

POTENCIAL PROFILÁTICO E TERAPÊUTICO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO NA INCIDÊNCIA DE DISTÚRBIOS DO PALADAR E MUCOSITE DURANTE A QUIMIOTERAPIA: REVISÃO SISTEMÁTICA

PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF ZINC SUPPLEMENTATION IN THE INCIDENCE OF TASTE DISORDERS AND MUCOSITIS DURING CHEMOTHERAPY: SYSTEMATIC REVIEW

Michele Beatriz KONZEN¹  Tatiane da Silva Dal PIZZOL² 
Juliana Ebling BRONDANI³  Liziane Maahs FLORES^{*4} 

¹Mestre em Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil

²Doutora em Epidemiologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

³Doutora em Farmacologia. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

⁴Doutora em Ciências Médicas. Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, Rio grande do Sul, Brasil.

*Autor Correspondente: liziane.m.flores@ufsm.br

RESUMO

A quimioterapia pode ocasionar efeitos adversos como mucosite e distúrbios do paladar, que tendem a diminuir a ingestão diária de nutrientes, contribuindo para o declínio do estado nutricional, pior qualidade de vida e risco de interrupções no tratamento. A suplementação de zinco tem sido considerada como opção para a profilaxia e tratamento destas condições. Portanto, esta revisão tem por objetivo sumarizar a evidência disponível sobre o uso profilático e terapêutico da suplementação de zinco na mucosite e distúrbios do paladar em pacientes em tratamento quimioterápico. Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados considerando mucosite e distúrbios do paladar como desfecho. Os artigos foram pesquisados nas bases eletrônicas: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, BVS, Web of Science e nas referências dos artigos encontrados. Foi realizada a seleção, extração de dados e avaliação da qualidade metodológica por dois revisores independentemente. A avaliação de risco de viés foi realizada com a ferramenta RoB 2. De um total de 322 estudos recuperados nas buscas, 3 foram elegíveis. Os estudos foram heterogêneos em relação aos participantes, intervenção (posologia) e medidas de avaliação dos desfechos. Apenas um estudo confirmou a hipótese da suplementação com zinco prevenir a incidência de mucosite ($p < 0,05$). Porém, este foi o único entre os estudos elegíveis avaliado com baixo risco de viés quanto à qualidade metodológica. Embora exista uma tendência do sulfato de zinco reduzir a incidência e/ou gravidade da mucosite, não há evidências suficientes em relação a sua eficácia.

Palavras-chave: sulfato de zinco; mucosite; disgeusia; quimioterapia; revisão sistemática.

ABSTRACT

Chemotherapy can cause adverse effects such as mucositis and taste disorders, which tend to reduce daily nutrient intake, contributing to a decline in nutritional status, worse quality of life and risk of treatment interruptions. Zinc supplementation has been considered as an option for the prophylaxis and treatment of these conditions. Therefore, this review aims to summarize the available evidence on the prophylactic and therapeutic use of zinc supplementation in mucositis and taste disorders in patients undergoing chemotherapy. Systematic Review of Randomized Clinical Trials considering mucositis and taste disorders as outcomes. The articles were searched in electronic databases: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, VHL, Web of Science and in the references of the articles found. Selection, data extraction and assessment of methodological quality were carried out independently by two reviewers. The risk of bias assessment was carried out using the RoB 2 tool. Of a total of 322 studies retrieved in the searches, 3 were eligible. The studies were heterogeneous in relation to participants, intervention (dosage) and outcome assessment measures. Only one study confirmed the hypothesis that zinc supplementation prevents the incidence of mucositis ($p < 0.05$). However, this was the only one among the eligible studies assessed as having a low risk of bias in terms of methodological quality. Although there is a tendency for zinc sulfate to reduce the incidence and/or severity of mucositis, there is insufficient evidence regarding its effectiveness.

Keywords: zinc sulfate; mucositis; dysgeusia; chemotherapy; systematic review.

Citar este artigo como:

KONZEN, M. B.; PIZZOL, T. da S. D.; BRONDANI, J. E.; FLORES, L. M. Potencial profilático e terapêutico da suplementação de zinco na incidência de distúrbios do paladar e mucosite durante a quimioterapia: revisão sistemática. *Nutrivisa - Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde*, Fortaleza, v. 11, n. 1, p. e13012, 2024. DOI: 10.59171/nutrivisa-2024v11e13012. Disponível em: <https://revistas.uece.br/index.php/nutrivisa/article/view/13012>.

INTRODUÇÃO

O zinco é um oligoelemento que participa de diferentes reações químicas e possui, dentre várias funções, papel importante na imunidade e na replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA) (ATTAR, 2019). Como o organismo humano não possui reservas de zinco, seus níveis dependem da ingestão e absorção intestinal (SANTOS; FONSECA, 2012). Considerando o exposto, salienta-se a importância da avaliação nutricional e a intervenção adequada e precoce, visando também evitar prejuízos ao estado nutricional e piores desfechos clínicos aos pacientes (ARENDS et al., 2017; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Estudos indicam que a deficiência de zinco está intimamente relacionada ao desenvolvimento de diferentes tipos de tumores malignos, incluindo câncer de mama, pâncreas, pulmão, fígado, estômago, colo do útero e próstata (NINSONTIA *et al.*, 2017; PAN *et al.*, 2017; HOSUI *et al.*, 2018; TAKATANI-NAKASE, 2018; ZILIOOTTO; OGLE; TAYLOR, 2018; WANG *et al.*, 2019; YU *et al.*, 2019). Já em pacientes com diagnóstico oncológico, os níveis séricos de zinco também se encontram geralmente baixos, podendo tornar as células mais suscetíveis aos efeitos adversos do tratamento quimioterápico (CRUZ; SOARES, 2011; GRATTAN; FREAKE, 2012; WANG *et al.*, 2019).

Na presença de efeitos adversos do tratamento quimioterápico, como alterações no paladar (disgeusia) (MARDAS; MADRY; MARDAS, 2016), alterações na mucosa oral (mucosite) e disfunções imunológicas (PRASAD; BAO, 2019), aumentam as chances de perda de apetite e redução da ingestão oral. Consequentemente, há risco aumentado de perda de peso involuntária, podendo culminar em depleção do estado nutricional, redução da resposta terapêutica e até mesmo abandono de tratamento (MARÍN CARO *et al.*, 2008).

