



Zinco como Terapia Adjunta na Depressão - Uma Revisão Bibliográfica dos Benefícios Clínicos e Mecanismos Bioquímicos

Henrique Seiji Arashiro, Lucas Dalmaso Pieroni, Gabriel de Paula Almeida, Nicolas Jose Suek Cechelero, Bruno Marques Sartori, William Simão Jatene, Augusto Haddad Nicola, Luiz Henrique Santos Vezaro, Maria Eduarda Amaral de Carvalho, Estela Merlone de Toledo, Gustavo Lazzarotto e Silva de Mello, Marcos Lourenço Spirlandelli

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RESUMO

Objetivo: Este estudo teve como objetivo revisar os aspectos clínicos e os mecanismos biológicos subjacentes à eficácia da suplementação de zinco no tratamento da depressão, enfocando especialmente os benefícios observados em pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais.

Resultados: Dos artigos inicialmente encontrados, 15 foram selecionados com base em sua relevância e qualidade metodológica. Estes estudos sugerem que o zinco pode desempenhar um papel significativo na melhoria dos sintomas depressivos, principalmente por meio da modulação de mecanismos biológicos como a neuroplasticidade e a função sináptica, além de interagir com o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e potencialmente aumentar os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).

Conclusão: A suplementação de zinco mostra-se como uma intervenção promissora no tratamento da depressão, especialmente benéfica para pacientes resistentes aos tratamentos tradicionais. Os resultados indicam que o zinco pode melhorar os sintomas depressivos por meio de uma série de mecanismos biológicos. No entanto, mais pesquisas são necessárias para definir as dosagens ótimas e a duração do tratamento, além de elucidar completamente os mecanismos pelos quais o zinco exerce seus efeitos terapêuticos. A prevenção por meio de suplementação adequada e o tratamento precoce podem ser estratégias eficazes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: *Depressão; Zinco; Suplementação; Tratamento adjuvante; Micronutrientes; Eficácia clínica; Neuroplasticidade.*



Zinc as Adjunct Therapy in Depression - A Literature Review of Clinical Benefits and Biochemical Mechanisms

ABSTRACT

Objective: This study aimed to review the clinical aspects and underlying biological mechanisms of zinc supplementation's efficacy in treating depression, with a particular focus on the benefits observed in patients who do not adequately respond to conventional treatments.

Results: Of the initially found articles, 15 were selected based on their relevance and methodological quality. These studies suggest that zinc may play a significant role in improving depressive symptoms, primarily through the modulation of biological mechanisms such as neuroplasticity and synaptic function, interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, and potentially increasing brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels.

Conclusion: Zinc supplementation appears to be a promising intervention in the treatment of depression, particularly beneficial for patients resistant to traditional treatments. The results indicate that zinc may improve depressive symptoms through a range of biological mechanisms. However, further research is needed to define the optimal dosages and duration of treatment, as well as to fully elucidate the mechanisms by which zinc exerts its therapeutic effects. Prevention through adequate supplementation and early treatment may be effective strategies to improve the quality of life for patients.

Keywords: Depression; Zinc; Supplementation; Adjuvant treatment; Micronutrients; Clinical efficacy; Neuroplasticity.

Dados da publicação: Artigo recebido em 06 de Junho e publicado em 26 de Julho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p2790-2901>

Autor correspondente: Henrique Seiji Arashiro - henriquearashiro@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A depressão é um dos transtornos mentais mais comuns e debilitantes em todo o mundo, afetando milhões de pessoas e sendo uma das principais causas de incapacidade (1). A complexidade dos sintomas e a variedade nas respostas ao tratamento convencional com antidepressivos levaram os pesquisadores a explorar intervenções alternativas ou complementares (2). Um dos focos emergentes no tratamento da depressão é o papel dos micronutrientes, como o zinco, que tem sido associado a funções neurobiológicas importantes (3).

O zinco é um mineral essencial envolvido em várias vias bioquímicas no cérebro e é essencial para a neuroplasticidade e função imunológica (4). Estudos epidemiológicos e clínicos sugeriram uma ligação entre a deficiência de zinco e a incidência de depressão (5). Além disso, intervenções com suplementação de zinco mostraram resultados promissores em melhorar os sintomas depressivos em alguns pacientes (6). Dada essa evidência, uma revisão sistemática que agregue e avalie os estudos existentes pode fornecer insights valiosos sobre a eficácia do zinco como uma intervenção terapêutica na depressão (7).

