

Excreção de zinco na urina em indivíduos com síndrome metabólica em uso de terapias anti-hipertensivas

Urinary zinc excretion in subjects with metabolic syndrome using antihypertensive therapies

Isabelli Luara Costa da Silva¹
Erika Paula Silva Freitas²
Eduardo Paixão da Silva¹
Giovanna Melo de Carvalho¹
Jainara da Silva Soares¹
Lucia de Fátima Campos Pedrosa³
Josivan Gomes de Lima⁴
Karine Cavalcanti Maurício Sena-Evangelista⁵

Unitermos:

Síndrome Metabólica. Zinco. Urina. Anti-Hipertensivos.

Keywords:

Metabolic Syndrome. Zinc. Urine. Antihypertensive Agents.

Endereço para correspondência:

Karine Cavalcanti Maurício de Sena Evangelista
Departamento de Nutrição/UFRN – Av. Sen. Salgado Filho, 3000 – Lagoa Nova – Natal, RN, Brasil – CEP: 59078-970
E-mail: kcmsena@yahoo.com.br

Submissão

15 de fevereiro de 2018

Aceito para publicação

2 de maio de 2018

RESUMO

Introdução: As anormalidades fisiopatológicas que fazem parte da síndrome metabólica podem acarretar em aumento da zincúria, especialmente diante do uso de anti-hipertensivos. **Objetivo:** Avaliar a zincúria de indivíduos com síndrome metabólica submetidos à terapia anti-hipertensiva. **Método:** Foram selecionados 34 indivíduos adultos e idosos diagnosticados com síndrome metabólica. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: monoterapia e terapia combinada, conforme a utilização de anti-hipertensivos. Foram realizadas medidas antropométricas e análises bioquímicas. O zinco na dieta foi avaliado por meio de dois recordatórios de 24 horas. As determinações de zinco na urina 24h foram realizadas por espectrofotometria de absorção atômica. **Resultados:** Os indivíduos apresentaram média de idade de 47,7 anos no grupo monoterapia e 51,1 anos para a terapia combinada, com predominância do sexo feminino (87,5%). No grupo de monoterapia, houve predominância do uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina e bloqueadores beta-adrenérgicos (ambos n=6; 33,3%) e, no grupo terapia combinada, prevaleceram as combinações de bloqueadores dos receptores de angiotensina e diurético (n=7; 43,8%). Os valores de zinco na urina de 24 horas [323,15 µg Zn/24horas (42,7-1405,2) vs. 358,7 µg Zn/24horas (195,5-632,4); p=1,000] e consumo médio de zinco [6,5 (2,6) vs. 6,3 (3,9) mg/dia; p=0,841] não diferiram significativamente entre os grupos. A hiperzincúria foi registrada em 22,2% dos indivíduos em monoterapia e 14,3% dos indivíduos em terapia combinada. Foram obtidas correlações estatisticamente significativas (todos p<0,05) entre a zincúria e zinco da dieta no grupo monoterapia (Rs= 0,527; p=0,025) e triglicérides no grupo terapia combinada (Rs=0,582; p=0,037). **Conclusão:** Não houve alteração da zincúria em função da terapia anti-hipertensiva utilizada, entretanto, os indivíduos do grupo monoterapia apresentaram maior frequência de hiperzincúria e também correlação positiva com o zinco da dieta.

ABSTRACT

Introduction: The pathophysiological abnormalities of metabolic syndrome can lead to an increase in zincuria, especially in the presence of antihypertensive drugs. **Objective:** This study aimed to evaluate the zincuria of individuals with metabolic syndrome undergoing antihypertensive therapy. **Method:** We selected 34 adult and elderly individuals diagnosed with metabolic syndrome. Subjects were divided into two groups: monotherapy and combination therapy, according to the use of antihypertensives. Anthropometric measurements and biochemical analyzes were performed. Zinc intake was evaluated by means of two 24-hour recall. The determination of 24-h urinary zinc excretion was performed by atomic absorption spectrophotometry. **Results:** Individuals presented a mean age of 47.7 years in the monotherapy group and 51.1 years for the combined therapy, with a predominance of females (87.5%). In the monotherapy group, the use of angiotensin receptor blockers and beta-adrenergic blockers (both n=6; 33.3%) predominated, and combinations of angiotensin and diuretic receptor blockers (n=7; 43.8%). The 24-h urinary zinc excretion [323.15 µg Zn / 24 hours (42.68-1405.20) vs. 358.70 µg Zn/24 hours (195.47-632.42); p=1,000], and the zinc intake [6.5 (2.6) vs. 6.3 (3.9) mg/day, p=0.841] did not differ significantly between groups. Hyperzincuria was recorded in 22.2% of the individuals in monotherapy and 14.3% of the individuals in combination therapy. Statistically significant (all p<0.05) correlations were observed between zincuria and zinc intake in the monotherapy group (Rs=0.527, p=0.025), and between zincuria and triglycerides in the combination therapy group (Rs=0.582, p=0.037). **Conclusion:** There was no change in zincuria as a result of the antihypertensive therapy used, however, the individuals in the monotherapy group presented a higher frequency of hyperzincuria and also a positive correlation with zinc intake.

1. Graduanda (a) do Curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.
2. Nutricionista, Mestre em Nutrição pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.
3. Nutricionista, Doutora em Ciências dos Alimentos pela Universidade de São Paulo. Docente do Departamento de Nutrição - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.
4. Médico endocrinologista, Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Docente do Departamento de Medicina Clínica - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.
5. Nutricionista, Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo. Docente do Departamento de Nutrição - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) pode ser caracterizada por fatores de risco cardiovascular que se relacionam intimamente com a adiposidade central e a resistência à insulina. Os principais componentes da SM são a obesidade central, alterações da homeostase da glicose, como hiperglicemia ou diabetes mellitus (DM) tipo 2, elevação da pressão arterial, hipertrigliceridemia e valores inferiores de lipoproteína de baixa densidade (HDL-c)¹.

