

Suplementação de zinco para cocleovestibulopatias: sinopse baseada em evidências

Osmar Clayton Personⁱ, Maria Eduarda dos Santos Pugaⁱⁱ, Álvaro Nagib Atallahⁱⁱⁱ

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contexto: O zinco é um elemento-traço que age no sistema auditivo, atuando em sinapses auditivas e na cóclea, sobretudo junto à enzima superóxido dismutase. **Objetivo:** Avaliar a efetividade da suplementação de zinco para o tratamento de cocleovestibulopatias. **Material e Métodos:** Trata-se de sinopse baseada em evidências. Procedeu-se à busca por estudos que associavam zinco à perda auditiva, tontura e zumbido em três bases eletrônicas de dados: Cochrane - Central de Registros de Ensaios Clínicos - CENTRAL (2022), PubMed (1966-2022) e Portal BVS (1982-2022). Dois pesquisadores independentemente extraíram os dados e avaliaram a qualidade dos estudos para a síntese. Os desfechos de análise envolveram melhora de perda auditiva, tontura e zumbido. **Resultados:** Foram encontrados 231 estudos. Cinco estudos (quatro ensaios clínicos randomizados e uma revisão sistemática) envolvendo um total de 249 pacientes. **Discussão:** A literatura mundial apresenta poucos estudos relacionando zinco e cocleovestibulopatias. A maioria trata-se de estudos *in vitro* ou de experimentação animal. Os estudos em humanos são ensaios clínicos de baixa amostragem e elevada heterogeneidade, que avaliaram melhora de perda auditiva e melhora de zumbido. Nenhum estudo avaliou melhora da tontura. O nível de evidência é muito baixo e não permite, nesse momento, aferir a efetividade do zinco para tratamento de cocleovestibulopatias em humanos, sendo sua utilização clínica baseada na experiência de cada profissional. **Conclusões:** Não há evidência de efetividade da suplementação de zinco no tratamento de cocleovestibulopatias, sendo recomendada a realização de novos estudos de boa qualidade metodológica.

PALAVRAS-CHAVE: Zinco, perda auditiva, tontura, zumbido, prática clínica baseada em evidências

ⁱDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

ⁱⁱDoutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

ⁱⁱⁱProfessor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores: Person OC: mentor, síntese de resultados, extração de dados e redação; Puga MES: estratégia de busca, revisão metodológica e extração de dados; Atallah NA: revisão do texto e orientação.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Álvaro Nagib Atallah

R. Pedro de Toledo, 598 — Vila Clementino — São Paulo (SP) — Brasil — CEP 04039-001

Tel. (11) 5571-4721 — E-mail: atallahmbe@uol.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 15 de março de 2022. Última modificação: 17 de março de 2022. Aceite: 17 de março de 2022.

CONTEXTUALIZAÇÃO

O zinco é um metal sólido, branco azulado, praticamente insolúvel em álcool e água, mas solúvel em ácidos diluídos.¹ No organismo humano, é carregado por proteínas. No plasma, é carregado pela albumina, sendo que apenas 2% apresentam-se na forma livre,^{2,3} estando relacionado, como a metaloenzima, em virtualmente todos os pontos do metabolismo, na síntese de proteínas e na expressão gênica. Atua como cofator na atividade de 300 diferentes enzimas, inclusive algumas envolvidas na síntese de ácido ribonucleico (RNA) e ácido desoxirribonucleico (DNA).⁴

Uma das funções desse oligoelemento é a participação no sistema de defesa antioxidante, inibindo a propagação de radicais livres por meio da síntese de metalotioneínas, que são proteínas citosólicas de baixo peso molecular (6000 a 7000 Da), que se ligam avidamente aos radicais, promovendo proteção (*scavenger*) contra danos em membranas celulares. As metalotioneínas também estão associadas à detoxificação de metais pesados no organismo.⁵