Recentemente, várias intervenções que utilizam suplementação de zinco como tratamento complementar mostraram resultados promissores, evidenciando uma melhora nos sintomas depressivos. Esses achados são particularmente significativos em pacientes que não respondem adequadamente aos medicamentos antidepressivos tradicionais, sugerindo que o zinco pode exercer efeitos antidepressivos ou moduladores de humor por mecanismos distintos dos fármacos convencionais (6).

Diante dessas observações, torna-se imperativo realizar uma revisão sistemática que consolide e avalie de forma crítica os estudos existentes sobre o papel do zinco no tratamento da depressão. Tal revisão pode elucidar a consistência dos efeitos terapêuticos do zinco, identificar as lacunas no conhecimento atual e sugerir direções futuras para a pesquisa clínica. Esta abordagem pode, em última análise, fornecer insights valiosos sobre a eficácia do zinco como uma intervenção terapêutica potencial, oferecendo novas esperanças e opções para o manejo eficaz da depressão (7).

Objetivo

O principal objetivo deste estudo é examinar de maneira abrangente os efeitos da suplementação de zinco no tratamento da depressão, destacando tanto sua eficácia clínica quanto os mecanismos biológicos subjacentes que contribuem para essa eficácia. Em particular, a revisão busca entender como o zinco pode beneficiar pacientes que apresentam resistência aos tratamentos convencionais com antidepressivos, uma questão crítica na psiquiatria moderna que afeta uma porcentagem significativa dos pacientes. Este estudo também visa explorar as bases científicas que suportam o uso do zinco como terapia complementar, proporcionando insights valiosos para a prática clínica e para futuras investigações científicas.

METODOLOGIA

CrITÉRIOS de Inclusão e Exclusão

Para esta revisão sistemática, foram incluídos estudos publicados desde o ano 2000 até o presente. Os critérios de inclusão foram: estudos randomizados controlados (RCTs), estudos de coorte, e meta-análises que examinaram o efeito da suplementação de zinco em adultos diagnosticados com depressão conforme os critérios DSM ou ICD. Os estudos deveriam ter medidas de desfecho claras usando escalas de depressão validadas, como a Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) ou o Inventário de Depressão de Beck (BDI).

Foram excluídos estudos em populações pediátricas, estudos sem grupo controle, e aqueles que não especificavam a dosagem ou forma de administração de zinco. Além disso, foram descartados relatórios de caso, séries de casos, e estudos com metodologia pouco clara ou tamanho de amostra inadequado.

Estratégias de Busca

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, Scopus, e Web of Science usando as seguintes palavras-chave: "zinc", "depression", "supplementation", "treatment", "randomized controlled trial", e "clinical trial". Os artigos foram filtrados conforme os critérios de inclusão e exclusão, e as referências dos estudos selecionados foram também revisadas para identificar estudos adicionais relevantes.

Seleção de Estudos e Análise de Dados

Dois revisores independentes avaliaram cada estudo para inclusão na revisão, baseando-se nos títulos e resumos, seguido de uma avaliação completa dos textos quando necessário. Discrepâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso ou com a ajuda de um terceiro revisor.

Os dados foram extraídos em relação ao tamanho da amostra, características demográficas, dosagem de zinco, duração do tratamento, e principais achados.

RESULTADOS

A busca inicial nas bases de dados identificou um total de 137 artigos potencialmente relevantes. Após a remoção de duplicatas e a aplicação dos critérios de exclusão baseados nos títulos e resumos, 54 artigos foram selecionados para avaliação completa. Destes, 15 estudos atenderam a todos os critérios de inclusão e foram incluídos nesta revisão sistemática. A Tabela 1 apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos, conforme as recomendações do PRISMA.

Tabela 1.

Etapa	Número de Artigos
Artigos identificados inicialmente	137
Duplicatas removidas	20
Artigos após remoção de duplicatas	117
Artigos excluídos após revisão de títulos e resumos	63
Artigos avaliados para elegibilidade	54
Artigos excluídos após avaliação completa	39
Estudos incluídos na revisão sistemática	15

Fonte: Elaborado pelos autores.

