



IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO NO CRESCIMENTO, DESENVOLVIMENTO E IMUNIDADE DO PRÉ-TERMO

IMPACT OF ZINC SUPPLEMENTATION ON GROWTH, DEVELOPMENT AND IMMUNITY OF PRETERM INFANTS

Milena Nunes Alves de Sousa - Doutora em Promoção de Saúde pela Universidade de Franca, Brasil. Docente do curso de Bacharelado em Medicina, Centro Universitário de Patos-UNIFIP, CEP 58704-440, Patos-Paraíba, Brasil. E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br

Victória Andrade de Lima Santos - Discente do curso de Bacharelado em Medicina do Centro Universitário de Patos-UNIFIP, CEP 58704-440, Patos-Paraíba, Brasil. E-mail: victoriasantos@med.fiponline.edu.br

Umberto Marinho de Lima Júnior - Mestre em Saúde Pública pela Veni Creator Christian University, Estados Unidos. Docente do curso de Bacharelado em Medicina, Centro Universitário de Patos-UNIFIP, CEP 58704-440, Patos-Paraíba, Brasil. E-mail: umbertojunior@fiponline.edu.br

RESUMO

Objetivo: Investigar o impacto da suplementação de zinco no crescimento, desenvolvimento e imunidade de recém-nascidos pré-termos, analisando benefícios e comparando doses, tempo de início e duração da suplementação. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa, que consiste na busca, análise crítica e síntese de estudos identificados na literatura. A coleta de dados foi realizada nas bases eletrônicas *Medical Publishing* (PUBMED), *ScienceDirect*, *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *The Search Portal for Life Sciences* (LIVIVO). **Resultados:** Dos 20 artigos incluídos, 15 avaliaram aumento do crescimento linear, dos quais, em 60% a suplementação de zinco teve um impacto significativo, já o ganho de peso, foi analisado em 16 publicações com impacto significativo em 75% delas. Quanto ao aumento do perímetro cefálico e a prevenção ou melhora clínica de uma ou mais morbidades houve impacto significativo em 50% de 14 artigos avaliados. Além disso, houve impacto significativo na redução da mortalidade em 58,3% dentre 12 publicações. **Conclusão:** A suplementação de zinco contribui para melhorar parâmetros antropométricos de peso e estatura e é eficaz para reduzir mortalidade e morbidades em bebês prematuros, principalmente, quando realizada nas primeiras semanas de vida. Seu efeito no desenvolvimento neuropsicomotor é inconclusivo. É necessário que mais estudos sejam realizados para elucidar a melhor forma de intervir com a suplementação e seu efeito no pré-termo.

Palavras-Chave: zinco; recém-nascido prematuro; desenvolvimento infantil; ganho de peso; mortalidade.

ABSTRACT

Objective: to investigate the impact of zinc supplementation on the growth, development and immunity of premature newborns, analyzing benefits and comparing doses, start time and duration of supplementation. **Method:** This is an integrative review, which consists of the search, critical analysis and synthesis of studies identified in the literature. Data collection was performed in the electronic databases Medical Publishing (PUBMED), ScienceDirect, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) and The Search Portal for Life Sciences (LIVIVO). **Results:** of the 20 articles included, 15 evaluated increased linear growth, of which zinc supplementation had a significant impact in 60%, while weight gain was analyzed in 16 publications with a significant impact in 75% of them. Regarding the increase in head circumference and the prevention or clinical improvement of one or more morbidities, there was a significant impact in 50% of 14 articles evaluated. In addition, there was a significant impact on the reduction of mortality in 58.3% of 12 publications. **Conclusion:** zinc supplementation contributes to improving anthropometric parameters of weight and height and is effective in reducing mortality and morbidity in premature infants, especially when administered in the first weeks of life. Its effect on neuropsychomotor development is inconclusive. Further

studies are needed to elucidate the best way to intervene with supplementation and its effect on preterm infants.

Keywords: zinc; premature infant; child development; weight gain; mortality.

INTRODUÇÃO

A prematuridade é definida pela idade gestacional menor que 37 semanas, sendo sub-categorizada em pré-termo moderado a tardio (32 a 37 semanas incompletas), muito pré-termo (28 a 32 semanas incompletas) e pré-termo extremo (até 28 semanas incompletas). Quando se trata de prematuridade, o Brasil ocupa o nono lugar em número absoluto de nascimentos e no mundo estima-se que haja 15 milhões de nascimentos prematuros anualmente. Dentre os fatores que contribuem para a alta taxa de partos de recém-nascidos antes do termo está o número excessivo de cesarianas e a idade cada vez mais avançada das mães (Jantsch *et al.*, 2021; Lopes, 2017).

O crescimento no bebê prematuro tende a ser mais intenso nos primeiros seis meses, com o pico ocorrendo entre 36 e 40 semanas de vida, chegando a adequação nos 2 primeiros anos da idade gestacional corrigida, entretanto, alguns podem apresentar restrição no ganho de peso e comprimento durante toda a infância, tendo como um dos fatores contribuintes a nutrição inadequada durante e após a alta hospitalar. Ademais, medidas menores de ganho ponderal e comprimento estão associadas a piores resultados no desenvolvimento neuropsicomotor (Mendes *et al.*, 2019; Vargas *et al.*, 2017).

O desenvolvimento neuropsicomotor no recém-nascido pré-termo (RNPT), principalmente, de baixo peso, apresenta atrasos mais evidentes nos primeiros meses de vida, sendo afetadas as áreas de postura, linguagem, sociabilidade e coordenação óculo-motriz. A comunicação expressiva é a área que possui maior prejuízo comparada a de crianças a termo, o que acaba se refletindo em dificuldades escolares futuras (Fernandes *et al.*, 2017).

O zinco é um oligoelemento de fundamental relevância para o desenvolvimento infantil, exercendo um papel importante nos processos fisiológicos que envolvem função imune e defesa antioxidante, além disso, sua carência pode levar a um comprometimento do crescimento pondero

estatural, atraso no desenvolvimento, perdas

intestinais por diarreia, síndromes de má-absorção, maior suscetibilidade a infecções e ao uso de nutrição parenteral prolongada (Vittorazzi; Suls; Soares, 2021).

No sistema imunológico, esse micromineral também é necessário para a expressão gênica através da atividade de nucleoproteínas, como as RNA-polimerases e da timulina, hormônio envolvido na maturação dos linfócitos T. Isso explica o fato da imunossupressão ser a principal consequência da carência de zinco, manifestando-se com redução de linfócitos T e timulina, menor síntese de interferon gama (IFN-g), fator de necrose tumoral (TNF - alfa) e de interleucina 2 (IL-2) e diminuição da ação citolítica das células T e NK (Vaz *et al.*, 2017).

Devido ao tempo reduzido para que ocorra a transferência placentária de micronutrientes, bem como, a baixa ingestão e perda endógena excessiva de zinco, esse nutriente se encontra em baixo estoque no corpo de bebês prematuros. Sendo assim, essas crianças apresentam um gasto energético e necessidades nutricionais maiores que aquelas nascidas a termo e enfrentam sérias restrições na oferta e no aproveitamento dos nutrientes (Lopez, 2017).

No entanto, a inclusão do zinco suplementar em RNPT, segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (2020), pode promover melhora significativa no crescimento linear e no desenvolvimento neuronal destes, especialmente, quando realizada na dose de 5mg/dia, além disso, reduz o risco de morbidades, como a diarreia e a sepse em prematuros.

