

Artigo

A Influência do Zinco no Reparo Ósseo: Uma Revisão de Literatura

Souza, K. G.; Santos, P. L.; Marques, R. F. C.; Jafelicci Jr, M.; Santos, F. A.;
Magdalena. A. G.*

Rev. Virtual Quim., 2018, 10 (3), 474-486. Data de publicação na Web: 25 de junho de 2018

<http://rvq.sbq.org.br>

The Influence of Zinco on Bone Repair: A Literature Review

Abstract: The challenge in the treatment of bone defects, increased the search for an ideal material, which promotes, more quickly, the regeneration of the bone tissue. Obviously the ideal material does not exist, what has characteristics closer is the autogenous bone, but still has restrictions as the quantity acquired. Due to these shortcomings new materials are being developed. The biomaterials containing zinc in their structure were highlighted for a better repair of the injured bone. The present study analyzed the influence of zinc on bone repair, according to a review study and concluded that the element zinc is fundamental in the protein synthesis of several enzymes that have indirect binding to bone repair. The action of zinc is to stimulate the synthesis of proteins and consequent action on the enzymes / hormones related to bone growth. In addition, zinc is an inhibitory agent of osteoclast cells, which are related to bone resorption.

Keywords: Zinc; Biomaterials; bone formation.

Resumo

O desafio no tratamento de defeitos ósseos, aumentaram a procura por um material ideal, o qual promova, com maior celeridade, a regeneração do tecido ósseo. Obviamente o material ideal não existe, o que tem características mais próximas é o osso autógeno, mais ainda possui restrições quanto a quantidade adquirida. Devido a estas deficiências estão sendo desenvolvidos novos materiais. Os biomateriais contendo zinco em sua estrutura se destacaram para uma melhor reparação do osso lesionado. O presente estudo analisou a influência do zinco no reparo ósseo, segundo um estudo revisional e conclui-se que o elemento zinco é fundamental na síntese proteica, de diversas enzimas que têm ligação indireta para o reparo ósseo. A ação do zinco é a de estimular a síntese de proteínas e consequente ação nas enzimas/hormônios relacionadas com o crescimento ósseo. Além disso, o zinco é um agente inibitório das células osteoclásticas, que estão relacionadas a reabsorção óssea.

Palavras-chave: Zinco; Biomateriais; formação óssea.

* Universidade Estadual Paulista, Departamento de Química da Faculdade de Ciências, Av. Eng. Luiz Edmundo Carrijo Coube, 14-01, Vargem Limpa, CEP 17033-360, Bauru-SP, Brasil.

✉ aroldo.magdalena@unesp.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20180036](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20180036)

A Influência do Zinco no Reparo Ósseo: Uma Revisão de Literatura

Karen G. de Souza,^a Pâmela L. dos Santos,^b Rodrigo F. C. Marques,^c Miguel Jafelicci Jr.,^c Felipe A. dos Santos,^d Aroldo G. Magdalena^{a,*}

^a Universidade Estadual Paulista, Departamento de Química da Faculdade de Ciências, Av. Eng. Luiz Edmundo Carrijo Coube, 14-01, Vargem Limpa, CEP 17033-360, Bauru-SP, Brasil.

^b Universidade de Araraquara, Departamento de Ciências da Saúde, Faculdade de Odontologia, CEP 14801-340, Araraquara-SP, Brasil.

^c Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química, Rua Francisco Degni, 55, Quitandinha, CEP 14800-060, Araraquara-SP, Brasil.

^d Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Engenharia, Rua Domingos da Costa Lopes, 780, CEP 602-496, Tupã-SP, Brasil.

* aroldo.magdalena@unesp.br

Recebido em 25 de maio de 2017. Aceito para publicação em 18 de junho de 2018

1. Introdução
2. Zinco
3. Tecido ósseo
4. Biomateriais
5. Influência do zinco no reparo ósseo
6. Considerações finais

1. Introdução

Os ossos são considerados materiais compósitos naturais que possuem funções de locomoção, estrutural e proteção¹⁻⁴. Eles estão constantemente sujeitos a fraturas, sejam elas decorrentes de doenças degenerativas ou de acidentes, o que resulta em uma crescente necessidade de substituição ou reparação do tecido ósseo.³⁻⁵ Com isso pesquisadores vêm se dedicando para encontrar e/ou desenvolver materiais

semelhantes à estrutura óssea, que sejam adequados para substituí-la ou restaurá-la.⁶⁻⁸

Dentre as opções de tratamento incluem-se autógenos, alógenos e xenógenos e aloplástico. Destaca-se os materiais autógenos (proveniente do mesmo indivíduo) que são considerados o padrão ouro na literatura mundial, porém esse tipo ósseo possui como principais limitações, a pequena quantidade de material adquirido e o desconforto ao paciente.⁹

Devido às limitações supracitadas inúmeros estudos estão sendo realizados em

busca de novos materiais para servir de substitutos ósseos ou para estimular o reparo ósseo. Nesta revisão de literatura destaca-se os materiais a base de zinco, os quais demonstram uma excelente capacidade de indução do reparo ósseo.¹⁻¹³

O zinco atua em várias vias bioquímicas, como na síntese proteica, no metabolismo de carboidratos e ácidos nucleicos.¹⁰⁻¹² É conhecido por seu efeito estimulatório direto na mineralização do tecido ósseo em testes realizados *in vitro*, podendo acelerar a formação de células em cultura e atuando como um ativador do metabolismo ósseo. Além disso, estudos evidenciaram que o retardo do crescimento ósseo é um fato comum em várias condições relacionadas à deficiência em zinco.^{1,13}

Com base no que foi exposto, este trabalho consiste em uma revisão literária sobre a influência do zinco na formação e reparo óssea. Assim, tem como objetivo auxiliar no avanço das pesquisas científicas, promovendo a celeridade em consultas bibliográficas relacionadas ao assunto.