Resultados Principais: A análise dos resultados revelou que 12 dos 15 estudos encontraram uma melhoria significativa nos sintomas de depressão nos grupos que receberam suplementação de zinco comparados aos grupos controle. Os três estudos restantes não encontraram diferenças significativas.

Discussão

Os resultados desta revisão sistemática reforçam a hipótese de que a suplementação de zinco pode exercer um efeito benéfico significativo na redução dos sintomas de depressão. A análise abrangente dos estudos incluídos revelou que uma grande maioria dos pacientes que receberam zinco demonstrou melhoras significativas em comparação com os grupos controle, conforme documentado no estudo clínico randomizado de Ranjbar *et al.* (5). Estes achados são particularmente valiosos quando contextualizados com a literatura existente, que sugere várias vias bioquímicas e fisiológicas pelas quais o zinco pode influenciar a patologia da depressão.

Correlação entre Zinco e Depressão

A ligação entre zinco e depressão é suportada por várias linhas de evidência. O zinco é conhecido por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias e joga um papel crucial na neuroplasticidade e na função sináptica, como elucidado por Nowak, Szewczyk e Pilc (4). Deficiências de zinco têm sido

Etapa Número de Artigos Artigos identificados inicialmente 137 Duplicatas removidas 20 Artigos após remoção de duplicatas 117 Artigos excluídos após revisão de títulos e resumos 63 Artigos avaliados para elegibilidade 54 Artigos excluídos após avaliação completa 39 Estudos incluídos na revisão sistemática 15 associadas a alterações no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que é frequentemente disfuncional em pacientes com depressão, conforme detalhado por Petrilli *et al.* (3). Estudos pré-clínicos sugerem que o zinco pode modular a via de sinalização do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que é vital para a resiliência ao estresse e recuperação de episódios depressivos (8, 9). A evidência apresentada pelos estudos incluídos nesta revisão reforça essa hipótese, sugerindo que o suplemento de zinco pode restaurar os níveis de BDNF e, conseqüentemente, melhorar os sintomas depressivos (6, 10). Essas observações são corroboradas por uma meta-análise realizada por Swardfager, Herrmann e Mazereeuw (14), que consolidou dados de múltiplos estudos, reforçando a eficácia do zinco como uma intervenção terapêutica válida.

Implicações Práticas e Potencial Terapêutico

Os achados desta revisão sistemática implicam que a suplementação de zinco não apenas melhora os sintomas depressivos mas também pode ajudar a corrigir desequilíbrios bioquímicos subjacentes associados à depressão. Isso sugere um potencial terapêutico do zinco como um tratamento adjunto, particularmente para pacientes que não

respondem adequadamente aos antidepressivos convencionais. A pesquisa adicional é necessária para explorar as dosagens ótimas, duração do tratamento e para entender os mecanismos específicos pelos quais o zinco exerce seus efeitos antidepressivos, conforme destacado por Lai *et al.* (7).

Dada a prevalência global da depressão e o desafio contínuo de tratá-la efetivamente, as evidências apontam para o zinco como uma adição valiosa ao arsenal terapêutico disponível para combater este transtorno debilitante. Assim, políticas de saúde pública e práticas clínicas podem ser informadas por esses achados, potencialmente incorporando a suplementação de zinco como uma estratégia de tratamento padrão ou preventiva para indivíduos em risco de depressão ou aqueles que estão atualmente em tratamento.

Comparação com Outros Tratamentos e com Outras Intervenções Nutricionais

A comparação do zinco com outras intervenções nutricionais e tratamentos adjuvantes revela nuances importantes na gestão da depressão. Estudos indicam que, além do zinco, nutrientes como o magnésio, vitaminas do complexo B, ômega-3 e vitamina D desempenham papéis cruciais nas funções neuroquímicas e podem influenciar significativamente a resposta ao tratamento depressivo. A pesquisa de Szewczyk *et al.* (2, 15) salienta que o magnésio, semelhante ao zinco, pode modular positivamente os sistemas de neurotransmissão e resposta ao estresse, oferecendo benefícios comparáveis no tratamento da depressão. Esta perspectiva é enriquecida pela observação de que o zinco não apenas iguala a eficácia de outras suplementações em termos de redução dos sintomas depressivos, mas também se destaca por seu impacto no metabolismo cerebral e no sistema imunológico.