Vários estudos têm demonstrado a participação do zinco na neurotransmissão, sendo encontrado em alguns circuitos neurais e relacionado ao funcionamento de redes sinápticas excitatórias glutamatérgicas. Sua função não é totalmente conhecida, mas se sabe de sua capacidade em uma variedade extensa de efeitos neuromoduladores *in vitro*, incluindo inibição de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) e GABA (gama-aminobutírico), potencialização dos receptores AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico), aumento da liberação de GABA e inibição no transporte de glutamato. Acredita-se que tenha uma ação moduladora em algumas sinapses glutamatérgicas, agindo em receptores pós-sinápticos.⁶

O zinco está presente em neurônios do sistema límbico (hipocampo e amígdala), podendo exercer ação neuromoduladora em receptores envolvidos na aprendizagem e memória.^{6,7} Está presente também na cóclea, agindo com a enzima superóxido dismutase (Cu/Zn SOD) contra a ação de radicais livres na orelha interna, constituindo a primeira linha de defesa contra radicais livres nessa área.^{8,9}

Mc Fadden e cols.,¹⁰ em estudos com camundongos, observaram que a deficiência de superóxido-dismutase aumenta a vulnerabilidade da cóclea contra danos normalmente associados à idade. As células ciliadas basais são mais sensíveis que as células ciliadas apicais quanto aos danos ocasionados por radicais livres na cóclea, sendo que a redução da Cu/Zn SOD pode potencializar a morte de células ciliadas por permitir a ação direta dos radicais livres.

Shambaugh¹¹ estudou um grupo de cobaias tratadas com dieta pobre em zinco. Observou que os níveis de zinco na coróide do olho, retina, cabelo, soro e unhas reduziam

progressivamente, enquanto aumentavam bruscamente no órgão de Corti, estria vascular, utrículo, sáculo e ampola dos canais semicirculares. O autor também sugeriu possível relação em humanos entre surdez sensorineural progressiva, semelhante à presbiacusia, mas associada à hipozincemia. A suplementação de zinco resultou em melhora em 25% dos casos, ocorrendo também discreto aumento na audição para tons puros em 20% dos pacientes.

O zinco tem sido utilizado na prática clínica como opção terapêutica no controle da tontura e zumbido, mas também para prevenir perda auditiva. Entretanto, a maioria dos estudos tem embasamento em experimentação animal, e essa lacuna relativa à evidência para utilização na clínica motivou-nos à realização deste estudo.

OBJETIVOS

Avaliar as evidências de efetividade da suplementação de zinco para tratamento e prevenção de cocleovestibulopatias.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de sinopse de evidências. Procedeu-se à busca nas bases eletrônicas de dados, sendo: MEDLINE via PubMed (1966-2022) – www.pubmed.gov, Cochrane (2022) e Portal Regional BVS. Não houve limitação de data ou restrição geográfica para a pesquisa. A data da última pesquisa foi 3 de março de 2022.

O vocabulário oficial identificado foi extraído do DeCS – Descritor em Ciências da Saúde – <http://decs.bvs.br/> e no MeSH – Medical Subject Headings – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Foram utilizados os descritores e termos: “Zinc”[Mesh] OR (Hearing Loss) OR “Vertigo” OR “Tinnitus”. A metodologia adotada para o desenvolvimento da estratégia de busca seguiu o *Handbook* da Cochrane, bem como a padronização para estratégias de alta sensibilidade.¹²

A estratégia de busca utilizada para a pesquisa nos bancos de dados é apresentada no **Quadro 1**.

O planejamento envolveu a seleção dos estudos de maior nível de evidência, sendo priorizadas, na ordem, as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados, os ensaios clínicos (randomizados ou não) e os estudos coorte, seguindo a parametrização da pirâmide de nível de evidência. Foram avaliados os desfechos melhora da perda auditiva, melhora da tontura e melhora do zumbido.

