

## Carência de zinco na cirrose hepática

Zinc deficiency in liver cirrhosis

Caroline Coelho Bonazzi

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5404-4910>

Universidade Paulista, Unip Campinas, São Paulo, Brasil

Janaína D'arc Rufino Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6157-3784>

Universidade Paulista, Unip Campinas, São Paulo, Brasil

Natália Vilela Silva Daniel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8959-943X>

Universidade Paulista, Unip Campinas, São Paulo, Brasil

Luciana Pietro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8511-2196>

Universidade Paulista, Unip Campinas, São Paulo, Brasil

### RESUMO

O fígado é o órgão mais importante na regulação da homeostase do zinco. Embora seja considerado um elemento hepatoprotetor, seus níveis reduzidos têm sido relacionados a estados agudos e crônicos de doença hepática. Não existe consenso sobre as causas da deficiência nessas doenças, entretanto estudos mostram que a disfunção hepática afeta o metabolismo e a absorção de zinco, podendo ser decorrente de hábitos alimentares distorcidos ao uso crônico de álcool. Diante disso, investigamos e descrevemos as consequências da carência de zinco na cirrose hepática e os efeitos da suplementação de zinco. Foram selecionados 8 artigos entre 2011 e 2021, abordando a carência de zinco na cirrose hepática, observando-se as referências sobre o nível de zinco sérico nesses pacientes, variando em suas faixas etárias e etiologias da origem da doença. Observamos que os valores de zinco encontrado na população encontram-se dentro dos valores preconizados > 70,00µg/dl e outras bem abaixo, de modo que a suplementação deve ser instigada para que esses níveis aumentem. O zinco tem uma função importante sobre o fígado, tendo uma ação hepatoprotetora, de modo que, sua carência pode desencadear o início do quadro de cirrose hepática devido ao álcool, medicamentos e outros fatores, como também o agravamento da mesma em estágio mais avançado, caso esse déficit persista. O consenso obtido, está apenas nos prejuízos que a carência de zinco traz, fazendo com que o conhecimento de aspectos nutricionais e do perfil hepático, faz-se necessário, de modo que a suplementação possa proporcionar melhorias nos sintomas. Embora quantidades ideais não tenham sido relatadas, observa-se que o aumento em 40% da recomendação diária, já mostra resultados positivo.

**Palavras-chave:** Cirrose hepática. Zinco. Adequação nutricional. Carência.

### ABSTRACT

The liver is the most important organ in regulating zinc homeostasis. Although it is considered a hepatoprotective element, its reduced levels have been related to acute and chronic liver disease states. There is no consensus on the causes of deficiency in these diseases, however, studies show that liver dysfunction affects the metabolism and absorption of zinc, which may be due to distorted eating habits and the chronic use of alcohol. Therefore, we investigated and described the consequences of zinc deficiency in liver cirrhosis and the effects of zinc supplementation. Eight articles were selected between 2011 and 2021, addressing zinc deficiency in liver cirrhosis, observing the references on the serum zinc level in these patients, varying in their age groups and etiologies of the disease origin. We observed that the zinc values found in the population are within the recommended values > 70.00µg/dl and others well below, so that supplementation must be instigated for these levels to increase. Zinc has an important role in the liver, having a hepatoprotective action, so that its deficiency can trigger the onset of liver cirrhosis due to alcohol, drugs and other factors, as well as its aggravation at a more advanced stage, if this deficit persists. The consensus obtained is only on the harm that zinc deficiency brings, making knowledge of nutritional aspects and the liver profile necessary, so that supplementation can provide improvements in symptoms. Although ideal amounts have not been reported, it is observed that a 40% increase in the daily recommendation already shows positive results.