Considerando a escassez de estudos abordando a suplementação de zinco especificamente durante o tratamento quimioterápico, o objetivo desta revisão sistemática (RS) foi reunir e sumarizar os achados de ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos do uso profilático e/ou terapêutico da suplementação de zinco na mucosite e na disgeusia em pacientes oncológicos em tratamento antineoplásico.

MATERIAL E MÉTODOS

As diretrizes do PRISMA (PAGE et al., 2021) foram seguidas para a elaboração desta RS.

Protocolo do estudo

O protocolo de pesquisa foi registrado na International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (CRD42022360095).

Crerios de inclusão

Foram considerados elegíveis os estudos que apresentaram as seguintes características:

- (1) ensaios clínicos randomizados;
- (2) pacientes com idade ≥ 18 anos em tratamento antineoplásico não realizando radioterapia concomitantemente;
- (3) suplementação de zinco na prevenção e/ou tratamento de mucosite e/ou alterações no paladar.

Crerios de exclusão

Foram excluídos os experimentos realizados com animais e in vitro; estudos em que os sujeitos estavam realizando radioterapia concomitantemente à quimioterapia; estudos observacionais; estudos piloto; resumos de conferência/congresso; estudos em andamento; e, estudos sem acesso ao artigo com texto completo e dados disponíveis para medir o efeito da terapia.

Fonte de dados

A revisão incluiu Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) publicados até doze de julho de 2023, data final da realização da busca, nas seguintes bases de dados: MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, Biblioteca Virtual em Saúde e Web Of Science.

Não houve restrição de idioma ou ano de publicação.

Os resultados encontrados em cada base de dados foram importados para o gerenciador de referências Rayyan, no qual os estudos duplicados foram identificados e excluídos (OUZZANI *et al.*, 2016). As referências bibliográficas dos artigos incluídos foram rastreadas em busca de artigos adicionais que contemplassem os critérios de inclusão.

Estratégia de busca

A estratégia de busca foi desenvolvida tendo como referência o MEDLINE, utilizando as seguintes palavras-chave: (neoplasms) AND (zinc) AND (stomatitis) OR (taste disorders) AND (clinical trial). Quando necessário, a estratégia foi adaptada de acordo com cada base de dados pesquisada.

Seleção dos estudos

O processo de triagem e seleção dos artigos foi realizado por dois revisores (MBK e JEB), de forma independente, no Rayyan. Os critérios de elegibilidade foram aplicados a todos os títulos e resumos. No caso de discordâncias, foi consultado um terceiro revisor (LMF).

Extração dos dados

Foram coletadas as seguintes informações: características dos participantes, características dos grupos intervenção e controle - formulação contendo zinco, dose, intervalo entre doses e duração da intervenção, medidas de desfecho (sintoma e ferramentas de avaliação) e fonte de financiamento das pesquisas.

Os autores dos estudos foram contatados em caso de incerteza ou ausência de dados específicos.

Avaliação individual da qualidade dos estudos

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada pela ferramenta da Cochrane Collaboration Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) (STERNE *et al.*, 2019), por dois revisores (MBK e JEB), de forma independente, sendo atribuído um julgamento de risco de viés para cada artigo. No caso de divergências, um terceiro revisor foi consultado (LMF). Os artigos foram classificados em “baixo risco de viés”, “algumas preocupações” ou “alto risco de viés”.

Síntese dos resultados

Devido ao pequeno número de ensaios clínicos que cumpriram os critérios de inclusão e em função da grande heterogeneidade entre eles, os dados de estudos individuais foram avaliados qualitativamente, sem o uso de meta-análise.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De um total de 322 referências encontradas nas bases de dados consultadas, 228 permaneceram para análise após exclusão dos estudos duplicados. Destas, 215 foram excluídas a partir da leitura do abstract. Após a leitura completa das 13 referências restantes, foram excluídos 4 artigos que não contemplavam os critérios de inclusão, 1 artigo em que o ensaio clínico não estava concluído, 2 artigos que não se obteve acesso ao artigo completo e 3 artigos duplicados (eram registros de ensaio clínico, que após a busca do artigo publicado, identificou-se que o mesmo já havia sido

incluído) (Quadro 1). Por fim, obteve-se 3 artigos elegíveis para a pesquisa. O processo de seleção dos artigos pode ser visualizado na Figura 2.

As referências dos 3 artigos selecionados foram revisadas, sendo pré-selecionados outros 5 artigos, porém nenhum deles cumpriu os critérios de inclusão do estudo.

A Quadro 2 resume as principais características dos artigos selecionados.

Características dos estudos

Participantes

O número total de participantes em cada estudo variou de 86 a 140 indivíduos, sendo que, no total, obteve-se uma amostra de 313 participantes. Todos estudos foram realizados no Irã. Enquanto em um deles, a amostra foi composta por pacientes com diagnóstico de câncer de mama (ROAYAEI; ANDALIB; AKHAVAN, 2023); NOS OUTROS (RAMBOD; PASYAR; RAMZI, 2018; GHOLIZADEH *et al.*, 2017), os participantes possuíam o diagnóstico de doença onco-hematológica - sendo que um deles incluiu somente pacientes com Leucemia Mielóide Aguda (LMA) e o outro incluiu também pacientes com Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Leucemia Mielóide Crônica (LMC) e Leucemia Linfóide Crônica (LLC).

O gênero masculino foi o de maior prevalência nos estudos que avaliaram pacientes hematológicos (RAMBOD; PASYAR; RAMZI, 2018; GHOLIZADEH *et al.*, 2017) (56,62% e 61,42%, respectivamente), já o terceiro estudo, contemplou somente pacientes do gênero feminino (100%) (ROAYAEI; ANDALIB; AKHAVAN, 2023).

Rambod, Pasyar e Ramzi (2018) citaram que todos os sujeitos faziam uso de solução oral de clorexidina e nistatina no início do tratamento quimioterápico. Este tratamento inicial continuou até a contagem de neutrófilos alcançar 1000 células/mm³. Nos demais estudos não foi informado o uso de outras opções terapêuticas/profiláticas por parte dos pacientes (GHOLIZADEH *et al.*, 2017; ROAYAEI, ANDALIB, AKHAVAN, 2023).