O método de síntese envolveu a combinação de estudos semelhantes em uma revisão narrativa. Foram considerados os estudos publicados na íntegra.

Os critérios de nivelamento das evidências foram adaptados do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence¹³ e apresentados na **Tabela 1**.

Quadro 1. Estratégia de Busca – 03/03/2022**PubMed = 130**

#1 "Zinc"[Mesh] OR ZINC

#2 "Hearing Loss"[Mesh] OR (Loss, Hearing) OR Hypoacusis OR Hypoacusis OR (Hearing Impairment)

#3 «Hearing Loss, Sudden»[Mesh] OR (Sudden Hearing Loss) OR (Deafness, Sudden) OR (Sudden Deafness)

#4 « Vertigo »

#5 « Tinnitus »

((randomized controlled trial [pt]) or (controlled clinical trial [pt]) or (randomized [tiab]) or (placebo [tiab]) or (drug therapy [sh]) or (randomly [tiab]) or (trial [tiab]) or (groups [tiab])) not (animals [mh]) not (humans [mh]) and animals [mh])

#6 #1 AND #4 AND #5

Cochrane Library = 1

#1 MeSH descriptor: [Zinc] explode all trees 1357

#2 MeSH descriptor: [Hearing Loss] explode all trees 1

#3 MeSH descriptor: [Hearing Loss, Sudden] explode all trees 1

#4 MeSH descriptor: [Vertigo] 0

#4 #2 or #3 1

#5 #1 and #4 1

Revisão sistemática = 1**Portal Regional BVS = 100**

#1 MH:Zinco OR Zinco OR ZINC OR MH:D01.268.556.940\$ OR MH:D01.268.956.906\$ OR MH:D01.552.544.940\$ OR MH:SP4.011.097.063.859\$

#2 MH:»Perda Auditiva« OR (Perda Auditiva) OR (Pérdida Auditiva) OR (Hearing Loss) OR (Perda da Audição) OR (Perda da Capacidade Auditiva) OR (Deficiência Auditiva) OR Hipoacusia OR MH:C09.218.458.341\$ OR MH:C10.597.751.418.341\$ OR MH:C23.888.592.763.393.341\$ OR MH:»Perda Auditiva Súbita« OR (Perda Auditiva Súbita) OR (Surdez Súbita) OR (Pérdida Auditiva Súbita) OR (Hearing Loss, Sudden) OR MH:C09.218.458.341.900\$ OR MH:C10.597.751.418.341.900\$ OR MH:C23.888.592.763.393.341.900\$

#3 #1 AND #2

Tabela 1. Critérios de níveis de evidência

Nível de evidência	Terapia/prevenção/etiologia/risco
I	Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados randomizados
II	Ensaio clínico controlado com intervalo de confiança estreito (grande tamanho amostral)
III	Pelo menos um ensaio clínico
IV	Revisão sistemática com homogeneidade de estudos coorte
V	Estudo coorte ou um ensaio clínico randomizado de menor qualidade
VI	Estudos antes e depois ou estudos ecológicos
VII	Revisão sistemática com homogeneidade de Estudos caso-controle
VIII	Estudo caso-controle
IX	Relato de casos ou coorte ou caso-controle de menor qualidade
X	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em fisiologia ou estudos básicos

Fonte: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (adaptada).¹³**RESULTADOS**

A estratégia de busca recuperou em março de 2022 um total de 231 referências, sendo 130 no PubMed, 1 referência na Cochrane e 100 no Portal BVS. Depois de eliminadas as duplicidades e as referências não relacionadas ao escopo dessa análise, foram selecionadas as evidências de melhor qualidade.

A **Tabela 2** apresenta os estudos incluídos nessa revisão.