**Keywords:** Liver cirrhosis. Zinc. Nutritional adequacy. Grace.

## INTRODUÇÃO

A cirrose hepática acomete o fígado, sendo este, um dos maiores órgãos do corpo humano, localizado como um anexo do sistema digestivo, atuando de maneira importante na regulação do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídeos. A secreção da bile é a principal função digestiva do fígado, além da degradação e secreção de hormônios. Em adição, o fígado tem participação importante no sistema imune, além das funções de síntese, apresentando uma grande população de células residentes com importantes funções imunológicas, de modo que tais funções são vitais e a preservação destas é indispensável à sobrevivência humana<sup>1</sup>.

Segundo Mangray<sup>2</sup>, o fígado é o órgão mais importante na regulação da homeostase do zinco (Zn), sendo considerado um elemento hepatoprotetor, uma vez que, reduzidos níveis de zinco têm sido relacionados a estados agudos e crônicos de doença hepática. Associado à sua ação hepatoprotetora, o fígado também age atuando como antioxidante através de dois mecanismos: proteção contra a oxidação e a inibição da produção de radicais livres por metais de transição, tais como o ferro e cobre, ambos relacionados à lesão hepática<sup>2,3</sup>.

Nos últimos anos, a deficiência de zinco aumentou em países desenvolvidos e subdesenvolvidos ocasionada, provavelmente, por uma alimentação inadequada, consumo excedente de álcool, doenças e problemas genéticos, diminuição na absorção e/ou aumento da excreção diurética e competição com outros elementos, sendo através da análise sanguínea, de células capilares e da diurese que os mecanismos capazes de detectar a carência deste, são encontrados. Consequentemente, permitindo a realização de uma avaliação nutricional assertiva<sup>5</sup>.

Segundo Mafra<sup>4</sup>, as recomendações de ingestão de Zn para pessoas saudáveis são 8mg/dia para mulheres e 11 mg/dia para homens, sendo as fontes principais mariscos, ostras, carnes vermelhas, fígado, miúdos e ovos, nozes e leguminosas. Em casos de doenças hepáticas, observa-se uma necessidade de cerca de 40% a mais daquela considerada para indivíduos saudáveis. Isso faz-se necessário, uma vez que, a deficiência de Zn predispõe a retardo do crescimento, déficit neurossensorial, transtorno no metabolismo de vários hormônios e enzimas que participam do crescimento e do desenvolvimento ósseo, atraso na cicatrização de feridas, lesões cutâneas, retardo da maturação sexual e imunodeficiência, podendo deficiência prolongada causar anorexia<sup>4</sup>.

De acordo com pesquisas recentes, têm-se observado como a suplementação com Zn reduz o impacto de muitas doenças, através da promoção de melhorias no sistema imune, evidenciando, deste modo, como os prejuízos da falta de Zn pode ocasionar nos casos clínicos de cirrose hepática<sup>4,6,7</sup>.

Atualmente, não existe consenso sobre as causas da deficiência de zinco nas doenças hepáticas, sendo evidenciado por alguns estudos como possíveis causas a anorexia, a ingestão reduzida de proteínas animais, o aumento de citocinas ou hormônios que afetem o metabolismo do zinco e o aumento de perda renal devido à hipertensão portal. Considerando que a disfunção hepática afeta o metabolismo e a absorção de zinco e, sabendo que pode ser decorrente de hábitos alimentares distorcidos ao uso crônico de álcool com presença ou não de doença hepática, acredita-se que sua suplementação poderia melhorar os níveis do mesmo nesses pacientes, tendo melhoras no quadro de encefalopatia e na questão da anorexia<sup>2,3</sup>.

De acordo com Nakazora<sup>8</sup>, a avaliação nutricional feita em um paciente cirrótico pode ser laboratorial, através da medição dos níveis de proteína visceral, albumina, pré-albumina e proteína unida ao retinol, aonde segundo Dornelles<sup>9</sup> esses níveis sempre estarão alterados, uma vez que essas substâncias são comprometidas pela síntese hepática alterada, não avaliando o estado nutricional do paciente corretamente<sup>8-11</sup>.

Diante disso, estudos sugerem que seja necessário a aplicação da Avaliação Subjetiva Global, que apresentará um diagnóstico nutricional mais preciso, permitindo determinar a ingestão alimentar corretamente<sup>11-16</sup>.

