, se comparados a animais que não foram suplementados ou com os que receberam 50 ppm de zinco. Posteriormente, Ho et al. observaram, em camundongos suplementados com zinco, uma inibição na ativação do NF- κ B (um fator de transcrição, regulador da resposta imunológica e sensível a espécies reativas de oxigênio), o que, conseqüentemente, protegeu as células pancreáticas contra a destruição.

Simon & Taylor, em modelo experimental com camundongos, fizeram um estudo comparativo entre uma dieta deficiente em zinco (3ppm Zn/dia) e outra suplementada (300ppm Zn/dia), com o controle glicêmico dos animais. A dieta padrão adequada continha 30ppm Zn/dia. Os camundongos suplementados apresentaram diminuição da glicemia de jejum, assim como baixas concentrações de insulina plasmática e maiores teores de zinco pancreáticos, diferente do que foi observado no grupo com dieta deficiente. Os autores especularam sobre um possível envolvimento do zinco no controle glicêmico, mediado por efeitos nas células pancreáticas e mecanismos de ação da insulina.

Estudar a associação de suplemento de zinco com outros minerais em pacientes com diabetes tipo 2 foi objetivo de um trabalho conduzido por Anderson et al. Adultos com hemoglobina glicada >7,5%, distribuídos em quatro grupos, foram suplementados por um período de seis meses: cada grupo recebeu, respectivamente: 30mg/dia de zinco na forma de gluconato de zinco; 400 μ g/dia de cromo (picolinato de cromo); suplementação combinada de zinco+cromo; e placebo. Os resultados revelaram diminuição significativa nas concentrações plasmáticas das substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico nos três grupos suplementados - com cromo, com zinco, e com zinco+cromo. O mesmo não foi observado nos pacientes que receberam placebo. Não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos suplementados com minerais, quando estes foram analisados separadamente. A suplementação não modificou em nenhum dos grupos, os valores de hemoglobina glicada, nem a homeostase da glicose, não se verificando ainda nenhum efeito adverso sobre as concentrações plasmáticas de cobre, HDL-colesterol ou interações zinco/cromo.

Outro estudo com 20 mulheres pós-menopausadas, com diabetes tipo II, ingerindo 30 mg de zinco aminoácido quelato (Chelazome) durante três semanas, obteve uma elevação dos índices de zinco plasmático, uma elevação da atividade da enzima 5'-nucleotidase, sem afetar a oxidação de lipoproteínas. Questionou-se neste estudo se a baixa duração do estudo não seria responsável pelos resultados não totalmente satisfatórios. Constatou-se na pesquisa, que a suplementação com zinco diminui os níveis de cortisol no diabetes tipo I sem alterar os níveis de glicose, assim como a peroxidação lipídica como índice de estresse oxidativo no diabetes tipo I. Os mesmos resultados foram encontrados em um estudo na Tunísia, no diabetes tipo II.

As conclusões deste pequeno estudo com mulheres pós-menopausadas sobre o zinco e o diabetes são de que:

1. A suplementação com zinco é capaz de normalizar o status de zinco em pacientes diabéticos;
2. A suplementação com zinco não altera consistentemente a homeostase da glicose;
3. O zinco apresenta importantes efeitos antioxidantes no diabetes;
4. O zinco normaliza algumas condições hormonais presentes no diabetes.

Segundo Olszewer, o zinco têm um efeito benéfico importante, já que a insulina, que é o hormônio mais importante no metabolismo do açúcar, têm o zinco comprometido em algumas fases da formação da insulina, e a mesma é armazenada nas células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas, em forma de cristal de zinco. O zinco desta maneira, aumenta a capacidade de a insulina ligar-se às células hepáticas, e está envolvido diretamente com o estímulo da síntese de lipídeos nas células gordurosas.

Os ratos quando estão desprovidos de zinco desenvolvem rapidamente uma intolerância à glicose.

Foi confirmado que 25% dos pacientes de um grupo de diabéticos, que precisavam de injeções de insulina para manter os níveis plasmáticos de glicose, têm deprimido seus níveis de zinco, assim como a excreção de zinco pela urina.

Os diabéticos sofrem muitas complicações como má cicatrização, aumento da suscetibilidade às infecções. O zinco teria um papel extremamente importante acelerando a cicatrização, assim como na resposta imunológica.