Dentre as anormalidades metabólicas que fazem parte da condição clínica de SM, destaca-se a presença de hipertensão arterial sistêmica. A hiperglicemia e hiperinsulinemia, características da SM, estimulam a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema simpático, levando ao aumento da absorção de sódio nos rins que resultam em vasoconstrição arterial. O tecido adiposo também influencia nesse processo por meio da produção de aldosterona^{1,2}.

Considerando a multicausalidade da SM, o tratamento inclui estratégias farmacológicas e comportamentais e dentre as possibilidades terapêuticas mais comuns destaca-se a utilização de medicamentos para as comorbidades associadas (hipoglicemiantes, hipolipemiantes e anti-hipertensivos), além de modificações dietéticas³. Nesse sentido, os planos alimentares incluindo os antioxidantes são priorizados, visando controlar o estresse oxidativo presente na SM⁴. Dentre os nutrientes antioxidantes, o zinco está intimamente ligado a essa condição clínica, pois, além de sua atividade antioxidante, possui ação na secreção de insulina e na hipertensão arterial^{5,6}.

A avaliação do status de zinco no organismo é realizada considerando os biomarcadores envolvidos no seu processo homeostático, tais como a ingestão dietética, concentrações no plasma e no eritrócito. A mensuração da excreção de zinco na urina de 24h tem se mostrado um biomarcador potencial, entretanto, essa é suscetível a estados fisiológicos e metabólicos específicos e se mostra pouco sensível à ingestão de zinco da dieta⁷.

Atualmente, a relação existente entre o aumento da perda de zinco através da urina diante da utilização de terapias anti-hipertensivas e a presença de hipertensão arterial tem sido explorada em estudos de revisão⁸. Autores demonstraram que indivíduos portadores de hipertensão arterial submetidos à farmacoterapia possuíam maior excreção de zinco na urina do que indivíduos saudáveis. Essa tendência parece se manter mesmo em indivíduos que receberam dietas planejadas com ingestão adequada de minerais, permanecendo com concentrações elevadas de perdas urinárias^{9,10}.

Dessa forma, considerando os resultados encontrados na literatura que indicam uma possível relação entre a utilização de terapias anti-hipertensivas e o aumento da excreção de zinco na urina, bem como a escassez de publicações

envolvendo o público de indivíduos com SM, esse estudo tem como objetivo avaliar a excreção de zinco na urina de indivíduos com SM considerando o uso de diferentes terapias anti-hipertensivas. Os resultados desse estudo podem auxiliar na fundamentação de condutas clínico-nutricionais voltadas para o manejo dessa interação.

MÉTODO

Caracterização da população

Esse trabalho é do tipo transversal e foi derivado de um estudo maior intitulado "Avaliação do status de zinco em pacientes com Síndrome Metabólica". O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes (CEP - HUOL) (nº CAAE: 38566914.5.0000.5292). Os indivíduos da pesquisa assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, formalizando a sua participação.

A amostra foi obtida por conveniência, composta por 34 indivíduos, os quais foram distribuídos em grupos considerando a terapia anti-hipertensiva. Foram considerados como critérios de inclusão indivíduos adultos e idosos, de ambos os sexos e com o diagnóstico de SM em uso de medicação anti-hipertensiva, atendidos entre março de 2015 e fevereiro de 2016, no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, em Natal, RN.

Os fatores de exclusão compreenderam: DM tipo 1, DM tipo 2, uso de glicocorticoides nos últimos 3 meses, alterações da função renal [clearance de creatinina estimado pelo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) < 60mL/minuto] e hepática (valores três vezes acima da faixa de referência das transaminases), insuficiência cardíaca descompensada, com histórico de doença cardiovascular ou evento cardiovascular, pessoas com problemas de memória ou saúde mental, estado de gravidez ou lactação ou uso de suplemento de vitamínico-mineral.

Foram considerados como portadores da SM aqueles indivíduos que apresentaram pelo menos três das seguintes alterações: perímetro da cintura > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres; triglicédeos \geq 150 mg/dL; HDL-c < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres; pressão arterial \geq 130 mmHg ou \geq 85 mmHg¹¹. O ponto de corte da glicemia de jejum foi alterado para \geq 100 mg/dL conforme recomendações da American Diabetes Association¹².

Avaliação antropométrica e medida da pressão arterial

Para a avaliação do perímetro da cintura, foi utilizada fita métrica inextensível e a medida foi realizada em duplicata. A mensuração seguiu o padrão de referência do National

Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III)¹¹. Mediante as medidas de peso e estatura, a classificação do Índice de Massa Corporal (IMC) para adultos foi realizada de acordo com os pontos de corte da World Health Organization¹³. Para os idosos, utilizou-se os pontos de corte propostos por Lipschitz¹⁴. A pressão arterial sistólica e diastólica, por sua vez, foi avaliada durante a consulta clínica, seguindo as recomendações da 7ª Diretriz de Hipertensão Arterial¹⁵, considerando-se os pontos de corte do NCEP-ATP III¹¹.

Avaliação bioquímica

As análises bioquímicas foram realizadas por meio de coleta de sangue dos participantes após jejum noturno de 12 horas. As dosagens de triglicerídeos e glicemia de jejum foram realizadas pelo método enzimático, enquanto que a concentração de HDL-c foi analisada por ensaio colorimétrico direto. Para todos os métodos, foram utilizados os kits da Wiener-Lab (Equipamento CMD 800ix1).