Segundo Martins<sup>11</sup>, a adequação nutricional para o paciente cirrótico deve se restringir a proteína, sendo a recomendação de 1,2 a 1,5g/kg/dia, uma vez que se deve evitar o hipermetabolismo, principalmente para pacientes com encefalopatia hepática severa. A dieta deve conter 35 a 40 kcal/kg/dia, sendo a ingestão de proteína para pacientes com desnutrição maior que 1,5g/kg/dia, ainda que aumentada gradativamente<sup>11,16-20</sup>.

Desta forma, se faz necessário mais de um tipo de exame para análise, variando as intervenções para cada caso clínico específico, sem se esquecer da relação dos níveis sanguíneos de zinco, sua quantidade adquirida na ingestão alimentar com os bloqueadores de absorção, para se ter êxito no tratamento.

Dito isto, o objetivo deste estudo, foi investigar e descrever as consequências da carência de zinco na cirrose hepática e os efeitos da suplementação de zinco para a doença em questão.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com buscas feitas em bases de dados como *SCIELO*, *Sciense Direct*, *PubMed*. Foram selecionados apenas artigos publicados entre janeiro de 2011 a abril de 2021 e para a busca foram usados os termos em inglês *Liver cirrhosis*; *Zinc*; *Nutritional adequacy*. Com base nestes descritores, foram investigadas as seguintes palavras: *hepatic cirrhosis*, *zinc deficiency*, *zinc supplementation*, *liver*.

Como critérios de inclusão foram selecionados artigos originais publicados entre 2011 e 2021, abordando a carência de zinco na cirrose hepática, utilizando os alimentos fonte ou suplementação, sendo que a intervenção pode ter sido feita somente em seres humanos de todas as faixas etárias.

Foram excluídos artigos de revisão, publicados fora da data definida para inclusão e os quais os indivíduos possuem outras doenças relacionadas além da cirrose hepática.

Após a pesquisa no banco de dados usando os descritivos critérios, os artigos encontrados tiveram primeiramente seus títulos e resumos lidos, em seguida foram excluídos os artigos que não se aplicam aos critérios de inclusão e exclusão definidos.

## RESULTADOS

A partir da aplicação dos critérios descritos, foram selecionados oito artigos para fazerem parte desta revisão sistemática da literatura. Na tabela 1 são apresentados os resultados observados pela investigação das consequências da carência de zinco na cirrose hepática através da coleta de informações sobre a importância do controle de absorção de Zn para pacientes com cirrose hepática, e na tabela 2 os valores de referência para o padrão de normalidade.