Crescimento

O crescimento ocorre por meio da divisão celular e requer DNA, RNA e síntese protéica. O zinco participa de uma variedade de processos celulares como um co-fator para inúmeras enzimas, influenciando a expressão gênica por meio de fatores de transcrição. Numerosas enzimas associadas à síntese de DNA e RNA são metaloenzimas dependentes de zinco, incluindo a RNA polimerase, transcriptase reversa e fator de transcrição. Nestas enzimas, o zinco está firmemente ligado,

estabilizando estruturas que são funcionalmente importantes. Por outro lado, o zinco também pode influenciar a regulação hormonal da divisão celular, especialmente via hormônio do crescimento (GH) e fator I do crescimento dependente de insulina (IGF-I), além de interferir em hormônios mitogênicos, atuando sobre a proliferação celular.

Ghavami-Maibodi et al. acompanharam dois grupos de crianças com baixa velocidade de crescimento, suplementadas com doses variadas de zinco: um, com 50mg/Zn/dia por dois meses e, subseqüentemente, 50mg/Zn/dia uma vez por semana por dez meses; outro, com 100mg/Zn/dia por um ano. Evidenciaram um aumento estatisticamente significativo tanto na taxa de crescimento, como nas concentrações de zinco no cabelo, soro e urina, de ambos os grupos, embora os efeitos fossem mais pronunciados no grupo suplementado com a dose maior. Neste, após um ano de suplementação com 100mg de zinco, houve redução significativa nos níveis de cobre, não se observando o mesmo efeito no grupo que recebeu dose menor.

Nakamura et al. desenvolveram um estudo com dez crianças com deficiência leve e moderada de zinco que apresentavam baixa estatura. As crianças receberam 5mg/kg/dia de sulfato de zinco por um período de seis meses. Durante o estudo, foi observado aumento significativo nas concentrações de zinco, cálcio e fósforo no soro. Verificou-se ainda que a excreção urinária do hormônio do crescimento não foi modificada no grupo experimental. Os autores concluíram que a suplementação com zinco é efetiva para induzir o crescimento em crianças que apresentam deficiência do metal e baixa estatura. Outro aspecto verificado foi que o teste de "clearance" de zinco corporal facilita a detecção da deficiência moderada de zinco

Considerando a importância do zinco no crescimento e a elevada prevalência da deficiência deste mineral, Brown et al. conduziram uma investigação de meta-análise para avaliar os estudos publicados entre 1969 e 1996, sobre suplementação com zinco, relacionada com as variações de peso e estatura em crianças com idade inferior a 13 anos. As doses usadas para a suplementação variaram de 1,5 a 50mg/dia (média de 14mg/dia), ou com a frequência de 5 a 6 dias por semana. Os resultados demonstraram um impacto pequeno, porém significativo, da suplementação com zinco no aumento do peso e na velocidade de crescimento. Tal análise reforçou a importância da implementação de programas de suplementação com zinco em populações de crianças com baixa estatura e/ou com deficiência de zinco no plasma.

Estudo desenvolvido por Kikafunda et al. revelou que seis meses de suplementação com 10mg zinco/dia foram suficientes para melhorar o estado nutricional de crianças desnutridas e de baixas condições socioeconômicas. O efeito positivo do zinco no aumento do crescimento linear em crianças com déficit de estatura também foi evidenciado na zona rural da Guatemala por Rivera et al.

Os trabalhos apontam para o fato de a suplementação com zinco apresentar benefícios sobre o crescimento em diferentes estágios de vida. Um aumento na velocidade de crescimento foi observado em pré-adolescentes e adolescentes com

baixa estatura, após suplementação com zinco (10mg Zn/dia, por um período de doze meses), independente do sexo. Bebês com $\pm 2,9$ semanas e baixo peso ao nascer, suplementados com 11mg Zn/L de fórmula durante seis meses, apresentaram aumento na concentração de zinco plasmático, maior velocidade de crescimento linear e ainda, pontuação máxima no desenvolvimento motor.

As dores dos estirões de crescimento na infância e adolescência também revelam sua deficiência.

Metais Pesados

Segundo Póvoa, o zinco exerce ação protetora contra a intoxicação por cobre, chumbo e mercúrio. A presença destes metais, segundo o autor, é capaz de danificar a mucosa da parede intestinal onde são fabricados os anticorpos e provocar todas alergias.

Sinergismo

Segundo Moraes, a absorção do zinco é favorecida pela ação sinérgica dos minerais cromo, magnésio, manganês, potássio e fósforo além das vitaminas do complexo B,C, E e A.

Cuidados especiais

Em doses excessivas, pode causar diminuição do cobre no sangue, favorecendo condições geradoras de aterosclerose e deprimir o sistema imunológico.