Portanto, o conhecimento e revisão dos efeitos da suplementação de zinco sobre os parâmetros de crescimento, desenvolvimento e imunidade em prematuros, bem como, doses, tempo de início e duração da suplementação, é de fundamental importância para incentivar uma boa conduta quanto a esses indivíduos pelos profissionais da saúde e para buscar a melhor abordagem terapêutica tanto no campo hospitalar como ambulatorial (De Sena; Pedrosa, 2023).

Por isso, objetivou-se com este estudo investigar o impacto da suplementação de zinco no crescimento, desenvolvimento e imunidade de recém-nascidos pré-termos, analisando benefícios ocorridos e comparando doses, tempo de início e duração da suplementação.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, estudo de natureza bibliográfica que a partir de uma abordagem qualitativa e quantitativa, busca contribuir para a compreensão de uma temática específica através da análise do conhecimento construído em publicações anteriores, sendo percorridas as seguintes etapas: elaboração de hipóteses ou questões; especificação de descritores, critérios de elegibilidade, bases e estratégia de busca; busca das fontes de informações a partir dos critérios estabelecidos; construção de formulário para coleta de dados com as variáveis a serem extraídas e

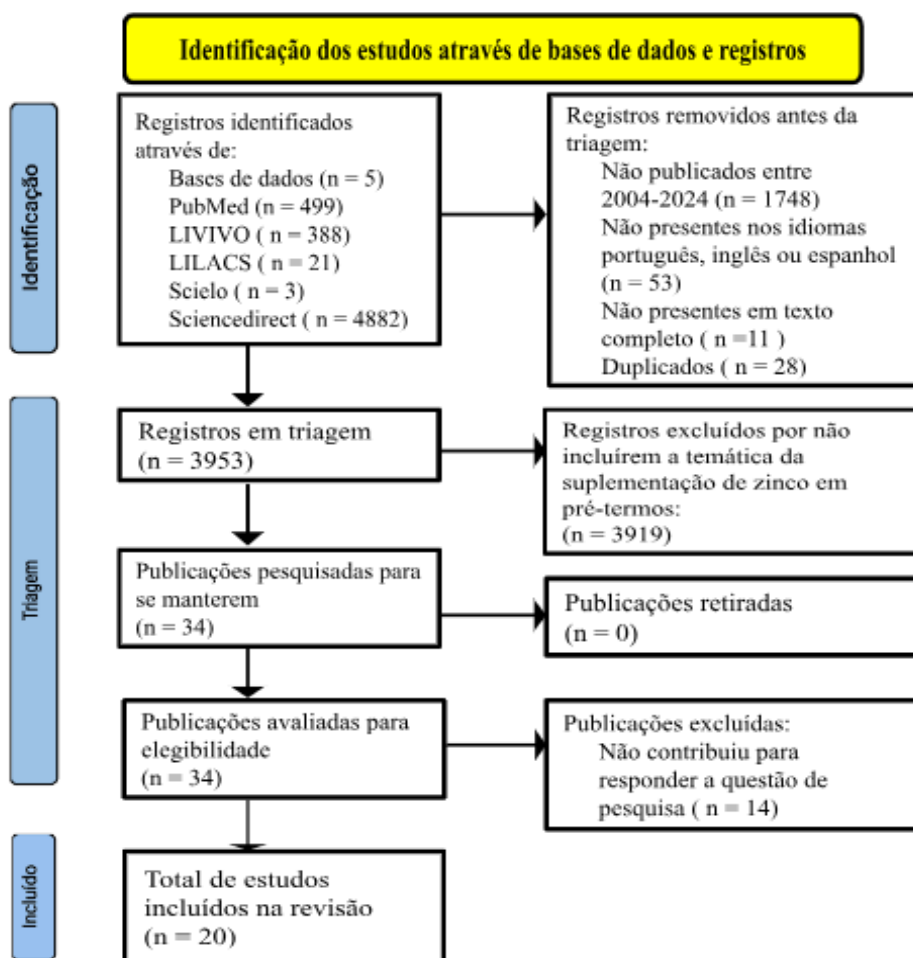
montagem das categorias relacionadas ao tema; análise, interpretação e discussão das informações extraídas; elaboração da síntese que descreve a revisão realizada e documenta a pesquisa (De Sousa; Bezerra; Do Egypto, 2023).

A condução deste estudo foi iniciada a partir da formulação da seguinte questão: quais impactos a suplementação de zinco em prematuros promove em relação ao crescimento, desenvolvimento e imunidade? A pesquisa foi feita utilizando os descritores em Ciências da Saúde “*zinc*” e “*preterm infants*” combinados mediante operador *booleano AND* nas bases de dados eletrônicas *Medical Publishing* (PUBMED), *ScienceDirect*, *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *The Search Portal for Life Sciences* (LIVIVO), nas quais foram encontrados 5793 estudos.

Excluíram-se os que não contribuíram para responder a questão de pesquisa, não foram

publicados entre os anos de 2004 e 2024, não estavam presentes nos idiomas Português, Inglês ou Espanhol e os duplicados em uma ou mais bases de dados. Foram selecionados 20 estudos que obedeceram aos critérios de inclusão: ser texto completo e incluir como temática a suplementação de zinco em pré-termos. Para o mapeamento do número de artigos identificados, incluídos e excluídos e os motivos das exclusões foi utilizado o fluxograma PRISMA, ferramenta que faz parte das recomendações dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas conforme figura 1 (Page *et al.*, 2022).

Figura 1- Adaptado -Prisma, 2020. Fluxograma para novas revisões sistemáticas que incluam buscas em bases de dados, protocolos e outras fontes.



Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

Para a obtenção de dados nesta pesquisa foram utilizadas tabelas/quadros que contemplam nome do artigo e autor, tipo de estudo, idioma e país de origem, população e tamanho amostral, resultados e conclusões acerca do crescimento, desenvolvimento e imunidade de crianças prematuras suplementadas com zinco, doses empregadas, tempo de início e duração da suplementação.

Para a análise dos dados foi utilizado o método de análise de conteúdo de Bardin (2016) que consiste em três fases principais, a pré-análise, a exploração do material e o tratamento e interpretação dos resultados.

RESULTADOS

No quadro 1, é possível observar que dos 20 artigos, 17 foram publicados nos últimos dez anos, correspondendo a 85%, sendo o ano de 2022 o de maior número de publicações (20%). Todos foram escritos na língua inglesa com predominância de autores da Índia (20%), além disso, 75% dos documentos tem como população-alvo neonatos prematuros independente da idade gestacional e 25% tem como população-alvo neonatos prematuros com baixo ou muito baixo peso ao nascer. A maioria dos artigos são ensaios clínicos randomizados totalizando 45%.

Quadro 1. Caracterização geral e metodológica dos artigos selecionados para compor a RIL.

