

DOI: https://doi.org/10.26694/jcs_hu-ufpi.v3i1.11210

ZINCO E DOENÇAS RESPIRATÓRIAS VIRAIS: EFEITO NA INFECÇÃO DO NOVO CORONAVÍRUS

ZINC AND VIRAL RESPIRATORY DISEASES: EFFECT ON NEW CORONAVIRUS INFECTION

Maria do Carmo de Carvalho e Martins¹. Amanda Suellenn da Silva Santos Oliveira². Ana Lina de Carvalho Cunha Sales³

¹Doutora em Ciências Biológicas. Professora Titular da Universidade Federal do Piauí. Professora do Centro Universitário UNINOVAFAPI. Professora da Faculdade de Ensino Superior de Floriano – FAESF – PI. Teresina, Piauí, Brasil.

²Mestre em Alimentos e Nutrição. Doutoranda em Alimentos e Nutrição pela Universidade Federal do Piauí. Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: amandasuellenn@hotmail.com

³Mestre em Alimentos e Nutrição. Doutoranda em Alimentos e Nutrição pela Universidade Federal do Piauí. Nutricionista do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: ana.lina123@gmail.com

RESUMO

OBJETIVO: Descrever o efeito da suplementação com zinco em doenças respiratórias e sobre a infecção pelo novo coronavírus. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa que incluiu pesquisas realizadas com seres humanos, indexadas nas bases de dados Pubmed, Scopus e ScienceDirect. Após aplicação de critérios de inclusão e leitura de textos completos, 11 estudos foram incluídos nesta revisão. **RESULTADOS:** Nos estudos demonstraram que o zinco tem sido utilizado em pesquisas com doenças virais em adultos, destacando-se os resfriados comuns. Nessa condição clínica, foi demonstrado que o zinco promoveu a redução da duração dos sintomas e da severidade da doença. Em relação à doença do novo coronavírus, as pesquisas ainda são escassas. Em análise de estudo de caso foi referida melhora nos sintomas relacionados à doença, e em estudo observacional, zinco não esteve associado com modificação do risco da mortalidade hospitalar. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A análise dos estudos incluídos nesta revisão indica que a suplementação com zinco promoveu diminuição da duração e gravidade de resfriados comuns. Quanto à covid-19, são necessários estudos controlados para demonstrar possíveis efeitos do zinco no manejo dessa doença.

DESCRITORES: Zinco. Doenças Respiratórias Virais. COVID-19. Coronavírus.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To describe the effect of zinc supplementation on respiratory diseases and on infection with the new coronavirus. **METHODOLOGY:** This is an integrative review that included research with human beings, indexed in the databases Pubmed, Scopus and ScienceDirect. After applying inclusion criteria and reading full texts, 11 studies were included in this review. **RESULTS:** Studies have shown that zinc has been used in research on viral diseases in adults, especially common colds. In this clinical condition, it was shown that zinc reduced the duration of symptoms and the severity of the disease. Regarding the disease of the new coronavirus, research is still scarce. In a case study analysis, improvement in symptoms related to the disease was reported, and in an observational study, zinc was not associated with changes in the risk of hospital mortality. **FINAL CONSIDERATIONS:** The analysis of the studies included in this review indicates that zinc supplementation reduced the duration and severity of common colds. As for covid-19, controlled studies are needed to demonstrate possible effects of zinc in the management of this disease.

KEYWORDS: Zinc. Respiratory Tract Diseases. COVID-19. Coronavirus.

Como citar este artigo (Vancouver):

Martins MCC, Oliveira ASSS, Sales ALCC. Zinco e doenças respiratórias virais: efeito na infecção do novo Coronavírus. J. Ciênc. Saúde [internet]. 2020 [acesso em: dia mês abreviado ano]; JCS HU-UFPI. Ed. Espec. 2020; 3(Supl.2):e-11210. Disponível em: DOI: https://doi.org/10.26694/jcs_hu-ufpi.v3i1.11210



INTRODUÇÃO

A Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) é uma infecção viral causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Severa 2 (SARS-CoV-2), que foi descrita pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019 e, por ser altamente infecciosa e transmissível^(1,2), disseminou-se rapidamente por muitos países, e foi declarada como uma pandemia em março de 2020⁽³⁾.

