



ZINCO E CÂNCER: UMA REVISÃO

ZINC AND CANCER: A REVIEW

Resumo

Alicia Gomes Fernandes
Denise Mafra

Universidade Federal da
Fluminense (UFF)
Rio de Janeiro - RJ

E-mail: dmafra@terra.com.br

O câncer é uma das maiores causas de morbimortalidade no mundo e, é cada vez maior o interesse sobre a importância da nutrição na prevenção do câncer. O zinco é fundamental na função com fatores de transcrição, defesa antioxidante e reparo do DNA e a deficiência alimentar desse mineral pode contribuir para danos e modificações oxidativas do DNA, que aumentam o risco de câncer. Em muitas doenças neoplásicas, alterações nos níveis de zinco plasmático têm sido encontradas e, parece que a suplementação deste mineral está associada com menor estresse oxidativo e melhora da resposta imune em pacientes com câncer. Esta revisão abordará o papel do zinco sobre aspectos relativos ao câncer e, apresentará alguns estudos clínicos sobre a deficiência de zinco nos pacientes portadores dessa doença.

Palavras-chave: câncer, zinco nutrição.

Abstract

Cancer is one of the most causes of mortality and morbidity throughout the world, and increasing evidence supports the important role of nutrition in cancer prevention. Zinc plays an important role in transcription factor function, antioxidant defense and DNA repair and, dietary deficiencies in zinc can contribute to strand DNA breaks and oxidative modifications to DNA that increase risk for cancer development. It has been reported that in many neoplastic diseases, alterations in plasma zinc levels may frequently occur, although the causes for such alterations have yet to be clearly defined and, seems that zinc supplementation is associated with decreased oxidative stress and improved immune function in cancer patients. This review will focus on nutrition and zinc role in some aspects of cancer and, clinical trials about zinc deficiency in these patients.

key words: cancer, zinc, nutrition.

Introdução

A taxa de mortalidade por câncer nos últimos anos vem crescendo em função do crescimento populacional, processo de industrialização e mudanças nos hábitos de vida. Sendo assim, o câncer é considerado um problema de saúde pública e, esforços devem ser mobilizados para sua prevenção e cura ¹.

Dietas contendo substâncias anticarcinogênicas como vitamina C, carotenóides e elementos-traço têm sido apontadas como protetoras contra o câncer².

A função de nutrientes antioxidantes na etiologia do câncer continua em discussão, visto que estes nutrientes possuem importante função estrutural e como cofatores de diversas enzimas³. O zinco, por exemplo, é cofator de diversas enzimas que atuam na replicação celular, imunidade, combate aos radicais livres de oxigênio, manutenção da integridade do ácido desoxirribonucléico, entre outras^{3,4}.

Com o intuito de aprofundar os conhecimentos sobre a relação entre o estado nutricional relativo ao zinco e o processo de carcinogênese, diversos pesquisadores já publicaram trabalhos analisando a concentração de zinco plasmático, onde um achado comum é a hipozincemia em pacientes com câncer^{2, 5-8}.

Além de ser considerado um nutriente protetor contra o câncer^{2,4-5}, o zinco pode ter utilidade clínica para avaliação do prognóstico do paciente com câncer⁹⁻¹². Assim, Esta revisão abordará o papel do zinco sobre aspectos relativos ao câncer e, apresentará alguns estudos clínicos sobre a deficiência de zinco nos pacientes portadores dessa doença.

Câncer

O câncer é uma doença em que as células com alterações genéticas crescem de forma anormal, invadindo outros tecidos e perdendo sua função original¹³.

As causas primárias ainda não estão muito bem esclarecidas, mas as neoplasias surgem devido às mutações genéticas espontâneas ou induzidas por agentes patogênicos como metais, radiações, radicais livres do oxigênio, inflamações crônicas e xenobióticos (tabaco, álcool, pesticidas, etc) entre outros que promovem desordem no ciclo celular, ocorrendo excesso na taxa de proliferação e deficiência nas taxas de morte celular. Este processo culmina com a formação de agrupamentos de clones de células neoplásicas, isto é, tumores¹⁴.

O câncer é a terceira causa de morte (11,84% do total de óbitos) e a segunda causa de morte por doença (27.63%) no Brasil, e a cada ano atinge pelo menos 9 milhões de pessoas, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde¹⁵.

Nutrição e Câncer

A dieta não é considerada somente fonte de nutrientes, e sim de várias outras substâncias que podem participar da promoção ou inibição do processo da carcinogênese. Contudo, é improvável que certos nutrientes ou fatores dietéticos atuem da mesma forma nos diversos tipos de câncer^{14,16-19}.