**Tabela 1. Dados dos artigos pesquisados**

Nome/Ano	Amostra	Desenho Metodológico	Média de concentração de zinco	Principais resultados
Daltro <i>et al</i> <sup>21</sup> 2015	37 pacientes cirróticos em fila de transplante entre 18 e 65 anos.	Coleta de dados por entrevista. Coleta sanguínea para dosagem de zinco. Avaliação antropométrica.	79,0ug/dl, 40% dos homens apresentaram níveis de Zn abaixo da média.	Homens 9% desnutridos, 90% não desnutridos/ Mulheres 20% desnutridas e 80% não desnutridas. A suplementação reduz a fibrose hepática.
Silva, Silva e Freitas <sup>22</sup> 2014	30 crianças e adolescentes com cirrose hepática.	Avaliação do estado nutricional.	75,44 ug/dl e 71,81 ug/dl com referência de 70,00 ug/dl dentro da média de referência	Todos tiveram metabolismo de Zn alterado, valores na média, porém inferior ao grupo de controle.
Viana <i>et al</i> <sup>23</sup> 2020	51 pacientes hepatopatas candidatos ao transplante com idade de 19 a 59 anos.	Avaliação antropométrica. Consumo alimentar.	7,20 +ou- 3,93 expresso por média ± desvio padrão.	O consumo de zinco apresentou-se adequado em 64,71 da população avaliada.
Wilasco <i>et al</i> <sup>24</sup> 2016	67 crianças e adolescentes de 3 meses a 18 anos.	Dados antropométricos da OMS. Parâmetros estatura por idade. IMC não foi utilizado.	NR (Não relacionado)	O percentual de desnutrição e a gravidade da cirrose mantiveram estáveis mesmo com a diferença de 10 anos entre os 2 grupos.
Fernandes <sup>25</sup> 2013	129 pessoas com cirrose hepática.	Avaliação subjetiva global. Avaliação antropométrica. Bioimpedância.	NR (Não relacionado)	O zinco está envolvido na estabilização das membranas estruturais e na proteção celular e altas concentração de fitatos e fibras reduzem absorção de zinco.
Guariento <sup>26</sup> 2015/2016	87 pacientes com doença hepática crônica e cirrose hepática já estabelecida.	Dados dos prontuários dos pacientes.	Para etiologia alcoólica foi 6,95micromol/L e para não alcoólica 8,2micromol/L de zinco.	Há o déficit de zinco, que piora conforme a progressão da doença, aumentando as complicações, podendo ser um biomarcador da patologia.
Schneider <i>et al</i> <sup>27</sup> 2009	30 crianças/ adolescentes com cirrose e 27 sem doença.	Espectrofotometria de absorção atômica. Ingestão alimentar de 3 dias. Antropometria.	A concentração do zinco nos pacientes foi 75,44±24,45 µg/dL e os de controle 105,69±19,46µg/dL.	A hipozincemia foi de 43% em pacientes cirróticos.
Gottschall <sup>28</sup> 2003	34 pacientes acima de 18 anos com cirrose pela Hepatite C.	Calorimetria indireta.	Média de ingestão foi de 4,5±2,2.	A ingestão de zinco é de 35% abaixo do que é preconizado na RDA, onde afeta o paladar do paciente.

\*Siglas: ug/ug = micrograma / dL = decilitro.  
Fonte: as autoras, 2024.

**Tabela 2. Valores normais de zinco no organismo<sup>4</sup>**

Compartimento	Concentração normal de Zinco
Plasma	> 70,00µg/dl
Eritrócitos	42.2±5.6 µg/g hemoglobina
Urina	300-600µg/dia

Fonte: as autoras, baseado em Mafra D, Cozzolino SMF, 2004.

Nos trabalhos abordados neste estudo, houve variedade nas faixas etárias, sendo pacientes de 03 meses a 65 anos, de ambos os sexos, em filas de transplantes e, em especial, as mulheres com maior porcentagem de desnutrição.

No estudo de Daltro<sup>21</sup> foi realizada análise por avaliação antropométrica, onde calculou-se o IMC, avaliando pelo ponto de corte validado para cirróticos, 90,9% dos homens e 80,0% das mulheres, aos quais foram classificados como não desnutridos. Pela análise bioquímica, foram coletados 20ml de sangue e encaminhado até o laboratório para o processamento, destinadas às análises do zinco plasmático e eritrocitário, constatando que a média das concentrações plasmáticas de zinco encontradas no grupo foi de 79,0 µg/dL.

Referindo-se ao estudo de Silva<sup>22</sup> e Schneider<sup>27</sup> que pesquisaram crianças e adolescentes cirróticos, revelou-se que a quantidade de zinco encontrada (75,44 µg/dl e 71,91 µg/dl) também estava de acordo com o valor normal (>70,00µg/dl). Foi encontrado 43% de deficiência de zinco no plasma de crianças e adolescentes, mesmo estando acima do valor normal, porém muito abaixo do grupo de controle de 105,69µg/dL.

Já no estudo de Cavalcante<sup>23</sup>, o qual avaliou uma amostra composta por 51 indivíduos, candidatos ao transplante hepático, com média de idade de 49,17± 8,17 anos, observou-se que o diagnóstico mais encontrado na população desta pesquisa foi cirrose por hepatites virais e por ingestão de álcool. A classificação do estado nutricional, verificada pela avaliação antropométrica, foi de desnutrição, eutrofia e obesidade. A população estudada apresentou cirrose por álcool (33,33%) como diagnóstico de maior prevalência, seguido por hepatites virais (31,37%).

