

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

**AVALIAÇÃO DE ZINCO PLASMÁTICO EM  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CIRROSE**

ANA CLÁUDIA REIS SCHNEIDER

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

## **AVALIAÇÃO DE ZINCO PLASMÁTICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CIRROSE**

ANA CLÁUDIA REIS SCHNEIDER

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Themis Reverbel da Silveira**

**Co-orientadora: Dra. Raquel Borges Pinto**

**Colaborador: Prof. Dr. Pedro Eduardo Fröhlich**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós -Graduação em Ciências Médicas: Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2006

**S358** Schneider, Ana Cláudia Reis

Avaliação de zinco plasmático em crianças e adolescentes com cirrose./ Ana Cláudia Reis Schneider; orient. Themis Reverbel da Silveira; co-orient. Raquel Borges Pinto ; colaborador Pedro Eduardo Fröhlich. – 2006.

117 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Cirrose hepática 2. Criança 3. Adolescente 4. Zinco I. Silveira, Themis Reverbel da II. Pinto, Raquel Borges III. Fröhlich, Pedro Eduardo IV. Título.

NLM: WS 310

## DEDICATÓRIA

“Ainda que eu falasse a língua dos homens e dos anjos, e não tivesse amor, seria como o metal que soa e como o sino que tine.

E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e se não tivesse amor, nada seria.”

I Cor.13:1,2

A Deus, que me ensinou a amar e encontrar o amor nos pequenos e grandes gestos daqueles com quem partilho minha vida.

Esta dissertação é dedicada aos pacientes e seus familiares, por sua coragem, esperança e perseverança em vencer cada dia e continuar...

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu marido, **Carlos**, pelo seu, amor, cumplicidade e incentivo e aos meus filhos, **Cynara, Carlos Guilherme e Daniel**, pela sua alegria e compreensão, durante o tempo que me dediquei a este trabalho.

Aos meus pais, **Alfredo e Elza**, que me amaram incondicionalmente.

Aos meus segundos pais, meu sogro e sogra, **Edgar e Edy Schneider**, pela inestimável ajuda e carinho.

À minha irmã, **Maria do Carmo**, pela sua luta e coragem.

À Professora Doutora **Themis Reverbel da Silveira**, sou eternamente grata pela oportunidade de tê-la como orientadora e por ter compartilhado de seu entusiasmo, de sua dedicação à ciência e de sua generosidade.

Meu agradecimento à Doutora **Raquel Borges Pinto**, por quem tenho grande admiração e com quem muito aprendi, pela sua amizade e auxílio na elaboração desta dissertação.

Ao Professor Doutor **Pedro Eduardo Fröhlich** por sua preciosa colaboração.

CAMINHANTES  
(Antoine de Saint-Exupéry)

Cada um que passa em nossa vida,  
Passa sozinho ...  
Porque cada pessoa é única para nós,  
E nenhuma substitui a outra...

Cada um que passa em nossa vida,  
Passa sozinho,  
Mas não vai só...

Cada um que passa em nossa vida,  
Leva um pouco de nós mesmos,  
E nos deixa um pouco de si mesmo...

Há os que levam muito,  
Mas não há os que não levam nada...

Há os que deixam muito,  
Mas não há os que não deixam nada...

Esta é a mais bela realidade da vida.

A prova tremenda da importância de cada um,  
É que ninguém se aproxima do outro por acaso...

## AGRADECIMENTOS

A dra. Sandra Vieira, pela amizade, afinidades, pelas palavras de carinho e incentivo.

Ao dr. Carlos Kieling, por sua disposição em me ajudar nas minhas dúvidas e suas importantes sugestões.

À Andréia Bulhões, Ana Regina Ramos e Renata Rocha, com quem dividi preocupações e alegrias nessa caminhada.

Aos coletadores e funcionários do Setor de Coleta do Serviço Patologia Clínica do HCPA- Marcos Aurélio A. Barbosa, Vilmar P. Moreira, Tatiani B. Fernandes, Mauro de Oliveira, Fernanda Carlucci, Valentina K. De Oliveira, Magda Pereira Dias e Micheline S. de Bem, que sempre foram muito prestativos e cordiais.