Dietas ricas em frutas e hortaliças parecem estar ligadas a baixas taxas de incidência de câncer, pois os vegetais contêm componentes fenólicos,

flavonóides, isoflavonas, terpenos, glicosinolatos, minerais e outros compostos que teriam função antioxidante e anticarcinogênica¹⁷⁻¹⁹. Será abordada de forma mais detalhada, a função, o metabolismo, bem como a relação do zinco com o câncer.

Zinco

O íon zinco (Zn^{2+}) possui um orbital d cheio (d^{10}), impossibilitando a sua participação em reações de óxido-redução, mas permitindo que ele seja o aceptor de um par de elétrons. Assim, o zinco funciona como cofator em reações que necessitam de um íon redox-estável^{20,21}.

Presente em enzimas e proteínas que participam do metabolismo de proteínas, carboidratos, lipídeos e ácidos nucleicos, o zinco pode ter função catalítica ou estrutural. Entre estas enzimas estão a anidrase carbônica, a fosfatase alcalina, carboxipeptidases, álcool desidrogenase, superóxido dismutase, proteína C quinase, ácido ribonucleico polimerase e a transcriptase reversa²²⁻²⁶.

O termo “dedos de zinco”, do inglês zinc fingers, é amplamente utilizado para identificar qualquer estrutura compacta que é estabilizada por íons de zinco, geralmente pequenas proteínas, onde o zinco só desempenha papel estrutural. Estas proteínas estão envolvidas nos processos de replicação e reparo, transcrição e translação, metabolismo e sinalização, proliferação celular e apoptose²⁷.

O zinco participa da estrutura de uma proteína denominada metalotioneína, que tem propriedades antioxidantes em condições como exposição a radiações, drogas e metais pesados, inibindo a propagação de radicais livres através de ligações seletivas de íons de metais pró-oxidantes como ferro e cobre, e dos potencialmente tóxicos como mercúrio e cádmio. Especula-se que em situações de estresse oxidativo, a metalotioneína libere o zinco ligado à sua molécula^{25,28-32}.

O zinco é componente estrutural da superóxido-dismutase (SOD), presente no citoplasma de todas as células e que catalisa a conversão de dois radicais, íon superóxido e peróxido de hidrogênio, reduzindo a toxicidade das espécies reativas do oxigênio. A SOD extracelular encontra-se em níveis reduzidos em situações de deficiência de zinco^{25,31-32}.

Além da atividade antioxidante, o zinco é indispensável para atividades de enzimas envolvidas diretamente com a síntese de DNA e RNA, como por exemplo, da DNA e RNA polimerase e, parece ter efeito modulador e protetor para o crescimento de células cancerosas^{3, 23,30}. Também influencia a divisão celular, pela atividade da dioxitimidina quinase e adenosina(5')tetrafosfato(5')-adenosina. Além disso, defeitos na síntese ou prejuízo da função do RNA mensageiro parecem ser induzidos pela perda de zinco, pois o mesmo desempenha papel em diversos fatores de transcrição, proteínas que reconhecem seqüências específicas de DNA e regulam a transcrição dos genes^{26, 34}.

O modelo clássico de interação direta do zinco com processos de transcrição gênica, está relacionado aos promotores dos genes que codificam

para as metalotioneínas de maneira proporcional às concentrações de zinco no organismo disponível para exercer efeitos fisiológicos em tipos celulares específicos. O estado nutricional relativo ao zinco também está relacionado a mecanismos diretos de modulação da expressão gênica, a partir da modulação da atividade enzimática ou de moléculas sinalizadoras que dependem da ligação do zinco²¹.

A inibição do crescimento é um sinal cardinal da deficiência de zinco, pois além de influenciar no processo de divisão celular diretamente na síntese do DNA, ele atua na regulação hormonal da divisão celular. O eixo do hormônio gonadotrófico e do IGF-1 (hormônio de crescimento) é responsivo ao estado nutricional do zinco.³⁵

A apoptose é um mecanismo biológico regulado e necessário para remover e retirar células supérfluas, mutantes ou moderadamente prejudicadas. Também é o maior mecanismo de morte celular frente a agentes tóxicos, por exemplo, a radiação, e a desregulação da apoptose é crucial no mecanismo de várias patologias, inclusive o câncer. Na deficiência de zinco, as células ficam mais sensíveis a elementos tóxicos, aumentando as taxas de apoptose, principalmente em tecidos de maior taxa mitótica, sugerindo que a atrofia de alguns tecidos na deficiência de zinco seja devido não somente da diminuição da taxa de mitoses mas também do aumento da taxa de apoptose celular³⁶.

O zinco é essencial também para a função normal do sistema imunológico, sendo que na sua deficiência pode ocorrer, atrofia tímica, linfopenia, diminuição das mitoses, de imunoglobulina, entre outras alterações³⁷⁻³⁹.