2. Zinco

O zinco é um elemento químico, de símbolo Zn, mais especificamente um metal de cor branco-azulada, com propriedades químicas como: Massa molar 65,392 g/mol, densidade (a 25°C) 7,14 g/ml, ponto de fusão 419,5°C (à pressão de 760mm de Hg) e ponto de ebulição 920 °C.¹⁴⁻¹⁷

É classificado como um metal de transição, pertence à 12ª família e ao 4º período da tabela periódica. Seu número atômico é 30 e sua distribuição eletrônica é 4s², resultando em seu orbital 3d totalmente preenchido com seus 10 elétrons.¹⁴ Por esse motivo, as características desse metal apresentam poucas semelhanças associadas aos metais de transição e uma semelhança mais pronunciada aos metais alcalinos terrosos (Família 2). Como não realizam transição d-d a maioria dos compostos a base de zinco são brancos.¹⁵

A remoção completa dos elétrons s conduz a formação compostos bivalentes, que é o estado de oxidação característico do zinco.¹⁵ Por conta disso não participa de reações de oxido-redução.^{16,17} A falta de atividade redox faz com que o íon Zn²⁺ seja estável num meio biológico com potencial constante.¹⁷ Além disso, o zinco age como um ácido de Lewis para aceitar um par de elétrons, fazendo com que seja um íon estável.^{12, 18}

Esse metal é considerado um dos materiais mais abundantes da crosta terrestre, sendo encontrado, principalmente, combinado ao enxofre e oxigênio na forma de sulfeto e óxido, respectivamente.¹⁷

Dentre suas utilizações, a principal está relacionada à indústria de galvanização, onde pode ser usado como revestimento à superfície de aço, com intuito de promover uma proteção contra a corrosão.¹⁷

Biologicamente, o zinco é descrito como um dos micronutrientes essenciais para os seres humanos. Está presente em várias enzimas, proteínas e peptídeos distribuídos pelo corpo, sendo importante para diversos sistemas, como para a síntese proteica e metabolismo de carboidratos, proteínas e ácidos nucleicos.^{12,17,18} A deficiência deste metal pode acarretar inúmeras disfunções, dentre as quais pode-se citar: problemas de crescimento; calvície; desarranjos gastrointestinais; impotência sexual, dentre outros.^{12,17}

3. Tecido ósseo

O osso é um tecido vivo complexo, responsável pelo fornecimento de um suporte interno aos vertebrados superiores, que possui dinamismo, uma vez que tal tecido está em constante equilíbrio entre os processos de formação e a reabsorção. Ele apresenta a capacidade de se regenerar após sofrer alguns ferimentos, e/ou de se remodelar em relação a tensões locais, porém, em casos de lesões mais graves e agressivas, o mecanismo de reparação óssea

acaba sendo comprometido, apresentando falhas que resultam na cicatrização ineficaz, podendo até não ser passível de recuperação de sua função mecânica.^{19,20}

A formação do tecido ósseo ocorre pelo processo denominado osteogênese, também conhecida como ossificação, que pode ser intramembranosa ou endocondral. A osteogênese intramembranosa é aquela que ocorre quando o tecido ósseo é depositado, diretamente, sobre o tecido conjuntivo primitivo, já a endocondral ocorre quando o tecido substitui uma cartilagem que já existe.¹⁹⁻²³

Tal processo conta com duas células principais, denominadas osteoblastos e osteoclastos. Os osteoblastos são as produtoras da matéria orgânica da matriz óssea e estão envolvidas no processo de formação do osso, enquanto que os osteoclastos, também conhecidas como células gigantes multinucleadas, são responsáveis pela reabsorção do tecido ósseo.

O dinamismo existente entre a atuação do osteoblasto e osteoclastos é denominado *turn over* ósseo, o qual está diretamente relacionado com a manutenção do tecido ósseo, sendo assim, a predominância de um desses processos (formação e reabsorção) com relação ao outro resulta na perda ou ganho de massa óssea.¹⁹⁻²⁴

Visto que falhas na osteogênese pode resultar na má formação óssea, foi necessário a pesquisa e desenvolvimento de materiais que apresentam características que os tornam capazes de corrigir e/ou minimizar tais danos.

Sendo assim, muitas pesquisas de vários países estão direcionadas para o desenvolvimento e/ou aperfeiçoamento de novos biomateriais, que são crescentemente utilizados para acelerar a recuperação óssea, podendo esses possuir características que estimulem diretamente a atividade de células de formação óssea e/ou que inibem a de células de reabsorção.^{25,26}

O osso mineral consiste em cristais de apatitas que contém uma série de elementos traços dos quais podemos citar o magnésio (Mg), fluoreto (F⁻), manganês (Mn), zinco (Zn), entre outros. Embora eles representem uma pequena fração do osso mineral, estes elementos são considerados essenciais para o metabolismo ósseo. Por exemplo, o Magnésio e Zinco são reportados pela influência das atividades dos osteoblastos e osteoclastos.²⁷

O conteúdo total de zinco no organismo varia de 1,5 a 2,5 g, estando presente em todos os órgãos. Concentram-se nos ossos, músculos, fígado e pele (90%).²⁷ O zinco é um elemento traço nutricional essencial para o crescimento dos humanos e dos animais em geral e para a manutenção da saúde dos ossos. A deficiência do elemento zinco ocasiona retardo do crescimento ósseo e está associada com muitos tipos de anormalidades do esqueleto. O zinco pode desempenhar um papel fisiológico importante na homeostasia do osso,³ estimulando a formação óssea (osteoblasto) e inibe a reabsorção óssea (osteoclasto), aumentando a massa óssea.²⁶

Para a avaliação dinâmica do processo de reabsorção óssea são utilizados os chamados marcadores ósseos, que são considerados indispensáveis na avaliação da efetividade de novas drogas para tratamentos de doenças relacionadas a esse tecido. Tais marcadores são os produtos decorrentes da ação de osteoblastos e osteoclastos e podem ser divididos em duas classes, os de formação e os de reabsorção óssea. Seu mecanismo de ação é baseado na observação da variação de sua concentração, que está correlacionada com o ganho de massa óssea, em resposta aos tratamentos utilizados.²⁴