O estudo de Yeh e cols.¹⁴ envolveu a avaliação da suplementação de zinco para pacientes com perda auditiva induzida por ruído associada a zumbido. Tratou-se de ensaio clínico de cegamento simples, sendo avaliados 40 pacientes (20 no grupo tratado e 20 no grupo controle). Todos foram submetidos a exame clínico, avaliação audiológica simples, emissões

Tabela 2. Estudos incluídos na revisão e síntese

Autor(es)	Desenho do estudo/ano/país	Intervenção	Resultados e conclusões
Yeh e cols. ¹⁴	Ensaio clínico/2019/Taiwan	Grupo tratado com zinco (n = 20) – 40 mg/Zn/dia/8 semanas Grupo controle (n = 20) – pacientes sem zumbido	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento nos níveis séricos de zinco pós-tratamento (P = 0,001) • NÃO houve diferença no zumbido no grupo após tratamento (P = 0,886) • NÃO houve melhora nos níveis auditivos antes e após o tratamento (P > 0,05) • Houve melhora no THI após tratamento (P = 0,024) <p>Nível de evidência: III</p>
Person e cols. ⁷	Revisão sistemática/2016/Brasil	Inclusão de 209 participantes de três ECR Metodologia de revisão Cochrane	<ul style="list-style-type: none"> • NÃO houve evidência de melhora do zumbido após tratamento com zinco • Ausência de eventos adversos significativos • Evidência limitada por baixo número de participantes e ECR • Ausência de padronização dos ECR <p>Nível de evidência: I</p>
Paaske e cols. ¹⁵	ECR/1991/Dinamarca	Grupo tratado com zinco (n = 23) – 66 mg/Zn/dia/8 semanas Grupo controle (n = 25) – tratado com placebo	<ul style="list-style-type: none"> • NÃO houve evidência de melhora do zumbido após tratamento com zinco (P = 1,0) • Níveis séricos de zinco aumentaram no grupo tratado com zinco (P < 0,01) • Não houve melhora da perda auditiva (P > 0,05) <p>Nível de evidência: III</p>
Arda e cols. ¹⁶	ECR/2003/Turquia	Grupo tratado com zinco (n = 28) – 50 mg/Zn/dia/8 semanas Grupo controle (n = 13) – tratado com placebo	<ul style="list-style-type: none"> • NÃO houve evidência de melhora do zumbido após tratamento com zinco • Diferença das médias (IC de 95%) = -2,97 a -0,15 • Não houve melhora da perda auditiva (P > 0,05) • Ausência de eventos adversos significativos <p>Nível de evidência: III</p>
Coelho e cols. ¹⁷	ECR crossover/2013/Estados Unidos	Grupo tratado com zinco (n = 93) – 50 mg/Zn/dia/12 semanas Grupo controle (n = 94) – tratado com placebo	<ul style="list-style-type: none"> • NÃO houve evidência de melhora do zumbido após tratamento com zinco (avaliação por THI) • RR (IC de 95%) = 0.50 a 12.70 • Não houve melhora da perda auditiva (P > 0,05) <p>Nível de evidência: III</p>

ECR = ensaios clínicos randomizados; IC = intervalo de confiança; RR = risco relativo; THI = Tinnitus Handicap Inventory.

otoacústicas e avaliação por questionário THI (Tinnitus Handicap Inventory). O grupo investigação foi tratado com 40 mg de zinco por via oral ao dia por dois meses. Houve aumento nos níveis séricos de zinco após tratamento no grupo investigado, mas não ocorreu melhora nos níveis auditivos antes e após o tratamento (P > 0,05) e nem na melhora clínica do zumbido (P = 0,886). Houve melhora no THI após o tratamento no grupo zinco (P = 0,024).

O estudo de Person e cols.⁷ foi uma revisão sistemática, seguindo os padrões metodológicos da Cochrane. Foram incluídos três ECR (209 pacientes). O desfecho primário de análise foi a melhora do zumbido. Não houve efetividade do zinco para o tratamento de zumbido, mas a evidência é muito limitada, devido à heterogeneidade dos estudos primários e à baixa amostragem.