Gholizadeh *et al.* (2017), incluíram pacientes que realizaram tratamento quimioterápico com esquemas com mesma probabilidade de mucosite, porém não detalharam quais os protocolos realizados. Já no estudo de Rambod, Pasyar e Ramzi (2018), os pacientes fizeram uso dos quimioterápicos 5-fluorouracil, citarabina, doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, bleomicina, vincristina, ciclofosfamida, cisplatina,

Quadro 1 – motivo da exclusão dos estudos inelegíveis

n	Identificação do estudo			Motivo da exclusão
	Título do estudo	Autor/nº EC (ensaio clínico)	Revista, ano publicação, volume, nº primeira página do artigo; DOI	
1	Prevention Chemotherapy Induced Mucositis by Zinc Sulfate	NCT01015183	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01015183 - Volume 0, Issue 0, pp. - published 2009-01-01	<input checked="" type="checkbox"/> População inelegível <input type="checkbox"/> EC não concluído <input type="checkbox"/> Sem acesso ao artigo completo <input type="checkbox"/> Dados duplicados
2	Oral Zinc Therapy for the Prevention of Mucositis	NCT00449592	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00449592 - Volume 0, Issue 0, pp. - published 2007-01-01	<input type="checkbox"/> População inelegível <input type="checkbox"/> EC não concluído <input checked="" type="checkbox"/> Sem acesso ao artigo completo <input type="checkbox"/> Dados duplicados
3	Comparison of the effect of oral zinc sulfate on the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis	IRCT20150304021338N2	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150304021338N2 - Volume 0, Issue 0, pp. - published 2021-01-01	<input type="checkbox"/> População inelegível <input checked="" type="checkbox"/> EC não concluído <input type="checkbox"/> Sem acesso ao artigo completo <input type="checkbox"/> Dados duplicados
4	Evaluation of zinc sulfate effect in prevention of chemotherapy-induced mucositis in Patients with cancer referred to Emam Ali Hospital in 2008-2009	IRCT201101023133N3	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201101023133N3 - Volume 0, Issue 0, pp. - published 2011-01-01	<input type="checkbox"/> População inelegível <input type="checkbox"/> EC não concluído <input type="checkbox"/> Sem acesso ao artigo completo <input checked="" type="checkbox"/> Dados duplicados
5	Can zinc picolinate in patients receiving chemotherapy for metastatic colorectal carcinoma prevent stomatitis?	Gabison, R., Brufman, G., & Gera Ben-Dor, C.	European journal of cancer - Volume 31, Issue 0, pp. S258 - published 1995-01-01 doi:10.1016/0959-8049(95)96480-2	<input checked="" type="checkbox"/> População inelegível <input type="checkbox"/> EC não concluído <input type="checkbox"/> Sem acesso ao artigo completo <input type="checkbox"/> Dados duplicados
6	Polaprezinc for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation: a multi-institutional randomized controlled trial	Kitagawa, J., et al.	International journal of cancer - Volume 0, Issue 0, pp. - published 2020-01-01	<input checked="" type="checkbox"/> População inelegível <input type="checkbox"/> EC não concluído <input type="checkbox"/> Sem acesso ao artigo completo <input type="checkbox"/> Dados duplicados

Quadro 1 – motivo da exclusão dos estudos inelegíveis (continuação)

n	Identificação do estudo			Motivo da exclusão
	Título do estudo	Autor/nº EC (ensaio clínico)	Revista, ano publicação, volume, nº primeira página do artigo; DOI	
7	Effect of zinc sulphate on mucositis	IRCT2014012713690N2	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014012713690N2 - Volume 0, Issue 0, pp. - published 2014-01-01	<input type="checkbox"/> População inelegível <input type="checkbox"/> EC não concluído <input type="checkbox"/> Sem acesso ao artigo completo <input checked="" type="checkbox"/> Dados duplicados
8	Efficacy of systemic zinc sulphate in prevention of chemotherapy-induced mucositis in patients with leukemia	IRCT2013042312510N2	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013042312510N2 - Volume 0, Issue 0, pp. - published 2013-01-01	<input type="checkbox"/> População inelegível <input type="checkbox"/> EC não concluído <input type="checkbox"/> Sem acesso ao artigo completo <input checked="" type="checkbox"/> Dados duplicados
9	The effect of zinc sulfate in the prevention of high-dose chemotherapy-induced mucositis: A double-blind, randomized, placebo-controlled study	Mansouri, A., et al.	Hematol. Oncol. - Volume 30, Issue 1, pp. 22-26 - published 2012-01-01	<input checked="" type="checkbox"/> População inelegível <input type="checkbox"/> EC não concluído <input type="checkbox"/> Sem acesso ao artigo completo <input type="checkbox"/> Dados duplicados
10	A randomised placebo-controlled study evaluating the effect of oral zinc for the prevention of mucositis in lymphoma patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation	Skaat, A., et al.	BONE MARROW TRANSPLANTATION - Volume 43, Issue 0, pp. S312-S312 - published 2009-03-01	<input type="checkbox"/> População inelegível <input type="checkbox"/> EC não concluído <input checked="" type="checkbox"/> Sem acesso ao artigo completo <input type="checkbox"/> Dados duplicados

metotrexato, ifosfamida, mitoxantrona e taxano. Por sua vez, Roayaei, Andalib e Akhavan (2023), estratificaram e incluíram somente pacientes realizando protocolos quimioterápicos com adriamicina e ciclofosfamida.

No estudo de Rambod, Pasyar e Ramzi (2018), alguns pacientes não estavam realizando tratamento quimioterápico pela primeira vez, sendo assim, os grupos foram pareados quanto ao número anterior de ciclos de quimioterapia já realizados. O número médio de ciclos anteriores de quimioterapia foi de $5,72 \pm 1,36$ no grupo experimental e $5,05 \pm 2,18$, no grupo controle. Gholizadeh et al. (2017) incluíram em sua amostra somente pacientes que estavam realizando

tratamento quimioterápico pela primeira vez. Roayaei, Andalib e Akhavan (2023) não citaram como critério de exclusão a realização de quimioterapia prévia.