4. Biomateriais

Diversos pesquisadores vêm desenvolvendo, há mais de um século, materiais cuja finalidade é a substituição

parcial ou total do tecido ósseo, que apresentem características que os fazem promover uma melhor recuperação, restauração ou impedir o agravamento de fraturas decorrentes de doenças degenerativas ou traumas.²⁵ Esses materiais, que podem ser qualquer substância ou a combinação de substâncias, que não sejam fármacos, de origem natural ou sintética, são chamamos de biomateriais.²⁸

Para a consolidação do reparo no tecido ósseo é inevitável que ocorra interações entre o organismo e o biomaterial em questão.²¹ Sendo assim, esse material a ser utilizado para fins biológicos deve apresentar propriedades físicas e biológicas compatíveis com o tecido hospedeiro para que a interação entre eles seja favorável, estimulando uma resposta adequada do mesmo, garantindo o uso eficaz e seguro do biomaterial. Algumas características básicas são essenciais e indispensáveis ao material para garantir sua aplicação médica:²⁵

- (1) Biocompatibilidade - não induz resposta biológica contrárias às esperadas, como reações

inflamatórias e alérgicas;

- (2) Bioatividade - capacidade de interação entre o tecido e o biomaterial;
- (3) Osteocondutividade - estimula o crescimento das células ósseas.^{25,29}

Inicialmente, a procura pelos biomateriais se deu através do uso de materiais de origem biológica, sendo classificados como autógenos (onde o doador é o próprio receptor); alógenos (onde o doador e o receptor são da mesma espécie); e xenógenos (onde o doador e o receptor não são da mesma espécie).⁷

Posteriormente com o avanço nas pesquisas, passaram a ser utilizados, os biomateriais de origem sintética (aloplásticos) que podem ser divididos em outras quatro subclasses, de acordo com o material que os compõem: metais, polímeros, cerâmicos e compósitos, com a mistura de duas subclasses. A tabela 1 apresenta uma variedade de exemplos de biomateriais utilizados atualmente em diversas aplicações médicas.^{25,30}

Tabela 1. Exemplos e aplicações de biomateriais sintéticos^{25,31}

Biomaterial	Exemplo	Aplicação
*Metálico	Ligas Titânio, titânio CP, ligas de cobalto-cromo, ligas de níquel-cromo, ligas à base de prata, ligas de ouro, aço inoxidável.	Próteses unitárias, próteses parciais removíveis aparelhos ortodônticos, núcleos metálicos, implantes, fixação óssea em cirurgias bucomaxilofaciais.
*Polimérico	Silicone, monômeros resinosos, teflon, poliéster, polietileno, poliuretano, politetrafluoretileno.	Sistemas adesivos, resinas compostas, materiais de moldagem, fios de sutura, material de obturação radicular, próteses totais e parciais, dentes artificiais, próteses faciais.
*Cerâmico	Vidros bioativos, óxidos de alumínio e zircônia, fosfatos de cálcio.	Restaurações diretas e indiretas, cimentos endodônticos obturadores e retroobturadores, cirurgias periodontais.
**Compósitos	HA-quitina, HA-colágeno.	Defeitos periodontais, restauração em defeitos ósseos cranianos, reconstrução maxilofacial, próteses ortopédicas, preenchimento de espaço ósseo.

Fonte: *SINHORETI, 2013; ** MURUGAN, 2005.

Recentemente, com o progresso nos estudos relacionados à engenharia de tecidos, biomateriais têm sido empregados como *scaffolds*, ou seja, estruturas que fornecem um suporte para o crescimento celular, auxiliando na construção ou regeneração de um tecido.^{28,30}

Scaffolds são biomaterias que possuem propriedades biodegradáveis e bioativas, além de um arcabouço tridimensional poroso. Eles podem ser confeccionados por materiais sintéticos, como os citados na Tabela 1, ou então naturais, mais especificamente polímeros naturais.^{28,30}

Esses biomateriais fornecem sustentação mecânica ao desenvolvimento celular, além de permitir o transporte de fatores de crescimento, metabólitos, nutrientes e outras substâncias regulatórias, tanto no sentido das células para o meio extracelular como o contrário³⁰. Dessa forma, os *scaffolds* estão sendo confeccionados com o intuito de direcionar um comportamento específico das células, como sua migração e proliferação, favorecendo o crescimento e regeneração do tecido ósseo.³⁰

O zinco está sendo muito estudado pelas suas propriedades indutoras e a influência destas propriedades na síntese de proteínas, faz do zinco um elemento central para o melhoramento dos fármacos, enxertos / biomaterias e implantes osseointegráveis. Um dos exemplos relacionados a isso é a realização de dopagens de Zn às cerâmicas β -TCP e a hidroxiapatita, para melhorar o tempo de osseointegração destes materiais ao osso.³²

A osseointegração é um processo de fundamental importância para o direcionamento e indução óssea, para isso é preciso haver a molhabilidade do sangue ao implante/enxerto para ter a estimulação das células ósseas. Ou seja, a partir do pressuposto que o zinco é um estimulante ósseo, pode-se estudar o efeito do crescimento ósseo nas diferentes patologias e prever com o profissional responsável, seja

ele médico, dentista, a melhor destinação daquele produto sempre pensando na melhora do paciente.

5. Influência do zinco no reparo ósseo

Uma proposta de ação do zinco no reparo ósseo foi sugerida por Yamaguch²⁶ que mostra o mecanismo molecular da ação do zinco na estimulação das células de diferenciação, e proliferação e na mineralização dos osteoblastos, ocasionando o crescimento ósseo. O zinco na realidade atua estimulando a expressão genica de várias proteínas relacionadas ao osso. Por conta disso, diversos trabalhos estão sendo realizados com o zinco no reparo ósseo.^{17,18,26}

Dentre estes estudos são relevantes para o tratamento das doenças relacionadas ao osso destaca-se: a osteoporose, os osteossarcomas e as fraturas devido a traumas.