O estudo de Paaske e cols.¹⁵ foi um ECR duplo cego. Os critérios de seleção dos participantes eram: queixa de zumbido subjetivo, uni ou bilateral. Todos os participantes foram

submetidos a exame otoneurológico, pesquisa de potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (Brainstem Evoked Response Audiometry, BERA), tomografia computadorizada, exame neurológico e oftalmológico e dosagem sérica de zinco e albumina. 50 pacientes iniciaram o estudo, mas 2 foram excluídos (4% de perdas), porque não fizeram uso adequado da medicação. 23 pacientes com zumbido receberam 66 mg/dia (três comprimidos de 22 mg) de zinco, enquanto 25 receberam três comprimidos de placebo. O tratamento durou oito semanas. A cada semana, os pacientes deveriam apontar a gravidade do zumbido em uma escala numérica de zero a dez, sendo que zero significava ausência de zumbido e dez zumbido insuportável. Os níveis séricos de zinco no grupo tratado aumentaram significativamente (P < 0,01) e não alteraram no grupo controle. Os níveis séricos de albumina não se mostraram diferentes entre os grupos antes e após o tratamento. Não houve diferenças significantes entre os grupos tratado e controle para o desfecho melhora do zumbido (P = 1).

O estudo de Arda e cols.¹⁶ foi um ensaio clínico duplo cego randomizado. Foram comparados dois grupos de pacientes com zumbido subjetivo, uni ou bilateral, sem causa identificável. Todos os participantes foram submetidos à avaliação audiológica por audiometria de altas frequências. A intensidade do zumbido (*loudness*) foi avaliada antes e após o tratamento, bem como a melhora do zumbido. Cada participante respondeu, antes e após o tratamento, a um questionário com sete perguntas para avaliar o grau de incômodo do zumbido. Os participantes foram avaliados também quanto aos níveis séricos de zinco antes e após o tratamento. Os pacientes do primeiro grupo (n = 28) foram tratados com zinco (50 mg por dia) e aqueles do segundo grupo (n = 13) com comprimidos de placebo, durante oito semanas. 18% dos participantes foram excluídos (dois pacientes no grupo tratado e nove no grupo controle) devido ao uso incorreto da medicação.

Os níveis séricos de zinco no grupo tratado aumentaram significativamente ($P < 0,01$) e não se alteraram no grupo controle. Não houve diferença na intensidade do zumbido (*loudness*) entre os grupos tratado e controle, antes e após o tratamento, mas houve melhora do zumbido na avaliação por questionário em 46,4% dos pacientes que fizeram uso de zinco ($P < 0,01$). Não houve diferença entre os níveis auditivos nos grupos tratado e controle.

O estudo de Coelho e cols.¹⁷ foi um ensaio clínico duplo cego randomizado *crossover*. Os critérios de inclusão foram: idade 60 ou mais anos, zumbido subjetivo há pelo menos seis meses, níveis normais de cobre e bom estado geral de saúde. Os pacientes foram submetidos à avaliação audiológica e avaliação pelo Tinnitus Handicap Questionnaire (THQ), antes e após o tratamento, e dosagem sérica de zinco.

Os participantes foram avaliados após um e quatro meses de tratamento, sendo a seguir alocados ao outro grupo (*crossover*) pelo mesmo período. Assim, cada participante foi avaliado um total de quatro vezes, usando o THI. Uma variação igual ou maior que 20 pontos nos escores do THI foi considerada como “melhora do zumbido”.

Cento e dezesseis pacientes foram randomizados, mas 7 não iniciaram o estudo, porque apresentaram níveis reduzidos de zinco. Iniciaram o estudo 54 no grupo tratado com zinco e 55 no grupo tratado com placebo. Os pacientes do grupo tratado fizeram uso de 220 mg de sulfato de zinco e os participantes do grupo controle utilizaram placebo. Houve um período de “washout” de 30 dias para o *crossover*. O total de perdas foi de 18,34%.