De acordo com Fernandes<sup>25</sup>, na avaliação antropométrica, os pacientes demonstraram alterações corporais, sendo algumas como ascite ou edema. Na Avaliação Subjetiva Global (ASG), um questionário é apresentado e depois, somado às respostas para obter o diagnóstico do paciente. Não houve relação direta com quantidades do micronutriente, zinco. Igual ocorreu com Wilasco<sup>24</sup>.

Segundo Guariento<sup>26</sup>, ao obter os dados dos pacientes pelos prontuários do hospital, o valor do zinco para etiologia alcoólica foi de 6,95micromol/L, equivalendo a 91,8% de déficit de zinco sendo, superior ao esperado e para não alcoólica 8,2µmol/L equivalendo a 68% de déficit, inferior ao esperado. Com a suplementação para os grupos de etiologia alcoólica e não alcoólica, teve um aumento significativo de 8,1micromol/L e 9,94micromol/L, respectivamente.

Gottschall<sup>28</sup>, fez uma avaliação nutricional completa (anamnese), antropometria, Avaliação Subjetiva Global (ASG), inquérito alimentar, exames bioquímicos, entre outros, onde foram encontrados índices de desnutrição e ingestão baixa de micronutrientes, sendo o do zinco de 4,5, 35% abaixo do preconizado na RDA.

No estudo de Hambidge<sup>29</sup>, avaliaram o zinco plasmático de crianças com atresia de via biliar extra-hepática, o valor encontrado foi 56,80 µg/dl, abaixo do normal. Essa hipozincemia também foi verificada no estudo de Narkewicz<sup>30</sup>, onde as crianças que aguardavam transplante de fígado, foram analisadas sendo o valor de 61,00 µg/dl<sup>22, 29,30</sup>.

## DISCUSSÃO

A cirrose hepática é definida morfológicamente pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um processo inflamatório difuso do parênquima hepático que promove alterações progressivas no fígado, com consequente formação de fibrose. É considerada a principal doença crônica do fígado, sendo responsável em 2015, no Brasil, por 18.923 mortes somente relacionado ao uso de álcool.<sup>31</sup>

Segundo estudos de Mafra & Cozzolino<sup>4</sup>, esta piora do comprometimento da função hepática justifica-se pelo fato do zinco apresentar uma importante ação hepatoprotetora, estabilizando as membranas das células e protegendo os hepatócitos da oxidação e consequentemente, de lesões por ação de radicais livres.

Por ser um componente estrutural e/ou funcional de várias metaloenzimas e metaloproteínas, o zinco participa de muitas reações do metabolismo celular, incluindo processos fisiológicos, tais como função imune, defesa antioxidante, crescimento e desenvolvimento<sup>32</sup>, de modo que sua carência, acaba desencadeando o agravamento e o comprometimento das funções hepáticas.

De acordo com McMahon & Cousins<sup>33</sup>, o zinco está envolvido na estabilização de membranas estruturais e na proteção celular, prevenindo a peroxidação lipídica, sendo que seu papel fisiológico como antioxidante é evidenciado por meio de 2 mecanismos: (a) proteção de grupos sulfidrilas contra oxidação, como ocorre com a enzima d-ácido aminolevulínico desidratase e (b) na inibição da produção de espécies reativas de oxigênio por metais de transição como ferro e cobre, participando da estrutura da enzima superóxido dismutase (SOD), a qual é reduzida diante da deficiência do zinco<sup>34, 35</sup>.

Ainda de acordo com estudos, além da sua ação hepática, deficiências de zinco também estão associadas à diminuição do hormônio do crescimento (IGF-I)<sup>36</sup>, à interferência no estímulo pós-receptor, que aumenta a translocação dos transportadores de glicose dos seus sítios intracelulares para a membrana plasmática<sup>26</sup>, confirmando a relação do zinco com sinais de membrana na regulação hormonal, melhorando a interação entre os hormônios e seus receptores<sup>31, 32</sup>.