A maior parte dos pesquisadores acredita que possam ser administradas até 150 miligramas de zinco por dia durante alguns meses, em certas circunstâncias especiais como artrites reumatóides e nos processos onde é necessária uma rápida cicatrização, lembrando manter a relação de zinco/cobre 10/1

Há pequenos efeitos colaterais com estas doses maiores, problemas gastrointestinais, náuseas, vômitos, diarreias, algumas dores epigástricas e eventualmente cólicas.

As megadoses de zinco também podem ter efeitos adversos também no sistema imunológico. Têm sido reportado que doses acima de 300 miligramas por dia em indivíduos sadios por 6 semanas podem resultar em uma redução da resposta dos leucócitos diante da agressão que o tecido possa receber.

Não existem informações de efeitos colaterais adversos no uso de longo período de uma suplementação a baixas doses de zinco. A maior parte dos pacientes toma de 30 a 50 miligramas de zinco diário; porém, inclusive nestas doses, é recomendado utilizar suplementações de cobre na relação de 10/1.

Suplementação

A suplementação de zinco no mercado farmacêutico encontra-se na forma de sulfato de zinco, acetato de zinco, gluconato de zinco, citrato de zinco, aminoácidos quelados com zinco, picolinato de zinco, aspartato de zinco e orotato de zinco.

O sulfato de zinco – forma mais comum – pode produzir irritação gástrica.

A forma **quelada** é a que permite melhor biodisponibilidade do zinco.

Doses

As doses ideais para utilizar o zinco em adultos variam de 15 a 25 miligramas por dia, dependendo da utilidade que se queira dar para ele. Pode-se administrar doses acima disso, em torno de 100 a 150 miligramas por dia, principalmente nos pacientes imunodeprimidos, os que precisam ter um processo de rápida cicatrização e também naqueles que se queira combater problemas reumáticos, por períodos curtos de tempo.

Fontes de zinco na alimentação

As principais fontes de zinco são carnes vermelhas e de frango, feijão, frutos do mar, nozes, grãos e cereais, a maior concentração de zinco está nos mariscos. Também encontra-se em menor quantidade no gengibre, castanha do Pará, amendoim, avelãs, ervilhas, salsa, vagem, repolho roxo, espinafre, gema de ovo, aveia, germe de trigo, pão integral, milho e alho.

Apatia

Segundo Pat Lazarus, a deficiência de zinco gera depressão e apatia, é uma citação em eu livro A cura da Mente pela Terapia Nutricional, no mesmo livro há outra referência sobre o zinco :

A MAIORIA DOS PACIENTES que chega ao Brain Bio Center com diagnóstico de doença maníaco-depressiva e apresentam variações semanais no humor são meramente pirolúricos. Eles são facilmente tratados com doses adequadas de zinco e vitamina B6

_CARL C. PFEIFFER, PH.D., M.D., em Nutrition and Mental Illness, p.67

Características bioquímicas do zinco segundo o professor de bioquímica William Perez em seu livro Oligoelementos em Bioquímica, 1996

Distribuição

Por possuir química específica, o zinco desempenha funções estruturais, catalíticas e reguladoras essenciais para muitos sistemas biológicos.

Se encontra em praticamente todas as células, porém há variação na sua distribuição pelos tecidos.

Na maioria dos tecidos as concentrações de zinco são relativamente estáveis. Em outros tecidos, como ossos e sangue, a concentração de zinco reflete a ingestão dietética.

As maiores concentrações se encontram no OSSO, PLACENTA E CORÓIDE DO OLHO. A concentração no músculo esquelético é moderada mas constitui a maior proporção do total do organismo, porque o músculo esquelético forma a maior parte da massa corporal. O músculo esquelético e o osso contêm aproximadamente 90% do zinco do organismo.

A importância funcional e metabólica pode não ser diretamente proporcional à sua concentração no tecido; a distribuição cinética dos átomos nos ligandos celulares reflete melhor suas ações biológicas. Por exemplo: o conteúdo em zinco do fígado e medula óssea é comparável ao de outros tecidos, mas os experimentos com zinco indicam que estes órgãos contêm a maior proporção de zinco metabolicamente ativo do organismo. A idade pode propiciar certa redistribuição do metal.

Embora o líquido extracelular seja um compartimento metabolicamente importante do zinco, menos do que 0,5% se encontram no sangue; o zinco é sobretudo INTRACELULAR.

O zinco unido às membranas representa uma grande proporção do total contido na célula, e parece intervir com a função e estabilidade da membrana. Em enfermidades ou "stress", podem produzir-se redistribuições do zinco entre os compartimentos, o mesmo acontecendo com as variações dietéticas.