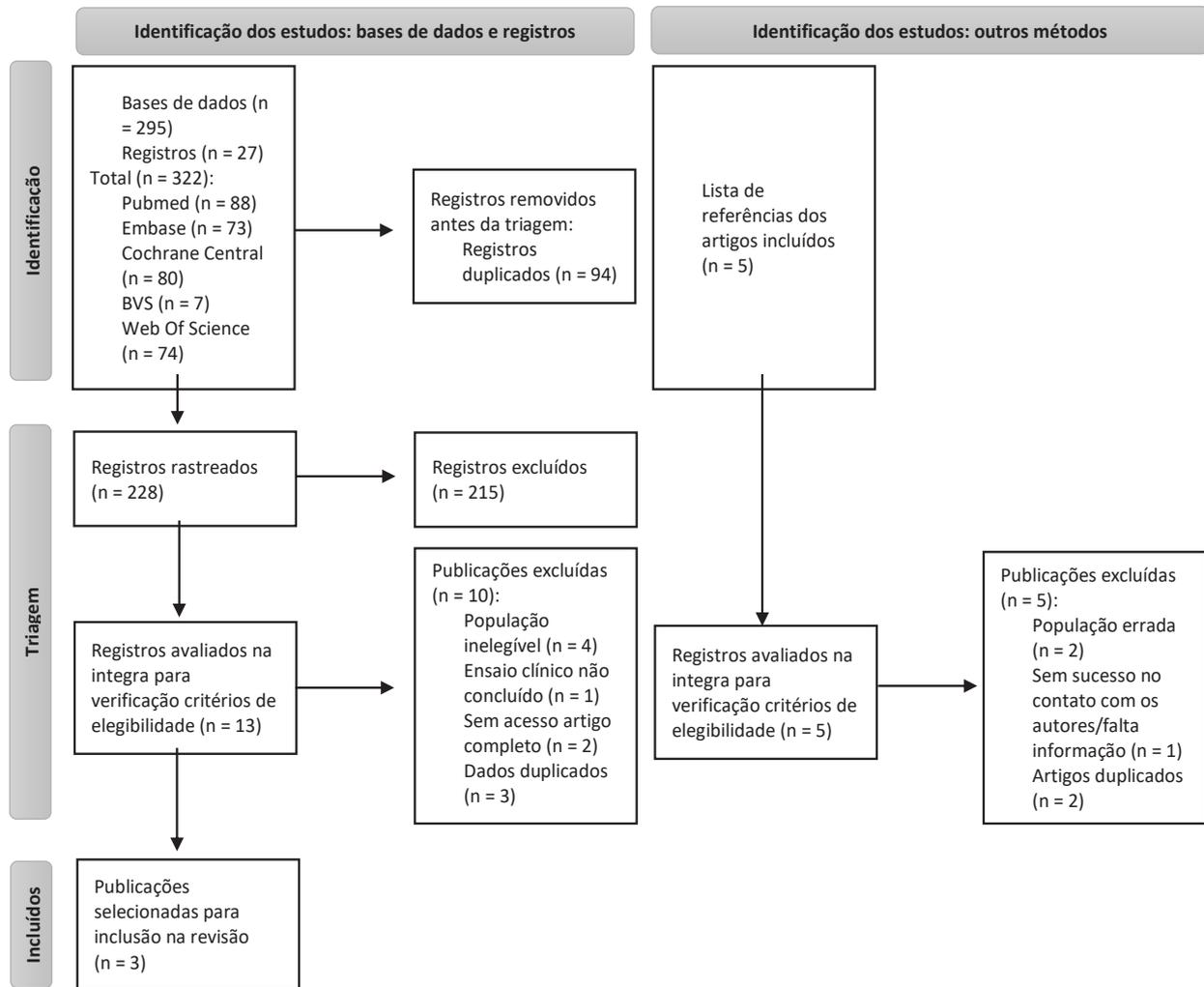
Grupo controle

Os grupos controle utilizados foram placebo, exceto um dos estudos (GHOLIZADEH et al., 2017) que considerou o uso de multivitamínico como “placebo”. Não havia informações sobre o tipo de multivitamínico utilizado ou sua constituição.

Formulação e dosagem

Quanto à formulação contendo zinco e a dose utilizada, os três estudos empregaram o sulfato de zinco 220 mg (equivalente a 50 mg de zinco elementar), porém em fracionamentos diferentes. Um deles

Figura 2 - Fluxograma PRISMA: etapa de seleção dos artigos



FONTE: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

utilizou 1 cápsula, três vezes ao dia (150 mg zinco elementar/dia), diariamente, durante o período da quimioterapia (GHOLIZADEH *et al.*, 2017), enquanto outro, utilizou a mesma dose e fracionamento (três vezes ao dia) (150 mg zinco elementar/dia), porém com horários fixos de administração às 9h, 13h e 17h, por 14 dias a partir do primeiro dia de quimioterapia (RAMBOD; PASYAR; RAMZI, 2018). E no estudo de Roayaei, Andalib e Akhavan (2023), foi orientada a administração de 2 cápsulas ao dia (100 mg zinco elementar/dia), por 12 semanas a partir da data de início da quimioterapia.

Gholizadeh *et al.* (2017) e Roayaei, Andalib e Akhavan (2023) citam o uso da formulação de zinco da mesma indústria farmacêutica, Alhavi Pharmaceuticals

Co. Já Rambod, Pasyar e Ramzi (2018), não referem o laboratório do sulfato de zinco utilizado.

Uma revisão realizada por Santos, Teixeira e Schoenfeld (2020), abordou a suplementação de doses terapêuticas (>40 mg/dia de zinco elementar) e dietéticas de zinco em diversas situações clínicas (incluindo câncer), porém sugere que é necessária a realização de pesquisas e ensaios clínicos maiores para esclarecer melhor a relação zinco-oncologia. Já quanto a formulação de zinco, o sulfato utilizado nos ECR elegíveis e na maioria dos estudos, assim como o picolinato, gluconato e citrato, são as formas mais indicadas devido seu maior poder de absorção (SANTOS; TEIXEIRA; SCHOENFELD, 2020).