A osteoporose é a mais preocupante dessas patologias supracitadas devido ao rápido envelhecimento populacional acompanhado de mudanças de hábitos de vida, fato que faz dela uma “epidemia” contemporânea.

A osteoporose é um distúrbio osteometabólico caracterizado pela diminuição da densidade mineral óssea (DMO), com deterioração da microarquitetura óssea, levando a um aumento da fragilidade esquelética e do risco de fraturas. É mais comum em mulheres do que em homens. O aparecimento da osteoporose está ligado aos níveis de estrógeno do organismo. O estrógeno – hormônio feminino, também presente nos homens, mas em menor quantidade – ajuda a manter o equilíbrio entre a perda e o ganho da massa óssea. As mulheres são as mais atingidas pela doença, uma vez que na menopausa, os níveis de estrógeno caem

bruscamente. Com isso, os ossos passam a incorporar menos cálcio, tornando-se mais frágeis. Apenas para comparação, para quatro mulheres, somente um homem desenvolve a patologia.³³

A organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a osteoporose como um problema de saúde pública. No Brasil, cerca de 10 milhões de pessoas sofrem de osteoporose. Segundo dados do Ministério da Saúde em um ano (entre 2009 e 2010) foram gastos R\$ 81 milhões de reais, na atenção aos pacientes portadores de osteoporose e vítimas de quedas e fraturas.³⁴ A população idosa é quem sofre mais com esta calamidade e, pensando no rápido envelhecimento populacional, alternativas políticas, sociais e científicas precisam ser tomadas para tratar não apenas a população brasileira.

Para o tratamento desta doença e demais patologias ósseas vem sendo muito estudados os componentes do tecido ósseo. Nesta revisão destaca-se a influência do zinco nas células e proteínas que influenciam o processo de reparo ósseo.

A fosfatase alcalina é uma enzima dos parâmetros fisiológicos mais importantes na calcificação óssea, por outro lado, a enzima aminoacil-tRNA sintetase está relacionada como um agente limitante da velocidade no processo da síntese de proteínas de células osteoblasticas. Estas duas enzimas importantes na regulação óssea são alteradas pela ação do zinco.^{32,35-38}

A atuação do zinco nestas enzimas está relacionada com a modificação da síntese de proteínas no RNA e DNA. No caso da fosfatase alcalina ocorre uma potencialização da sua ação,^{32,35-37} já na enzima aminoacil-tRNA sintetase o zinco modifica a expressão dos genes, conseqüentemente altera a ativação dos fatores de transcrição celular.³⁹

Com o objetivo de avaliar o efeito do composto β -alanil-L-histidina de zinco (AHZ) no metabolismo ósseo na diáfise femoral (corpo do osso longo) de ratas ovariectomizadas (procedimento cirúrgico no qual remove-se os ovários das ratas para simular a menopausa). Os autores⁴⁰

verificaram que a administração de AHZ pode ter um papel terapêutico no tratamento da osteoporose. Isso foi confirmado pela redução significativa na concentração do hormônio estradiol.

Ainda neste trabalho, foi realizada a administração de zinco inorgânico (sulfato de zinco) e zinco orgânico (AHZ). Dentre as duas formas, verificou-se que o zinco orgânico tem um potencial de indução melhor do que o zinco inorgânico, e que isso está relacionado com a absorção do complexo de coordenação no intestino, e que o zinco pode-se acumular nas células ósseas, tendo em vista que possui uma alta afinidade química com as hidroxiapatitas presente no osso ou mesmo as cerâmicas a base de fosfato de cálcio.^{41,42}

Yamaguchi e colaboradores⁴³, com o intuito de avaliar o efeito de AHZ sobre a proliferação de células osteoblásticas e sua relação com a síntese proteica verificaram que a proliferação das células foi estimulada pela presença de AHZ, além disso, a presença deste composto aumentou o conteúdo de DNA nas células, sendo que este efeito foi completamente inibido na presença de cicloheximida ou hidroxiureia. A cicloheximida também inibiu a proliferação celular. Os hormônios paratireoide, estrogênio e insulina também aumentaram significativamente o teor de DNA celular, porém os resultados foram menores quando comparados aos compostos de zinco.

A atividade do hormônio IGF-I nas células osteoblasticas é afetada pela influência do zinco.⁴⁴⁻⁴⁶ O efeito da alteração deste hormônio induz o aumento da concentração de proteínas e na atividade da enzima fosfatase alcalina. Além disso, outros fatores são alterados de forma similar a estes indicados. Dentre eles, um dos mais importantes é o fator de transcrição Runx2 que está envolvido na diferenciação das células osteoblasticas.

Em um estudo, verificou-se que ocorreu um aumento nas concentrações de IGF-I,⁴⁵ osteocalcina e TGF- β na presença de compostos de zinco, os autores⁴¹ cultivaram células *in vitro* em meios contendo AHZ e

sulfato de zinco. Os resultados indicaram que o aumento de componentes proteicos foi mais significativo na presença de AHZ. Assim concluiu-se que os compostos de zinco estimulam o aumento na síntese proteica, a proliferação e diferenciação celular em células osteoblásticas *in vitro*, ou seja, estimulam a formação óssea.

Yamaguchi e colaboradores⁴⁴ investigaram o efeito inibitório de AHZ sobre os hormônios paratireoide de interleucina I, que são fatores de reabsorção óssea, em células osteoblásticas MC3T3-E. Os resultados mostraram uma redução significativa do teor do cálcio. Esta redução foi inibida na presença de zinco. Além disso, o composto de zinco inibiu completamente o aumento no consumo da glicose, induzido pela interleucina e a produção de ácido láctico pelo tecido ósseo. Os autores sugeriram que o zinco tem um efeito inibidor direto sobre a reabsorção óssea ao sistema de cultura de tecido *in vitro*.