Absorção

O conhecimento da bioquímica da absorção é importante para a compreensão das necessidades diárias, dos fatores que afetam a disponibilidade e das situações de má absorção.

Nos mamíferos, o zinco se absorve no intestino delgado; o intestino delgado é o lugar onde primeiro chegam o zinco ingerido e procedente de secreção endógena. A absorção é rápida e o processo parece depender de energia.

Mecanismos de Absorção

Há um consenso de que a absorção supõe dois processos cinéticos de captação:

- 1) Um componente mediado por transportador saturável com altas concentrações de zinco na luz intestinal; este não é afetado por deficiências na ingestão. O índice máximo de absorção se dá quando há pouco zinco na luz.
- 2) Um componente de difusão não saturável, proporcional à concentração de zinco na luz.

Também poderia produzir-se um transporte luminal vascular por duas vias: transcelular e paracelular. Na absorção transcelular intervém um componente do citossol da célula da mucosa intestinal que atua como transportador intracelular do íon com funcionamento similar ao da proteína captadora de cálcio na absorção deste.

Interferentes da Absorção

Foi demonstrado que muitos fatores dietéticos influem sobre a disponibilidade de zinco, entre estes:

- Aminoácidos (histidina, cisteína, lisina e glicina) e os quelantes naturais ou sintéticos (citrato, picolinato e EDTA) que parecem **favorecer** esta biodisponibilidade, porém não são indispensáveis para a adsorção do zinco.
- Outros quelantes (ácido fítico, ácido oxálico e altas concentrações de EDTA) as fibras e alguns mineiras (cobre, ferro, cálcio) tendem a **reduzir** a biodisponibilidade do zinco.

Os ligandos inibidores da absorção reduzem a quantidade de zinco absorvível no tubo digestivo, formando complexos ligando-zinco que impedem o acesso aos mecanismos de absorção. Provavelmente estes complexos sejam inabsorvíveis e mostrem maior afinidade pelo zinco do que pelos fatores da mucosa que intervêm no processo de absorção.

Já os complexos que favorecem a absorção do zinco o fazem através de uma facilitação da captação do metal pelos receptores da mucosa ou então formando complexos absorvíveis.

Distúrbios da Absorção

Nas enfermidades intestinais ou pancreáticas existe relação entre o pâncreas e a absorção de zinco. A insuficiência pancreática reduz a hidrólise enzimática dos componentes alimentícios o que, por sua vez, limita a liberação de zinco e sua disponibilidade para captação celular.

A absorção é obstada na ausência de secreção pancreática, por isso se supôs que as secreções pancreáticas podem conter elementos que aumentam a captação de zinco no intestino, o "ligando de combinação com o zinco". Ademais, também foi demonstrado experimentalmente secreção de zinco a partir dos enterócitos. As variações osmóticas no meio gastrointestinal podem alterar o equilíbrio absorção-secreção de zinco.

A absorção final do zinco dietético é de 10 a 40%. Diversos distúrbios intestinais que diminuem a capacidade do corpo para absorver zinco compreendem a fibrose cística, a doença de Crohn, outros tipos de má absorção gastrointestinal e a cirrose alcoólica. A má absorção resultante destes diversos fatores pode alterar o equilíbrio hidroeletrólítico e influir sobre a absorção de zinco e outros cátions.

Regulação - Importância da Metalotioneína

A regulação homeostática da absorção de zinco parece estar relacionada com a síntese de METALOTIONEÍNA intestinal, uma metaloproteína pequena rica em cisteína que se une ao zinco, cobre e outros cátions divalentes. A expressão do gen metalotioneína pode ser induzida por alguns hormônios, bem como por dietas ricas em zinco, sobretudo se são ao mesmo tempo escassas em cobre. Os metais unidos a metalotioneína sofrem um rápido recâmbio, da ordem de segundos a minutos. A liberação de zinco de intestino à circulação portal aumenta quando as concentrações celulares de metalotioneína são baixas, como ocorre na deficiência de zinco. Em contraposição, nos períodos de elevada ingestão de zinco ou nos períodos de jejum, a absorção de zinco diminui e a metalotioneína intestinal aumenta, sendo o zinco excedente unido a esta. Este fato sugere que os processos que respondem aos estímulos dietéticos e hormonais induzindo a síntese de metalotioneína podem tamponar sua liberação pelos enterócitos, o que permitiria uma regulação eficiente de seu transporte ao sistema circulatório.