Na deficiência de zinco ocorrem danos na barreira mucosa do trato gastrointestinal e pulmonar, aumentando assim, a susceptibilidade a infecções^{37, 40}.

A imunidade inata não é altamente específica e responde da mesma forma a todos os antígenos. As células natural killer (NK) são importantes para imunidade contra infecções e tumores. A atividade e o número de células NK dependem de zinco para reconhecer moléculas de histocompatibilidade da classe I (MHC)³⁹. Na deficiência de zinco, ocorre alteração na atividade de células NK, na fagocitose feita por macrófagos e leucócitos, na geração de dano oxidativo, e o número de granulócitos diminui³⁷⁻³⁹.

A imunidade específica ou adquirida envolve a proliferação de células antígeno-específicas B e T, o que ocorre quando a superfície destas células entra em contato com um antígeno. Células especializadas, chamadas de apresentadoras de antígeno, mostram os antígenos aos linfócitos, colaborando com sua resposta aos antígenos. Os linfócitos B secretam imunoglobulinas que destroem patógenos extracelulares. Os linfócitos T auxiliam os do tipo B a produzir anticorpos e também pode erradicar patógenos intracelulares, ativando macrófagos e matando células infectadas por vírus⁴⁰. Em situações de deficiência de zinco, o número absoluto de linfócitos B tende a cair, pois o zinco participa da maturação destas células, e também ocorre queda no número absoluto de linfócitos T CD8+ e CD73+, pois estas células sofrem maturação no timo, órgão que atrofia na deficiência de zinco. O zinco também é cofator da timulina, enzima que atua na diferenciação de células T imaturas e

função de células periféricas, modula ainda a liberação de citocinas por células mononucleares e induz a proliferação de linfócitos T CD8+ em conjunto com a interleucina-2. A proliferação de células T diminui em resposta à deficiência de zinco³⁷⁻³⁹.

Como o zinco participa da estrutura de várias enzimas, a sua deficiência também pode causar diminuição da anidrase carbônica, distúrbios do paladar (disgeusia e hipogeusia) e xerostomia⁴²⁻⁴³.

Metabolismo do Zinco

Em humanos, tanto reduções, quanto aumentos extremos na ingestão de zinco são compensados num período de 6 a 12 dias. Contudo, quando o suprimento de zinco é muito baixo ou a quantidade consumida é a mínima durante um longo período de tempo, os ajustes homeostáticos podem não ser suficientes, e ocorrer balanço negativo do mineral⁴⁴.

Mudanças na absorção e excreção do zinco pelo trato gastrointestinal são os mecanismos primários para manter a homeostase do zinco, através de ajustes na absorção e excreção do zinco endógeno através das fezes⁴⁴⁻⁴⁶.

O aumento na eficiência de absorção de zinco ocorre devido ao aumento do número de transferências de zinco pelo transportador através da membrana da mucosa intestinal. Os transportadores já caracterizados são ZnT-1, ZnT-2, ZnT-3 e ZnT-4^{21,44}. As ZnT-1 localizam-se na membrana basolateral de enterócitos e células tubulares renais e são reguladas pela quantidade de zinco ingerido. As ZnT-2 estão envolvidas na captação do zinco no intestino, rins e nos testículos. Já a ZnT-3 está presente nas vesículas neuronais e testículos e a ZnT-4 apresenta localização neuronal e nas glândulas mamárias^{21,47}.

As perdas renais de zinco são muito menores do que as perdas fecais, e se mantêm constante em níveis variados de ingestão. Com a ingestão muito baixa, em 2 a 3 dias, a excreção urinária de zinco também diminui. Perdas adicionais de zinco ocorrem pelo suor, sêmen, menstruação, crescimento de cabelos e unhas. Estas perdas de zinco também variam antes que ocorra a diminuição dos níveis séricos de zinco⁴⁴⁻⁴⁵.

No corpo, o zinco é encontrado principalmente no compartimento intracelular, contudo, uma fração menor e importante do zinco corporal é encontrado na circulação, principalmente ligado à proteínas plasmáticas, por exemplo, à albumina, alfa-2-macroglobulina e transferrina. Esse pool plasmático apesar de pequeno é metabolicamente importante⁴⁸. Os níveis plasmáticos de zinco são homeostaticamente regulados e podem ser afetados pelo ciclo circadiano, estresse, infecção, jejum prolongado e níveis séricos das proteínas plasmáticas. O zinco sérico portanto não é um indicador muito sensível para deficiência marginal de zinco, mas é utilizado como indicador em estudos epidemiológicos e detecta a deficiência grave do mineral²³⁻³².