A COVID-19 potencialmente acomete um grande número de pessoas de todos grupos etários, porém indivíduos com idade avançada, com doença crônica e os imunossuprimidos constituem o grupo de risco da doença, com maior possibilidade de desenvolver forma mais grave da doença e com maior risco de mortalidade⁽⁴⁾.

As estratégias iniciais para conter a propagação do vírus nos países foi a adoção de medidas de distanciamento social, além da utilização de máscaras, realização de lavagem frequente das mãos e utilização de métodos de desinfecção de superfícies⁽⁵⁾.

Até o momento não existe terapêutica farmacológica específica aprovada para a COVID-19, embora numerosos estudos tenham sido realizados e muitos outros estejam em andamento com a utilização de antivirais, corticosteroides, anticorpos, plasma convalescente, radioterapia, entre outros⁽⁶⁾. Além disso, para os casos mais graves, um estudo preliminar (RECOVERY) do Reino Unido, verificou que a dexametasona diminuiu em até um terço o risco de morte em pessoas em ventilação mecânica em consequência da doença, e também reduziu em até um quinto a mortalidade de indivíduos em terapia com oxigênio, sem respirador artificial⁽⁷⁾.

Outro aspecto a ser considerado é o desenvolvimento de vacinas para SARS-CoV-2, em que vários estudos estão em andamento e tem progredido em alta escala e em velocidade. Até o dia 5 de maio de 2020, haviam 108 pesquisas distribuídas mundialmente para sua produção, compreendendo estudos de fase 1 ou 2, além de estudos pré-clínicos⁽⁸⁾. E, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, no dia 27 de julho

existiam cinco vacinas potenciais em avaliação clínica em estudos de fase 3⁽⁹⁾.

Além dessas possíveis terapias, alguns nutrientes tem sido alvo de estudos relacionados com a COVID-19, com destaque para o zinco, um mineral essencial para as atividades biológicas, que exerce função antiviral, e é importante para a ação de mais de 300 enzimas, além de participar de processos celulares de sinalização, proliferação, diferenciação e viabilidade celular. Ademais, o zinco é reconhecido como essencial na modulação da função imunológica, tanto na resposta imune inata quanto na adaptativa⁽¹⁰⁾. Dessa forma, este estudo tem como objetivo descrever o efeito da suplementação com zinco em doenças respiratórias e sobre a infecção pelo novo coronavírus.

METODOLOGIA

O estudo consiste em uma revisão integrativa, elaborada seguindo as seis etapas do seu processo de construção^(11,12), em que a primeira foi a definição da pergunta norteadora do estudo, seguida da seleção dos artigos científicos a serem revisados, da categorização e avaliação desses estudos..

Elaboração da Pergunta Norteadora

A definição da pergunta norteadora, foi realizada por meio da aplicação da estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparador e Desfecho), sendo: (P) pacientes com doenças virais, (I) suplementação de zinco, (C) com ou sem placebo e (O) melhora dos sintomas respiratórios e da resposta imunológica. Dessa forma, a pergunta de pesquisa foi: Há evidências de que a suplementação de zinco em pacientes com doenças virais reduz os sintomas respiratórios e melhora o sistema imunológico?