A METALOTIONEÍNA intestinal é também o lugar de interação entre o zinco e o cobre. O cobre se une muito mais fortemente à metalotioneína do que o zinco. Esta propriedade pode ser aplicada para diminuir os acúmulos de cobre em pacientes com enfermidades de Wilson, pois a grande quantidade de zinco ingerida induz a síntese de metalotioneína que se une preferencialmente ao cobre endógeno ou dietético, reduzindo sua acumulação.

Transporte

Transporte Plasmático

O zinco encontra-se no soro totalmente unido às proteínas. Aproximadamente 60-70% está fixado à albumina, e o restante à transferrina e à macroglobulina. O metal é transportado rapidamente, chegando ao fígado pela circulação portal e ao chegar estabelece relações com numerosas ligandos intracelulares.

Na corrente circulatória, a ALBUMINA é a principal proteína plasmática que transporta o zinco. Existem indícios de que a concentração plasmática de albumina poderia desempenhar algum papel na absorção do zinco, provavelmente influenciando na velocidade de transferência do metal a partir dos eritrócitos.

A distribuição aos tecidos extrahepáticos se produz sobretudo através do plasma, que contém aproximadamente 10 a 20% do zinco total do organismo. A principal proporção de zinco no sangue se acha no interior dos eritrócitos, associada sobretudo com isoenzimas de ANIDRASE CARBÔNICA, e em menor grau com a SUPERÓXIDO DISMUTASE e com a METALOTIONEÍNA. Parece que a albumina é o principal reservatório de zinco intercambiável metabolicamente ativo no sangue e carrega 80% do total existente no plasma. Outros componentes plasmáticos que transportam zinco são as alfa 2-macroglobulinas, a transferrina e os aminoácidos, sobretudo cisteína e histidina.

Circulação Enteropancreática

Há uma circulação enteropancreática do zinco, ou seja, grandes quantidades de zinco são secretadas nos sucos pancreáticos e mais tarde absorvidas pelo intestino e enviadas de volta ao pâncreas.

Concentração plasmática, urinária e cefalorraquidiana

As concentrações séricas tendem a refletir a ingestão quando a dieta é pobre em zinco, mas se mantêm entre limites de 10 a 23 $\mu\text{mol/l}$ quando os animais recebem quantidades adequadas. As concentrações séricas de zinco sofrem oscilações circadianas, diminuem durante o stress e se observam depressões pós-prandiais transitórias. Parece que os mecanismos que regulam estas variações estão relacionadas com a síntese protéica em determinados órgãos. Uma ingestão excessiva de zinco pode aumentar várias vezes suas concentrações sanguíneas.

Metabolismo

Captação pelos tecidos e interferentes da captação

Estudos cinéticos demonstram que a velocidade inicial de captação de Zn pelos tecidos a partir de uma dose oral é maior no fígado, seguido pela medula óssea, osso, pele, rim e timo, nesta ordem. É razoável supor que os tecidos com maior velocidade de captação sejam também os de mais rápido recambio de zinco e talvez maior importância funcional. Tecidos como fígado e rim possuem rápido recambio, o que indica que intercâmbio de zinco entre as células e a circulação sistêmica também é rápido.

Um modelo cinético demonstrou que a velocidade de captação de zinco pelos tecidos responde à sobrecarga oral do metal e aos hormônios glicocorticóides. Neste modelo, os glicocorticóides facilitaram a depuração plasmática de zinco e a captação hepática aparente.

Análises comparativas demonstraram que um decréscimo na concentração plasmática de Zn se associava a uma síntese facilitada de metalotioneína. Os glicocorticóides, a interleucina-1, o Glucagon e a adrenalina incrementam a expressão do gen da metalotioneína no fígado, acarretando um decréscimo na concentração plasmática. A indução hormonal específica em alguns tecidos da metalotioneína em enfermidades agudas (por exemplo, infecção) períodos de "stress" ou inflamação poderia produzir uma redistribuição de zinco no organismo.

Excreção

A excreção de zinco se produz fundamentalmente pelas fezes. Pode se produzir também a partir das secreções pancreáticas, biliares ou intestinais e das células mucosas descamadas. Através destas células mucosas pode produzir-se uma transferência transepitelial do metal até a luz intestinal. A secreção endógena de zinco estimulada por alimentos pode constituir mais da metade da quantidade presente na luz. Parte do zinco secretado se acha em forma de metaloenzimas como a CARBOXIPEPTIDASE-A. A absorção do zinco endógeno excretado por ser muito eficaz; contudo, pode ser alterada por fatores como o ácido fítico. O zinco também se excreta na superfície corporal como parte da descamação epitelial. A urina contém quantidades muito escassas de zinco, embora estas possam aumentar em resposta a determinados processos que produzem excessivo catabolismo muscular ou em disfunções renais, acompanhando a proteinúria.