Quadro 2 – Resumo dos estudos elegíveis

Autor/ Ano	Idade média	Número inicial de participantes	Follow-up*	Intervenção	Controle	Desfechos avaliados
Gholizadeh <i>et al.</i> (2017)	Intervenção 46,3 ± 12,6; Controle 49,4 ± 11.	Intervenção n = 70; Controle n = 70.	Período de 2 semanas após início do tratamento (semana 2) e no final do tratamento (semana 4).	1 Cápsula de Sulfato de Zinco 220 mg, 3 vezes ao dia, durante os ciclos da quimioterapia.	1 Cápsula de Multivitamínico, 3 vezes ao dia, durante os ciclos da quimioterapia.	Papel do zinco no estado da mucosa oral em pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) durante a quimioterapia: grau de mucosite oral e grau da dor.
Rambod <i>et al.</i> (2018)	Intervenção 39,17 ± 17,07; Controle: 33,80 ± 13,73.	Intervenção n = 43; Controle n = 43.	4º, 7º e 14º dia após a quimioterapia.	1 Cápsula de Sulfato de Zinco 220 mg, 3 vezes ao dia (9h, 13h e 17h) por 14 dias a partir do 1º dia de quimioterapia.	1 Cápsula de placebo, 3 vezes ao dia (9h, 13h e 17h) por 14 dias a partir do 1º dia de quimioterapia.	Primário: Prevenção da mucosite durante a quimioterapia pelo uso de Sulfato de Zinco. Secundário: início da mucosite nos grupos teste e controle. Terciário: Presença e gravidade da mucosite em ambos grupos.
Roayaei, <i>et al.</i> (2023)	Intervenção 48,98 ± 9,65; Controle 47,91 ± 9,13.	Intervenção n = 46; Controle n = 46.	A cada 3 semanas, durante 4 ciclos de quimioterapia.	2 Cápsulas de Sulfato de zinco ao dia, do início até o 4º ciclo de quimioterapia.	2 Cápsulas de placebo ao dia, do início até o 4º ciclo de quimioterapia.	Prevenção de mucosite oral induzida pela quimioterapia em pacientes com câncer de mama tratadas com adriamicina e ciclofosfamida.

Uma diretriz clínica japonesa que aborda a deficiência de zinco e os efeitos de sua suplementação em pacientes com distúrbios do paladar com deficiência comprovada - porém não específica para qual público, sugere doses de 50 a 100 mg/dia, pelo período de, pelo menos, três meses, e descreve que os resultados desta suplementação não aparecem de forma imediata (KODAMA *et al.*, 2020). Considerando a dose suplementada, apenas o estudo de Roayaei, Andalib e Akhavan (2023) suplementou os pacientes de acordo com o que sugere a respectiva diretriz (100mg/dia), os outros dois estudos, utilizaram doses superiores (ambos 150mg/dia).

Avaliação e periodicidade

As avaliações da saúde e integridade da mucosa oral no estudo de Rambod, Pasyar e Ramzi (2018), foram realizadas pelo mesmo avaliador, sendo a primeira realizada antes do início da quimioterapia, e as próximas no 4º, 7º e 14º dias após a quimioterapia. Gholizadeh *et al.* (2017) avaliaram os participantes de seu estudo antes de iniciarem o tratamento e na 2ª e 4ª semana após, mas não descreveram características do(s) avaliador(es). Roayaei, Andalib e Akhavan (2023), realizaram a avaliação durante quatro ciclos de quimioterapia, onde os pacientes foram visitados a cada três semanas por um assistente de radio-oncologia treinado.

Resultados primários

No estudo de Gholizadeh *et al.* (2017), que implementaram o uso da Escala de Avaliação do Grau de Mucosite da OMS (WHO, 1979), não houve associação estatística significativa na taxa de resposta, mas a frequência da mucosite grave foi significativamente menor no grupo caso na 4ª semana de tratamento.

Rambod, Pasyar e Ramzi (2018), que empregaram o uso do Índice de Mucosite Oral (IMO) e a Escala de Toxicidade Oral da OMS (WHO, 1979), obtiveram resultados estatisticamente significativos quanto à prevenção da mucosite com o uso do sulfato de zinco ($p = 0,01$) e a incidência de mucosite foi 2,1 vezes maior no grupo controle em comparação ao grupo experimental. Já em relação à hipótese de que a mucosite ocorreria mais tarde no grupo sulfato de zinco em comparação ao grupo controle, a mesma não foi confirmada, embora ela tenha iniciado mais tardiamente no grupo experimental, não houve associação estatisticamente significativa.

Já Roayaei, Andalib e Akhavan (2023), que realizaram as avaliações por meio da Escala de Avaliação do Grau de Mucosite da OMS (WHO, 1979) e dos critérios de Spijkervet *et al.* (1989), apontaram redução da incidência da mucosite oral induzida pela quimioterapia, porém não encontraram associação estatística significativa.

A gravidade da dor na cavidade oral foi avaliada nos três estudos por meio da Escala Visual Analógica (EVA), porém dois estudos consideraram a escala de forma isolada, e a pontuação de 0 - 10. Rambod, Pasyar e Ramzi (2018), avaliaram a EVA como parte integrante da avaliação objetiva da mucosite oral, e consideraram o escore total da escala de 0 - 15 pontos e comprovaram sua diminuição em todos os momentos de avaliação da amostra (4º, 7º e 14º dias). No estudo de Gholizadeh *et al.* (2017), a suplementação não foi associada à diminuição da dor - em contraste, o uso de placebo para o alívio da dor oral foi significativamente maior no grupo controle do que no grupo zinco no final da 4ª semana de tratamento ($p = 0,03$). Roayaei, Andalib e Akhavan (2023), concluíram que a intensidade da dor na primeira e segunda sessões de quimioterapia no grupo caso foi significativamente menor do que no grupo controle ($p < 0,05$).

Estes dados também podem estar relacionados às diferentes dosagens e posologias utilizadas em cada estudo. Outros estudos que utilizaram o sulfato de zinco em enxaguatórios orais, também referiram que o sulfato de zinco reduz a gravidade da mucosite oral induzida pela quimioterapia (ARBABI-KALATI *et al.*, 2012; MEHDIPOUR *et al.*, 2011).

A quimioterapia tem como objetivo destruir as células cancerosas. No entanto, a maioria dos agentes quimioterápicos não atua de forma seletiva, causando danos também às células saudáveis, particularmente as de crescimento rápido, como as gastrointestinais, capilares e imunológicas. Desta forma, a mucosite e as alterações no paladar são importantes sintomas observados durante o tratamento oncológico, comuns em pacientes submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia (RODRÍGUEZ CABALLERO *et al.*, 2012).

Pacientes com mucosite oral induzida por quimioterapia são acometidos por dor, restrições físicas e desconforto psicológico (MARTINEZ *et al.*, 2014), podendo apresentar impacto negativo na ingestão alimentar, nos cuidados bucais e até na qualidade de vida,

além de gerar custos tanto para os indivíduos quanto para a sociedade (MARTINEZ *et al.*, 2014; GHOLIZADEH, SHEYKHBAHAEI; SADRZADEH-AFSHAR, 2016). Além da mucosite oral, o efeito citotóxico dos antineoplásicos pode promover uma ação direta, que acarreta em descamação, ulceração, xerostomia e neurotoxicidade, o que pode gerar hemorragias e infecções oportunistas, devido à imunossupressão provocada pelo medicamento (JESUS *et al.*, 2016). Casos mais graves podem ocasionar interrupções no tratamento oncológico (TIAN *et al.*, 2018) e, por este motivo, modalidades profiláticas e terapêuticas novas como a suplementação do zinco têm sido estudadas.