Avaliação da terapia anti-hipertensiva

A definição dos grupos conforme terapia anti-hipertensiva foi baseada nas recomendações da 7ª Diretriz de Hipertensão Arterial¹⁵, que indica quais são os critérios para o esquema de monoterapia ou de terapia combinada, bem como as classes de medicamentos utilizadas atualmente. A monoterapia foi estabelecida para os indivíduos selecionados que faziam uso de apenas um fármaco, enquanto aqueles que utilizavam dois fármacos ou mais foram classificados no grupo de terapia combinada.

Entre os anti-hipertensivos utilizados pelos indivíduos do estudo e suas respectivas classes de medicamentos, foram identificados: (1) Diuréticos (hidroclorotiazida e furosemida); (2) Inibidores adrenérgicos – betabloqueadores (atenolol, bisoprolol e metoprolol); (3) Bloqueadores dos canais de cálcio (anlodipino e nifedipino); (4) Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) (captopril, enalapril, perindopril, ramipril); (5) Bloqueadores dos receptores de angiotensina (losartana).

Avaliação das concentrações de zinco na urina

Para avaliação das concentrações de zinco na urina, inicialmente, todo o material utilizado nos procedimentos de coleta da amostra e análise da urina foi devidamente desmineralizado em solução de ácido nítrico 20% por, no mínimo, 12 horas, e enxaguado com água desmineralizada, de acordo com protocolo estabelecido. A urina de 24h foi armazenada em recipiente desmineralizado em geladeira durante a coleta, e no momento da entrega o material foi homogeneizado, verificado o volume total e separadas duas alíquotas que foram armazenadas a -20°C até o momento das análises.

As determinações de zinco na urina foram realizadas por espectrofotometria de absorção atômica, utilizando-se o equipamento Spectra Varian AA-240 (Varian®, EUA), do Núcleo de Ensino e Pesquisa em Petróleo e Gás (NUPEG) do Departamento de Engenharia Química – UFRN, considerando um comprimento de onda de 231,9 nm, fenda de 1,0 nm, amperagem de 5,0 mA, fator de expansão 1,0 e fluxo da amostra de 5 mL/min. As curvas foram preparadas utilizando-se como padrão a solução de zinco Tritisol (Merck®), definindo-se os pontos na curva, nas concentrações de 0,0; 0,1; 0,2; 0,3; 0,5 e 1,0 µg/mL.

As análises foram realizadas em duplicata e o resultado foi obtido a partir das médias dos valores, estabelecendo-se um coeficiente de variação inferior a 10%. A determinação da concentração de zinco na urina foi realizada seguindo o método proposto por Kiilerich et al.¹⁶. As amostras de urina foram diluídas em água deionizada na proporção de 1:1 (2mL/2mL). Em seguida, as mesmas foram cuidadosamente homogeneizadas sob agitação e lidas por aspiração em chama direta, após ajuste das condições de leitura do aparelho. Os resultados foram expressos em µg Zn/24h, considerando como referência valores de 300 a 600µg Zn/24horas¹⁷.

Avaliação do zinco da dieta

O consumo de zinco na dieta foi obtido por meio do método recordatório de 24 horas (R24h), aplicado duas vezes, com intervalo de 30-45 dias. A análise das dietas foi realizada utilizando o software Virtual Nutri Plus 2.0®. Para avaliar a ingestão dietética de zinco, foi tomado como base o valor de *Estimated Average Requirements* (EAR) segundo *Food and Nutrition Board* (FNB) - *Institute of Medicine*¹⁸, o qual apresenta valor de 6,8 mg ao dia para mulheres e 9,4 mg ao dia para homens.

Análises estatísticas

A análise descritiva incluiu média e desvio padrão, para as variáveis quantitativas que apresentaram uma distribuição normal, e frequências relativas (percentuais) e absolutas, para as variáveis categóricas. As distribuições de frequência das variáveis qualitativas foram comparadas utilizando o teste qui-quadrado (χ^2). O teste de *Shapiro-Wilk* foi aplicado inicialmente antes de realizar os testes de comparações das variáveis quantitativas, no sentido de identificar se os dados seguiam uma distribuição normal. Para as amostras independentes com distribuição normal, na comparação entre os grupos, foi usado o Teste "T"-Student, enquanto que para as de distribuição assimétrica utilizou-se o teste *U-Mann-Whitney*.

As correlações entre a excreção de zinco na urina e zinco da dieta foram estabelecidas pelo Teste de correlação

de Spearman. Para todos os testes, considerou-se estatisticamente significantes os resultados cujos níveis descritivos de valores de p foram inferiores a 0,05. As análises foram realizadas pelo programa Statistical Package for the Social Science v. 17.0.

RESULTADOS

Não houve diferença de idade entre os grupos, predominando o sexo feminino em ambos os tipos de terapia. A média do IMC dos indivíduos com SM da monoterapia foi significativamente inferior quando comparada com aqueles em uso da terapia combinada ($p=0,034$). A classificação dessa medida demonstrou que os indivíduos com SM do grupo terapia combinada apresentou significativamente maior frequência de obesidade em relação ao grupo monoterapia ($p=0,003$). Considerando os componentes utilizados para o diagnóstico da SM, não observamos diferenças significativas entre os grupos (todos $p>0,05$), apenas uma tendência a maiores medianas de perímetro da cintura no grupo terapia combinada (Tabela 1).