AUTORES (ANO)	TÍTULO DO ARTIGO	IDIOMA/ PAÍS	POPULAÇÃO E AMOSTRA	TIPO DE ESTUDO
Alshaikh <i>et al.</i> (2022).	Effect of enteral zinc supplementation on growth and neurodevelopment of preterm infants: a systematic review and meta-analysis.	Inglês/ Canadá	8 ensaios clínicos randomizados com 742 neonatos prematuros	Revisão sistemática e metanálise
Banupriya <i>et al.</i> (2017).	Efficacy of zinc supplementation on serum calprotectin, inflammatory cytokines and outcome in neonatal sepsis - a randomized controlled trial.	Inglês/ Índia	134 neonatos ≥ 32 semanas.	Ensaio clínico randomizado
Brion; Heyne; Lair (2021).	Role of zinc in neonatal growth and brain growth: review and scoping review.	Inglês/ EUA	22 estudos com 5915 neonatos	Revisão narrativa e de escopo
Cho; Kim; Yang (2019).	Effects of oral zinc supplementation on zinc status and catch-up growth during the first 2 years of life in children with non-organic failure to thrive born preterm and at term.	Inglês/ Coreia do Sul	105 bebês com deficiência não orgânica do crescimento.	Estudo de coorte retrospectivo
Creed; Rose (2023).	Does enteral zinc supplementation affect growth and neurodevelopment in preterm infants?	Inglês/ EUA	8 ensaios clínicos randomizados com 742 neonatos prematuros	Revisão sistemática e metanálise
Elfarargy <i>et al.</i> (2022).	Zinc Supplementation in Preterm Neonates with Late-Onset Sepsis: Is It Beneficial?	Inglês/ Egito	180 neonatos prematuros com sepse de início tardio.	Ensaio clínico randomizado
El-Farghali <i>et al.</i> (2015).	Early Zinc Supplementation and Enhanced Growth of the Low-Birth Weight Neonate.	Inglês/ Egito	200 neonatos prematuros de baixo peso ao nascer.	Ensaio clínico randomizado

Harris <i>et al.</i> (2019).	Increased early enteral zinc intake improves weight gain in hospitalised preterm infants	Inglês/ EUA	105 neonatos prematuros	Estudo de coorte prospectivo
Irfan <i>et al.</i> (2022).	Zinc Supplementation and the Prevention and Treatment of Sepsis in Young Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Inglês/ Canadá	9 ensaios clínicos randomizados com 2553 neonatos	Revisão sistemática e metanálise
Islam <i>et al.</i> (2010).	Effect of oral zinc supplementation on the growth of preterm infants.	Inglês/ Bangladesh	100 neonatos prematuros de baixo ou muito baixo peso ao nascer.	Ensaio clínico randomizado
Kaban <i>et al.</i> (2023).	Zinc supplementation in preterm infants and growth indicators in a developing country	Inglês/ Indonésia	154 neonatos muito prematuros.	Ensaio clínico randomizado
Manish <i>et al.</i> (2012).	Role of Zinc Supplementation in Growth and Neuro-Development of Premature and Small for Gestational Age (SGA) Babies.	Inglês/ Índia	128 neonatos prematuros e/ou pequenos para idade gestacional.	Estudo de coorte prospectivo
Mathur; Agarwal (2015).	Zinc Supplementation in Preterm Neonates and Neurological Development, A Randomized Controlled Trial.	Inglês/ Índia	100 neonatos prematuros	Ensaio clínico randomizado
Ogasawara <i>et al.</i> (2024).	Effect of Enteral Zinc Supplementation on the Anthropometric Measurements of Preterm Infants at Discharge from the Neonatal Intensive Care Unit and Evaluation of Copper Deficiency.	Inglês/ Japão	221 neonatos prematuros	Estudo de coorte retrospectivo
Sahin <i>et al.</i> (2024).	Zinc Supplementation in Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Controlled Trial.	Inglês/ Turquia	195 neonatos prematuros com muito baixo peso ao nascer.	Ensaio clínico randomizado
Setiawan; Sarosa; Setiawati (2015).	Linear growth patterns in small for gestational age and preterm infants after zinc supplementation.	Inglês/ Indonésia	61 neonatos prematuros ou pequenos para idade gestacional.	Estudo quasi experimental

Sinha <i>et al.</i> (2022).	Enteral Zinc Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis.	Inglês/ Índia	14 ensaios clínicos randomizados com 9940 neonatos prematuros ou com baixo peso ao nascer.	Revisão sistemática e metanálise
Staub; Evers; Askie (2021).	Enteral zinc supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm neonates.	Inglês/ Austrália	5 ensaios clínicos randomizados com 482 neonatos prematuros	Revisão sistemática e metanálise
Tee (2020).	Does enteral zinc supplementation improve growth and clinical outcome in preterm babies <37 weeks?	Inglês/ Reino Unido	9 ensaios clínicos randomizados com 952 neonatos prematuros.	Revisão narrativa
Terrin <i>et al.</i> (2013).	Zinc supplementation reduces morbidity and mortality in very-low-birth-weight preterm neonates: a hospital-based randomized, placebo-controlled trial in an industrialized country.	Inglês/ Itália	188 neonatos prematuros de muito baixo peso ao nascer.	Ensaio clínico randomizado

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

No quadro 2, verifica-se que dos 13 artigos avaliados quanto a suplementação de zinco, 5 utilizaram doses menores ou iguais a 2 mg/kg/dia, o que corresponde a 38,4% e 4 utilizaram doses maiores ou iguais a 10 mg/dia, correspondendo a 30,8%. Quanto ao tempo de início e duração da suplementação, a maioria ocorreu a partir do sétimo dia de vida (38,4%) e durou até a alta (38,4%) ou por 6 meses (23,1%). As pesquisas foram realizadas predominantemente antes dos neonatos completarem 1 ano de vida, totalizando 84,6%. Dos 9 artigos que avaliaram a ocorrência de efeitos adversos, nenhum notou qualquer efeito colateral relacionado com a suplementação de zinco.

Quadro 2. Categorização dos artigos conforme doses, tempo de início, duração da suplementação de zinco, efeitos adversos e momento da pesquisa.

AUTORES (ANO)	DOSE DE ZINCO	TEMPO DE INÍCIO	DURAÇÃO	MOMENTO DA PESQUISA	EFEITOS ADVERSOS
Banupriya <i>et al.</i> (2017).	3 mg/kg 2x ao dia	< 28 dias de vida	10 dias	Antes do 1º ano de vida.	Nenhum
Cho; Kim; Yang (2019).	5 mg/dia	1 - 24 meses de idade corrigida	6 meses	Antes do 3º ano de vida.	Não avaliado

Elfarargy <i>et al.</i> (2022).	1,4 mg/kg/dia	Não mencionado	10 dias	Antes do 1º ano de vida.	Não avaliado
El-Farghali <i>et al.</i> (2015).	10 mg/dia	Ao início da alimentação oral.	6 meses	Até o 1º ano de vida.	Nenhum
Harris <i>et al.</i> (2019).	0,8-2 mg/kg/dia	≥ 14 dias de vida	Até a alta	Antes do 1º ano de vida.	Não avaliado
Islam <i>et al.</i> (2010).	2 mg/kg/dia	7 - 21 dias de vida	6 semanas	Antes do 1º ano de vida.	Nenhum
Kaban <i>et al.</i> (2023).	10 mg/dia	Ao atingir nutrição oral ≥ 20 ml/kg/dia	Até a alta ou atingir 40 semanas pós-concepcional.	Antes do 1º ano de vida.	Nenhum
Manish <i>et al.</i> (2012).	0,8 mg/kg/dia	1 dia de vida.	6 meses	Antes do 1º ano de vida.	Nenhum
Mathur; Agarwal (2015).	2 mg/kg/dia	≥ 1 semana	Até 3 meses de idade corrigida.	Antes do 1º ano de vida.	Nenhum
Ogasawara <i>et al.</i> (2024).	3 mg/kg/dia	1 - 2 semanas de vida	Até a alta	Antes do 1º ano de vida	Nenhum
Sahin <i>et al.</i> (2024).	12 mg/dia	7 dias de vida	Até a alta	Antes do 1º ano de vida.	Não avaliado
Setiawan; Sarosa; Setiawat (2015).	5 mg/dia	1 dia de vida	3 meses	Antes do 1º ano de vida.	Nenhum
Terrin <i>et al.</i> (2013).	9,7 a 10,7 mg/dia	7 dias de vida	Até a alta ou 42 semanas pós-concepcional.	Antes do 1º ano de vida.	Nenhum

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

O quadro 3 mostra que dos 20 artigos, 15 avaliaram aumento do crescimento linear, dos quais, em 60% a suplementação de zinco teve um impacto significativo, já o ganho de peso, foi analisado em 16 publicações com impacto significativo em 75% delas. Quanto ao aumento do perímetro cefálico e a prevenção ou melhora clínica de

uma ou mais morbidades (sepse neonatal, diarreia, infecção respiratória aguda, retinopatia da prematuridade, enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar, leucomalácia periventricular, hemorragia intraventricular) houve impacto significativo em 50% de 14 artigos avaliados. Além disso, houve impacto significativo na redução da mortalidade em 58,3% dentre 12 publicações. Apenas 2 artigos analisaram e notaram redução significativa de marcadores ou mediadores inflamatórios (proteína C reativa, procalcitonina, IL-6 e TNF- α).