Os níveis séricos de zinco aumentaram significativamente no grupo tratado ($P = 0,000$) e não se alteraram no grupo controle ($P = 0,47$). Não houve diferença significativa na intensidade do zumbido (*loudness*) entre os grupos tratado e controle, antes e após o tratamento, nem na melhora do zumbido

avaliado pelo THI na comparação entre os grupos ($P > 0,05$) e nem na perda auditiva ($P > 0,05$).

DISCUSSÃO

A maioria dos estudos que relacionam zinco e cocleovestibulopatias são estudos *in vitro* ou de experimentação. Esta revisão identificou uma revisão sistemática e quatro ECRs relacionados ao escopo de análise proposto. Nenhum avaliou a melhora da tontura. Nenhum estudo evidenciou melhora dos níveis auditivos com o tratamento com zinco.

A literatura apresenta apenas uma revisão sistemática⁷ (nível de evidência I), que seguiu a padronização da Colaboração Cochrane, constituindo o maior nível de evidência até o momento. Foi priorizado o desfecho de análise melhora do zumbido, não sendo encontrada evidência de efetividade do zinco para tratamento desse sintoma. Todos os demais estudos foram de nível III de evidência pela escala de Oxford.¹³

Todos os estudos realizados priorizaram a avaliação da melhora do zumbido com tratamento com zinco.

O zumbido é um sintoma originado principalmente no sistema auditivo periférico, sobretudo na cóclea, mas o sinal acústico pode sofrer interferência de sistemas extra-auditivos, principalmente o límbico, à medida que ascende às áreas subcorticais.^{7,8}

Um indivíduo com zumbido poderia ter habituação ao sintoma, cuja repercussão clínica no tocante ao incômodo seria muito baixa ou mesmo nula. Em outras pessoas, o recrutamento límbico, associado à ansiedade, tensão, medo e correlação com sentimentos negativos, geraria efeito de somação, com consequente percepção de zumbido intenso e persistente.¹⁷

A utilização de questionários de autoavaliação do sintoma, como o THI, apresenta-se como bom preditor de pacientes com alto grau de ansiedade e depressão,¹⁰ auxiliando na amplitude diagnóstica e consequente abordagem terapêutica, que deve ser sempre individualizada.⁷

A importância do sistema somatossensorial na percepção do zumbido, no tocante à modulação do sintoma por meio de manobras rápidas, como, por exemplo, a movimentação cervical ou a mordedura, tem sido descrita enfaticamente na literatura. Os pacientes referem redução ou aumento do zumbido durante as manobras, vinculando a modulação somática ao zumbido ao nível da sensação referida.¹⁸

Cerca de 300 afecções e condições podem estar associadas ao zumbido.¹⁸ A correlação com doenças de base assume papel de destaque no tratamento, à medida que a reversão da doença deve ser prioritária, sempre que possível, até mesmo alinhada à possibilidade de amenizar a sensação sonora.⁷

Mesmo dentre os ECR atuais relacionados ao zumbido, poucos têm sido conduzidos considerando a heterogeneidade de casos sob o alicerce de um mesmo sintoma.

De forma semelhante, o zinco na terapêutica do zumbido remonta à década de 80, quando Shambaugh¹¹ descreveu suas observações de que a suplementação oral de zinco poderia reduzir o incômodo do sintoma em pacientes hipozincêmicos. Na sequência, essa prática empírica tornou-se popular entre os profissionais médicos, tanto pela nova oportunidade, como pela ausência de efeitos colaterais associados a esta prescrição, além do baixo custo do suplemento, o que facilita o acesso ao medicamento.

Diante do resultado dessa revisão, o nível de evidência limitado expõe a necessidade de realização de novos ECR que envolvam a terapêutica com zinco para pacientes com cocleovestibulopatias. Para a realização desses novos ECR,

sugere-se randomização e cegamento seguindo parâmetros de boa qualidade metodológica.