A concentração plasmática de zinco se modifica lentamente porque como o plasma deve prover zinco para todo o corpo, sua concentração é mantida relativamente constante para sustentar as funções normais do organismo. Os sinais fisiológicos de deficiência de zinco só são notados depois da queda dos níveis plasmáticos. Estudos experimentais em animais e humanos mostram que na depleção grave, a concentração de zinco nos ossos,

fígado, testículos e plasma caem significativamente, enquanto na pele, coração e músculos a concentração se mantém. Possivelmente, a diminuição do zinco plasmático sinaliza para que alguns órgãos liberem e outros retenham zinco. O aparecimento rápido dos sintomas de deficiência após a diminuição do zinco sérico mostra que não há um reservatório no organismo. A diminuição da ingestão de zinco causa catabolismo dos tecidos que contém zinco para que o mesmo seja liberado na circulação sistêmica para as funções vitais⁴⁴. Valores acima de 70 µg/dL de plasma, nos eritrócitos de $42,2 \pm 5,6$ µg/g e entre 300-600 µg/dia na urina, são considerados normais⁴⁹.

A absorção do zinco pode ser específica por transportadores, ou não-específica, por difusão. A quantidade de zinco em uma refeição por si só já interfere percentualmente na absorção do zinco. Os fitatos da dieta têm efeito inibitório da absorção do zinco, assim como de outros minerais, pois se ligam aos íons, formando complexos que são excretados pelas fezes. O tipo de proteína também influencia na biodisponibilidade do zinco, visto que este é absorvido com mais eficiência quando junto com proteínas de origem animal (ovos, carne, queijo), que parece contrabalançar o efeito de fitatos da dieta. Já a caseína parece ter efeito inibitório da absorção desse mineral, provavelmente devido a ligação entre a serina fosforilada e resíduos de treonina, resultantes da digestão parcial da caseína, e o zinco, diminuindo sua biodisponibilidade. A absorção do zinco presente na soja, é influenciada pelo conteúdo de fitato da leguminosa⁵⁰⁻⁵¹. As recomendações de zinco para indivíduos saudáveis de acordo com as recomendações diárias de ingestão (RDI)⁵² são 11mg/dia para homens e 8 g/dia para mulheres.

A toxicidade aguda por ingestão de zinco causa náuseas, vômitos, dor abdominal, gosto metálico e cefaléia, e a toxicidade crônica ocorre devido à suplementação continuada muito acima das recomendações, causando deficiência de cobre e ferro. Concentrações plasmáticas superiores a 150 µg/dL de zinco são indicadores de toxicidade^{53, 54}.

Câncer e Zinco

Em estudos realizados com pacientes apresentando os mais variados tipos de neoplasias, foi observado que a concentração de zinco no plasma antes de qualquer tratamento para o câncer, era mais baixa quando comparada a indivíduos saudáveis ou até mesmo com pacientes com doenças inflamatórias no mesmo local da neoplasia, como no estudo feito por Poo et al.⁵⁵ que comparou pacientes com câncer em alguma parte do trato gastrointestinal, pacientes com doenças digestivas benignas e indivíduos saudáveis e, observaram níveis significativamente mais baixos de zinco plasmático nos pacientes com câncer ($68,7 \pm 21,9$ µg/dL) do que nos outros pacientes com doenças benignas ($80,1 \pm 18,7$ µg/dL) e nos indivíduos saudáveis ($100 \pm 11,4$ µg/dL).

Mellow et al.⁵⁶ dosaram zinco e vitamina A no plasma de pacientes com carcinoma escamoso de esôfago recém-diagnosticado e encontraram diferença significativa entre o grupo de pacientes ($65,7 \pm 3,3$ µg/dL) e um grupo controle de indivíduos saudáveis ($80,5 \pm 2,4$ µg/dL).

Lipman et al.⁵⁷ compararam as concentrações plasmáticas de zinco de pacientes com esofagite, câncer de esôfago, e indivíduos saudáveis, sendo que os resultados mostraram que a concentração plasmática de zinco nos pacientes com câncer ($56 \pm 3 \mu\text{g/dL}$) foi significativamente menor que a dos pacientes com esofagite ($72 \pm 5 \mu\text{g/dL}$) e do grupo de indivíduos saudáveis ($78 \pm 5 \mu\text{g/dL}$).

Bakan et al.⁵⁸ dosaram o zinco plasmático e da enzima de conversão de angiotensina (ECA) de 42 pacientes com câncer de pulmão e de 72 indivíduos saudáveis. Os níveis de zinco plasmático nos indivíduos saudáveis foi de $105 \pm 21 \mu\text{g/dL}$, enquanto dos pacientes com câncer foi de $50 \pm 19 \mu\text{g/dL}$. Os resultados encontrados mostraram que a diminuição dos níveis plasmáticos de ECA, o que pode ser relacionado à deficiência de zinco, visto que este mineral faz parte da estrutura desta enzima.