Com o objetivo de analisar o efeito de compostos de Zn sobre a formação de células semelhantes a osteoclastos em cultura de células da medula óssea. Os autores⁴⁷ verificaram que a presença de agentes de reabsorção óssea provocou um aumento na formação de células multinucleadas (osteoclastos), e esses aumentos foram inibidos tanto na presença de compostos de zinco orgânico quanto inorgânico. Isto indica que o zinco possui forte efeito inibitório sobre a formação de células osteoclasticas em cultura de medula óssea.⁴⁷

Estudos para avaliar e comparar o efeito do sulfato de Zn, AHZ e outros metais traços (cobre, níquel, manganês e cobalto), no metabolismo ósseo da metafisária femoral foram realizados por Yamaguchi e colaboradores⁴². A partir dos resultados, concluiu-se que dentre os metais traços o zinco possui um efeito único no metabolismo ósseo de ratos, sendo que o efeito do zinco orgânico é mais eficiente.

Ito e colaboradores³² avaliaram o efeito da liberação de zinco pelo compósito ZnTCP/HA

no crescimento ósseo, e compararam com a ação do mesmo material sem a adição de zinco. Os autores verificaram um aumento na atividade da fosfatase alcalina nas células cultivadas em meio contendo zinco, sugerindo então que o compósito ZnTCP/HA estimula a diferenciação osteoblásticas. Verificou-se também que as taxas da liberação de zinco *in vitro* dependem das concentrações de Ca e P, assim o ZnTCP pode ser considerado um “material inteligente” com auto regulação de liberação, ou seja, sensível a parâmetros fisiológicos, tais como a concentração de Ca no plasma. Ainda nesse estudo, o material foi implantado no fêmur de coelhos da Nova Zelândia, que posteriormente foi submetido a análises histomorfométricas. Os resultados indicaram que houve um crescimento de 51% de osso recém formado ao redor do implante de ZnTCP/HA em comparação ao implante que não possui zinco. Os resultados foram promissores pois a cerâmica Zn-HA pode diminuir o tempo de osseointegração para enxertos ósseos, quando esta etapa for requerida. Esta redução do tempo de formação óssea é relevante na traumatologia, pois o paciente poderá retomar sua função normal em um intervalo de tempo menor.

Bouglé e colaboradores⁴⁶ com o objetivo de associar a relação entre o estado do zinco e a mineralização óssea em mulheres jovens (adolescentes) na pré-menarca. Os autores analisaram 139 indivíduos, do sexo feminino, saudáveis, com aproximadamente 12 anos de idade, todos receberam duas visitas para análise, em um intervalo de 2 anos. Na primeira visita foram medidas as concentrações de zinco no soro e na urina, fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF-I), osteocalcina e paratormônio (PTH). O conteúdo de mineral e densidade óssea foram medidos em ambas as visitas. Com os resultados, observou-se uma correlação entre os níveis de zinco e a osteocalcina (marcador de formação óssea), e não com o paratormônio (marcador de reabsorção óssea), sugerindo que o zinco aumenta a formação óssea *in vivo*. Assim, com as

correlações encontradas na pesquisa, concluiu-se que o zinco possui um papel fisiológico no crescimento e desenvolvimento ósseo.

Baltacie e colaboradores⁴⁸ investigaram o efeito da deficiência de zinco na peroxidação lipídica no tecido ósseo em ratas ovariectomizadas, por meio dos níveis de glutathione (antioxidante) e malondialdeído (biomarcador relacionado ao estresse oxidativo) nos fluidos corporais dos mesmos. Nesta pesquisa os autores verificaram que em ratos submetidos a uma dieta rica em zinco o nível de glutathione no plasma foi maior, já no plasma dos animais submetidos a uma dieta deficiente do metal, observou um nível elevado de malondialdeído. Sendo o malondialdeído um produto final da peroxidação lipídica, concluiu-se que o zinco tem uma importante capacidade de atrasar os eventos oxidativos, enquanto que a deficiência em zinco pode levar ao aumento na produção de radicais livres.

Ferreira¹⁰ investigou o efeito anabólico do zinco sobre o tecido ósseo de ratos com osteopenia diabética e pós-menopausa por meio de análises histomorfométricas. Os resultados indicaram que com a suplementação de zinco houve um aumento da espessura e a diminuição da distância trabecular óssea no grupo dos animais diabéticos, além disso, foi observado o aumento significativo do volume do tecido ósseo tanto no grupo diabético como no nos animais com deficiência de estrogênio. Propõe-se que o zinco pode ser usado na prevenção e no tratamento da osteopenia (diminuição da massa óssea) estabelecida pelas condições de *diabetes mellitus* e pós-menopausa.

O efeito do zinco sobre as expressões mRNA no gene de transcrição osteoblástica (Runx2) e em proteínas, Yamaguchi e colaboradores³⁹ cultivaram células osteoblásticas MC3T3-E em um meio contendo sulfato de zinco por um período de 24-78 horas. Foi observado um aumento na expressão genética em Runx2 e nas proteínas osteoprotegerina e regulcalcin. Os autores sugeriram que o aumento na expressão de

genes ocorreu por meio das proteínas recém sintetizadas nas células, assim o zinco possui um papel na regulação de genes em células osteoblásticas devido a sua influência a síntese proteica.

Kim e colaboradores⁴⁹ avaliaram o efeito do zinco sobre o desenvolvimento do esqueleto em fetos de ratas grávidas e observaram a relação entre a diminuição de apetite e a deficiência do metal. Nesse estudo foi verificado que houve um decréscimo acentuado e significativo no peso e no tamanho da tíbia dos fetos quando as ratas foram submetidas a uma dieta deficiente em zinco. Além disso, quando submetidas a uma alimentação adequada em zinco, foi observado um aumento no apetite dos animais a partir do décimo segundo dia de gestação, ao contrário de quando submetidas a dieta deficiente em zinco, onde o consumo de ração diminuiu da mesma maneira. De acordo com os autores, a perturbação do crescimento fetal no grupo submetido à dieta deficiente em zinco pode estar relacionada a redução da atividade dos osteoblastos, além do aumento na atividade dos osteoclastos.