Em adição, o zinco também tem papel no sistema imune, estando relacionado com a atividade das células T-Helper, com o desenvolvimento de linfócitos T-citotóxicos, com a hipersensibilidade retardada, proliferação de linfócitos T, produção de interleucina-2 e morte programada de células de origem mielóide e linfóide<sup>37,38</sup>.

Diante disso, evidências demonstram a relação da suplementação de Zn com a redução do impacto de muitas doenças, uma vez que, promove melhora do sistema imune<sup>39,40</sup>, o que foi confirmado pelos estudos de Mocchegiani & Muzzioli<sup>38</sup> que demonstraram que a suplementação com 45mg Zn/dia associada com administração de AZT, diminuiu a recidiva de infecções oportunistas em pacientes HIV positivo, por exemplo.

Entretanto, para implementação da terapia nutricional adequada, verifica-se a necessidade da avaliação do estado nutricional desses pacientes cirróticos para escolha de métodos mais eficazes. Para isso, a mensuração de zinco sérico se faz necessária, analisando se seus níveis plasmáticos (70µg/dl) e eritrocitários (40-44µg/gHb) encontram-se acima do padrão, assim como, a análise da atividade enzimática de superóxido dismutase (SOD) e da concentração plasmática de dialdeído malônico (MDA).

Estes dados são importantes, uma vez que se tornam padrão para uma adequada via de orientação para a terapia nutricional, levando-se também em consideração os alimentos fontes ou a suplementação do elemento, pensando sempre na melhora do quadro clínico do paciente, assim como o estado e o estágio da patologia<sup>21</sup>.

## CONCLUSÃO

O propósito desta revisão sistemática foi destacar a urgência de mais conhecimento do estado nutricional dos pacientes cirróticos para o déficit de zinco, que contribui na piora da doença. Embora dados demonstrem que a suplementação pode proporcionar melhorias nos sintomas e aporte nutricional, a quantidade correta ainda não foi relacionada, havendo consenso somente em relação aos prejuízos que a carência de zinco traz em todos os casos relacionados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schinoni MI. Fisiologia Hepática. Gaz. Méd. Bahia 2006; 76: Suplemento 1: S5-S9. <https://gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/305/296>
2. Mangray S, Zweit J, Puri P. Zinc Deficiency in Cirrhosis: Micronutrient for Thought? Dig Dis Sci. 2015 Oct;60(10):2868-70. doi: 10.1007/s10620-015-3854-y. Epub 2015 Aug 30. PMID: 26320085; PMCID: PMC4871816.
3. Delgadinho MJC. Distúrbios do metabolismo do cobre, ferro e zinco. Porto, Portugal: Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, 2014. Tese de Mestrado em Ciências Farmacêuticas.
4. Mafra D, Cozzolino SMF. Importância do zinco na nutrição humana. Rev Nutr. 2004 Jan;17(1):79-87. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000100009>
5. Sena KCM de, Pedrosa L de FC. Efeitos da suplementação com zinco sobre o crescimento, sistema imunológico e diabetes. Rev Nutr [Internet]. 2005 Mar;18(2):251-9. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732005000200009>
6. Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. J N utr. 2000 May;130(5S Suppl):1399S-406S. doi: 10.1093/jn/130.5.1399S. PMID: 10801951.
7. Rink L, Kirchner H. Zinc-altered immune function and cytokine production. J Nutr. 2000 May;130(5S Suppl):1407S-11S. doi: 10.1093/jn/130.5.1407S. PMID: 10801952.