Quadro 3. Categorização dos artigos conforme os impactos da suplementação de zinco no crescimento, desenvolvimento e imunidade do recém-nascido pré-termo.

CATEGORIAS	Nº DE ARTIGOS	IMPACTO SIGNIFICATIVO (AUTORES/ANO)	N / %	NÃO HOUVE IMPACTO OU NÃO FOI SIGNIFICATIVO (AUTORES/ANO)	N / %
Aumento no crescimento linear	15	Alshaikh <i>et al.</i> , 2022; Brion; Heyne; Lair, 2021; Creed; Rose, 2023; El-Farghali <i>et al.</i> , 2015; Islam <i>et al.</i> , 2010; Setiawan; Sarosa; Setiawat, 2015; Sinha <i>et al.</i> , 2022; Staub; Evers; Askie, 2021; Tee, 2020.	9 / 60%	Cho; Kim; Yang, 2019; Harris <i>et al.</i> , 2019; Kaban <i>et al.</i> , 2023; Mathur; Agarwal, 2015; Ogasawara <i>et al.</i> , 2024; Manish <i>et al.</i> , 2012.	6 / 40%
Ganho de peso	16	Alshaikh <i>et al.</i> , 2022; Brion; Heyne; Lair, 2021; Creed; Rose, 2023; El-Farghali <i>et al.</i> , 2015; Harris <i>et al.</i> , 2019; Islam <i>et al.</i> , 2010; Kaban <i>et al.</i> , 2023; Setiawan; Sarosa; Setiawat, 2015; Sinha <i>et al.</i> , 2022; Staub; Evers; Askie, 2021; Tee, 2020; Terrin <i>et al.</i> , 2013.	12 / 75%	Cho; Kim; Yang, 2019; Mathur; Agarwal, 2015; Ogasawara <i>et al.</i> , 2024; Manish <i>et al.</i> , 2012.	4 / 25%
Aumento do perímetro cefálico	14	Brion; Heyne; Lair, 2021; Creed; Rose, 2023; El-Farghali <i>et al.</i> , 2015; Harris <i>et al.</i> , 2019; Setiawan; Sarosa; Setiawat, 2015; Sinha <i>et al.</i> , 2022; Tee, 2020.	7 / 50%	Alshaikh <i>et al.</i> , 2022; Islam <i>et al.</i> , 2010; Kaban <i>et al.</i> , 2023; Mathur; Agarwal, 2015; Ogasawara <i>et al.</i> , 2024; Manish <i>et al.</i> , 2012; Staub; Evers; Askie, 2021.	7 / 50%

Aumento nos escores de desenvolvimento neurológico	7	Mathur; Agarwal, 2015; Tee, 2020.	2 / 28,6 %	Alshaikh <i>et al.</i> , 2022; Brion; Heyne; Lair, 2021. Creed; Rose, 2023; Manish <i>et al.</i> , 2012; Sinha <i>et al.</i> , 2022.	5 / 71,4 %
Aumento nos escores de desenvolvimento motor	4	Tee, 2020.	1 / 25%	Alshaikh <i>et al.</i> , 2022; Creed; Rose, 2023; Sinha <i>et al.</i> , 2022.	3 / 75%
Prevenção ou melhora clínica de uma ou mais morbidades	14	Banupriya <i>et al.</i> , 2017; Elfarargy <i>et al.</i> 2022; Islam <i>et al.</i> , 2010; Mathur; Agarwal, 2015; Sahin <i>et al.</i> , 2024; Sinha <i>et al.</i> , 2022; Terrin <i>et al.</i> 2013.	7 / 50%	Brion; Heyne; Lair, 2021; Irfan <i>et al.</i> , 2022; Kaban <i>et al.</i> , 2023; Manish <i>et al.</i> 2012; Setiawan; Sarosa; Setiawat, 2015; Staub; Evers; Askie, 2021; Tee, 2020.	7 / 50%
Prevenção ou melhora clínica de diarreia	5	Islam <i>et al.</i> , 2010; Mathur; Agarwal, 2015; Sinha <i>et al.</i> , 2022.	3 / 60%	Manish <i>et al.</i> , 2012; Tee, 2020.	2 / 40%
Prevenção ou melhora clínica de sepse neonatal	9	Banupriya <i>et al.</i> , 2017; Elfarargy <i>et al.</i> , 2022; Mathur; Agarwal, 2015; Sahin <i>et al.</i> , 2024.	4 / 44,4 %	Irfan <i>et al.</i> , 2022; Sinha <i>et al.</i> , 2022; Staub; Evers; Askie, 2021; Tee, 2020; Terrin <i>et al.</i> , 2013;	5 / 55,6 %
Prevenção ou melhora clínica de infecção respiratória aguda	6	Mathur; Agarwal, 2015.	1 / 16,7 %	Islam <i>et al.</i> , 2010; Manish <i>et al.</i> , 2012; Setiawan; Sarosa; Setiawat, 2015; Sinha <i>et al.</i> , 2022; Tee, 2020.	5 / 83,3 %
Prevenção ou melhora clínica de enterocolite necrosante	5	Sahin <i>et al.</i> , 2024; Terrin <i>et al.</i> , 2013.	2 / 40%	Kaban <i>et al.</i> , 2023; Staub; Evers; Askie, 2021; Tee, 2020.	3 / 60%

Redução da mortalidade	12	Alshaikh <i>et al.</i> , 2022; Brion; Heyne; Lair, 2021; Creed; Rose, 2023; Irfan <i>et al.</i> , 2022; Mathur; Agarwal, 2015; Staub; Evers; Askie, 2021; Terrin <i>et al.</i> , 2013.	7 / 58,3 %	Banupriya <i>et al.</i> , 2017; Elfarargia <i>et al.</i> , 2022; Sahin <i>et al.</i> , 2024; Sinha <i>et al.</i> , 2022; Tee, 2020.	5 / 41,7 %
Redução de marcadores ou mediadores inflamatórios	2	Banupriya <i>et al.</i> , 2017; Elfarargia <i>et al.</i> , 2022.	2 / 100%		0 / 0%

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

DISCUSSÃO

A proporção de prematuridade vem aumentando em todo o mundo nas últimas décadas, só no ano de 2014, foram 14,8 milhões de nascimentos, totalizando 10,6%, e esse número se manteve constante em boa parte dos países até o ano de 2019. Junto a isso, há nos últimos 10 anos, um maior interesse na realização de mais pesquisas voltadas à garantia de melhor crescimento e desenvolvimento satisfatório de bebês prematuros conforme mostrado nos resultados desta revisão (Chawanpaiboon *et al.*, 2019; Martinelli *et al.*, 2021).