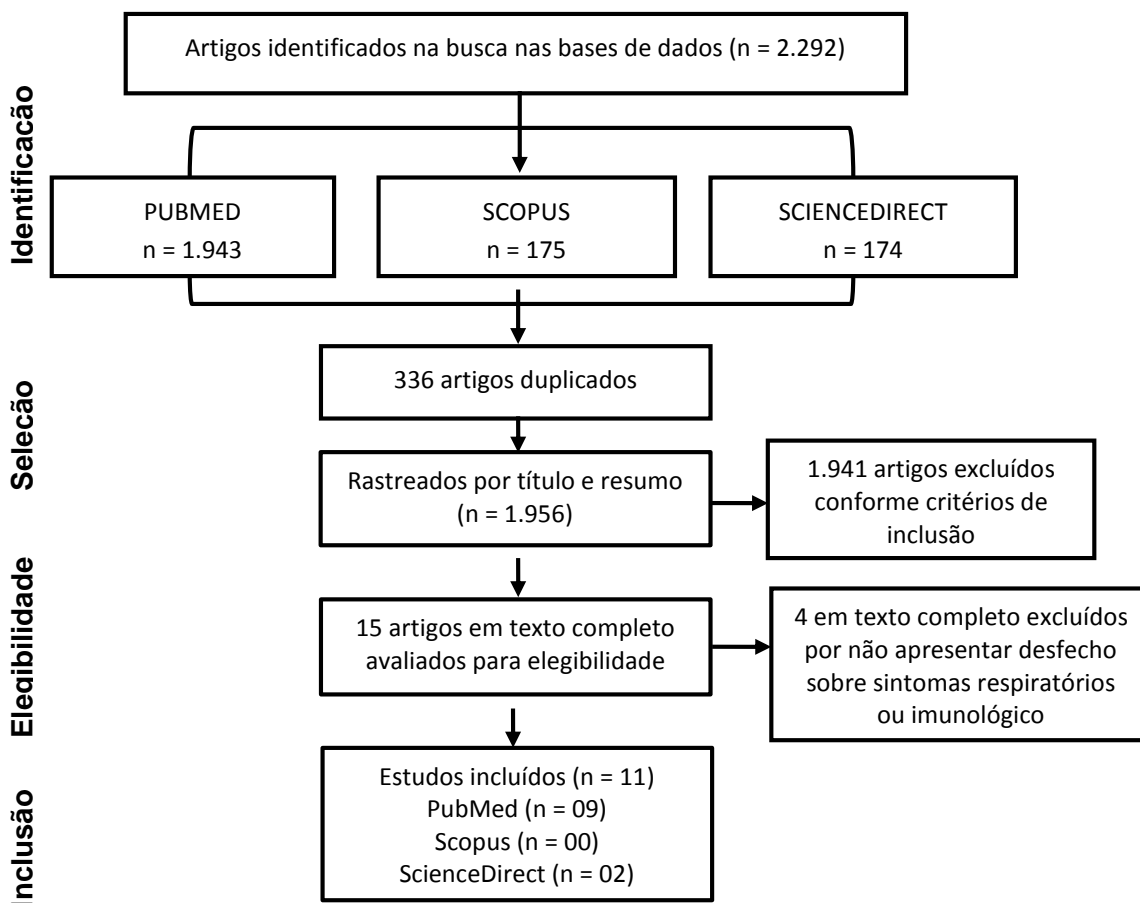
Busca e Seleção dos Estudos

A busca ou amostragem na literatura foi executada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e ScienceDirect, utilizando os descritores do Medical Subject Headings (MeSH): Virus Diseases; Covid-19; Zinc; Zinc Compounds; Zinc Sulfate; Signs and Symptoms, Respiratory; Immune System. Foram aplicados os operadores booleanos AND e/ou OR.

Para a realização da revisão foram incluídos: I) Estudos desenvolvidos com adultos e/ou idosos; II) Pesquisas com pessoas com doenças virais; III) Estudos em que os participantes utilizaram zinco concomitantemente ou não com medicamentos, vacinas ou outro nutriente; IV) Pesquisas com o desfecho sobre os sintomas respiratórios, sistema imunológico e duração da doença; V) Artigos no idioma inglês. Foram excluídos: artigos de revisão, livros, manuais, diretrizes, dissertações e teses.

Após a realização da busca nas bases de dados, a identificação e seleção dos estudos foi realizada em duas etapas, a primeira por meio da leitura de títulos e resumos e a segunda pela leitura do texto completo (Figura 1). O processo de seleção dos estudos desta revisão foi realizado com o auxílio do gerenciador de referência EndNote Web, conforme descrito por Mendes, Silveira e Galvão⁽¹²⁾.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos estudos nas bases de dados.



Fonte: Autoria própria.

Extração de Dados

As informações extraídas dos estudos foram: autores, ano de publicação, grupo etário, doença viral, tipo de suplemento e placebo utilizados nos grupos dos estudos, doses utilizadas na suplementação e desfecho sobre os sintomas respiratórios e sobre o sistema imunológico.

ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDO

A hierarquização das evidências foi realizada segundo a metodologia de classificação de acordo com o delineamento da pesquisa, que categoriza os estudos em seis níveis. O Nível 1 compreende as evidências oriundas de meta-análises de ensaios clínicos randomizados e controlados; Nível 2 são evidências de estudos individuais do tipo experimental; Nível 3 corresponde a evidências de estudos bem delineados, não randomizados, estudos de séries ou de caso controle; Nível 4 são evidências resultantes de pesquisas descritivas, de correlação, qualitativa e de estudo de caso; Nível 5 são evidências de originárias de relatos de caso ou de experiência; e Nível 6 são evidências provenientes da opinião de autoridades e comitês especializados^(13,14).