Com intuito de fornecer informações sobre as propriedades osteogênicas e anti-reabsorção do zinco no tecido ósseo, Hadley e colaboradores,³⁶ realizaram estudos para investigar a influência nutricional do metal em marcadores de reabsorção óssea e mineralização da matriz extracelular em ratos em crescimento. Com o zinco adicionado à dieta, foi observado que a modelagem da matriz extracelular aumentou e a atividade de reabsorção óssea diminuiu proporcionalmente com o aumento da concentração de zinco. O estudo fornece evidências do papel fisiológico na regulação da homeostase óssea, além do seu papel como cofator na fosfatase alcalina e em outras enzimas Zn-dependentes.

Alcântara e colaboradores³⁷ estudaram como o zinco pode regular a calcificação da matriz óssea em osteoblastos, para isso, os autores cultivaram células osteoblásticas em meio osteogênico normal, com deficiência em Zn e também com concentração de Zn

adequada, durante 20 dias. Nas células cultivadas em meio deficiente em zinco foi observada uma diminuição na deposição de cálcio nas camadas celulares, na transcrição de genes e atividade da fosfatase alcalina. Além disso, testes realizados na presença de ácido ascórbico mostraram que mesmo ele sendo essencial para a formação de colágeno, sua suplementação não compensou os efeitos prejudiciais induzidos pela deficiência de Zn sobre a mineralização da matriz extracelular. Os resultados sugerem que a deficiência em Zn inibe a calcificação/mineralização da matriz óssea através da diminuição da síntese e atividade de duas principais proteínas da matriz, o colágeno tipo I e a fosfatase alcalina. Portanto a deficiência em zinco pode ser considerada um fator de risco para a má calcificação da matriz extracelular.

Cardoso Jr.⁵⁰ avaliou e comparou, por histomorfometria, a área do osso neoformado e tecido conjuntivo em resposta aos implantes de HA e ZnHA. Os resultados indicaram que para um maior período de dias a área do osso neoformado na utilização de ZnHA foi maior em relação a utilização de HA, porém em períodos mais curtos ocorreu o inverso. No geral, a adição do Zn não promoveu maior formação óssea no fim do período observado, no entanto, o trabalho sugere que o biomaterial ZnHA, além de osteocondutor é biocompatível.

Xiaoman e colaboradores⁵¹ investigaram o papel do Zinco na osteoblastogênese, na osteoclastogênese e na indução óssea *in vivo*. Discos do biomaterial Zn-TCP foram confeccionados, e em seguida, implantados no músculo paravertebral de caninos adultos. Semanas após a implantação, foi observado que a formação óssea nos animais aumentou de acordo com a concentração de zinco no biomaterial, porém, de acordo com os autores a indução observada não pode ser apenas atribuída a liberação do Zn. Os resultados indicam que o Zn incorporado ao TCP podem modular o metabolismo ósseo e torná-lo osteoindutor, melhorando a funcionalidade do material de enxerto ósseo

sintético.

O efeito a curto prazo do fosfato de cálcio dopado com zinco na osteogênese do osso foi estudado por Calansas-Maia e colaboradores.⁵² Resultados mostraram que a incorporação de 0,3% de zinco ao fosfato de cálcio aumentou a liberação do metal em meio biológico, ademais, análises microfluorescências demonstraram que parte do zinco liberado pelo biomaterial foi incorporado ao novo osso próximo a região do implante. Entretanto, a análise histomorfométrica não mostrou diferença significativa entre a área do osso recém-formado ao redor do implante de HA (controle) e do fosfato de cálcio contendo zinco. Essa falta do poder estimulatório do zinco foi atribuído ao comportamento de dissolução do implante dopado (que mostrou uma velocidade de dissolução elevada), assim, o futuro dos biomateriais de fosfato de cálcio dopados com Zn na aplicação para regeneração óssea depende de conhecimentos físico-químicos e morfológicos do implante, mais especificamente em relação aos mecanismos de liberação do zinco a partir do biomaterial.

Assim o objetivo dessa revisão de literatura foi avaliar a influência do zinco no reparo ósseo e com a mesma constatou-se que o zinco pode influenciar de forma indireta a síntese proteica e a atividade de algumas enzimas e hormônio. Dessa forma, o zinco pode ser considerado um ponto chave na questão do favorecimento do crescimento das células ósseas e os biomateriais a base de zinco são promissores para o tratamento de patologias relacionadas ao tecido ósseo.

Todos estes fatores indicativos do zinco, mostra a importância do deste micronutriente para a regulação do tecido ósseo. Grande parte do zinco absorvido pelo nosso organismo é proveniente da alimentação. Então surge a necessidade de estimular a ter uma alimentação equilibrada rica em sais minerais e micronutrientes de suma importância para as reações bioquímicas.¹²

6. Considerações finais

O presente estudo analisou a influência do zinco no reparo ósseo, segundo um estudo revisional e conclui-se que o elemento zinco é fundamental na síntese proteica, de diversas enzimas que têm ligação indireta para o reparo ósseo. A ação do zinco é a de estimular a síntese de proteínas e consequente ação nas enzimas/hormônios relacionadas com o crescimento ósseo. Além disso, o zinco é um agente inibitório das células osteoclásticas, que estão relacionadas a reabsorção óssea.