A compilação dos resultados dos estudos desta Revisão Sistemática demonstra que não há evidências suficientes para apoiar o uso da suplementação de zinco como profilaxia e tratamento para mucosite, considerando a discrepância dos resultados encontrados e o tamanho dos estudos (baixo número amostral). O estudo de Rambod, Pasyar e Ramzi (2018), foi o único que comprovou o efeito profilático do zinco, prevenindo a incidência de mucosite na amostra estudada. Uma meta-análise sobre zinco e câncer realizada previamente descreveu que embora os estudos tenham mostrado o efeito positivo do sulfato de zinco na mucosite após a radioterapia, nenhuma proteção contra a mucosite foi observada após a quimioterapia (HOPPE *et al.*, 2021).

A pesquisa que confirmou a hipótese da prevenção e diminuição da incidência da mucosite oral por meio da suplementação com sulfato de zinco (RAMBOD; PASYAR; RAMZI, 2018), foi a única entre os estudos elegíveis avaliado com baixo risco de viés quanto à qualidade metodológica. Merece destaque ainda o fato de que todos os sujeitos pesquisados foram orientados quanto ao uso de solução oral de clorexidina e nistatina no início da quimioterapia até a contagem de neutrófilos atingir 1000 células/mm³. Ainda, todos os pacientes que participaram desta pesquisa receberam orientações quanto à higiene bucal, ingestão de líquidos, uso de escova macia, evitar o uso de álcool, cigarro, líquidos em temperaturas extremas e alimentos picantes e ácidos. Além disso, foram excluídos pacientes com doenças sistêmicas como diabetes, deficiências imunes e demais malignidades. Gholizadeh *et al.* (2017) citam apenas exclusão de pacientes com patologias infecciosas e/ou demais malignidades nos últimos 5 anos.

Como os pacientes dos outros estudos não receberam as mesmas orientações e preparação prévia, pode-se destacar como um possível fator de confusão.

Um dos estudos (GHOLIZADEH *et al.*, 2017) usou multivitamínico como “placebo”. Considerando que os multivitamínicos tradicionais já possuem zinco, e que um dos outros estudos elegíveis (ROAYAEI; ANDALIB; AKHAVAN, 2023) incluiu somente pacientes com dosagem sérica de zinco normal no início do tratamento antineoplásico, pode-se inferir que o uso do multivitamínico também pode ser considerado fator de confusão na análise comparativa dos estudos elegíveis.

Considerando a amostra de pacientes e o estudo que contemplou pacientes hematológicos, é importante salientar que a neutropenia (comum nesses pacientes) aumenta o risco de mucosite, bem como a não instituição da profilaxia precoce com medidas conservadoras (MARTINEZ *et al.*, 2014).

Há protocolos quimioterápicos com chance aumentada de desenvolvimento de mucosite oral. Segundo Curra *et al.* (2018), os protocolos para transplante de células tronco hematopoiéticas possuem alto risco dos pacientes desenvolverem mucosite. Também, protocolos como citarabina, 5-Fu em altas doses, agentes alquilantes e compostos derivados da platina. Peterson, Bensadoun e Roila (2011) afirmam que independentemente da localização do tumor, a quimioterapia com fluorouracil, capecitabina e tegafur está associada a uma alta taxa de mucosite (20-50%). Dentre os protocolos citados, identifica-se que o estudo de Roayaei, Andalib e Akhavan (2023), engloba somente pacientes com protocolos de risco elevado para mucosite, Rambod, Pasyar e Ramzi (2018) abordam protocolos variáveis e Gholizadeh *et al.* (2017) não cita os regimes quimioterápicos utilizados.

Resultados secundários

Nenhum dos estudos elegíveis avaliou alterações no paladar, como disgeusia e/ou hipogeusia.

Outros desfechos avaliados

Um dos estudos (ROAYAEI; ANDALIB; AKHAVAN, 2023) avaliou a xerostomia como desfecho. A gravidade foi significativamente menor no grupo intervenção em comparação com o grupo controle ($p < 0,05$). Neste mesmo estudo, foi avaliada a qualidade de vida, sem mudança significativa no grupo controle ($p=0,552$), apesar do aumento significativo da qualidade de vida

após a última sessão de quimioterapia em relação à primeira sessão.

Os achados corroboram com os resultados de Arbabi-kalati, *et al.* (2012), onde também se observou associação positiva significativa na melhora da xerostomia durante a terapia antineoplásica.

Avaliação da qualidade dos estudos elegíveis

Para os estudos de Roayaei, Andalib e Akhavan (2023) e Gholizadeh *et al.* (2017), houve restrições na avaliação de alguns domínios, o que resultou na avaliação de risco de viés “algumas preocupações”. Já Rambod, Pasyar e Ramzi (2018), tiveram seu estudo avaliado em todos os domínios com “baixo risco de viés”, sendo assim classificado. Um esquema da avaliação do risco de viés de cada estudo pode ser visualizado na Figura 1.

Figura 1 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS PELO REVISED COCHRANE RISK-OF-BIAS TOOL FOR RANDOMIZED TRIALS (ROB 2)

Study	D1	D2	D3	D4	D5	General	
Gohlizadeh, et al., 2017	!	!	+	!	+	!	+
Rambod, Pasyar, Ramzi, 2018	+	+	+	+	+	+	!
Roayaei, Andalib, Akhavan, 2023	!	!	+	!	!	!	-

D1	Randomization process
D2	Deviations from intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measuring the outcome
D5	Selection of reported results

Fonte: Adaptado de STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*, v. 366, p. l4898, 2019.

Financiamento

Um dos estudos (GHOLIZADEH *et al.*, 2017) não declara a fonte financiadora. Dois outros dois ECR, um deles foi financiado pela Universidade de Ciências Médicas de Shiraz (88-4914) (RAMBOD; PASYAR; RAMZI, 2018) e o outro recebeu apoio financeiro da Universidade de Ciências Médicas de Isfahan (concessão nº 399156) (ROYAEI; ANDALIB; AKHAVAN, 2023).