Rosas et al.⁵⁹ avaliaram a concentração plasmática de zinco de pacientes com doenças hematológicas malignas não-tratadas, comparando-os com um grupo controle. Os níveis de zinco plasmático do grupo controle ($100,4 \pm 14 \mu\text{g/dL}$) foram significativamente mais altos ($p < 0,05$) do que nos pacientes com linfoma ($72,2 \pm 22,6 \mu\text{g/dL}$), leucemia aguda ($66 \pm 15,6 \mu\text{g/dL}$) e leucemia crônica ($74,8 \pm 14,7 \mu\text{g/dL}$).

Um estudo feito por McMillan et al.¹⁶ com 12 pacientes apresentando câncer gastrointestinal e 12 indivíduos saudáveis, mostrou que concentrações de zinco no plasma dos pacientes foram significativamente mais baixas do que no grupo de indivíduos saudáveis, sendo as médias $50,4 \mu\text{g/dL}$ ($44,5$ a $78,6 \mu\text{g/dL}$) e $87,1 \mu\text{g/dL}$ ($72,0$ a $114,6 \mu\text{g/dL}$) respectivamente.

Federico et al.⁴¹ analisaram a concentração de zinco, selênio e cobre no plasma de 60 pacientes com câncer do trato gastrointestinal antes e após o tratamento quimioterápico onde os doentes foram divididos em: um grupo que recebeu suplementação de zinco e outro sem suplementação. Antes do tratamento, a concentração plasmática de zinco nos dois grupos de doentes ($78,9 \pm 7,8 \mu\text{g/dL}$) era menor que a do grupo controle de 30 indivíduos saudáveis ($87,5 \pm 9,70 \mu\text{g/dL}$). Após o tratamento quimioterápico, os pacientes que receberam suplementação apresentaram aumento das concentrações plasmáticas de zinco e relataram diminuição da astenia e aumento do apetite.

Kuo et al.⁶⁰ também sugerem que mudanças na concentração plasmática de elementos-traço, especialmente cobre e zinco, podem ser usados como marcadores no processo de carcinogênese. Em um estudo realizado em mulheres com tumores de mama e mulheres saudáveis, a concentração sérica de zinco foi significativamente mais baixa nas pacientes com tumor. A razão Cu/Zn e a concentração de cobre apresentavam-se maiores nas pacientes com tumores malignos.

Ao estudar a concentração plasmática de zinco, vitaminas A e C em 155 pacientes com câncer de laringe comparados com 155 indivíduos saudáveis, Kapil et al.² encontraram níveis de todos estes nutrientes significativamente mais baixos nos pacientes ($62,2 \pm 13,18 \mu\text{g/dL}$) do que no grupo de indivíduos saudáveis ($83,27 \pm 14,59 \mu\text{g/dL}$).

Oyama et al.¹⁰ examinaram a concentração plasmática de zinco e cobre de pacientes com e sem câncer de pulmão. A relação Cu/Zn apresentava-se

mais alta e a concentração de zinco mais baixa em pacientes com câncer. Entre estes pacientes, maiores valores da relação Cu/Zn e menores concentrações plasmáticas de zinco estavam relacionadas a piores prognósticos, de acordo com cálculos de risco relativo já validados. Em outro estudo, também em pacientes com câncer de pulmão, Oyama et al.⁶³ compararam a dosagem de três enzimas utilizadas como marcador tumoral e a dosagem de zinco, cobre e selênio plasmática e concluíram que as concentrações plasmáticas de zinco e cobre são bons marcadores e têm relevância na avaliação do prognóstico de pacientes com câncer, além de serem dosagens mais simples e de custo mais baixo em relação às enzimas.

Doerr et al.¹¹ dosaram zinco plasmático em 60 pacientes com câncer de cabeça e pescoço e encontraram menores concentrações de zinco, quanto mais avançado o estágio do tumor.

Ao estudar a concentração plasmática de zinco em 43 pacientes com câncer de tireóide antes e 4 dias após o tratamento cirúrgico para remoção total do tumor, Kopansky et al.⁶² encontraram os seguintes resultados: antes do tratamento os pacientes apresentavam hipozincemia e após a cirurgia a concentração do zinco no plasma encontrava-se dentro da normalidade.

Alguns estudos sugerem que a concentração do zinco plasmático pode ser utilizada para avaliar o sucesso da cirurgia de remoção do tumor e avaliar a presença de metástases^{10,11,62,63}.