Às estatísticas Vânia Hirakata e Daniela Benzano pela sua colaboração.

Aos bolsistas Aníbal P. Borges, Jeferson J. Ferreira, Marcelo Ronsoni e Tiago G. Costa, pela seriedade e compromisso com esta pesquisa.

À Rosane Blanguer, secretária da Pediatria, pela sua ajuda e atenção.

Aos outros membros do Centro de Pesquisas do HCPA e do Laboratório de Hepatologia e Gastroenterologia, meu muito obrigada por este tempo de convivência tão criativa: dra. Úrsula Matte, dr. Jorge Santos, Sabrina L. Alves, Laura V. Prates e Leonardo Winkelmann.

Ao FIPE e CAPES que auxiliaram financeiramente este projeto.

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....	viii
LISTA DE FIGURAS .....	xi
LISTA DE TABELAS .....	xiii
LISTA DE QUADROS .....	xiiiiv
RESUMO .....	xivv
ABSTRACT .....	xv
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Importância do Zinco no Metabolismo Humano.....	3
1.2 Recomendações Dietéticas de Zinco .....	6
1.2.1 Fontes de Zinco na Dieta .....	7
1.2.2 Biodisponibilidade.....	8
1.2.3 Absorção, Excreção e Homeostasia do Zinco .....	10
1.3 Avaliação do Zinco Corpóreo .....	11
1.3.1 Quadro Clínico da Deficiência de Zinco. ....	13
1.4 Zinco e Cirrose .....	14
1.4.1 Prevalência e Fatores Etiológicos da Cirrose .....	17
1.5 Avaliação Nutricional do Hepatopata.....	19
2 JUSTIFICATIVA .....	23
3 OBJETIVOS.....	25
3.1 Objetivo Geral .....	25
3.2 Objetivos Específicos .....	25
4 CASUÍSTICA E MÉTODO .....	26
4.1 Delineamento.....	26
4.2 Período.....	26
4.3 Cálculo do tamanho da amostra .....	26
4.4 População estudada .....	27
4.4.1 Critérios de Inclusão dos Pacientes .....	28



4.4.2 Critérios de Exclusão dos Pacientes .....	28
4.4.3 Critérios de Inclusão dos Controles .....	29
4.4.4 Critérios de Exclusão dos Controles .....	29
4.5 Variáveis Estudadas .....	29
4.6 Espectrofotometria de Absorção Atômica .....	35
4.7 Análise Estatística .....	36
4.8 Logística .....	37
4.9 Responsabilidade na pesquisa .....	38
4.10 Aspectos Éticos .....	38
5 RESULTADOS .....	39
5.1 Características da População Estudada .....	39
5.2 Avaliação Antropométrica .....	43
5.3 Ingestão de Zinco .....	49
5.4 Zinco Plasmático .....	51
5.4.1 Zinco Plasmático e Antropometria .....	53
5.4.2 Zinco Plasmático e Ingestão de Zinco .....	55
5.4.3 Zinco Plasmático e Fatores Etiológicos da Cirrose .....	56
5.4.4 Zinco Plasmático e Gravidade da Cirrose .....	56
5.4.5 Zinco Plasmático e Bilirrubinemia .....	60
5.4.6 Zinco Plasmático e Albuminemia .....	61
6 DISCUSSÃO .....	63
6.1 Caracterização da Amostra .....	63
6.2 Avaliação Nutricional .....	66
6.3 Determinação do Zinco Plasmático .....	71
6.4 Avaliação Antropométrica e Zinco Plasmático .....	73
6.5 Ingestão de Zinco Dietético e Zinco Plasmático .....	75
6.6 Gravidade da Cirrose e Zinco Plasmático .....	77
7 CONCLUSÕES .....	81
REFERÊNCIAS .....	82
ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO (PACIENTES) .....	90
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO (CONTROLES) .....	92
ANEXO 3 – INQUÉRITO ALIMENTAR .....	94
ANEXO 4 – REGISTRO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR .....	95
ANEXO 5 – PROTOCOLO DOS PACIENTES .....	96
ANEXO 6 – PROTOCOLO CONTROLES .....	99
ANEXO 7 – EXAMES LABORATORIAIS .....	100