Limitações

Deve-se considerar que os pesquisadores não conseguiram acesso a quatro artigos completos que haviam sido previamente selecionados, apesar de diferentes tentativas de contato com os autores. Mesmo que estudos prévios tenham obtido pouco ou nenhum sucesso e a qualidade de evidência considerada baixa nestas fontes, a não realização das buscas na “literatura cinzenta” e nas bases de ensaios clínicos pode ser considerada também como um fator limitante.

Destaca-se ainda, a subjetividade envolvida ao se utilizar a ferramenta de avaliação do risco de viés da

colaboração Cochrane, pois ela dá margem a diferentes interpretações.

CONCLUSÃO

Embora tenha sido identificada uma tendência do sulfato de zinco em reduzir a incidência da mucosite, não há evidências suficientes sobre a eficácia de sua utilização como medida preventiva ou modalidade terapêutica em pacientes oncológicos durante a quimioterapia, bem como a posologia mais indicada. Além disso, nos estudos selecionados, não foram avaliados os desfechos de profilaxia e tratamento em distúrbios do paladar.

Considerando os resultados encontrados, não existe um consenso sobre qual a posologia adequada,

bem como em relação à duração do tratamento com o sulfato de zinco.

A presente revisão é de grande relevância para o meio científico, considerando que fornece embasamento para prática clínica baseada em evidências, em prol de novas modalidades profiláticas e terapêuticas para os pacientes com diagnóstico oncológico.

Sugere-se a realização de novos estudos que abordem amostras de pacientes com tumores e protocolos quimioterápicos idênticos e, ainda, com as mesmas medidas de profilaxia prévias para os desfechos avaliados, a fim de se buscar quais as recomendações específicas deste mineral para pacientes oncológicos em regime quimioterápico.

REFERÊNCIAS

ARBABI-KALATI, F.; ARBABI-KALATI, F.; DEGHTIPOUR, M.; MOGHADAM, A. A. Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of

- chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Iran Med.* v.15, n.7, p.413-7, 2012.
- ARENDS, J.; BARACOS, V.; BERTZ, H.; BOZZETTI, F.; CALDER, P.C.; DEUTZ, N.E.P.; ERICKSON, N.; LAVIANO,.; DEPUTADO LISANTI,.; LOBO, D.N.; MCMILLAN, D.C.; MUSCARITOLI, M.; OCKENGA, J.; PIRLICH, M.; STRASSER, F.; DE VAN DER SCHUEREN,.; VAN GOSSUM,.; VAUPEL, P.; WEIMANN, U.N. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* v.36, p.1.187-96, 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.017>
- ATTAR, T. Levels of serum copper and zinc in healthy adults from the west of Algeria. *SPC Journal of Environmental Sciences.* v.1, p.26-28, 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.01.004>
- CRUZ, J.B.F.; SOARES, H.F. Uma revisão sobre o zinco. *Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde.* v.15, n.1, p.207-222, 2011.
- CRUZ-JENTOFT, A.J.; BAHAT, G.; BAUER, J.; BOIRIE, Y.; BRUYÈRE, O.; CEDERHOLM, T.; COOPER, C.; LANDI, F.; ROLLAND, Y.; AIHIE SAYER, A.; SCHNEIDER, S.M.; SIEBER, C.C.; TOPINKOVA, E.; VANDEWOUDE, M.; VISSER, M.; ZAMBONI, M. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* v.48, n.1, p.16-31, 2019. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- CURRA, M.; SOARES JUNIOR, L.A.V.; MARTINS, M.D.; SANTOS, P.S.S. Protocolos quimioterápicos e incidência de mucosite bucal. Revisão integrativa. *Einstein.* v.16, n.1, p.eRW4007, 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082018RW4007>
- GHOLIZADEH, N.; MEHDIPOUR, M.; CHAVOSHI, S.H.; KAHANI, D.; SADRZADEH-AFSHAR, M. The Effect of Orally-Administered Zinc in the Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Int J Cancer Manag.* v.10, n.8, p.e9252, 2017. doi: <https://doi.org/10.5812/ijcm.9252>
- GHOLIZADEH, N.; SHEYKHBAHAEI, N.; SADRZADEH-AFSHAR, M.S. Novas abordagens de tratamento da mucosite oral: uma revisão da literatura. *Adv Hum Biol.* v.6, p.66-72, 2016. doi: <https://doi.org/10.4103/2321-8568.190319>
- GRATTAN, B.J.; FRAKE, H.C. Zinc and Cancer: Implications for LIV-1 in Breast Cancer. *Nutrients.* v.4, n.7, p.648-675, 2012. doi: <https://doi.org/10.3390/nu4070648>
- HOPPE, C.; KUTSCHAN, S.; DÖRFLER, J.; BUNTZEL, J.; BUNTZEL, J.; HUEBNER, J. Zinc as a complementary treatment for cancer patients: a systematic review. *Clin Exp Med.* v.21, n.2, p.297- 313, 2021. doi: <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00677-6>
- HOSUI, A.; KIMURA, E.; ABE, S.; TANIMOTO, T.; ONISHI, T.; KUSUMOTO, Y.; SUEYOSHI, Y.; MATSUMOTO, K.; HIRAO, M.; YAMADA, T.; HIRAMATSU, N. Long-Term Zinc Supplementation Improves Liver Function and Decreases the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma. *Nutrients.* v.10, n.12, p.1955, 2018. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10121955>
- JESUS, L.G.; CICHELLI, M.; MARTINS, G.B.; PEREIRA, M.C.C.; LIMA, H.S.; MEDRADO, A.R.A.P. Repercussões orais de drogas antineoplásicas: uma revisão de literatura. *RFO UPF.* v.21, n.1, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v21i1.5052>
- KODAMA, H.; TANAKA, M.; NAITO, Y.; KATAYAMA, K.; MORIYAMA, M. Japan's Practical Guidelines for Zinc Deficiency with a Particular Focus on Taste Disorders, Inflammatory Bowel Disease, and Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* v.21, n.8, p.2941, 2020. doi: <https://doi.org/10.3390/2Fijms21082941>
- MARDAS, M.; MADRY, R.; MARDAS, M. Dietary intake variability in the cycle of cytotoxic chemotherapy. *Support Care Cancer.* v.24, p.2619-2625, 2016. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3072-3>
- MARÍN CARO, M.M.; CANDELA, C.G.; RABANEDA, R.; NOGUEIRA, T.L.; HUERTA, M.G.; KOHEN, L.; SANZ, M.V.; AUÑÓN, P.Z.; PÉREZ, L.; SÁENZ, P.R.; LÓPEZ-PORTABELLA, C.; MONZÓN, A.Z.; ROJAS, J.E.; BOQUERAS, R.N.; SUÁREZ, L.R.; PÉREZ, C.; MASFERRER, J.P. Nutritional risk evaluation and establishment of nutritional support in oncology patients according to the protocol of the Spanish Nutrition and Cancer Group. *Nutrición Hospitalaria.* v.23, n.5, p.458-468, 2008.
- MARTINEZ, J.M.; PEREIRA, D.; CHACIM, S.; MESQUITA, E.; SOUSA, I.; MARTINS, A.; AZEVEDO, T.; MARIZ, J.M. Care of mucositis in patients with acute leukemia and non-Hodgkin's lymphoma undergoing high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer.* v.22, p.2563-9, 2014. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2199-y>