Um estudo epidemiológico feito por Wu et al.³⁴ utilizando dados do Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) com 3000 homens e 3244 mulheres avaliando risco de mortalidade por câncer, mostrou relação positiva entre maiores concentrações séricas de ferro, saturação de transferrina e cobre e mortalidade por câncer. Em relação ao zinco, os dados foram inconclusivos, sendo considerada apenas a hipótese de que o zinco exerceria um papel protetor contra o câncer.

No estudo de Ripamonti et al.⁶⁴, os pacientes que receberam suplementação de zinco antes e durante a radioterapia apresentavam melhor acuidade e recuperação mais rápida do paladar em relação a indivíduos com o mesmo tratamento e não-suplementados.

Kim et al.⁵ também encontraram deficiência de zinco plasmático em pacientes com neoplasia e esses autores sugerem a quimioprevenção do câncer com administração de suplementos de nutrientes antioxidantes.

Em estudos realizados com ratos que desenvolveram câncer de esôfago induzido por n-nitrosobenzilmetilamina, a suplementação de Zn induziu rapidamente a apoptose de células epiteliais, diminuindo substancialmente o desenvolvimento do câncer.⁶⁵⁻⁶⁶ Já em estudo feito com indivíduos saudáveis por PRASAD e col.⁶⁷, a suplementação de Zn diminuiu o nível de peroxidação lipídica.

A relação entre zinco e câncer vem sendo estudada a partir das seguintes hipóteses:

1) O zinco exerceria papel protetor contra o câncer: levando em consideração principalmente sua importância na replicação do DNA e na imunidade e ao papel do zinco como antioxidante^{2,5,6,8, 12, 60-62, 68-69}.

2) A razão Cu/Zn plasmático teria utilidade clínica como parâmetro de diagnóstico^{6,12,60,63} e prognóstico de tumores malignos^{7,9,12,63}.

A partir destas duas hipóteses percebe-se que são necessários estudos mais detalhados sobre o papel do zinco no processo da carcinogênese e, parece que a suplementação de zinco exerce efeitos benéficos ao paciente com câncer.

Referências Bibliográficas

1. Santos HS, Cruz WM de S. A terapia nutricional com vitaminas antioxidantes e o tratamento quimioterápico oncológico. *Rev bras cancerol* 2001; 47: 303-08.
2. Kapil U, Singh P, Shukla NK, Pathak P, Singh R. Association of vitamin A, vitamin C and zinc with laryngeal cancer. *Indian J Cancer* 2004; 40: 67-70.
3. Bargellini A, Piccinini L, De Palma, M, Giacobazzi P, Scaltriti S, Mariano M et al. Trace elements, anxiety and immune parameters in patients affected by cancer. *J Trace Elem Med Biol* 2003;17:3-9.
4. Prasad AS, Kucuk O. Zinc in cancer prevention. *Cancer Metastasis Rev* 2002; 21: 291-95.
5. Kim SY, Kim JW, Ko YS, Koo JE, Chung HY, Lee-Kim YC. Changes in lipid peroxidation and antioxidant trace elements in serum of women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Nutr Cancer* 2003; 47:126-30.
6. Yilmaz MI, Saglam K, Sonmez A., Gok DE, Basal S, Kilic S. Antioxidant system activation in prostate cancer. *Biol Trace Elem Res* 2004; 98:13-9.
7. Shukla VK, Adukia TK, Singh SP, Mishra CP, Mishra RN. Micronutrients, antioxidants, and carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol* 2003; 84:31-5.
8. Mayland C, Allen KR, Degg TJ, Bennet M. Micronutrient concentrations in patients with malignant disease: effect of the inflammatory response. *Ann Clin Biochem* 2004; 41:138-41.
9. Gupta SK, Shukla VK, Vaidya MP, Roy SK, Gupta S. Serum and tissue trace elements in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 1993; 52:172-5.
10. Oyama T, Matsuno K, Kawamoto T, Mitsudomi T, Shirakusa T, Kodama Y. Efficiency of serum copper/zinc ratio for differential diagnosis of patients with and without lung cancer. *Biol Trace Elem Res* 1994; 42: 115-27.
11. Doerr TD, Prasad AS, Marks SC, Beck FW, Shamsa FH, Penny HS, Mathog, R.H. Zinc deficiency in head and neck cancer patients. *J Am Coll Nutr* 1997; 16(5): 418-22.
12. Zhao X, Han C, Jing J. Relationship of serum trace elements to lung cancer and its clinical application. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1998; 19:286-9.