Essa capacidade dupla do zinco é especialmente relevante para pacientes que mostram resistência aos tratamentos antidepressivos padrão, sugerindo que o zinco pode melhorar os sintomas depressivos por mecanismos distintos dos fármacos tradicionais (3, 12). A inclusão do zinco em estratégias de tratamento multifacetadas, portanto, não apenas complementa as abordagens convencionais, mas também abre novas vias para o manejo mais eficaz da depressão. Esta abordagem integrativa sugere que uma combinação de suplementos nutricionais poderia ser particularmente eficaz para pacientes que são resistentes a tratamentos convencionais, ampliando a gama de opções terapêuticas disponíveis e potencialmente melhorando os resultados clínicos em populações difíceis

de tratar. A adoção de uma perspectiva holística, que avalia o papel das diversas intervenções nutricionais, poderia, portanto, enriquecer significativamente as práticas clínicas e políticas de saúde pública voltadas para o combate à depressão

Heterogeneidade e Considerações Metodológicas

A heterogeneidade moderada observada pode ser atribuída a variações nas dosagens de zinco, duração do tratamento, e populações estudadas. Importante notar que os estudos com maior duração e dosagens adequadas de zinco tendem a reportar resultados mais consistentes e significativos, sugerindo que a eficácia do zinco pode ser dose-dependente e influenciada pelo tempo de intervenção (11, 13).

Limitações dos Estudos

Embora os resultados sejam promissores, algumas limitações nos estudos incluídos devem ser consideradas. A principal é a variabilidade nas escalas de depressão utilizadas, que pode afetar a comparabilidade dos resultados. Além disso, a maioria dos estudos não avaliou os níveis basais de zinco, o que pode influenciar a resposta à suplementação. Estudos futuros deveriam incluir a medição dos níveis de zinco para identificar se os efeitos da suplementação variam conforme o status de zinco pré-tratamento (13, 14).

Outra limitação significativa da literatura atual é a falta de dados específicos sobre os efeitos da suplementação de zinco em diferentes grupos demográficos, como adolescentes, idosos e pessoas com condições de saúde específicas. Essa carência dificulta a avaliação da eficácia do zinco em populações que podem ter respostas distintas ao tratamento.

Implicações Práticas e Futuras Pesquisas

A inclusão do zinco como parte de um regime de tratamento para a depressão pode ser considerada uma estratégia terapêutica viável, especialmente para pacientes com histórico de resistência ao tratamento ou aqueles preocupados com os efeitos colaterais dos antidepressivos tradicionais. Futuras pesquisas deveriam explorar os protocolos ideais de dosagem e duração, bem como investigar as sinergias potenciais entre o zinco e outros tratamentos, tanto farmacológicos quanto não farmacológicos (2, 1).

Para aprofundar a compreensão do papel do zinco na depressão, recomendamos que pesquisas futuras incorporem uma análise estratificada de subgrupos populacionais. Estudos deveriam ser projetados para avaliar a resposta ao zinco entre diferentes faixas etárias, gêneros e condições médicas preexistentes. Isso permitiria uma compreensão

mais completa de quem mais se beneficia da suplementação de zinco e poderia orientar tratamentos mais personalizados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática analisou o papel da suplementação de zinco no tratamento da depressão, abordando tanto a eficácia clínica quanto possíveis mecanismos biológicos subjacentes. A análise dos dados de 15 estudos selecionados sugere que o zinco pode desempenhar um papel significativo na melhoria dos sintomas depressivos, particularmente em pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais (⁵, ⁶).

Os resultados indicam que a suplementação de zinco, especialmente quando combinada com tratamentos farmacológicos padrão, pode resultar em melhorias significativas nos escores de depressão, conforme avaliado por escalas validadas como a HAM-D e a BDI (¹⁰, ¹³). Estes achados são apoiados por evidências de que o zinco influencia positivamente vários sistemas biológicos que são frequentemente desregulados na depressão, incluindo a função neuroplástica e os sistemas de resposta ao estresse (³, ⁴).

Implicações para a Prática Clínica

Dado o perfil de segurança do zinco e a facilidade de implementação como suplemento, os clínicos podem considerar a suplementação de zinco como uma estratégia adjuvante no tratamento de pacientes com depressão, especialmente aqueles que mostram resistência aos antidepressivos tradicionais (¹, ²). É importante, no entanto, monitorar os níveis de zinco e ajustar a dosagem adequadamente para evitar possíveis efeitos adversos associados à toxicidade do zinco (¹⁴).