O infante prematuro pode ser classificado quanto à sua idade gestacional, peso ao nascer e relação peso ao nascer para a idade gestacional. São considerados recém-nascidos de muito baixo peso aqueles com peso ao nascer menor que 1500g, já o baixo peso ao nascimento é caracterizado quando este é inferior a 2500g e está altamente relacionado com baixas concentrações de zinco sérico encontradas no cordão umbilical de acordo com pesquisas realizadas na Índia. Por essa razão, alguns estudos que tiveram foco na população de prematuros com baixo ou muito baixo peso ao nascer demonstraram que a partir do aumento do zinco sérico obtido por meio da suplementação, houve também, aumento significativo de peso, bem como, redução na incidência de morbidades, tais quais diarreia, sepse neonatal e enterocolite necrosante e aumento estatural (El-Farghali *et al.*, 2015; Freitas, 2015; Islam *et al.*, 2010; Nunes, 2022; Sahin *et al.*, 2024; Sur *et al.*, 2003; Terrin *et al.*, 2013).

O zinco é um oligo nutriente que desempenha funções catalíticas, estruturais e reguladoras. Trata-se de um elemento crítico para um grande número de proteínas estruturais, fatores de transcrição e para a atividade de mais de 300 enzimas. Além disso, regula inúmeros processos biológicos, incluindo genéticos, é essencial para a integridade dos tecidos, principalmente gastrointestinal, respiratório e tegumentar, contribui para o desenvolvimento ósseo e é importante na imunidade mediada por células e humoral. Por estimular a proliferação celular regulando a expressão gênica de enzimas envolvidas na síntese de DNA e aumentar a produção de fatores de crescimento tecidual e da via de sinalização do receptor 1 do hormônio de crescimento hipofisário, o zinco é um micronutriente essencial para o desenvolvimento e crescimento (Ogasawara *et al.*, 2024; Mendes Garrido Abregú *et al.*, 2022; Ilardi *et al.*, 2021; Tuerk; Fazel, 2009).

No entanto, o neonato prematuro apresenta elevado risco de deficiência de zinco, o que

o predispõe mais às infecções e atraso no crescimento e desenvolvimento. Essa deficiência se deve ao fato de 60% da transferência placentária de micronutrientes ocorrer a partir do terceiro trimestre gestacional, como esse tempo é reduzido nos prematuros, isso resulta em baixo estoque de zinco corporal. Além desse fator, existe a baixa ingestão e maior aumento de perda endógena desse nutriente, principalmente pelo trato gastrointestinal, com perdas fecais de zinco que variam de 50 a 150 mcg/kg ao dia e maior excreção urinária deste elemento no pré-termo (Cho; Kim; Yang, 2019; Islam *et al.*, 2010; Terrin *et al.*, 2015).

Visando suprir a necessidade de bebês prematuros por esse nutriente, a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica recomenda a ingestão de 1,1 a 2 mg/kg/dia de zinco. Alguns estudos utilizaram esta mesma dose de zinco e obtiveram bons resultados com relação ao ganho de peso, tendo iniciado a suplementação nas primeiras semanas de vida, contudo houve divergências quanto ao seu efeito no crescimento linear e perímetro cefálico (Agostoni *et al.*, 2010; Harris *et al.*, 2019; Islam *et al.*, 2010; Mathur; Agarwal, 2015).

Essa dose, porém, mostrou-se efetiva para reduzir a probabilidade de sepse neonatal, episódios de re-hospitalização, infecções respiratórias, diarreia, mortalidade pós-alta e marcadores de infecção como proteína C reativa e pró calcitonina, além disso, um estudo utilizando a avaliação neurológica de Amiel-Tison revelou melhor padrão de alerta e atenção às 40 semanas de idade pós concepcional, menor propensão a mostrar sinais de hiperexcitabilidade, incluindo sono insuficiente, choro excessivo e sobressaltos e menos reflexos anormais aos 3 meses de idade corrigida. Ainda assim, um estudo alemão demonstrou sinais de deficiência de zinco em 11,5% dos neonatos de muito baixo peso que aderiram à suplementação de zinco nessa dose (Elfarargy *et al.*, 2022; Mathur; Agarwal, 2015; Tee, 2020; Wulf *et al.*, 2013).

Uma dose diária um pouco maior de zinco é recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria (2012), que sugere a oferta de 5 mg de zinco ao recém-nascido pré-termo durante seis meses, podendo ser iniciada a partir de 36 semanas de idade corrigida. Essa suplementação demonstrou-se efetiva para incrementar altura e peso em crianças a partir de 2 anos que apresentaram crescimento linear indesejável. Outros estudos também mostraram um melhor crescimento e desenvolvimento motor com a administração de zinco por um período de 6 meses utilizando doses variando de 2 mg/kg/dia a 10 mg/dia (Díaz-Gómez *et al.*, 2003; El-Farghali *et al.*, 2015; Mozaffari-Khosravi *et al.*, 2009; Ragab *et al.*, 2014; Silveira, 2011).

Um estudo realizado em neonatos prematuros e pequenos para a idade gestacional em que foi ofertado 5 mg ao dia de zinco por 3 meses revelou aumento de peso, crescimento linear e perímetro cefálico, entretanto, este estudo possui como limitação a ausência de um grupo controle e uma amostra pequena. Enquanto que, outro estudo, feito em neonatos com deficiência não orgânica de crescimento, não observou qualquer efeito da suplementação de 5mg/dia de zinco por 6 meses nos parâmetros antropométricos de peso e estatura, mas a amostra de RNPT também era pequena (Cho; Kim; Yang, 2019; Setiawan; Sarosa; Setiawat, 2015).

Alguns estudos utilizaram altas doses de zinco ultrapassando 10 mg por dia com duração de suplementação variando de 6 meses e até 42 semanas pós-concepcionais ou alta e demonstraram redução de morbidades, como sepse neonatal, infecções respiratórias e enterocolite necrosante, além de ganho de peso significativo, entretanto o efeito de altas doses de zinco para reduzir mortalidade e melhorar outros padrões antropométricos é inconclusivo necessitando que mais estudos sejam realizados (El-Farghali *et al.*, 2015; Kaban *et al.*, 2023; Krebs, 2013; Sahin *et al.*, 2024; Terrin *et al.*, 2013).

Um estudo de coorte com pré-termos que receberam leite materno fortificado com zinco revelou maior ingestão deste elemento variando de 0,9-2,1 mg/kg/dia comparado às fórmulas fortificadas, o que resultou em maior ganho de peso, já prematuros que receberam apenas o

leite materno ingeriram em média 0,3 mg/kg/dia de zinco. Estima-se que a concentração deste elemento no leite de mães de prematuros na primeira semana seja em torno de 0,43-0,95 mg/dL e esta diminui com o passar do tempo. Outro estudo também demonstrou que a amamentação exclusiva em bebês prematuros em conjunto com a suplementação de zinco resultou em melhor proporção de zinco sérico e que o aleitamento materno teve papel importante na redução de morbidades como a diarreia. Contudo, embora os efeitos da suplementação somados ao aleitamento materno sejam positivos, é preciso que haja um cuidado especial em relação à dose, tendo em vista o aporte de zinco fornecido pelo próprio leite materno (Harris *et al.*, 2019; Manish *et al.*, 2012; Ogasawara *et al.*, 2024).