SÍNTESE DOS RESULTADOS DA REVISÃO

Após identificação e seleção dos estudos elegíveis, realizou-se o agrupamento do material por temática e as informações extraídas dessas pesquisas estão disponibilizadas em quadros com posterior discussão.

RESULTADOS

Foram identificados 2.292 artigos nas bases de dados definidas para a busca e, após o processo de análise, exclusão de artigos duplicados e aplicação dos critérios de inclusão, 11 artigos foram incluídos nesta revisão. No quadro 1 são apresentadas as principais características dos estudos selecionados e os efeitos da utilização do zinco em doenças virais.

Verificou-se que a população estudada nas pesquisas foi formada predominantemente por adultos. Quanto às condições clínicas investigadas e intervenções utilizadas, a maior parte dos estudos avaliaram efeitos em resfriados comuns, e o suplemento na forma de pastilhas de gluconato de zinco foi o mais utilizado.

Quadro 1. Efeito do zinco em doenças virais.

(Continua)

Autor / Ano	População/ Condição clínica	Intervenção	Comparador	Desfecho	Nível de Evidência
Eby; Davis; Halcomb/ 1984 ⁽¹⁵⁾	Adultos e Jovens/ Resfriado comum	Pastilha de gluconato de zinco (23 mg)	Placebo	↓ duração média de resfriados comuns em cerca de 7 dias.	2
Al-Nakib et al./ 1987 ⁽¹⁶⁾	Adultos/ Resfriado por rinovírus (inoculado)	Pastilhas de gluconato de zinco (23 mg a cada 2h / seis dias)	Placebo	↓ escore clínico médio diário (4 ^o e 5 ^o dia); ↓ peso médio diário da secreção nasal (2 ^o e 6 ^o dia); ↓ contagem total de tecidos (2 ^o , 4 ^o a 6 ^o dia).	2
Farr et al./ 1987 ⁽¹⁷⁾	Adultos/ Resfriado experimental de rinovírus	Pastilha de gluconato de zinco (23 mg) após 36h ou 2h da inoculação	Placebo	Experimento 1 e 2: não apresentaram redução na gravidade ou duração dos sintomas.	2
Godfrey et al./ 1992 ⁽¹⁸⁾	Adultos/ Resfriado comum	Pastilha de gluconato de zinco-glicina (23,7 mg a cada 4,5 g de pastilha).	Placebo	↓ gravidade no 7 ^o dia; ↑ taxa de pacientes livres dos sintomas (4 ^o dia).	2
Mossad et al./ 1996 ⁽¹⁹⁾	Adultos/ Resfriado comum	Pastilha de gluconato de zinco (13,3 mg) a cada 2 horas acordado	Placebo	↓ duração dos sintomas: tosse, dor de cabeça, rouquidão, congestão e drenagem nasal, dor na garganta.	2

Quadro 1. Efeito do zinco em doenças virais.

(Continuação)

Autor / Ano	População/ Condição clínica	Intervenção	Comparador	Desfecho	Nível de Evidência
Prasad et al./ 2000 ⁽²⁰⁾	Adultos/ Resfriado comum	Acetato de zinco (12,8 mg) de 2 a 3 horas	Placebo	↓ duração e severidade dos sintomas do resfriado.	2
Turner; Cetnarowski/ 2000 ⁽²¹⁾	Adultos/ Resfriado experimental de rinovírus e resfriados naturais	G1: Pastilhas de acetato de zinco (5mg); G2: Pastilhas de acetato de zinco (11,5 mg); G3: Pastilhas de Gluconato de zinco (13,3 mg)	Placebo	Resfriado experimental Gluconato de zinco: ↓ duração da doença, mas não a gravidade dos sintomas; Acetato de zinco: Sem efeito na gravidade ou duração da doença. Resfriado natural: sem efeito na duração ou gravidade dos sintomas.	2
Deloria-Knoll et al./ 2006 ⁽²²⁾	Adultos com HIV/ Resposta Imune à vacina pneumocócica	G1: Vit. A (400.000 UI) + placebo; G2: Cápsula de placebo + comprimidos de zinco (300 mg); G3: Vit. A (400.000 UI) + comprimidos de zinco (300 mg)	G4: cápsula de placebo + comprimidos de placebo	Suplementação não alterou resposta de anticorpos.	2
Prasad et al./ 2008 ⁽²³⁾	Adultos/ Resfriado comum	Acetato de zinco (13,3 mg) a cada 2-3h	Placebo	↓ duração dos sintomas, tosse, secreção nasal e dor muscular; ↓ escore de gravidade; ↓ ICAM-1.	2
Finzi/ 2020 ⁽²⁴⁾	Adultos/ Covid-19	P1 e P2: pastilha de citrato de zinco (23 mg)*; P3: citrato de zinco/gluconato de zinco (23 mg)*; P4: acetato de zinco (15 mg)*	-	Melhora nas medidas objetivas e sintomáticas da doença.	5
Yao et al./ 2020 ⁽²⁵⁾	Adultos e Idosos/ Covid-19	Sulfato de zinco (440 mg)	-	Não foi associado a mudança no risco de mortalidade hospitalar.	4