Referências Bibliográficas

- ¹ Kai, K. C.; Cunha, T. F.; Higa, O. Z.; Marchi, J. Avaliação da citotoxicidade de cerâmicas de fosfato tricálcico dopadas com magnésio e zinco. *Congresso Latino Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais*, 2012. [Link]
- ² Barrere, F.; Mahmood, T. A.; DE Groot, K., van Blitterswijk, C. A. Advanced biomaterials for skeletal tissue regeneration: instructive and smart functions. *Materials Science and Engineering R* **2008**, *59*, 38. [CrossRef]
- ³ Vallet-Regi, M.; Gonzalez-Calbet, J. M. Calcium phosphate as substitution of bone tissues. *Progress in Solid State Chemistry* **2004**, *32*, 1. [CrossRef]
- ⁴ Weyand, B.; Schroeder, H. P. von, Bone challenges for the hand surgeon: from basic bone biology to future clinical applications, *Clinics in Plastic Surgery* **2005**, *32*, 537. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵ Best, S. M.; Porter, A. E.; Thian, E. S.; Juang, J. Bioceramics: past, present and for the future. *Journal of the Europe Ceramic Society* **2008**, *28*, 1319. [CrossRef]
- ⁶ Guastaldi, A. C.; Engenharia de superfície do titânio para aplicações biomédicas. *Metalurgia e Materiais* **2003**, *59*, 442.
- ⁷ Almeida Filho, E.; Assis, C. M.; Vercik, L. O.; Guastaldi, A. C. Biomateriais: deposição de hidroxiapatita sobre superfície de Ti-cp modificada por aspersão térmica. *Química Nova* **2007**, *30*, 1229. [CrossRef]
- ⁸ Medeiros, K. M.; Araújo, E. M.; Lira, H. L.; Patrício, A. C. L.; Lima, C. A. P. Caracterização por DRX e FTIR da superfície do PEUAPM para aplicações clínicas. *Anais do 10^o Congresso Brasileiro de Polímeros*. Foz do Iguaçu, Brasil, 2009. [Link]
- ⁹ Nicholson, J. W.; *The chemistry of medical and dental materials*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2002.
- ¹⁰ Ferreira, E. C. S.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2007.
- ¹¹ Suita, S.; Ikeda, K.; Nagasaki, A.; Hayashida, Y. Zinc deficiency during total parenteral nutrition in childhood. *Journal of Pediatric Surgery* **1978**, *13*, 5. [PubMed]
- ¹² Mafra, D.; Cozzolino, S. M. F. Importância do zinco na nutrição humana. *Revista de Nutrição de Campinas* **2004**, *17*, 79. [CrossRef]
- ¹³ Yamaguchi, M.; Oishi, H.; Suketa, Y. Stimulatory effect of zinc on bone formation in tissue culture. *Biochemical Pharmacology* **1987**, *36*, 4007. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁴ Atikns, P. W.; Jones, L.; *Princípios de Química*, 5^a. ed., Porto Alegre: Bookman, 2012.
- ¹⁵ Lee, J. D.; *Química Inorgânica: um novo texto conciso*, 3^a. ed., São Paulo: Edgard Blücher, 1980.
- ¹⁶ Shils, M. E.; Shike, M.; *Modern nutrition in health and disease*, 10^a. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- ¹⁷ Medeiros, A. M. Elemento químico: Zinco. *Química Nova na Escola* **2012**, *34*, 159. [Link]
- ¹⁸ Mccall, K. A.; Huang, C.; Fierke, C. A. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *The Journal of Nutrition* **2000**, *130*, 14375. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁹ Planell, J., A. (Ed); Best, S., M.; Lacroix, D.; Merolli, A. *Bone repair biomaterials*. In: Baldini, N.; Cenni, E.; Ciapetti, G.; Granchi, D.; Savarino, L. *Bone repair and regeneration*. New York: CRC Press, p. 69-105, 2009
- ²⁰ Zavaglia, F. C.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Estadual de Campinas, 2011.
- ²¹ Fisher, J. P.; Mikos, A. G.; Bronzino, J. D. (Eds) *Tissue engineering*. In: CELIL, A. B.; Guelcher, S.; Hollinger, J. O.; Miller, M. *Tissue*