Efeitos adversos relacionados à overdose de zinco incluem cólicas abdominais, perda de apetite, manifestações de deficiência de cobre e ferro, vômitos e diarreia, entretanto, nenhum desses efeitos foi relatado com doses abaixo de 25 mg/dia, o que se confirma com sua ausência nos estudos incluídos nesta revisão e contribui para validar a segurança da suplementação quando realizada de acordo com as recomendações existentes (Dekker; Villamor, 2010; El-Farghali *et al.*, 2015; Harris *et al.*, 2019; Ogasawara *et al.*, 2024).

A maioria dos recém-nascidos pré-termo apresentam atraso no crescimento ao atingirem 40 semanas de idade gestacional, isso porque após o nascimento ocorre uma perda de peso que é mais acentuada quanto menor for a idade gestacional e o peso ao nascer. A principal vantagem da suplementação de zinco apresentada nos resultados desta revisão está em sua contribuição para melhorar de forma significativa medidas antropométricas, principalmente, de comprimento e peso. Este resultado é reforçado em outro estudo, em que é indicado a existência de relação direta entre a suplementação de zinco e o crescimento de crianças nascidas pré-termo, principalmente, quando feita antes do primeiro ano de vida (Alshaikh *et al.*, 2022; Brion; Heyne; Lair, 2021; Creed; Rose, 2023; Islam *et al.*, 2009; Sancho Martínez; Sáenz de Pipaón Marcos; Quero Jiménez, 2007; Staub; Evers; Askie, 2021; Tee, 2020).

Essa contribuição se deve ao papel que o zinco exerce na síntese de DNA e no metabolismo do hormônio de crescimento (GH), alguns estudos também sugerem que o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) está relacionado ao aumento do crescimento provocado pelo zinco. Em um estudo realizado em ratos, foi induzida uma deficiência de zinco que resultou na diminuição dos níveis circulantes de IGF-1, da expressão do gene IGF-1 no fígado e gerou retardo no crescimento, todos esses, porém, foram recuperados com a suplementação. Já em bebês suplementados com zinco, houve aumento nos níveis séricos de IGF-I e medidas antropométricas significativamente melhores que nos não suplementados (Díaz-Gómez *et al.*, 2003; El-Farghali *et al.*, 2015; Mozaffari-Khosravi *et al.*, 2009).

Quanto ao desenvolvimento neurológico e motor, não houve um impacto significativo provocado pela suplementação de zinco, de acordo com a maioria dos estudos presentes nesta revisão. Um destes estudos utilizou uma dose de 0,8 mg/kg/dia, abaixo das recomendadas, o que explica não ter alcançado bons resultados. Em contrapartida, um estudo realizado em prematuros saudáveis, no qual foi suplementado 2 mg/kg/dia de zinco desde o primeiro dia de vida durante 4 meses, demonstrou, utilizando um questionário de idade e estágio, aumento nos escores de desenvolvimento aos 4 meses de idade corrigida. Outro estudo usou o mesmo questionário preenchido pelos pais e revelou uma melhora significativa nas habilidades motoras grossas e finas, interação social, comunicação e resolução de problemas nos primeiros 6 meses de vida (Alshaikh *et al.*, 2022; Creed; Rose, 2023; Elsadek *et al.*, 2016; Manish *et al.*, 2012; Ragab *et al.*, 2014; Sinha *et al.*, 2022).

Recém-nascidos de muito baixo peso que receberam suplementação tiveram maiores pontuações de desenvolvimento motor aos 12 meses de idade corrigida em estudo que utilizou

a avaliação de desenvolvimento de Griffiths. Contudo, nenhum estudo realizou a avaliação do neurodesenvolvimento após o primeiro ano, o que impossibilita analisar os efeitos da suplementação a longo prazo, ademais, há estudos que argumentam a pouca validade do uso de escalas de desenvolvimento em prematuros antes dos 36 meses de idade. Outra limitação está na baixa quantidade de pesquisas realizadas para analisar o impacto do zinco no neurodesenvolvimento do RNPT, o que torna a análise inconclusiva (Alshaikh *et al.*, 2022; Creed; Rose, 2023; Friel *et al.*, 1993; Sancho Martínez; Sáenz de Pipaón Marcos; Quero Jiménez, 2007).

Os resultados dessa pesquisa sugerem que a administração de zinco pode contribuir significativamente para a redução da mortalidade e incidência de diarreia, somado a isso, ela pode ter algum efeito para diminuição ou melhora clínica de pelo menos uma das morbidades comuns aos infantes prematuros como sepse neonatal, infecção respiratória aguda, retinopatia da prematuridade, enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar, leucomalácia periventricular e hemorragia intraventricular. Pesquisas também constataram a diminuição de falha no tratamento da sepse e de IL-6 e TNF- α , citocinas pró-inflamatórias que se elevam durante infecções. Outros estudos notaram a eficácia da administração de zinco para a redução de diarreia e pneumonia e melhora clínica e laboratorial nos casos de síndrome do desconforto respiratório neonatal. Porém, mais estudos são necessários para melhor elucidar os impactos do zinco nos marcadores inflamatórios e na prevenção de morbidades (Banupriya *et al.*, 2017; Elfarargy *et al.*, 2021; Irfan *et al.*, 2022; Sahin *et al.*, 2024; Sancho Martínez; Sáenz de Pipaón Marcos; Quero Jiménez, 2007; Sinha *et al.*, 2022; Staub; Evers; Askie, 2021; Terrin *et al.*, 2013).

Por fim, essa revisão tem por limitações, a pouca quantidade de estudos que acessem o desenvolvimento neurológico e motor de pré-terms suplementados com zinco e os efeitos sobre os marcadores inflamatórios e morbidades comuns da prematuridade. Poucos artigos utilizaram doses maiores que 2 mg/kg/dia e houve divergências na duração e início da administração de zinco, o que dificultou a análise comparativa das intervenções. Além disso, a maioria das avaliações das pesquisas foram realizadas antes dos participantes completarem o primeiro ano de vida e nenhuma teve um seguimento após o terceiro ano, impossibilitando a análise dos impactos da suplementação de zinco a longo prazo.

CONCLUSÃO

Esta revisão revela a importância da suplementação de zinco em sua contribuição para melhorar parâmetros antropométricos de peso e estatura e sua eficácia para reduzir mortalidade e morbidades em bebês prematuros, principalmente, quando realizada nas primeiras semanas de vida. Os resultados quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor foram inconclusivos. A partir da análise das intervenções, a administração de 2mg/kg/dia demonstrou-se eficiente para reduzir morbidades e mortalidade, aumentar peso e escores de desenvolvimento neurológico, enquanto que a oferta de 5 mg/dia foi eficaz para um melhor crescimento linear e peso e a suplementação de 10 mg/dia ou mais resultou na redução de morbidades e ganho de peso. Ressalta-se, ainda, o relevante papel do aleitamento materno em conjunto com a suplementação para a obtenção de peso, aumento de zinco sérico e prevenção de diarreia. Quanto à duração, a suplementação por um período de 6 meses revelou-se efetiva para um melhor crescimento e desenvolvimento do prematuro. Contudo, é necessário que mais estudos sejam realizados para elucidar a melhor forma de intervir com a suplementação e seu efeito sobre o desenvolvimento e imunidade do pré-termo.

Esta pesquisa é importante para direcionar uma melhor abordagem clínica hospitalar e ambulatorial de crianças prematuras, por meio da informatização sobre a intervenção e os efeitos da

suplementação de zinco no crescimento, desenvolvimento e imunidade, além disso, contribui para nortear futuros estudos sobre a temática ao apontar as áreas deficitárias de pesquisas.