As Figuras 1A e 1B apresentam as principais classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelos indivíduos com SM em monoterapia e terapia combinada, respectivamente. Observou-se que, no grupo de indivíduos com SM em monoterapia, houve predominância do

uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina e bloqueadores beta-adrenérgicos (ambos $n=6;33,3\%$). No grupo terapia combinada, prevaleceram as combinações de bloqueadores dos receptores de angiotensina e diurético ($n=7; 43,8\%$), inibidores da enzima conversora de angiotensina (combinação de dois fármacos) e diurético e bloqueadores dos receptores de angiotensina, diuréticos e bloqueadores adrenérgicos (combinação de três fármacos) (ambos $n=3; 18,8\%$).

Com relação à excreção de zinco na urina 24h, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ($p=1,000$), registrando-se valores de mediana dentro dos valores de referência tanto para a monoterapia [$323,2 \mu\text{g Zn}/24\text{horas}$ (42,7-1405,2)] quanto para a terapia combinada [$358,7 \mu\text{g Zn}/24\text{horas}$ (195,5-632,4)] (Figura 2).

Analisando individualmente a excreção de zinco na urina dos indivíduos com SM por grupo de terapia anti-hipertensiva, observamos que a hiperzincúria foi registrada em 22,2% dos indivíduos em monoterapia e em 14,3% dos indivíduos em terapia combinada (Figura 3).

Ao avaliar o zinco da dieta, não se observou diferença significativa entre os grupos ($p=0,841$). Os indivíduos em monoterapia apresentaram um consumo médio de zinco de 6,5 mg/dia (2,6), enquanto que aqueles em terapia

Tabela 1 – Características gerais e componentes de diagnóstico da SM dos indivíduos com SM em uso de monoterapia anti-hipertensiva ou terapia combinada.

Variáveis	Terapias anti-hipertensivas		p-valor
	Monoterapia (n=18)	Terapia combinada (n=16)	
Idade (anos) ^a	47,7 (6,0)	51,1 (12,5)	0,302
Sexo ^b			
Masculino	4 (22,2)	2 (12,5)	0,660
Feminino	14 (77,8)	14 (87,5)	0,660
IMC (kg/m ²) ^a	32,0 (6,0)	37,1 (7,5)	0,034
Classificação do IMC ^b			
Eutrofia	-	-	-
Sobrepeso	8 (44,4)	-	-
Obesidade/Excesso de peso	10 (55,6)	16 (100,0)	0,03
Componentes de diagnóstico da SM			
PC (cm) ^c	97,3 (90,0-127,0)	106,3 (91,8-135,7)	0,070
PAS (mmHg) ^c	130,0 (120,0-190,0)	135,0 (110,0-200,0)	0,832
PAD (mmHg) ^c	90,0 (80,0-120,0)	90,0 (80,0-110,0)	0,759
GJ (mg/dL) ^c	94,0 (75,0-147,0)	104,5 (69,0-125,0)	0,277
HDL-c (mg/dL) ^a	44,6 (7,8)	44,5 (5,6)	0,981
TG (mg/dL) ^a	170,9 (57,2)	171,6 (86,0)	0,979

a=Dados apresentados como média (desvio padrão); b=Dados apresentados como número (percentual); c=Dados apresentados como mediana (mínimo-máximo); IMC=Índice de Massa Corporal; PC=Perímetro da cintura; PAS=Pressão arterial sistólica; PAD=Pressão arterial diastólica; GJ=Glicemia de jejum; TG=Triglicerídeos; SM=Síndrome Metabólica.