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURA

- Acum            acumulada
- ANVISA        Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- AST            aspartato-aminotransferase
- AVB            atresia de vias biliares
- BD             bilirrubinemia direta
- BT             bilirrubinemia total
- C              Celsius
- CB             circunferência de braço ou circunferência braquial
- CMB           circunferência muscular do braço
- CRT–PCR     *Competitive Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*
- CV%          percentual do coeficiente de variação
- DAÍ            doença auto-imune
- DEXA          *dual x-ray absorptiometry*
- DNA          ácido desoxirribonucléico
- DP             desvio padrão
- DPR          desvio padrão relativo
- EROs          espécies reativas de oxigênio
- E/I            estatura para idade
- et al.         *et alii* (e outros)
- F              feminino
- f               frequência
- f acum        frequência acumulada
- GH            *Growth hormone* (hormônio do crescimento)

- IGF -1 *insulin-like growth factor -1*
- IMC índice de massa corpórea
- INR *International Normalized Ratio* (razão normatizada internacional)
- LAPPS Laboratório de Produção de Padrões Secundários
- Log logarítimo
- M masculino
- MELD *Model for End-stage Liver Disease*
- µg micrograma
- µg/dL micrograma por decilitro
- µg/mL micrograma por mililitro
- n número da amostra
- OMS Organização Mundial da Saúde
- P nível de significância estatística
- p percentil
- PCT prega cutânea tricípital
- PELD *Pediatric End-stage Liver Disease*
- P/I peso para idade
- ppb partes por bilhão
- r coeficiente de correlação amostral
- RDA *Recommended Dietary Allowances*
- RNA ácido ribonucléico
- rpm rotações por minuto
- SOD superóxido dismutase
- TPs tempo de protrombina em segundos
- UNOS *United Network for Organ Sharing*
- x média aritmética de uma amostra de dados
- Zn zinco

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Comparação das concentrações de zinco plasmático entre pacientes e controles	53
Figura 2: Comparação das concentrações de zinco plasmático entre pacientes Child A e pacientes Child B+C.....	58
Figura 3: Comparação das concentrações de zinco plasmático entre pacientes e controles em relação ao modelo PELD.....	59
Figura 4: Correlação entre Zinco Plasmático e Bilirrubinemia Total .....	60
Figura 5: Correlação entre Zinco Plasmático e Bilirrubina de Reação Direta .....	61
Figura 6: Correlação entre Zinco Plasmático e Albumina Sérica .....	62

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição das frequências por fatores etiológicos da cirrose em crianças .....	19
Tabela 2: Resultados da precisão (DPR ou CV%) e exatidão do método de espectrofotometria de absorção atômica para cada diluição .....	36
Tabela 3: Características demográficas dos pacientes (grupos 1) e controles (grupo 2).....	40
Tabela 4: Idade, gênero, fatores etiológicos e critérios de classificação de gravidade da doença hepática .....	42
Tabela 5: Dados antropométricos dos pacientes: peso, estatura, circunferência de braço (CB), prega cutânea tricipital (PCT) e circunferência muscular do braço (CMB).....	44
Tabela 6: Escores Z de Peso/Idade (P/I) e Estatura /Idade (E/I) e percentis de circunferência de braço (CB), prega cutânea tricipital (PCT) e circunferência muscular do braço (CMB)..	46
Tabela 7: Distribuição de frequências por intervalo de escore Z para o índice Peso/Idade .....	47
Tabela 8: Distribuição de frequências por intervalo de escore Z para o índice de Estatura/Idade .....	47
Tabela 9: Distribuição de frequências por intervalo de percentil para circunferência de braço (CB) .....	48
Tabela 10: Distribuição de frequências por intervalo de percentil para espessura de prega cutânea tricipital (PCT) .....	48
Tabela 11: Distribuição de frequências por intervalo de percentil para circunferência muscular	