REFERÊNCIAS

AGOSTONI, C. *et al.* Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition committee on nutrition. ESPGHAN committee on nutrition. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 50, n. 1, p. 85–91, 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/MPG.0b013e3181adaee0>. Acesso em: 27 set. 2024.

ALSHAIKH, B. Effect of enteral zinc supplementation on growth and neurodevelopment of preterm infants: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Perinatology**, v. 42, n. 4, p. 430–439, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34006967/>. Acesso em: 11 maio. 2024.

BANUPRIYA, N. *et al.* Efficacy of zinc supplementation on serum calprotectin, inflammatory cytokines and outcome in neonatal sepsis - a randomized controlled trial. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 30, n. 13, p. 1627–1631, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491377/>. Acesso em: 11 maio. 2024.

BARDIN, Laurence. **Análise de Conteúdo**. São Paulo: Edições 70, 2016.

BRION, L. P.; HEYNE, R.; LAIR, C. S. Role of zinc in neonatal growth and brain growth: review and scoping review. **Pediatric Research**, v. 87, n. 7, p. 1627–1640, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41390-020-01181-z>. Acesso em: 11 maio. 2024.

CHAWANPAIBOON, S. *et al.* Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 1, p. 37–46, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30389451/>. Acesso em: 11 maio. 2024.

CHO J.M.; KIM J.Y.; YANG H.R. Effects of oral zinc supplementation on zinc status and catch-up growth during the first 2 years of life in children with non-organic failure to thrive born preterm and at term. **Pediatrics & Neonatology**, v. 60, n. 2, p. 201–209, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957217300669>. Acesso em: 11 maio. 2024.

CREED P. V.; ROSE, R. S. Does enteral zinc supplementation affect growth and neurodevelopment in preterm infants? **Journal of Perinatology**, v. 43, p. 823–826, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41372-023-01698-1#citeas>. Acesso em: 11 maio. 2024.

DEKKER, L. H., VILLAMOR, E. Zinc supplementation in children is not associated with decreases in hemoglobin concentrations. **The Journal of Nutrition**, v. 140, n. 5, p. 1035–1040, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622070675>. Acesso em: 12 out. 2024.

DE SENA, K. C. M.; PEDROSA, L. F. C. Efeitos da suplementação com zinco sobre o crescimento, sistema imunológico e diabetes. **Revista de Nutrição**, v. 18, n. 2, 2023. Disponível em: <https://periodicos.puc-campinas.edu.br/nutricao/article/view/9826>. Acesso em: 13 ago. 2024.

DE SOUSA, M. N. A.; BEZERRA, A. L. D.; DO EGYPTO, I. A. S. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatório de la Economía Latinoamericana**, v. 21, n. 10, p. 18448–18483, 2023. Disponível em: <https://ojs.observatoriolatinoamericano.com/ojs/index.php/olel/article/view/1902>. Acesso em: 16 maio. 2024.

DÍAZ-GÓMEZ, N. M. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. **Pediatrics**, v. 111, n. 5, p. 1002–1009, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12728080/>. Acesso em: 11 maio. 2024.

ELFARARGY, M. S. *et al.* Novel adjuvant therapy with zinc supplementation in neonatal respiratory distress syndrome. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets**, v. 21, n. 12, p. 2253–2259, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34325645/>. Acesso em: 11 maio. 2024.

ELFARARGY, M. S. *et al.* Zinc supplementation in preterm neonates with late-onset sepsis: is it beneficial? **American Journal of Perinatology**, v. 39, n. 10, p. 1097–1103, 2022. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1721659>. Acesso em: 11 maio. 2024.

EL-FARGHALI, O. *et al.* Early zinc supplementation and enhanced growth of the low-birth weight neonate. **Open Access Macedonian journal of Medical Sciences**, v. 3, n. 1, p. 63–68, 2015. Disponível em: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/oamjms.2015.007>. Acesso em: 11 maio. 2024.

ELSADEK, A. E. *et al.* The effect of zinc supplementation on growth and development in preterm neonates. **International Journal of Advanced Research**, v. 4, n. 12, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/312524852_THE_EFFECT_OF_ZINC_SUPPLEMENTATION_ON_GROWTH_AND_DEVELOPMENT_IN_PRETERM_NEONATES. Acesso em: 12 out. 2024.

FERNANDES, P. T. S. *et al.* Desenvolvimento neuropsicomotor de recém-nascidos prematuros: uma revisão sistemática. **ConScientiae Saúde**, v. 16, n. 4, p. 463–470, 2017. Disponível em: <https://periodicos.uninove.br/saude/article/view/7835>. Acesso em: 6 maio. 2024.

FRIEL, J. K. *et al.* Zinc supplementation in very-low-birth-weight infants. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 17, n. 1, p. 97–104, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8350219/>. Acesso em: 12 out. 2024.

HARRIS, T. *et al.* Increased early enteral zinc intake improves weight gain in hospitalised preterm infants. **Acta Paediatrica**, v. 108, n. 11, p. 1978–1984, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.14828>. Acesso em: 11 maio. 2024.

ILARDI, L. *et al.* Overview of important micronutrients supplementation in preterm infants after discharge: a call for consensus. **Life**, v. 11, n. 4, p. 331, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/4/331>. Acesso em: 11 maio. 2024.

IRFAN, O. *et al.* Zinc supplementation and the prevention and treatment of sepsis in young infants: a systematic review and meta-analysis. **Neonatology**, v. 119, n. 2, p. 164–175, 2022. Disponível em: <https://karger.com/neo/article/119/2/164/829325/Zinc-Supplementation-and-the-Prevention-and>. Acesso em: 11 maio. 2024.

ISLAM, M. N. *et al.* Effect of oral zinc supplementation on the growth of preterm infants. **Indian Pediatrics**, v. 47, n. 10, p. 845–849, 2010. Disponível em: <https://www.indianpediatrics.net/oct2010/845.pdf>. Acesso em: 11 maio. 2024.

ISLAM, M. N. *et al.* Effect of zinc on growth of preterm babies. **Mymensingh Medical Journal : MMJ**, v. 18, n. 1, p. 125–130, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19182764/>. Acesso em: 11 maio. 2024.

JANTSCH, L.B. *et al.* Fatores obstétricos associados ao nascimento de prematuros moderados e tardios. **Enfermaria Global**, v. 20, n. 1, p. 23–58, 2021. Disponível em: <https://revistas.um.es/eglobal/article/view/417281>. Acesso em: 6 maio. 2024.

KABAN, R. *et al.* Zinc supplementation in preterm infants and growth indicators in a developing

country. **Paediatrica Indonesiana**, v. 63, n. 6, p. 443, 2023. Disponível em: <https://paediatricaindonesiana.org/index.php/paediatrica-indonesiana/article/view/3124>. Acesso em: 11 maio. 2024.

KREBS, N. F. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 62, n. 1, p. 19–29, 2013. Disponível em: <https://karger.com/anm/article/62/Suppl.%201/19/432>. Acesso em: 11 maio. 2024.