13. Fenech M. Chromosomal biomarkers og genomic instability relevant to cancer. *DDIT* 2002; 7:1128-37.
14. Ferrari CKB, Torres EAFS. Novos compostos dietéticos com propriedades anticarcinogênicas. *Rev bras cancerol* 2002; 48: 375-82.
15. Wünsch Filho, V Moncau J E. Mortalidade por Câncer no Brasil 1981-1995: Padrões Regionais e Tendências Temporais. *Rev Assoc Méd Brás* 2002; 3: 250-57.
16. Mcmillan DC, Sattar N, Talwar D, O'reilly DS, Mcardle CS. Changes in micronutrient concentrations following anti-inflammatory treatment in patients with gastrointestinal cancer. *Nutrition* 2000; 16: 425-28.
17. Drewnowski A., Gomez-Carneros C. Bitter taste, phytonutrients, and the consumer: a review. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1424-35.
18. Chen H, Ward MH, Graubard BI, Heineman EF, Markin RM, Potischman NA. Dietary patterns and adenocarcinoma of the esophagus and distal stomach. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 137-44.
19. Berrino F, Krogh V, Riboli E. Epidemiology studies on diet and cancer. *Tumori* 2003; 89: 581-85.
20. Onosaka S, Tetsuchikawahara N, Min K. Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology. *Tohoku J Exp Med* 2002; 196: 1-7.
21. Henriques GS, Hirata M H, Cozzolino S M F. Aspectos recentes da absorção e biodisponibilidade do zinco e suas correlações com a fisiologia da isoforma testicular da Enzima Conversora da Angiotensina. *Rev Nutr* 2003; 16: 333-45.
22. Hambidge M. Human Zinc Deficiency. *J Nutr* 2000; 130: 1344-49.
23. Wood RJ. Assessment of Marginal Zinc Status in Humans. *J Nutr* 2000; 130: 1350-54.
24. O'Dell B L. Role of zinc in Plasma Membrane Function. *J Nutr* 2000; 130: 1432S-36S.
25. Koury JC, Donangelo CM. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. *Rev Nutr* 2003; 16: 433-41.
26. Mafra D, Cozzolino S M F. Importância do zinco na nutrição humana. *Rev Nutr* 2004; 17: 79-7.
27. Krishna SS, Mamjumbar I, Grishin NV. Structural classification of zinc fingers. *Nucleic Acids Research* 2003; 31: 532-50.
28. Zowczak M, Iskra M, Torlinski L, Cofta S. Analysis of Serum Copper and Zinc Concentrations in Cancer Patients. *Biol Trace Elem Res* 2001; 82: 1-8.
29. Cherian MG, Jayasurya A, Bay B. Metallothioneins in human tumors and potential roles in carcinogens. *Mutation Research* 2003; 533: 201-9.
30. Mccall KA, Huang C, Fierke CA. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr* 2000; 130: 1437-46.

31. Powell S R. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr* 2000; 130: 1447-54.
32. Tapieiro H, Tew K D. Trace elements un human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomedicine & Phamacotheraphy* 2003; 57: 399-11.
33. Piccinini L, Borella P, Bargellini A, Medici CI, Zoboli A. A case-control study on selenium, zinc and copper in plasma and hair of subjects affected by breast and lung cancer. *Biol Trace Elem Res* 1996; 51: 23-30.
34. Wu T, Sempos CT, Freudenheim JL, Muti P, Smit E. Serum Iron, Copper and Zinc Concentrations and Risk of Câncer Mortality in US Adults. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 195-201.
35. MacDonald R. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr* 2000; 130: 1500-08.
36. Truong-Tran A Q, Ho LH, Chai F, Zalewski PD. Celluar zinc fluxes and the regulation of apoptpsis/gene-directed cell death. *J Nutr* 2000; 130: 1459-66.
37. Shankar A H, Prasad A S. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 447-63.
38. Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *J Nutr* 2000; 130: 1399-06.
39. Ibs K H, Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr* 2000; 130: 1452-56.
40. Delves PJ., Roitt IM. The immune system: first of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49.
41. Federico A, Iodice P, Federico P, Del Rio A, Mellone MC, Catalano G. Effects of selenium and zinc supplementation on nutritional status in patients with cancer of digestive tract. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 293-7.
42. Goto T, Komai M, Bryant BP, Furukawa Y. Reduction in carbonic anhydrase activity in the tongue epithelium and submandibular gland in and zinc-deficiet rats. *Int J Nutr Res* 2000; 70: 110-18.
43. Komai M, Goto T, Suzuki H, Takeda T, Furukawa Y. Zinc deficiency and taste dysfunction; contribution of carbonic anhydrase, a zinc-metalloenzyme, to normal taste sensation. *BioFactors* 2000; 12: 65-70.
44. King, J.C. ; Shames, D. M. ; Woodhouse, L. R. Zinc Homeostasis in Humans. *J Nutr* 2000; (130): 1360S-1366S.
45. King JC, Shames D M, Lowe NM, Woodhouse LR, Sutherland B, Abrams SA. Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 116-24.