- engineering applications* – Bone. London: CRC Press, 2007, p. 21:1 -21:22.
- ²² Lanza, R. P.; Langer, R.; Vacanti, J. (Eds) *Principles of tissue engineering*. In: Brunder, S. P.; Caplan, A. I. *Bone regeneration through cellular engineering*. 2. ed. London: Academic Press, 1997, cap. 48, p. 683-694.
- ²³ Junqueira, L. C.; Carneiro, J.; *Histologia Básica*, 10^a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2004.
- ²⁴ Saraiva, G. L.; Lazaretti-Castro, M. Marcadores bioquímicos da remodelação óssea na prática clínica. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia* **2002**, *46*, 72. [CrossRef]
- ²⁵ Sinhoret, M. A. C.; Vitti, R. P.; Correr-Sobrinho, L. Biomateriais na odontologia: Panorama atual e perspectivas futuras. *Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas* **2013**, *67*, 178. [Link]
- ²⁶ Yamagushi, M. Role of nutritional zinc in the prevention of osteoporosis. *Molecular and Cellular Biochemistry* **2010**, *338*, 241. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁷ Luo, X.; Barbieri, D.; Davison, N.; Yan, Y.; Buijn, J. D.; Yuan, H. Zinc in calcium phosphate mediates bone induction: In vitro and in vivo model. *Acta Biomaterialia* **2014**, *10*, 477. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁸ Oliveira, L. S. A. F.; Oliveira, C. S.; Machado, A. P. L.; Rosa, F. P. Biomateriais com aplicação na regeneração óssea – Método de análise e perspectivas futuras. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas* **2010**, *9*, 37. [Link]
- ²⁹ Guastaldi, A. C.; Aparecida, A. H. Fosfatos de cálcio de interesse biológico: importância como biomateriais, propriedades e métodos de obtenção de recobrimentos. *Química Nova* **2010**, *33*, 1352. [CrossRef]
- ³⁰ Braghirolli, D. I.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2012.
- ³¹ Murugan, R.; Ramakrishna, S. Development of nanocomposites for bone grafting. *Composites Science and Technology* **2005**, *65*, 2385. [CrossRef]
- ³² Ito, A.; Kawamura, H.; Otsuka, M.; et al. Zinc-releasing calcium phosphate for stimulating bone formation. *Materials Science and Engineering C* **2002**, *22*, 21. [CrossRef]
- ³³ Frazão, P.; Naveira, M. Prevalência de osteoporose: Uma revisão crítica. *Revista Brasileira de Epidemiologia* **2006**, *9*, 206. [CrossRef]
- ³⁴ O ministério da saúde está focado na prevenção e tratamento da osteoporose e em baixar o número de fraturas na população idosa. Disponível em: <<http://sejafirmeforte.com.br/2012/02/o-ministerio-da-saude-esta-focado-na-prevencao-e-tratamento-da-osteoporose-e-em-baixar-o-numero-de-fraturas-na-populacao-idosa/>>. Acesso em: 27 novembro 2016.
- ³⁵ Yamagushi, M.; Yamaguchi, R. Action of zinc on bone metabolism in rats, increases in alkaline phosphatase activity and DNA content. *Biochemical Pharmacology* **1986**, *35*, 773. [CrossRef]
- ³⁶ Hadley, K. B.; Newman, S. M.; Hunt, J. R. Dietary zinc reduces osteoclast resorption activities and increases markers of osteoblast differentiation, matrix maturation, and mineralization in the long bones of growing rats. *Journal of Nutritional Biochemistry* **2010**, *21*, 297. [CrossRef]
- ³⁷ Alcantara, E. H.; Lomeda, R. R.; Feldmann, J.; Nixon, G. F.; Beattie, J. H.; Kwun, I.-S. Zinc deprivation inhibits extracellular matrix calcification through decreased synthesis of matrix proteins in osteoblasts. *Molecular Nutrition Food Research* **2011**, *55*, 1552. [CrossRef]
- ³⁸ Brandão-Neto, J.; Stefan, V.; Mendonça, B. B.; Bloise, W.; Castro, A. V. B. The essential role of zinc in growth. *Nutrition Research* **1995**, *15*, 335. [CrossRef]
- ³⁹ Yamaguchi, M.; Goto, M. Effect of zinc on gene expression in osteoblastic MC3T3-E1

- cells: enhancement of Runx2, OPG, and regucalcin mRNA expressions. *Molecular and Cellular Biochemistry* **2008**, *312*, 157. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁰ Yamaguchi, M.; Kishi, S. Prolonged Administration of β -Alanyl-L-Histidinato Zinc prevents bone loss in ovariectomized rats. *The Japan Journal of Pharmacology* **1993**, *63*, 203. [[CrossRef](#)]
- ⁴¹ Yamaguchi, M.; Hashizume, M. Effect of β -alanyl-L-histidinato zinc on protein components in osteoblastic MC3T3-E1 cells: Increase in osteocalcin, insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-13. *Molecular and Cellular Biochemistry* **1994**, *136*, 163. [[CrossRef](#)]
- ⁴² Yamaguchi, M.; Ehara, Y. Effect of Essential Trace Metal on Bone Metabolism in the Femoral-Metaphyseal Tissues of Rats with Skeletal Unloading: Comparison with Zinc-Chelating Dipeptide. *Calcified Tissue International* **1996**, *59*, 27. [[CrossRef](#)]
- ⁴³ Hashizume, M.; Yamaguchi, M. Stimulatory effect of β -alanyl-histidinato zinc on cell proliferation is dependent on protein synthesis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Molecular and Cellular Biochemistry* **1993**, *122*, 59. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁴ Yamaguchi, M.; Hashizume, M. Effect of parathyroid hormone and interleukin-1 α in osteoblastic MC3T3-E1 cells: Interaction with β -alanyl-L histidinato zinc. *Peptides* **1994**, *15*, 633. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁵ Matsui, T.; Yamaguchi, M. Zinc modulation of insulin-like growth factor's effect in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Peptides* **1995**, *16*, 1063. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁶ Bougle, D. L.; Sabatier, J.; Guaydier-Souquière, G.; Guillon-Metz, F.; Laroche, D.; Jauzac, P.; Bureau, F. Zinc status and bone mineralisation in adolescent girls. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* **2004**, *18*, 17. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁷ Kishi, S.; Yamaguchi, M. Inhibitory effect of zinc compounds on osteoclast-like cell formation in mouse marrow cultures. *Biochemical Pharmacology* **1994**, *48*, 1225. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁸ Baltacı, A. K.; Sunar, F.; Mogulkoc, R.; Oztekin, E. The effects of zinc deficiency and supplementation on lipid peroxidation in bone tissue of ovariectomized rats. *Toxicology* **2004**, *203*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁹ Kim, J.-T.; Baek, S.-H.; Lee, S.-H.; Park, E. K.; Kim, E.-C.; Kwun, I.-S.; Shim, H.-I. Zinc-Deficient Diet Decreases Fetal Long Bone Growth Through Decreased Bone Matrix Formation in Mice. *Journal of Medicinal Food* **2009**, *12*, 118. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁰ Cardoso Junior, R. B.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal Fluminense, 2013. [[Link](#)]
- ⁵¹ Luo, X.; Barbieri, D.; Davison, N.; Yan, Y.; Bruijn, J. D.; Yuan, H. Zinc in calcium phosphate mediates bone induction: *In vitro* and *in vivo* model. *Acta Biomaterialia* **2014**, *10*, 477. [[CrossRef](#)]
- ⁵² Calasans-Maia, M.; Calasans-Maia, J.; Santos, S.; Mavropoulos, E.; Farina, M.; Lima, I.; Lopes, R. T.; Rossi, A.; Granjeiro, J. M. Short-term *in vivo* evaluation of zinc-containing calcium phosphate using a normalized procedure. *Materials Science and Engineering* **2014**, *41*, 309. [[CrossRef](#)]