Fonte: autoria própria.

Nota: G: grupo; P: paciente; ICAM-1: Molécula de adesão intercelular-1; *P1: dose inicial 3 pastilhas. Após 24h: 9 pastilhas e nos próximos 10 dias: 184 mg. *P2: dose inicial 1 ou 2 pastilhas. Dia 10: 7 pastilhas de zinco (161 mg) e a partir do 11º dia: 115 mg/dia por 10 dias. *P3: dia 6 iniciou hidroxiquina (200 mg); dia 9: iniciou zinco (6 pastilhas). *P4: iniciou zinco após 3 semanas, 10 pastilhas por dia por 14 dias.

DISCUSSÃO

Essa revisão sobre a utilização do zinco em doenças virais mostrou que esse micronutriente tem sido alvo de pesquisas, sobretudo em resfriados comuns, demonstrando redução da duração e gravidade de sintomas de resfriados comuns, especialmente quando administrado dentro de 24 horas do início dos sintomas.

Poucos estudos sobre efeitos na COVID-19 foram encontrados, destacando-se que ainda não são observados grandes estudos para melhor evidenciar os efeitos do zinco sobre essa condição clínica.

A utilização de gluconato ou acetato de zinco, em alguns estudos, promoveu diminuição da duração dos sintomas e da severidade da doença viral, apesar de que em um estudo não foi evidenciado efeito do uso de

gluconato de zinco sobre o resfriado experimental causado por rinovírus.

O zinco tem um efeito importante em doenças virais por meio de mecanismos de modulação da entrada de vírions, internalização do vírus, duplicação do material genético, biossíntese de proteínas virais e liberação adicional de diversas partículas virais, incluindo os relacionados com as doenças do trato respiratório⁽²⁶⁾.

O resfriado comum é doença do sistema respiratório superior de grande frequência e acomete os adultos anualmente entre 2 a 4 vezes^(27,28). Esse tipo de infecção respiratória pode ser originado por diversos vírus, com destaque para os rinovírus, que são os mais frequentes agentes etiológico⁽²⁹⁾. Nesse caso, o zinco é considerado uma opção terapêutica com potencial aplicação contra os resfriados comuns, de modo que pode agir impedindo a replicação do rinovírus e de outros vírus responsáveis por provocar doenças respiratórias, como o vírus sincicial respiratório. Entretanto, a caracterização precisa de como o zinco atua sobre os vírus, ainda é incerta⁽³⁰⁾.

Novick et al.⁽³¹⁾ referem que a ação imediata sobre o quadro sintomatológico é associada a difusão de zinco, e propõem que o aumento transitório dos níveis desse elemento nas fossas nasais e em áreas a sua volta contribui para a conexão do zinco com locais de ligação da molécula de adesão intercelular nas superfícies dessa espécie de vírus, que impossibilita a junção do vírus às células e impede a infecção, e dessa forma esse bloqueio contribui para a redução da duração dos resfriados.

Além da relação com as infecções respiratórias, o zinco exerce função relevante na atividade adequada do sistema imune e age em mecanismos de sinalização celular, nos quais atua na normalização das respostas das imunidades inata e adquirida. A primeira inclui as células de defesa inicial, polimorfonucleares, macrófagos e células natural killer. Quando há níveis deficitários de zinco, os estímulos químicos e a fagocitose das células polimorfonucleares ficam reduzidos, e essa deficiência também influencia o aumento da síntese de citocinas pró-inflamatórias,

como as interleucinas IL-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral- α ⁽³²⁾. Em relação a imunidade adquirida que tem sua resposta dependente dos linfócitos B e T, o déficit de zinco afeta sobretudo as células T, em virtude de sua maturação ocorrer no timo, em que a deficiência de zinco produz redução desse órgão, com consequente diminuição no aporte de novos linfócitos T e prejuízos na execução de suas funções⁽³³⁾.