- MEHDIPOUR, M.; THAGUAVI ZENOZ, A.; KERMANI, A.; HOSSEINPOUR, A. A comparison between zinc sulfate and chlorhexidine gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. *Daru*. v.19, n.1, p.71–3, 2011.
- NINSONTIA, C.; PHIBOONCHAIYANAN, P.P.; KIRATIPAIBOON, C.; CHANVORACHOTE, P. Zinc suppresses stem cell properties of lung cancer cells through protein kinase C-mediated beta-catenin degradation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. v.312, n.4, p.C487–C499, 2017. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00173.2016>
- PAGE, M.J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C.; MULROW, C.D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J.M.; AKL, E.A.; BRENNAN, S.E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J.M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M.M.; LI, T.; LODER, E.W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L.A.; STEWART, L.A.; THOMAS, T.; TRICCO, A.C.; WELCH, V.A.; WHITING, P.; MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. n.71, p.372, 2021. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- PAN, Z.; CHOI, S.; OUADID-AHIDOUCH, H.; YANG, J.M.; BEATTIE, J.H.; KORICHNEVA, I. Zinc transporters and dysregulated channels in cancers. *Front. Biosci*, v. 22, n. 4, p. 623–643, 2017. doi: <https://doi.org/10.2741/4507>
- OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. v.5, p.210, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- PETERSON, D.; BENSADOUN, R.; ROILA, F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. v.22, n.6, p.78–84, 2011. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr391>
- PRASAD, A.S.; BAO, B. Molecular mechanisms of zinc as a proantioxidant mediator: clinical therapeutic implications. *Antioxidants*. v.8, n.6, 2019. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox8060164>
- RAMBOD, M.; PASYAR, N.; RAMZI, M. The effect of zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of mucositis in leukemia patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. v.33, p.14–21, 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.01.007>
- ROAYAEI, M.; ANDALIB, Z.; AKHAVAN, A. The effect of oral zinc sulfate on prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in breast cancer patients treated with adriamycin and cyclophosphamide; a double-blind randomized clinical trial. *J Nephropharmacol*. v.12, n.1, p.e10533, 2023. doi: <https://doi.org/10.34172/npj.2022.10533>
- RODRÍGUEZ CABALLERO, A.; TORRES-LAGARES, D.; ROBLES-GARCÍA, M.; PACHÓN-IBÁÑEZ, J.; GONZÁLEZ-PADILLA, D.; GUTIÉRREZ-PÉREZ, J.L. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. v.41, p.225–38, 2012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.10.011>
- SANTOS, C.; FONSECA, J. Zinco: fisiopatologia, clínica e nutrição. *APNEP* v.6, n.1, 2012.
- SANTOS, H.O.; TEIXEIRA, F.J.; SCHOENFELD, B.J. Dietary vs. pharmacological doses of zinc: a clinical review. *Clinic Nut*. v.39, p.1345–53, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.06.024>
- SPIJKERVET, F.K.; SAENE, H.K.V.; PANDERS, A.K.; VERMEY, A.; MEHTA, D.M. Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. *J Oral Pathol Med*. v.18, p.170, 1989. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1989.tb00756.x>
- STERNE, J.A.C.; SAVOVIC, J.; PAGE, M.J.; ELBERS, R.G.; BLENCOWE, N.S.; BOUTRON, I.; CATES, C.J.; CHENG, H.; CORBETT, M.S.; ELDRIDGE, S.M.; EMBERSON, J.R.; HERNAN, M.A.; HOPEWELL, S.; HRÓBJARTSSON, A.; JUNQUEIRA, D.R.; JUNI, P.; KIRKHAM, J.J.; LASSERSON, T.; LI, T.; MCALEENAN, A.; REEVES, B.C.; SHEPPERD, S.; SHRIER, I.; STEWART, L.A.; TILLING, K.; BRANCO, I.R.; WHITING, P.F.; HIGGINS, J.P.T. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. v.366, p.l4898, 2019. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- TAKATANI-NAKASE, T. Zinc Transporters and the Progression of Breast Cancers. *Biol. Pharm. Bull*. v.41, p.1517–1522, 2018. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00086>
- TIAN, X.; LIU, X.L.; PI, Y.; CHEN, H.; CHEN, W.Q. Oral Zinc Sulfate for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Meta-Analysis of Five Randomized Controlled Trials. *Front. Oncol*. v.8, p.484, 2018. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00165>

WANG, Y.; SUN, Z.; LI, A.; ZHANG, Y. Association between serum zinc levels and lung cancer: a meta-analysis of observational studies. *World Journal of Surgical Oncology*. v.17, n.78, 2019. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1617-5>

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization. 1979. Acesso em: 13 de junho de 2023. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>.

YU, Z.; YU, Z.; CHEN, Z.B.; YANG, L.; JUN MA, M.; NAN LU, S.; WANG, C.S.; BO TENG, C.; NIE, Y.Z. Zinc chelator TPEN induces pancreatic cancer cell death through causing oxidative stress and inhibiting cell autophagy. *J. Cell. Physiol*. v.234, p.20648–661, 2019. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.28670>

ZILIOTTO, S.; OGLE, O.; TAYLOR, K.M. Targeting Zinc(II) Signalling to Prevent Cancer. *Met. Ions Life Sci*. v.18, p.507–529, 2018. doi: <https://doi.org/10.1515/9783110470734-023>

RECEBIDO: 27/4/2024

REVISADO: 26/5/2024

ACEITO: 26/5/2024

PUBLICADO: 1/6/2024