8. Nakazora LM. Avaliação nutricional e inflamatória em pacientes com afecções cirúrgicas: comparação com o ângulo de fase. 174 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição), Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.
9. Dorneles CTL, Wilasco MI de A, Hammes TO, Vieira SMG, Goldani HAS, Silveira TR. Terapia Nutricional em Crianças e Adolescentes com Cirrose: Uma Visão Atual. *Clin Biomed Res [Internet]*. 26º de julho de 2010 [citado 12º de julho de 2024];30(2). Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/12297>
10. Ritter L, Gazzola J. Avaliação nutricional no paciente cirrótico: uma abordagem objetiva, subjetiva ou multicompartimental? *Arq Gastroenterol [Internet]*. 2006Jan;43(1):66–70. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032006000100016>
11. Martins F, Raposo N, Chicourel E. Nutrição em paciente cirrótico. *HU Revista, Juiz de Fora*, v. 39, n. 3 e 4, p. xx-xx, jul./dez. 2013. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/09/1917/2228-12868-1-pb.pdf>
12. Maicá AO, Schweigert ID. Avaliação nutricional em pacientes graves. *Rev bras ter intensiva [Internet]*. 2008Jul;20(3):286–95. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2008000300012>
13. Berbel MN, Pinto MPR, Ponce D, Balbi AL. Aspectos nutricionais na lesão renal aguda. *Rev Assoc Med Bras [Internet]*. 2011Sep;57(5):600–6. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302011000500022>
14. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987 Jan-Feb;11(1):8-13. doi: 10.1177/014860718701100108. PMID: 3820522.
15. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Apr;23(4):527-33. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05369.x. PMID: 18397483.
16. Llop C, Vilà M. Implicaciones nutricionales de la cirrosis hepática. *Alimentación, Nutrición y Salud*, 2004, vol.11 nº 3. ISSN 1136-4815
17. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, Uribe M, Vilstrup H, Morgan MY. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):325-36. doi: 10.1002/hep.26370. Epub 2013 May 31. PMID: 23471642.
18. Balbino V, Castro E Silva O. Nutritional assessment of cirrhotic patients: A new approach based on electrical bioimpedance. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 2012;45(1): 1-4 <http://www.fmrp.usp.br/revista>
19. Ney M, Vandermeer B, van Zanten SJ, Ma MM, Gramlich L, Tandon P. Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Apr;37(7):672-9. doi: 10.1111/apt.12252. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23421379.
20. Mesejo A., Juan M., Serrano A. Cirrosis y encefalopatía hepáticas: consecuencias clínico-metabólicas y soporte nutricional. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2008 Mayo [citado 2024 Jul 12]; 23 (Suppl 2): 8-18. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112008000600003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112008000600003&lng=es).
21. Daltro AFCS, Almeida PC, Maia CSC, Cunha LMSC, Garcia JHP, Matos WO. Paciente cirrótico: estudo do zinco como marcador do estresse oxidativo. *Ciência da nutrição e campos multidisciplinares de saberes*. 1ª ed. Editora filiada à ABEU, Fortaleza-CE, 2015. 19 p ISBN: 978-85-7826-289-1
22. Silva DJS, Silva RM de SRM de S, Freitas B de J e S de A. Deficiência de Zinco na Criança e no Adolescente com Doença Hepática Crônica. *J. Health Sci.* [Internet]. 2º de julho de 2015 [citado 12º de julho de 2024];16(2). Disponível em: <https://journalhealthscience.pgsscogna.com.br/JHealthSci/article/view/518>
23. Viana ACC, Maia FMM, Carvalho NS, Morais SR, Bezerra NA, Mendonça OS, Costa SL, Daltro AFCS. Correlação entre avaliação nutricional e estresse oxidativo em candidatos ao transplante hepático. *Einstein (São Paulo)*. 2019; 18eAO4039 [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2020AO4039](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO4039).
24. Wilasco MIA, Silveira TR da, Schneider ACR, Santetti D, Uribe-Cruz C, Dornelles CT, Pinto RB, Vieira SMG, Goldani HA, Kieling CO. Avaliação nutricional em crianças e adolescentes com cirrose: estudo transversal de duas séries. *Clin Biomed Res [Internet]*. 17º de janeiro de 2017 [citado 12º de julho de 2024];36(4). Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/67807>
25. Fernandes S. O Ângulo de Fase como marcador prognóstico associado ao estado nutricional do cirrótico e à gravidade da doença: do modelo clínico ao experimental. Porto Alegre: Universidade Federal de Ciências da Saúde, 2013. Tese de Doutorado em Medicina: Hepatologia
26. Guariento P. Doença Hepática Crônica e o Zinco. Lisboa: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, 2016. Trabalho de Mestrado Integrado em Medicina em Gastroenterologia/Hepatologia.
27. Schneider AC, Pinto RB, Fröhlich PE, Hammes TO, Silveira TR. Low plasma zinc concentrations in pediatric patients with cirrhosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2009 Jul-Aug;85(4):359-64. English, Portuguese. doi: 10.2223/JPED.1918. PMID: 19668912.
28. Gottschall CBA, Álvares-da-Silva MR, Camargo ACR, Burtett RM, Silveira TR da. Avaliação nutricional de pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C: a aplicação da calorimetria indireta. *Arq Gastroenterol [Internet]*. 2004Oct;41(4):220–4. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032004000400004>
29. Hambidge KM, Krebs NF, Lilly JR, Zerbe GO. Plasma and urine zinc in infants and children with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987 Nov-Dec;6(6):872-7. doi: 10.1097/00005176-198711000-00009. PMID: 3681573.
30. Narkewicz MR, Krebs N, Karrer F, Orban-eller K, Sokol RJ. Correction of hypozincemia following liver transplantation in children is associated with reduced urinary zinc loss. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):830-3. doi: 10.1002/hep.510290322. PMID: 10051486.
31. Melo APS, França EB, Malta DC, Garcia LP, Mooney M, Naghavi M. Mortalidade por cirrose, câncer hepático e transtornos devidos ao uso de álcool: Carga Global de Doenças no Brasil, 1990 e 2015. *Rev bras epidemiol [Internet]*. 2017May;20:61–74. Available from: <https://doi.org/10.1590/1980-54972017000500006>