Quanto à Covid-19, observou-se em um estudo de quatro casos que houve a melhora dos sintomas da doença, e os participantes aumentaram as doses de zinco à medida da progressão dos sintomas.⁽²⁴⁾ O outro relato incluído demonstrou que a utilização de zinco não modificou o risco de mortalidade hospitalar, mas os autores referiram que, em virtude de ser um estudo observacional, os resultados verificados não deveriam ser utilizados em termos de desconsiderar os benefícios clínicos do zinco no tratamento da doença⁽²⁵⁾.

O zinco é apontado como um oligoelemento com potencial terapêutico na assistência ao tratamento da COVID-19, em consequência de seu papel na modulação do sistema imunológico e de sua atividade direta contra os vírus⁽³⁴⁾. As especificidades desse nutriente no combate a diversos tipos de vírus inclui de um lado efeitos do zinco em mecanismos físicos, como adesão, bem como na replicação viral e infecção de células, com bloqueio de meios enzimáticos de peptidase viral e polimerase, e de outro os efeitos no sistema imune, em particular, na produção de citocinas e modulação da atividade das células do sistema imune. Além disso, o zinco pode proteger ou estabilizar a membrana celular, dificultando a entrada do vírus na célula⁽³⁵⁾.

Em relação à atividade antiviral do zinco contra o coronavírus, te Velthuis et al⁽³⁶⁾. constataram que a associação de zinco (Zn²⁺) com a piritiona de zinco em baixas concentrações impediu a replicação *in vitro* do SARS-coronavírus (SARS-CoV). A produção de RNA desse vírus sofre ação de enzima RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), que possui papel central no complexo de replicação/transcrição (RTC), e o Zn²⁺ foi eficiente no bloqueio do processo de produção de RNA dos RTCs do SARS-CoV.

Outra abordagem direcionada ao zinco é sua associação com a cloroquina, em que Xue et al(37) que esse medicamento apresenta propriedades de um ionóforo de zinco e atua favorecendo o fluxo do micronutriente do meio extracelular para os lisossomos, aumentando sua concentração intracelular. E, tem sido referido que elevadas concentrações de zinco no meio intracelular são eficientes para inibir a replicação de vírus de RNA, como o SARS-CoV⁽³⁶⁾.

Considerando que a gravidade da COVID-19 está relacionada com a tempestade de citocinas, um processo que deflagra uma resposta hiperinflamatória descontrolada de citocinas pró-inflamatórias e contribui para um dano agudo no pulmão e para a Síndrome da Angústia Respiratória Severa (SARS)⁽³⁸⁾, o efeito imunomodulador do zinco pode contribuir para o tratamento dessa doença por meio de diminuição da inflamação, pois foi demonstrado que esse oligoelemento pode atuar na regulação da expressão de citocinas pró-inflamatórias, suprimindo a inflamação⁽³²⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos estudos incluídos nesta revisão indica que a suplementação com zinco na maioria das pesquisas analisadas contribuiu para reduzir a duração e gravidade dos sintomas dos resfriados comuns em adultos. No entanto, em relação à Covid-19 são necessários estudos com maior rigor metodológico, para melhor evidenciar os possíveis efeitos terapêuticos do zinco no manejo dessa doença.

REFERÊNCIAS

- Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A novel coronavirus emerging in China - key questions for impact assessment. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(2020):692-4.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;38:727-33.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51, 2020c. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_4.
- World Health Organization. Advice on the use of masks in the context of COVID-19; 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1279750/retrieve>
- Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing Clinical Trials for the Management of the COVID-19 Pandemic. *Trends Pharmacol Sci.* 2020;41(6):363-82.
- Horby P, Shen Lim W, Emberson J, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *medRxiv.* 2020; Preprint. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.2.20137273v1>.
- Arora NK, Das MK. COVID-19 vaccine development and the way forward. *Indian J Public Health.* 2020;64(Supplement):S108-S111.
- World Health Organization. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 27 July 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Sanna A, Firinu D, Zavattari P, Valera P. Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(1):68.
- Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo).* 2010;8(1):102-6.

12. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvao CM. Uso de Gerenciador de Referências Bibliográficas na Seleção dos Estudos Primários em Revisão Integrativa. Texto contexto - enferm. 2019;28:20170204.
13. Galvão CM. Evidence hierarchies. Acta Paul Enferm. 2006;19(2). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002006000200001>
14. Stetler CB, Morsi D, Rucki S et al. Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. Appl Nurs Res.1998;11(4):195-206.
15. Eby GA, Davis DR, Halcomb WW. Reduction in duration of common colds by zinc gluconate lozenges in a double-blind study. Antimicrob Agents Chemother. 1984;25(1):20-4.
16. Al-Nakib W, Higgins PG, Barrow I, Batstone G, Tyrrell DA. Prophylaxis and treatment of rhinovirus colds with zinc gluconate lozenges. J Antimicrob Chemother. 1987;20(6):893-901.
17. Farr BM, Conner EM, Betts RF, Oleske J, Minnefor A, Gwaltney JM, Jr. Two randomized controlled trials of zinc gluconate lozenge therapy of experimentally induced rhinovirus colds. Antimicrob Agents Chemother. 1987;31(8):1183-7.
18. Godfrey JC, Conant Sloane B, Smith DS, Turco JH, Mercer N, Godfrey NJ. Zinc gluconate and the common cold: a controlled clinical study. J Int Med Res. 1992;20(3):234-46.
19. Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV, Mason P. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Intern Med. 1996;125(2):81-8.
20. Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, Beck FW, Chandrasekar PH. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 2000;133(4):245-52.
21. Turner RB, Cetnarowski WE. Effect of treatment with zinc gluconate or zinc acetate on experimental and natural colds. Clin Infect Dis. 2000;31(5):1202-8.
22. Deloria-Knoll M, Steinhoff M, Semba RD, Nelson K, Vlahov D, Meinert CL. Effect of zinc and vitamin A supplementation on antibody responses to a pneumococcal conjugate vaccine in HIV-positive injection drug users: a randomized trial. Vaccine. 2006;24(10):1670-9.
23. Prasad AS, Beck FW, Bao B, Snell D, Fitzgerald JT. Duration and severity of symptoms and levels of plasma interleukin-1 receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptor, and adhesion molecules in patients with common cold treated with zinc acetate. J Infect Dis. 2008;197(6):795-802.
24. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. International Journal of Infectious Diseases. 2020.
25. Yao JS, Paguio JA, Dee EC, Tan HC, Moulick A, Milazzo C, et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with Covid-19: an observational study. Chest. 2020.
26. Ishida T. Zinc-induced Immune Anti-infective Activities of Bacteriolysis by Zn²⁺-binding Peptidoglycan Autolysins and Virucide by Zinc-finger Antiviral Proteins against Bacterial and Viral Infections: A review. Clin Res Immunol 2019;2(2):1-8.
27. Schappert SM. National Ambulatory Medical Care Survey: 1989 summary. Vital Health Stat 13 1992;(110):1-80.
28. Gwaltney JM, Jr, Hendley JO, Simon G, et al. Rhinovirus infections in an industrial population. I. The occurrence of illness. N Engl J Med 1966;275:1261-8.
29. Turner RB. The treatment of rhinovirus infections: progress and potential. Antiviral Res 2001;49:1-14.
30. Suara RO, Crowe JE., Jr Effect of zinc salts on respiratory syncytial virus replication. Antimicrob Agents Chemother 2004;48: 783-90.

31. Novick SG, Godfrey JC, Godfrey NJ, Wilder HR. How does zinc modify the common cold? Clinical observations and implications regarding mechanisms of action. *Med Hypotheses*. 1996;46(3):295-302.
32. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6):624.
33. Haase H., Rink L. Zinc signals and immune function. *BioFactors*. 2014;40:27–40.
34. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92:479–490.
35. Overbeck S., Rink L., Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: A single approach for multiple diseases. *Arch. Immunol. Ther. Exp*. 2008;56:15–30.
36. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176.
37. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One*. 2014;9(10):e109180.
38. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:38-42.

Fontes de financiamento: Não

Conflito de interesse: Não

Aceito: 18/09/2020

Publicação: 27/10/2020

Endereço para correspondência: Maria do Carmo de Carvalho e Martins. Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, SG 07 s/n - Ininga, Teresina - PI, 64049-550. E-mail: carminhamartins@ufpi.edu.br. Telefone: (86) 99926-4730