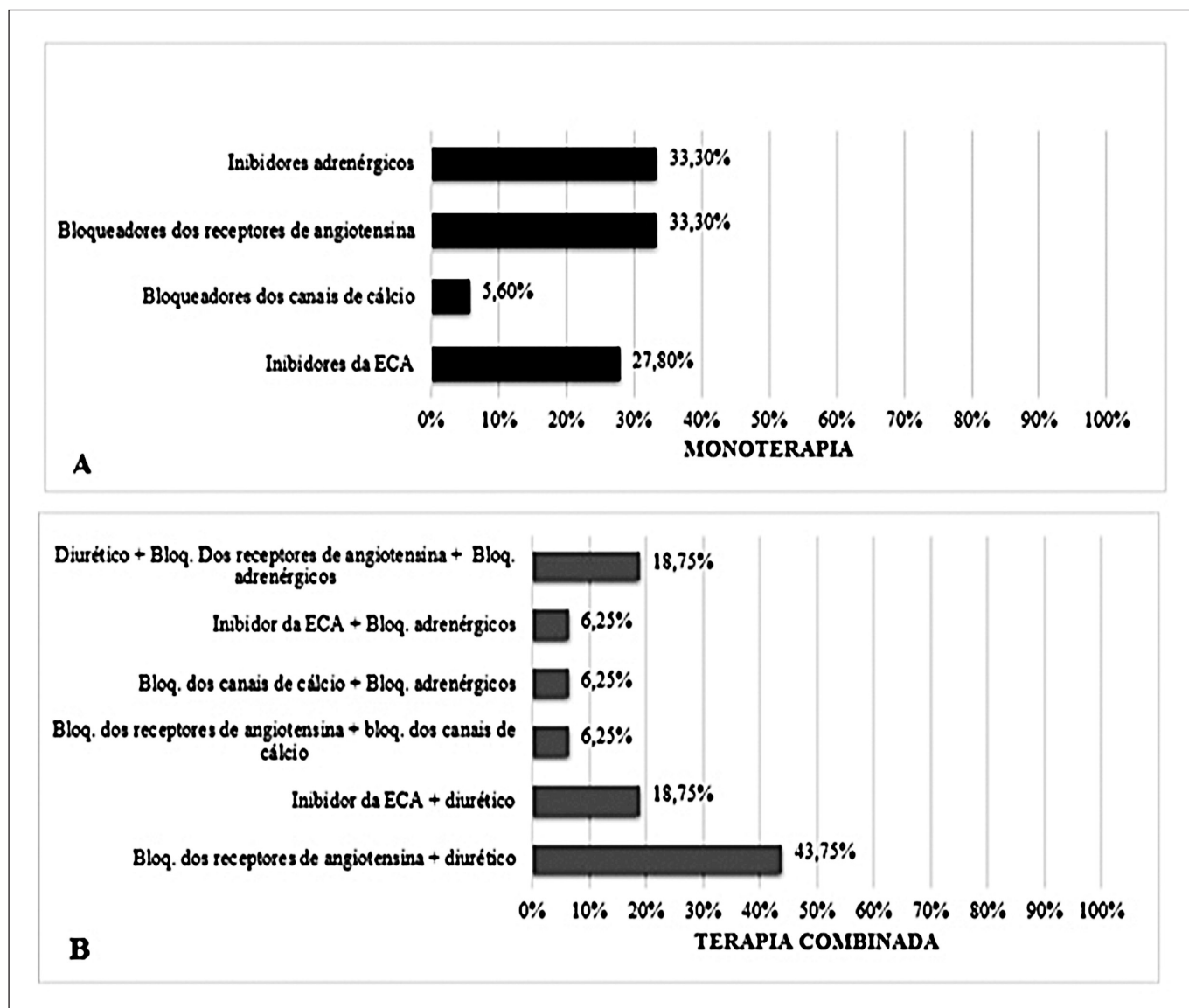


Figura 1 - Classes de medicamentos anti-hipertensivos mais utilizados pelos dos indivíduos com SM em uso de terapia anti-hipertensiva.

combinada obtiveram uma ingestão média de 6,3 (3,9) mg/dia. Os indivíduos do sexo feminino de ambos os grupos apresentaram uma ingestão média de zinco ($5,5 \pm 1,7$ vs. $5,7 \pm 3,2$ mg/dia, $p = 0,934$) inferior ao ponto de corte da Estimated Average Requirements (EAR), enquanto que os homens ($9,9 \pm 1,3$ vs. $10,2 \pm 7,5$ mg /dia, $p = 0,857$) ultrapassaram os valores estabelecidos¹¹.

Foi observada, ainda, correlação estatisticamente significativa entre a excreção de zinco na urina e zinco da dieta no grupo de indivíduos com SM em uso de monoterapia anti-hipertensiva ($R = 0,527$; $p = 0,025$), fato não registrado no grupo terapia combinada ($R = 0,380$; $p = 0,18$). Em relação às correlações entre a excreção de zinco na urina e os componentes da SM, somente foi encontrada associação significativa com os triglicérides no grupo terapia combinada ($R = 0,582$; $p = 0,037$).

DISCUSSÃO

Nesse estudo pioneiro com enfoque na zincúria de indivíduos com SM em função do uso de terapias anti-hipertensivas, verificamos uma população predominantemente de indivíduos do sexo feminino, com percentuais expressivos de obesidade. Apesar da diversidade nas terapias anti-hipertensivas, observamos que valores de zinco na urina 24h não diferiram significativamente entre os grupos, e que consumo médio de zinco do sexo feminino foi abaixo do ponto de corte. O zinco da dieta apresentou-se correlacionado com a zincúria apenas no grupo monoterapia, e o componente triglicérido foi correlacionado positivamente com a zincúria somente no grupo terapia combinada.

Em relação às alterações dos componentes da SM, o maior valor de perímetro da cintura e percentual de indivíduos