32. Szczurek EI, Bjornsson CS, Taylor CG. Dietary zinc deficiency and repletion modulate metallothionein immunolocalization and concentration in small intestine and liver of rats. *J Nutr.* 2001 Aug;131(8):2132-8. doi: 10.1093/jn/131.8.2132. PMID: 11481407.
33. McMahon RJ, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *J Nutr.* 1998 Apr;128(4):667-70. doi: 10.1093/jn/128.4.667. PMID: 9521625.
34. Hasanoğlu E, Altan N, Sindel S, Ongun CO, Bali M, Altıntaş E. The relationship between erythrocyte superoxide dismutase activity and plasma levels of some trace elements (Al, Cu, Zn) of dialysis patients. *Gen Pharmacol.* 1994 Jan;25(1):107-10. doi: 10.1016/0306-3623(94)90018-3. PMID: 8026695.
35. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr.* 2000 May;130(5S Suppl):1447S-54S. doi: 10.1093/jn/130.5.1447S. PMID: 10801958.
36. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr.* 2000 May;130(5S Suppl):1500S-8S. doi: 10.1093/jn/130.5.1500S. PMID: 10801966.
37. Cunningham BC, Bass S, Fuh G, Wells JA. Zinc mediation of the binding of human growth hormone to the human prolactin receptor. *Science.* 1990 Dec 21;250(4988):1709-12. doi: 10.1126/science.2270485. PMID: 2270485.
38. Mocchegiani E, Muzzioli M. Therapeutic application of zinc in human immunodeficiency virus against opportunistic infections. *J Nutr.* 2000 May;130(5S Suppl):1424S-31S. doi: 10.1093/jn/130.5.1424S. PMID: 10801955.
39. Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *J Nutr.* 2000 May;130(5S Suppl):1399S-406S. doi: 10.1093/jn/130.5.1399S. PMID: 10801951.
40. Rink L, Kirchner H. Zinc-altered immune function and cytokine production. *J Nutr.* 2000 May;130(5S Suppl):1407S-11S. doi: 10.1093/jn/130.5.1407S. PMID: 10801952.