Homeostase do Zinco

A homeostase está regulada em parte pelas mudanças na absorção e excreção que se produzem como resposta à ingestão dietética do mesmo. Foi sugerida que esta homeostase se conserva devido a uma maior absorção nos animais com deficiências de zinco e mediante um aumento de excreção quando se ingerem quantidades excessivas.

Em estudo recente, foi demonstrado que a absorção de Zn era inversamente proporcional à quantidade de zinco na alimentação em quantidades variáveis entre 5 e 40mg/kg, mas quantidades posteriores a 160mg/kg não interferiam na absorção. Pelo contrário, a excreção de zinco, medida como velocidade de renovação de Zn, aumentou de forma constante com todas as quantidades administradas. Estes dados indicam que quando a ingesta de zinco é baixa, a homeostase de zinco é baixa, a homeostase de zinco é resultado da maior absorção e retenção da dieta. Quando as ingestas são altas, a regulação da absorção desempenha um papel cada vez menor na manutenção da homeostase do zinco, enquanto a excreção adquire importância crescente.

Funções Bioquímicas

O zinco é um componente ubíquo de todas as células e é o metal de transição mais abundante. É muito adequado para exercer funções reguladoras, já que sua concentração intracelular pode controlar-se homeostaticamente de forma específica em cada tecido.

Se descrevem:

- 1) Ações estruturais e funcionais de muitas metaloenzimas que correspondem a todas as classes de enzimas;
- 2) Ações de estabilização de macromoléculas;
- 3) Interação do zinco com as proteínas nucleares que se unem para estabelecer sequências de genes específicos e regular a transcrição.

O número calculado de metaloenzimas de zinco é variável, dependendo das espécies e tecidos estudados.

O Zinco e as Enzimas Relacionadas ao Material Genético

O Zinco forma parte de muitas enzimas que catalizam a formação de ésteres de fosfatos de nucleotídeos. Este metal é ideal para atuar sobre o metabolismo dos ácidos nucléicos, já que não exerce efeito redox algum, o que evita a geração de radicais livres ou oxigênio reativo que poderiam causar danos ao DNA.

A ingestão diária de zinco influi sobre a atividade de timidina cinase; há indícios de que esta poderia ser uma metaloenzima de zinco.

As mudanças nas histonas poderiam afetar a estrutura da cromatina e estar em relação com a limitação do crescimento que acompanha a deficiência de zinco.

Existem provas convincentes que as RNA polimerases I, II e III são metaloenzimas de zinco. Os efeitos do íon sobre a síntese de proteínas poderiam se processar através das mudanças do RNA ribossômico, mensageiro ou transportador. Estudos em animais reforçam a idéia de que a síntese de RNA poderia ser sensível à ingestas muito baixas de zinco. O papel do zinco seria ligar-se ao RNA para estabilizar estruturas secundárias e terciárias, desempenhando assim papel no metabolismo das proteínas e do RNA.

Outro fator que ilustra o controle do zinco sobre a transcrição dos genes é a existência dos " zinc fingers " (dedos de zinco) dos fatores de transcrição. Os dedos de zinco são regiões repetidas que contêm cisteína e histidina nas proteínas de união ao DNA que se unem fortemente ao zinco em configuração tetraédica. O metal desempenha um papel estrutural necessário para captação do DNA. Estas regiões especiais foram detectadas em muitas células de mamíferos. O efeito do conteúdo de zinco da dieta sobre os dedos de zinco deve ser melhor investigado. Com respeito à isto, é importante salientar que as quantidades nucleares de zinco são proporcionais à sua ingestão. Esta relação intranuclear-dietética poderia afetar a expressão de genes e justificar algumas das alterações metabólicas específicas observadas na deficiência de zinco.

Importantes Enzimas que Dependem de Zinco

O Zinco está presente em grande número de enzimas, entre as quais estão:

- DNA e RNA polimerases, tão importantes na replicação celular e na transcrição.
- Álcool desidrogenase, que oxida os alcoóis primários e secundários;
- Anidrase carbônica, que funciona na manutenção do equilíbrio entre o dióxido de carbono e o ácido carbônico;
- Carboxipeptidases A e B provenientes do suco pancreático, que hidrolisam as ligações peptídicas dos terminais carbóxi das proteínas;
- Enzima de Conversão da Angiotensina, que funciona em presença de Zn e Ca.
- A isoenzima placentária de fosfatase alcalina, também contém zinco.