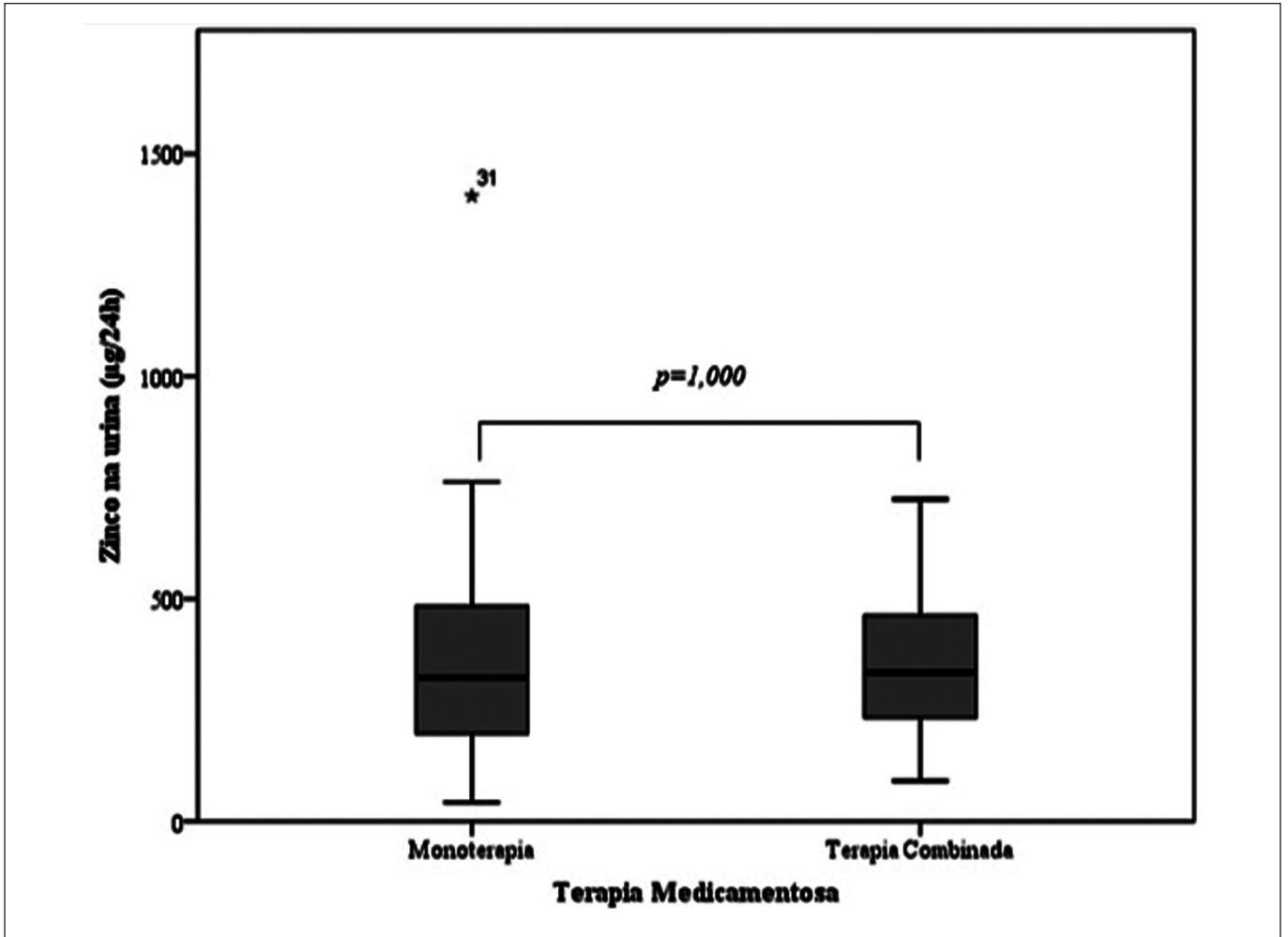


Figura 2 - Excreção de zinco na urina dos indivíduos com síndrome metabólica em uso de terapia anti-hipertensiva.

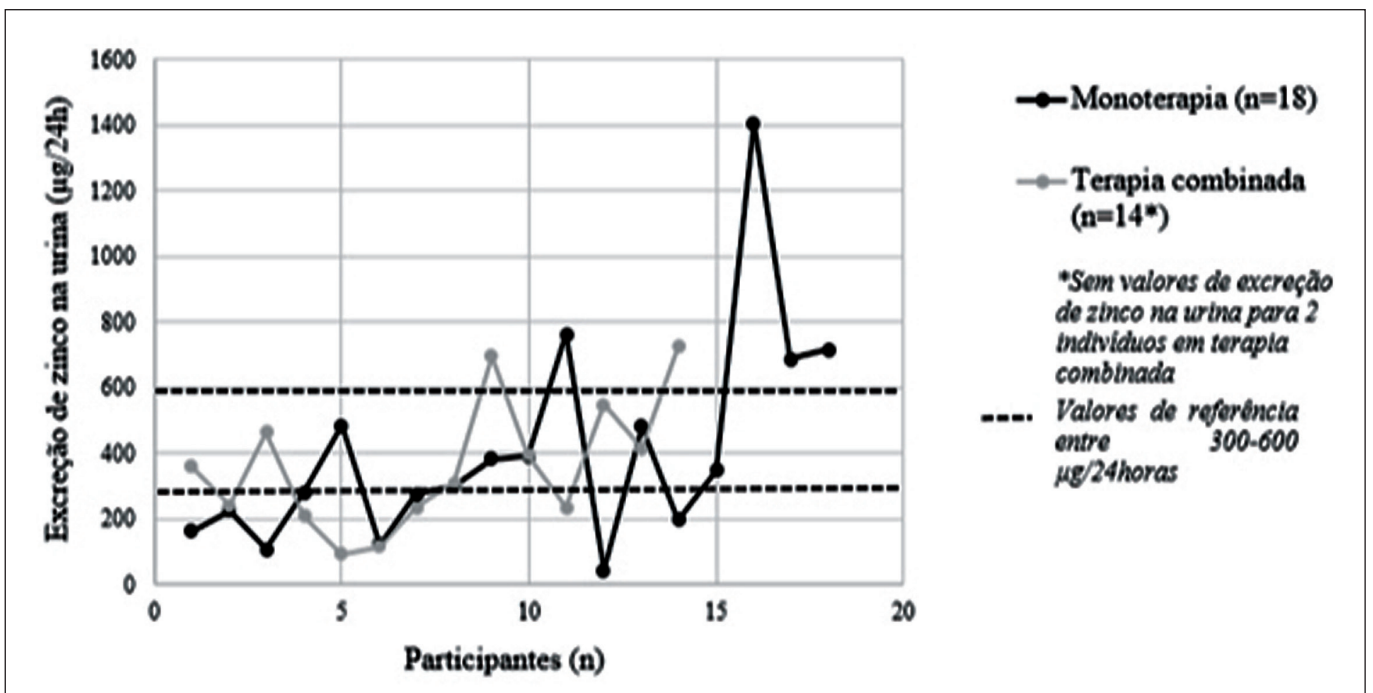


Figura 3 - Distribuição individual da excreção de zinco na urina dos indivíduos com síndrome metabólica em uso de terapia anti-hipertensiva.

com obesidade sugerem que o grupo em terapia combinada se encontra em uma condição de maior comprometimento metabólico. Esses dados estão condizentes com a própria fisiopatologia da SM, na qual, em situações do aumento do tecido adiposo, o mesmo se expande e libera metabólitos biologicamente ativos denominados adipocitocinas, tais como ácidos graxos livres, glicerol, proteína C reativa e mediadores pró-inflamatórios. Essas substâncias são capazes de interferir na sensibilidade à insulina, estresse oxidativo, coagulação, metabolismo energético e inflamação, gerando uma resposta danosa ao organismo². Essa situação de mais alto risco cardiovascular observada no grupo terapia combinada justifica o uso de associações de fármacos para controle da pressão arterial, quando metas terapêuticas não são atingidas¹⁵.