CONCLUSÕES

Não há evidência nesse momento que suporte a suplementação de zinco para o tratamento de cocleovestibulopatias. Embora haja alguns ensaios clínicos randomizados que avaliaram a efetividade do zinco para a perda auditiva e zumbido, trata-se de estudos heterogêneos e de baixa amostragem. A evidência é bastante limitada e sugere-se a realização de novos estudos primários de boa qualidade metodológica.

REFERÊNCIAS

1. Cantero BB. Estudio sobre el mecanismo de acción del zincum metalico. *Homeopatia Mex.* 1989;(525):2-14.
2. Ahmad Wahid M, Abdul Hamid Fathi S, Aboul-Khair MR. Zinc in human health and disease. *Ric Clin Lab.* 1988;18(1):9-16. PMID: 3287576; <https://doi.org/10.1007/BF02918814>.
3. Jones CT. Distúrbio no metabolismo de oligoelementos. In: Bennett J, Goldman. *Cecil Tratado de medicina interna.* 19ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p. 1204-7.
4. Manual de exames. São Paulo: Laboratório Fleury; 1999.
5. Fascineli ML. Estudo da ação do zinco na teratogenicidade produzida pelo arsênio em camundongos [Dissertação]. São Paulo: Instituto de Biociências de Botucatu- Universidade Estadual Paulista/UNESP; 2001.
6. Botti AS, Féres MCLC. Íon zinco: presença no sistema auditivo. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69(1):111-6. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992003000100018>.
7. Person OC, Puga ME, da Silva EM, Torloni MR. Zinc supplementation for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD009832. PMID: 27879981; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009832.pub2>.
8. Person, OC, Nardi JC, Féres MCLC. A relação entre hipozincemia e zumbido. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004;70(3):361-7. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992004000300012>.
9. Clerice WJ. Effects of superoxide dismutase and U74389G on acute trimethyltin- induced cochlear dysfunction. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996;136(2):236-42. PMID: 8619231; <https://doi.org/10.1006.taap.1996.0030>.
10. MacFadden SL, Ding D, Burkard RF, et al. Cu/Zn SOD deficiency potentiates hearing loss and cochlear pathology in aged 129,CD-1 mice. *J Comp Neurol.* 1999;413(1):101-12. PMID: 10464373.
11. Shambaugh GE Jr. Zinc and presbycusis. *Am J Otol.* 1985;6(1):116-7. PMID: 3976852.
12. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0.* Oxford: The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Acessado em 2021 (3 mar).
13. OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Acessado em 2021 (25 ago).
14. Yeh CW, Tseng LH, Yang CH, Hwang CF. Effects of oral zinc supplementation on patients with noise-induced hearing loss associated tinnitus: A clinical trial. *Biomed J.* 2019;42(1):46-52. PMID: 30987704; <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.10.009>.
15. Paaske PB, Pedersen CB, Kjems G, Sam IL. Zinc in the management of tinnitus- placebo-controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991;100(8):647-9. PMID: 1872515; <https://doi.org/10.1177/000348949110000809>.
16. Arda HN, Tuncel U, Akdogan O, Ozluoglu LN. The role of zinc in the treatment of tinnitus. *Otol Neurotol.* 2003;24(1):86-9. PMID: 12544035; <https://doi.org/10.1097/00129492-200301000-00018>.
17. Coelho C, Witt SA, Ji H, et al. Zinc to Treat Tinnitus in the Elderly: A Randomized Placebo Controlled Crossover Trial. *Otol Neurotol.* 2013;34(6):1146-54. PMID: 23598691; <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31827e609e>.
18. Shore SE, Zhou J. Somatosensory influence on the cochlear nucleus and beyond. *Hear Res.* 2006;216-217:90-9. PMID: 16513306; <https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.01.006>.