LOPEZ, D. B. **Evolução nutricional de lactentes nascidos prematuros, acompanhados durante o primeiro ano de vida, no ambulatório de seguimento de um hospital de referência do Rio de Janeiro**. 2017. 98 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública e Meio Ambiente) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

MANISH, P. *et al.* Role of zinc supplementation in growth and neuro-development of premature and small for gestational age (SGA) babies. **National Journal of Community Medicine**, v. 3, n. 4, p. 736-739, 2012. Disponível em: https://www.academia.edu/122285886/ROLE_OF_ZINC_SUPPLEMENTATION_IN_GROWTH_AND_NEURO_DEVELOPMENT_OF_PREMATURE_AND_SMALL_FOR_GESTATIONAL_AGE_SGA_BABIES. Acesso em: 12 out. 2024.

MARTINELLI, K. G. *et al.* Prematuridade no Brasil entre 2012 e 2019: dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 38, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepop/a/6L36BD8CVYczcxZ63gs7Cdj/?format=html&lang=pt> #. Acesso em: 11 maio. 2024.

MATHUR, N.B.; AGARWAL, D. K. Zinc supplementation in preterm neonates and neurological development, a randomized controlled trial. **Indian Pediatrics**, v. 52, n. 11, p. 951-955, 2015. Disponível em: <https://www.indianpediatrics.net/nov2015/951.pdf>. Acesso em: 11 maio. 2024.

MENDES GARRIDO ABREGÚ, F. *et al.* Impact of zinc deficiency during prenatal and/or postnatal life on cardiovascular and metabolic diseases: experimental and clinical evidence. **Advances in Nutrition**, v. 13, n.3, p. 833–845, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2161831322000242>. Acesso em: 11 maio. 2024.

MENDES, G. *et al.* Growth of preterm infants during the first two years of life. **Residência Pediátrica**, v. 9, n. 2, p. 104–110, 2019. Disponível em: https://cdn.publisher.gn1.link/residencia-pediatrica.com.br/pdf/en_v9n2a04.pdf. Acesso em: 11 maio. 2024.

MOZAFFARI-KHOSRAVI H. *et al.* Effects of zinc supplementation on physical growth in 2–5-year-old children. **Biological Trace Element Research** v. 128, n. 2, p. 118–27, 2009. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-008-8261-1>. Acesso em: 12 out. 2024.

OGASAWARA, K. *et al.* Effect of enteral zinc supplementation on the anthropometric measurements of preterm infants at discharge from the neonatal intensive care unit and evaluation of copper deficiency. **Nutrients**, v. 16, n. 11, p. 1612, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/11/1612>. Acesso em: 11 maio. 2024.

PAGE, M. J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 46, p. 1, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.112>. Acesso em: 21 maio. 2024.

RAGAB, S. M. *et al.* The effects of zinc supplementation on growth and development in preterm neonates **Menoufia Medical Journal**, v. 27, n. 3, p. 524–528, 2014. Disponível em: <https://www.menoufia-med-j.com/journal/vol27/iss3/3/>. Acesso em: 12 out. 2024.

SANCHO MARTÍNEZ, A; SÁENZ DE PIPAÓN MARCOS, M; QUERO JIMÉNEZ, J. Efectos de la suplementación con cinc en el primer año de vida. **Revista Española de Pediatría**, v. 63, n. 6, p. 464-482, 2007. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-60208>. Acesso em: 11 maio. 2024.

SAHIN, S. *et al.* Zinc supplementation in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. **American Journal of Perinatology**, v. 41, n. 1, p. 3107–3114, 2024. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-1776762>. Acesso em: 11 maio. 2024.

SETIAWAN, C. N., SAROSA, G. I., SETIAWATI, M. Linear growth patterns in small for gestational age and preterm infants after zinc supplementation. **Paediatrica Indonesiana**, v. 55, n. 1, p. 23-28, 2015. Disponível em: <https://paediatricaindonesiana.org/index.php/paediatrica-indonesiana/article/view/101/77>. Acesso em: 12 out. 2024.

SILVEIRA, R. C. Nutrição do pré-termo após a alta. **Revista da AMRIGS**, v. 55, n. 2, 2011. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/223454/000880381.pdf?sequence=1>. Acesso em: 11 maio. 2024.

SINHA, B. *et al.* Enteral zinc supplementation in preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. **Pediatrics**, v. 150, n. 1, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35921675/>. Acesso em: 11 maio. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Manual seguimento ambulatorial do prematuro de risco**. 1. ed. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Neonatologia; 2012. Disponível em: http://www.sbp.com.br/pdfs/Seguimento_prematuro_oficial.pdf. Acesso em: 6 maio. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Manual de suporte nutricional da Sociedade Brasileira de Pediatria**. 2. ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Suporte Nutricional da Sociedade Brasileira de Pediatria; 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2a_Edicao_-_jan2021-Manual_Suporte_Nutricional_.pdf. Acesso em: 6 maio. 2024.

STAUB, E.; EVERS, K.; ASKIE, L. M. Enteral zinc supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm neonates. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. v. 3, n. 3, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33710626/>. Acesso em: 11 maio. 2024.

SUR, D. *et al.* Impact of zinc supplementation on diarrhoeal morbidity and growth pattern of low birth weight infants in Kolkata, India: A randomized, double-blind, placebo-controlled, community-based study. **Pediatrics**, v. 112, p. 1327-1332, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14654605/>. Acesso em: 11 maio. 2024.

TEE, P. S. Does enteral zinc supplementation improve growth and clinical outcome in preterm babies <37 weeks? **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 56, n. 12, p. 1997-1977, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.15215>. Acesso em: 11 maio. 2024.

TERRIN, G. *et al.* Zinc supplementation reduces morbidity and mortality in very-low-birth-weight preterm neonates: a hospital-based randomized, placebo-controlled trial in an industrialized country. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 98, n. 6, p. 1468–1474, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.054478>. Acesso em: 11 maio. 2024.

TERRIN, G. *et al.* Zinc in early life: a key element in the fetus and preterm neonate. **Nutrients**, v. 7, n. 12, p. 10427–10446, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4690094/>. Acesso em :11 maio. 2024.

TUERK, M. J.; FAZEL, N. Zinc deficiency. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 25, n. 2, p. 136-143, 2009. Disponível em: https://journals.lww.com/co-gastroenterology/full-text/2009/03000/Zinc_deficiency.00009.aspx. Acesso em: 11 maio. 2024.

VAZ, M. A. *et al.* Suplementação na infância e a prevenção da carência de micronutrientes: Artigo de revisão. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 6, n. 1, 17 jun. 2017.

VARGAS, C. L.; BENEDETTI, F. J.; WEINMANN, A. R. M. Crescimento de prematuros até os dois anos de vida: Revisão integrativa da literatura / Growth of prematures up to two years of life: Integrating review of literature. **Brazilian Journal of Development**, v. 3, n. 1, p. 72–84, 2017. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/18>. Acesso em: 6 maio. 2024.

VITTORAZZI, D. R.; SULZ, C. P.; SOARES, L. P. Suplementação de vitaminas e minerais em recém-nascidos prematuros: Uma revisão integrativa da literatura. **Residência Pediátrica**, v. 12, n. 4, p. 1-5, 2022. Disponível em: <https://www.residenciapediatria.com.br/detalhes/1254/suplementacao%20de%20vitaminas%20e%20minerais%20em%20recem-nascidos%20prematuros-%20uma%20revisao%20integrativa%20da%20literatura>. Acesso em: 6 maio. 2024.

WULF, K. *et al.* Frequency of symptomatic zinc deficiency in very low birth weight infants. **Klinische Padiatrie**, v. 225, n. 1, p. 13–17, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22821297/>. Acesso em: 12 out. 2024.

Data de recebimento: 7 DE DEZEMBRO DE 2024

Data de aceite para publicação: 2 DE JUNHO DE 2025