No geral, os indivíduos com SM do presente estudo faziam uso de diversas classes medicamentosas, principalmente os bloqueadores dos receptores de angiotensina, diuréticos, inibidores da ECA, bloqueadores adrenérgicos (betabloqueadores) e bloqueadores dos canais de cálcio. Embora a literatura registre que o uso predominante de fármacos bloqueadores dos receptores de angiotensina, inibidores da enzima conversora de angiotensina e diurético pode estar relacionado ao aumento da excreção de zinco na urina^{10,19}, a hiperzincúria, surpreendentemente, foi maior no grupo monoterapia.

Os nossos resultados corroboram os registrados por Golik et al.²⁰, que compararam a excreção de zinco na urina entre os fármacos utilizados isoladamente e em combinações. Os achados desse estudo indicaram que os participantes submetidos à monoterapia apresentaram maior excreção de zinco na urina comparados àqueles em terapia combinada. Uma possível explicação pontuada pelos autores para esse achado é que os diuréticos inibem o efeito de hiperzincúria causado pelo fármaco inibidor da enzima conversora de angiotensina, justificando menor zincúria no grupo terapia combinada, já que esse grupo inclui maior número de indivíduos em uso de diuréticos.

A literatura ainda não avançou na definição de mecanismos que expliquem a zincúria e o a terapia anti-hipertensiva. Samaras et al.²¹ propõem que o aumento da zincúria por utilização de inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina II pode estar ligado ao fato de que a angiotensina II age indiretamente na reabsorção do mineral em nível tubular, portanto, quando sua produção é dificultada, a reabsorção de zinco em nível urinário também fica prejudicada. Um exemplo é a losartana, fármaco bloqueador dos receptores de angiotensina II, muito utilizado pela nossa população, que comumente pode causar depleção do zinco no organismo devido ao aumento da sua excreção.

Uma das medicações prescritas com frequência para os indivíduos com SM em uso de terapia combinada no nosso estudo foram os diuréticos. A relação dessa classe de medicamento com a zincúria é controversa. Alguns pesquisadores sugerem que o aumento da excreção de zinco na urina causada por esses medicamentos é decorrente da inibição da sua reabsorção nos túbulos renais.

Os diuréticos que atuam nos túbulos contorcidos distais dos rins, tais como os tiazídicos, geram aumento da zincúria. Existem indicações de que o uso prolongado desses medicamentos pode levar à depleção do zinco no organismo, até mesmo diminuindo seus níveis teciduais²². Por outro lado, um estudo desenvolvido para avaliar o efeito da furosemida sobre a zincúria em humanos parece indicar que esse diurético não potencializou a excreção de zinco na urina²³.

Um ponto importante para ser avaliado é a ingestão de zinco na dieta e a associação com a excreção de zinco na urina. Avaliando a ingestão de zinco por sexo foi possível constatar maior consumo no sexo masculino, em relação ao feminino, em ambos os grupos, destacando-se ainda percentuais expressivos de ingestão abaixo da EAR em todos os grupos. Essa inadequação pode estar relacionada ao baixo consumo de alimentos fontes de zinco na dieta, principalmente aqueles de origem animal, uma vez que a condição clínica de SM requer restrições dietéticas que incluem os alimentos fonte de zinco^{24,25}.

O baixo consumo de zinco da dieta encontrado nas participantes do sexo feminino corrobora com os achados de outros estudos, que ao analisarem o status de zinco em indivíduos portadores de hipertensão durante a farmacoterapia, constataram que, mesmo possuindo baixo consumo dietético do mineral, os participantes com hipertensão apresentaram maior excreção de zinco na urina quando comparados a um grupo controle saudável⁹.

Apesar de autores indicarem que apenas uma situação de depleção grave, ou seja, ingestão menor que 1 mg de zinco por dia, é capaz de alterar a excreção⁷, no grupo de indivíduos com SM em monoterapia foi encontrada uma correlação positiva entre o zinco na dieta e a zincúria. Outros estudos parecem sugerir que a excreção do zinco pode sofrer modulação a partir da ingestão dietética, quantidade absorvida e necessidades fisiológicas²³. Entretanto, em situação semelhante a esse estudo, observou-se que, mesmo quando os indivíduos eram submetidos a uma dieta com níveis ótimos de minerais, os mesmos mantinham a zincúria aumentada¹⁰.

Quanto às associações entre os componentes da SM e a excreção de zinco na urina, destacamos a associação significativa entre as concentrações de triglicerídeos e a zincúria no grupo de indivíduos com SM em terapia combinada. Esse achado foi confirmado somente no grupo que aparentemente apresenta perfil metabólico mais comprometido,

principalmente pelo maior percentual de indivíduos com obesidade e a presença de PC aumentado. Esses resultados reforçam a possível relação entre a quantidade de gordura visceral, mobilização de ácidos graxos livres, aumento da síntese de triglicerídeos a nível hepático e as alterações do status de zinco no organismo, principalmente em indivíduos clinicamente mais complicados, como aqueles em uso de múltiplos anti-hipertensivos²⁴.