Outras Funções Fisiológicas Propostas para o Zinco

UNIÃO DE PROTEÍNAS ÀS MEMBRANAS: Foi demonstrado que o zinco aumenta a captação de proteína cinase C pelas membranas plasmáticas em linfócitos T ativados com Ca^{+2} ou com antígenos. O aumento da captação de proteína se consegue por uma redistribuição celular do zinco dos microsomas ao citossol, com aumento da atividade da via de transdução do sinal da proteína cinase C. Muitas funções fisiológicas do zinco poderiam estar relacionadas com este tipo de ação.

ENVOLVIMENTO NA FUNÇÃO DA MEMBRANA: muitos dos sinais provenientes da deficiência de zinco poderiam se explicar a partir de uma alteração funcional da membrana. O mecanismo proposto foi o seguinte: estabilização das membranas celulares através dos grupos tiol ou de fosfolípidos; e inibição das ATPases ou dos receptores de oxidação de NADPH. Números estudos demonstram que determinados tecidos sofrem uma peroxidação lipídica durante a deficiência de zinco. Este achado é interessante porque muitas alterações patológicas podem estar relacionadas com a lesão oxidativa causada por radicais livres. Se observou que o zinco inibe os radicais livres em células isoladas depois da iniciação da peroxidação lipídica. Se relacionou a indução da metalotioneína por zinco com eliminação de radicais livres. Esta metalotioneína elimina os radicais hidroxila "in vitro". Nestas condições, a proteína protege a membrana das hemácias das condições oxidativas que produzem peroxidação.

POLIMERAÇÃO DE INSULINA: Descobriu-se que a insulina tem a propriedade de associar-se em dímeros, trímeros, tetrâmeros, hexômeros, e sobretudo em presença de zinco. Se pensa que estas formas polímeras resistem à degradação pelas proteases e têm uma ação prolongada. Ademais, a fixação dos polímeros sobre o receptor de insulina poderia ser diferente da fixação dos monômeros e modular a ação do hormônio. Daí se conclui que uma deficiência de zinco poderia levar a uma intolerância à glicose.

ARTIGO

Incluo este artigo publicado no nosso Jornal do Estado do Rio Grande do Sul, com o objetivo de apoiar e divulgar a idéia “ **sem nutrientes não há saúde**” “**sem nutrientes não há desenvolvimento de um país**” onde tantos recursos econômicos são desperdiçados em programas de pouco impacto na saúde pública.

OS MELHORES INVESTIMENTOS

Texto publicado no ZERO HORA, caderno Nosso Mundo Sustentável, 14 fevereiro de 2011

Bjørn Lomborg é autor de *O Ambientalista Cético* e *Cool It*, diretor do Centro de Consenso de Copenhague e professor da Copenhague Business School

Na parte leste de Calcutá, Dulu Bibi, mãe de quatro crianças aos 25 anos, preocupa-se com o preço do tratamento dos dois filhos doentes. O marido dela ganha de 80 a 90 rupias ao dia (US\$ 1,90). A dieta básica da família é deficiente dos micronutrientes dos quais as crianças precisam para crescer. Os dois filhos de Dulu, de um e três anos, estão fracos e febris, sem apetite, e choram muito. “Se eu tiver de gastar 150 ou 200 rupias em remédio”, ela pergunta, “com o que vou alimentar meus filhos?”

A história de Dulu é tristemente comum no mundo em desenvolvimento: 3 bilhões de pessoas sobrevivem em dietas deficientes em micronutrientes como vitamina A e zinco, e correm um risco maior de infecções comuns como a diarreia, que mata aproximadamente 2 milhões de crianças ao ano.

A deficiência de micronutrientes é conhecida como “a fome oculta”. É uma descrição apropriada, porque é um dos desafios globais sobre os quais ouvimos relativamente pouco no mundo desenvolvido.

Mas há algo a mais aqui: bilhões de dólares são doados e gastos em auxílio e em desenvolvimento por indivíduos e empresas a cada ano. Apesar dessa generosidade, nós simplesmente não alocamos recursos suficientes para solucionar todos os maiores problemas do mundo. Em um mundo repleto de competidores em solidariedade humana, temos uma obrigação moral de direcionar recursos adicionais para onde eles podem fazer o bem.