46. Sian L, Krebs NF, Westcott JE, Fengliang L, Tong L, Miller LV. Zinc homeostasis during lactation in a population with a low zinc intake. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 99-3.
47. Cousins RJ, Blanchard RK, Moore JB, Cui L, Green CL, Liuzzi JP. Regulation of zinc metabolism and genomic outcomes. *J Nutr* 2003; 133: 1521-6.
48. Rink L, Kirchner H. Zinc-altered immune function and cytokine production. *J Nutr* 2000; 130:1407-11.
49. Gibson RS. *Principles of Nutritional Assessment*. New York: Oxford University Press; 1990. p. 543-53.
50. Lönerdal J. Dietary factors influencing zinc absorption. *Nutr* 2000; 130: 1378-3.
51. Hunt J R. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 633-9.
52. Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington: Academy of Sciences; 2001.
53. Anderson JBJ. Minerais. In: Mahan K, Escott-Stump K. *Alimentos, nutrição e dietoterapia*. São Paulo: Roca; 2002. p. 106-45.
54. Borges VC, Ferrini MT, Waitzberg DL, Oliveira GPC, Bottoni A. Minerais. In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 117-48.
55. Poo JL, Romero RR, Robles JA, Montemayor AC, Isoard F, Estanes A. Diagnostic value of the copper/zinc ratio in digestive cancer: a case control study. *Arch Med Res* 1997; 28: 259-63.
56. Mellow MH, Layne EA, Lipman TO, Kaushik M, Hostetler C, Smith JC Jr. Plasma zinc and vitamin A in human squamous carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1993; 51: 1615-20.
57. Lipman TO, Diamond A, Mellow MH, Patterson KY. Esophageal zinc content in human squamous esophageal cancer. *J Am Coll Nutr* 1987; 6: 41-6.
58. Bakan N, Bakan E, Suerdem M, Yigitoglu MR. Serum zinc and angiotensin-converting enzyme levels in patients with lung cancer. *Biofactors* 1988; 1: 177-8.
59. Rosas R, Poo JI, Montemayor A, Isoard F, Majluf A, Labardini J. Utility of the copper/zinc ratio in patients with lymphoma or acute or chronic leukemias. *Clin* 1995; 47: 447-52.
60. Kuo HW, Chen SF, Wu CC, Chen DR, Lee JH. Serum and tissue trace elements in patients with breast cancer in Taiwan. *Biol Trace Elem Res* 2002; 89: 1-11.

61. Rostkowska-Nadolska B, Pospiech L, Bochnia M. Content of trace elements in serum of patients with carcinoma of the larynx. *Arch Immunol Ther Exp* 1999; 47: 321-25.
62. Kopanski Z, Piekoszewski W, Habiniak J, Wojewoda T, Wojewoda A, Schlegel-Zawadzka M. The clinical value of the determinations in the serum of zinc concentration in women with breast cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2001; 39: 84-6.
63. Oyama T, Kawamoto T, Matsuno K, Osaki T, Matsumoto A, Isse T. A case-case study comparing the usefulness of serum trace elements (Cu, Zn and Se) and tumor markers (CEA, SCC and SLX) in non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res* 2003; 23: 605-12.
64. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Fulfaro F, Villa S, Balzarini A. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer* 1998; 82:1938-45.
65. Fong LY, Li JX, Farber JL, Magee PN. Cell proliferation and esophageal carcinogenesis in the zinc-deficient rat. *Carcinogenesis* 1996; 17:1841-8.
66. Fong LY, Nguyen VT, Farber VT. Esophageal Cancer Prevention in Zinc-Deficient Rats: Rapid Induction of Apoptosis by Replenishing Zinc. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1525-33.
67. Prasad AS, Bao B, Beck FW, Kucuk O, Sarkar FH. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1182-90.
68. Prasad AS, Beck FW, Doerr TD, Shamsa FH, Penny HS, Marks SC. Nutritional and zinc status of head and neck cancer patients: an interpretive review. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 409-18.
69. Cunzhi H, Jiexian J, Xianwen Z, Jingang G, Shumin Z, Lili D. Serum and tissue levels of six trace elements and copper/zinc ratio in patients with cervical cancer and uterine myoma. *Biol Trace Elem Res* 2003; 94: 113-22.

Endereço para correspondência
Rua Theodor Herzl, 56 apto 103 - Botafogo
Rio de Janeiro - RJ
Cep: 22260-030

Recebido em 26/07/2005
Aprovado em 14/10/2005