As principais limitações do estudo são: (1) Por se tratar de um recorte de um estudo maior, o número reduzido de participantes limitou análise em maior escala da possível relação entre a excreção de zinco na urina, terapias e medicamentos anti-hipertensivos, porém os resultados encontrados já sinalizam para a importância de explorar essa temática, especialmente em indivíduos que usam anti-hipertensivos em múltiplas classes de medicamentos; (2) A ausência de registro da informação sobre o tempo de utilização da terapia anti-hipertensivas; (3) Erros aleatórios durante a avaliação da ingestão dietética de zinco. Entretanto, o caráter inovador desse trabalho corrobora a necessidade de veiculação desses dados, a fim de melhor conhecer a zincúria no contexto dos medicamentos anti-hipertensivos.

CONCLUSÃO

Os indivíduos com SM em uso da monoterapia anti-hipertensiva ou terapia combinada apresentaram valores de excreção de zinco na urina dentro dos valores de referência, sem diferença significativa entre os grupos. A avaliação da excreção de zinco na urina de 24 horas é considerada um biomarcador potencial. Apesar dos avanços, é necessário um aprofundamento, a fim de definir pontos de corte mais precisos e confiáveis.

Além disso, como perspectiva futura ressalta-se conhecer esse parâmetro de acordo com as classes medicamentosas de anti-hipertensivos, assim como com relação a diferentes combinações dos componentes da SM. Nesse sentido, os resultados encontrados nesse trabalho podem auxiliar na fundamentação de condutas clínico-nutricionais voltadas ao público do estudo, servindo como ferramenta no manejo da SM.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Sociedade Brasileira de Diabetes; Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(Supl 1):1-28.
2. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162.
3. Sofer S, Stark AH, Madar Z. Nutrition targeting by food timing: time-related dietary approaches to combat obesity and metabolic syndrome. *Adv Nutr*. 2015;6(2):214-23.
4. de la Iglesia R, Loria-Kohen V, Zulet MA, Martinez JA, Reglero G, Ramirez de Molina A. Dietary strategies implicated in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11):pii: E1877.
5. Tubek S. Role of zinc in regulation of arterial blood pressure and in the etiopathogenesis of arterial hypertension. *Biol Trace Elem Res*. 2007;117(1-3):39-51.
6. Prasad A. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr*. 2013;4(2):176-90.
7. King JC, Brown KH, Gibson RS, Krebs NF, Lowe NM, Siekmann JH, et al. Biomarkers of nutrition for development (BOND): zinc review. *J Nutr*. 2016;146(4):858S-85S.
8. Braun L, Rosenfeldt F. Pharmacologic-nutrient interactions: a systematic review of zinc and antihypertensive therapy. *Int J Clin Pract*. 2013;67(8):717-25.
9. Marcinek K, Suliburska J, Krejpcio Z, Bogdański P. Evaluation of mineral status in hypertensive patients undergoing pharmacotherapy. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2015;66(1):61-7.
10. Suliburska J, Bogdański P, Szulinska M, Pupek-Musialik D. The influence of antihypertensive drugs on mineral status in hypertensive patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(1):58-65.
11. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S5-S10.
13. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of the WHO Consultation (Technical Report Series 894). Geneva: World Health Organization; 2000.
14. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67.
15. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Supl. 3):1-83.
16. Kiilerich S, Christensen MS, Naestoft J, Christiansen C. Determination of zinc in serum and urine by atomic absorption spectrophotometry; relationship between serum levels of zinc and proteins in 104 normal subjects. *Clin Chim Acta*. 1980;105(2):231-9.
17. Gibson R. Assessment of chromium, copper and zinc status. In: Principles of nutritional assessment. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2005; p. 683-748.
18. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc / panel on micronutrients. Washington: National Academy Press; 2001; 789 p.
19. Koren-Michowitz M, Dishy V, Zaidenstein R, Yona O, Berman S, Weissgarten J, et al. The effect of losartan and losartan/hydrochlorothiazide fixed-combination on magnesium, zinc, and nitric oxide metabolism in hypertensive patients: a prospective open-label study. *Am J Hypertens*. 2005;18(3):358-63.
20. Golik A, Averbukh Z, Cohn M, Maor J, Berman S, Shaked U, et al. Effect of diuretics on captopril-induced urinary zinc excretion. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;38(4):359-61.

21. Samaras D, Samaras N, Lang PO, Genton L, Frangos E, Pichard C. Effects of widely used drugs on micronutrients: a story rarely told. *Nutrition*. 2013;29(4):605-10.
22. Chiba M, Katayama K, Takeda R, Morita R, Iwahashi K, Onishi Y, et al. Diuretics aggravate zinc deficiency in patients with liver cirrhosis by increasing zinc excretion in urine. *Hepatol Res*. 2013;43(4):365-73.
23. Cohen N, Golik A. Zinc balance and medications commonly used in the management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2006;11(1):19-24.
24. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):1-23.
25. VanWormer JJ, Boucher JL, Sidebottom AC, Sillah A, Knickelbine T. Lifestyle changes and prevention of metabolic syndrome in the Heart of New Ulm Project. *Prev Med Rep*. 2017;6:242-5.

Local de realização do estudo: Hospital Universitário Onofre Lopes, Ambulatório de Endocrinologia e Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.

Financiamento da Pesquisa: Fundação de Apoio à Pesquisa do Rio Grande do Norte – FAPERN; Brasil / Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, Brasil – Edital de apoio aos Programas de Pós-Graduação 006/2004).

Trabalho apresentado no 14º Congresso Nacional da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN), em São Paulo, SP, no dia 30 de agosto de 2017, na modalidade pôster.