Em 2008, o Centro de Consenso de Copenhague, que eu dirijo, pediu a um grupo de grandes economistas para identificar os investimentos que mais poderiam ajudar o planeta. Os especialistas - incluindo cinco laureados com o Nobel - compararam maneiras de gastar US\$ 75 bilhões em mais de 30 intervenções para reduzir a má-nutrição, aumentar as oportunidades de educação, tornar mais lento o aquecimento global, cortar a poluição do ar, prevenir conflitos, lutar contra doenças, melhorar o acesso à água e ao saneamento, diminuir barreiras para comércio e imigração, frustrar o terrorismo e promover a igualdade de gêneros.

Guiados por pareceres de custos e benefícios de cada opção, os especialistas identificaram os melhores investimentos. Eles incluíam maior imunização contra doenças, iniciativas para reduzir o abandono escolar, promoção de nutrição baseada na comunidade e **suplementação de micronutrientes**.

Essa última iniciativa, que poderia fazer tanto para ajudar a família de Dulu Bibi em Calcutá, é extraordinariamente barata. Oferecer vitamina A por um ano custa US\$ 1,20 por criança, enquanto oferecer zinco também custa pouco, apenas US\$ 1.

Esse mês, o Centro de Consenso de Copenhague lança o Guide to Giving (Guia para Doar, em www.copenhagenconsensus.com), para que aqueles de nós sem um tesouro de governo ou uma fundação de caridade à disposição possam também pensar sobre como usar as lições dos experts.

Alguns rejeitam a necessidade de se ter prioridades. Mas acontece. Algumas causas e assuntos ganham mais tempo no ar, atenção e dinheiro. O Consenso de Copenhague oferece um esqueleto no qual podemos construir decisões informadas, baseadas em o que pode ser alcançado com investimentos similares em diferentes áreas.

Muitas vezes ouvimos frases de efeito como “sem educação, não há futuro”, ou “sem água, não há vida”, como se fosse óbvio que deve-se focar primeiro em uma ou na outra. Mas muitas pessoas continuam sem educação decente e sem acesso à água potável.

Uma lição que podemos tirar é que, enquanto o aquecimento global pode exacerbar problemas como má-nutrição, comunidades beneficiadas por nutrição adequada geralmente serão menos vulneráveis a ameaças climáticas. Além de tudo isso, podemos ajudar melhor com intervenções diretas, incluindo suplementos de micronutrientes, fortificação, biofortificação e promoção nutricional.

Há bilhões de histórias como a de Dulu Bibi, e bilhões de outras histórias que demandam nossa atenção. Ao abraçar lições simples da economia, todos nós - indivíduos, governos e filantropias - podemos garantir que nossa generosidade renda o maior benefício possível.

Tradução:

Fernanda

Grabauska

Referências Bibliográficas

OLSZEWER, Efrain. Tratado de Medicina Ortomolecular. Nova Linha. São Paulo, 1997.

HENDLER, Sheldon Saul. A Enciclopédia de Vitaminas e Minerais. Campus. Rio de Janeiro, 1994.

PERES, William. Oligoelementos em bioquímica. Educat, Pelotas, 1996.

GAETNER, José Arnaldo. Aprofundamento em Vegetalismo. Ícone. São Paulo, 2002.

CAVALCANTE Karine, SENA, Maurício de Sena, PEDROSA Lucia de Fátima Campos, Efeitos da suplementação com zinco sobre o crescimento, sistema imunológico e diabetes. REVISTA de NUTRIÇÃO , 2003.

BJORN Lomborg, Os melhores Investimentos, Jornal Zero Hora, caderno Nosso Mundo Sustentável. Porto Alegre, 2011.

CALLEGARO, Juarez Nunes. Mente Criativa: a aventura de um cérebro bem nutrido. Vozes, Rio de Janeiro, 2006.

OLSZEWER, Efrain, Natan Levy e Reginalda Russo Aguiar. Terapia de Modulação Hormonal Bioidêntica. Apes, São Paulo, 2009.

PÓVOA, Helion Filho. A chave da longevidade: novos tratamentos para a prevenção de doenças, técnicas para retardar o envelhecimento, a revolução da medicina ortomolecular. Objetiva, Rio de Janeiro, 2001.

PÓVOA, Helion Filho. O cérebro desconhecido: Como o sistema digestivo afeta nossas emoções, regula nossa imunidade e funciona como órgão inteligente. Objetiva, Rio de Janeiro, 2002.

MORAES, Dálmio. Polígrafo de estudos sobre bioquímica ortomolecular. Porto Alegre, 1997

LAZARUS, Pat. A cura da mente através da terapia nutricional: uma abordagem ortomolecular para problemas psicológicos. Campus, Rio de Janeiro, 1997.