Recomendações para Pesquisas Futuras

Para aprofundar a compreensão do papel do zinco na depressão, são necessários mais estudos randomizados controlados com amostras maiores e metodologias robustas. Pesquisas futuras devem se concentrar em definir as dosagens ótimas e durações do tratamento com zinco, explorar as diferenças de resposta entre subgrupos de pacientes (por exemplo, com diferentes níveis basais de zinco ou variações genéticas) e elucidar mais plenamente os mecanismos moleculares e celulares pelos quais o zinco exerce seus efeitos antidepressivos (⁷, ¹⁵).

Conclusão Final



Em suma, esta revisão sistemática reforça a hipótese de que a suplementação de zinco pode ser uma adição valiosa ao espectro de opções terapêuticas para a depressão. Com base na evidência atual, o zinco apresenta um potencial considerável como um tratamento seguro, acessível e eficaz, capaz de complementar os métodos existentes e oferecer nova esperança para pacientes que lutam contra essa condição debilitante (⁹, ¹²)

REFERÊNCIAS

1. Swardfager W, Herrmann N, McIntyre RS, Mazereeuw G, Goldberger K, Cha DS, et al. Potential roles of zinc in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Jun;37(5):911-29.
2. Szewczyk B, Poleszak E, Sowa-Kucma M, Siwek M, Dudek D, Ryszewska-Pokraśniewicz B, et al. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action. *Pharmacol Rep.* 2008 Sep-Oct;60(5):588-9.
3. Petrilli M, Kranz TM, Kleinhaus K, Joe P, Getz M, Johnson P, et al. The Emerging Role for Zinc in Depression and Psychosis. *Front Pharmacol.* 2017;8:414.
4. Nowak G, Szewczyk B, Pilc A. Zinc and depression. An update. *Pharmacol Rep.* 2005;57(6):713-8.
5. Ranjbar E, Shams J, Sabetkasaei M, M-Shirazi M, Rashidkhani B, Mostafavi A, et al. Effects of zinc supplementation on efficacy of antidepressant therapy, inflammatory cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in patients with major depression. *Nutr Neurosci.* 2014;17(2):65-71.
6. Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zięba A, Pilc A. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: a preliminary placebo-controlled study. *Pol J Pharmacol.* 2003;55(6):1143-7.
7. Lai J, Moxey A, Nowak G, Vashum K, Bailey K, McEvoy M. The efficacy of zinc supplementation in depression: systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord.* 2012 Jan;136(1-2):e31-9.
8. Tassabehji NM, Corniola RS, Alshingiti A, Levenson CW. Zinc deficiency induces depressionlike symptoms in adult rats. *Physiol Behav.* 2008;95(3):365-9.
9. Whittle N, Lubec G, Singewald N. Zinc deficiency induces enhanced depression-like behaviour and altered limbic activation reversed by antidepressant treatment in mice. *Amino Acids.* 2009 Jan;36(1):147-58.



10. Siwek M, Dudek D, Paul IA, Sowa-Kucma M, Zięba A, Popik P, et al. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: a double blind, placebocontrolled study. *J Affect Disord.* 2009 Nov;118(1-3):187-95.
11. Szewczyk B, Kubera M, Nowak G. The role of zinc in neurodegenerative inflammatory pathways in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Apr;35(3):693-701.
12. Nowak G, Szewczyk B, Wieronska JM, Branski P, Palucha A, Pilc A, et al. Antidepressant-like effects of acute and chronic treatment with zinc in forced swim test and olfactory bulbectomy model in rats. *Brain Res Bull.* 2003 Jul 15;61(2):159-64.
13. Siwek M, Dudek D, Schlegel-Zawadzka M, Morawska A, Piekoszewski W, Opoka W, et al. Serum zinc level in depressed patients during zinc supplementation of imipramine treatment. *J Affect Disord.* 2010 Dec;126(3):447-52.
14. Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, Goldberger K, Harimoto T, Lanctôt KL. Zinc in Depression: A Meta-Analysis. *Biol Psychiatry.* 2013 Nov 15;74(12):872-8.
15. Szewczyk B, Szopa A, Serefko A, Poleszak E, Nowak G. The role of magnesium and zinc in depression: similarities and differences. *Magnes Res.* 2018 Sep;31(3):78-89.