de braço (CMB).....	49
Tabela 12: Resultado do consumo de zinco dietético dos pacientes (grupo 1).....	50
Tabela 13: Distribuição dos pacientes conforme a recomendação de nutrientes pela RDA ....	51
Tabela 14: Resultados da determinação de zinco plasmático dos pacientes (grupo 1) e controles (grupo 2) .....	52
Tabela 15: Comparação das médias das concentrações de zinco plasmático em pacientes abaixo e acima de -2,0 DP do escore Z para os índices P/I e E/I .....	54
Tabela 16: Comparação das médias das concentrações de zinco plasmático entre pacientes com percentil 5 e naqueles acima deste percentil para circunferência de braço (CB), espessura de prega cutânea tricípital (PCT) e circunferência muscular de braço (CMB) .....	55
Tabela 17: Médias e desvios-padrão de zinco plasmático dos pacientes, segundo a causa da cirrose .....	56
Tabela 18: Comparações das médias de zinco plasmático entre os controles (grupo 2) e pacientes Child-Pugh A, controles e pacientes Child-Pugh B+C e pacientes A x B+C .....	57
Tabela 19: Estudos que avaliaram zinco plasmático em pacientes pediátricos com hepatopatias crônicas.....	64
Tabela 20: Dados antropométricos de estudos que avaliaram pacientes pediátricos com hepatopatias crônicas.....	68
Tabela 21: Características dos pacientes de acordo com a zincemia .....	72

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Recomendações dietéticas de zinco para crianças, adolescentes e adultos em miligramas por dia, de acordo com a RDA, 2002 .....	07
Quadro 2: Critérios para categorizar dietas quanto à disponibilidade de zinco .....	10
Quadro 3: Variáveis pesquisadas no presente estudo .....	29
Quadro 4: Intensidade da doença hepática pela Classificação de Child-Pugh .....	30
Quadro 5: Descrição da equação do PELD .....	31
Quadro 6: Classificação PELD .....	31
Quadro 7: Descrição de equação do MELD .....	32
Quadro 8: Causas de desnutrição na doença hepática .....	70

## RESUMO

**OBJETIVO:** Estudos já confirmaram a importância do zinco como um elemento-traço essencial no metabolismo humano. A deficiência de zinco predispõe, por exemplo, ao retardo do crescimento, a déficits neurosensoriais, desordens no metabolismo de diversos hormônios e enzimas, dificuldade de cicatrização, lesões na pele, demora da maturação sexual e imunodeficiência. Poucos estudos na literatura avaliaram e compararam a concentração de zinco plasmático em crianças e adolescentes com e sem cirrose. O objetivo deste estudo foi avaliar a concentração de zinco plasmático em pacientes pediátricos com cirrose e investigar a associação entre estes resultados e dados antropométricos, ingestão de zinco e gravidade da doença hepática.

**PACIENTES E MÉTODOS:** Estudo exposto-controle, em que foram avaliadas 57 crianças e adolescentes: 30 com cirrose ( $105,0 \pm 60,0$  meses, 22 do sexo feminino), atendidos regularmente na Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e 27 hígidas e sem doença hepática ( $122,33 \pm 47,38$  meses, 14 do sexo feminino). Os fatores etiológicos da cirrose foram: atresia das vias biliares (10), doenças auto-imunes (9), histiocitose (1) e deficiência de alfa 1-antitripsina (1). Em 9 pacientes não foi identificada a causa da cirrose. O comprometimento hepático foi determinado pelos critérios de Child-Pugh, PELD e MELD. Por Child-Pugh, 15 pacientes foram classificados como A, 10 como B, e 5 como C; pelo PELD, 15 pacientes apresentaram escores abaixo de 15 e 5 acima; e pelo MELD, 9 pacientes tiveram escores abaixo de 15 e 1 acima. Os pacientes foram avaliados por antropometria, onde foram verificados peso, altura, circunferência braquial (CB), espessura de prega cutânea tricípital (PCT) e circunferência muscular do braço (CMB). Os índices antropométricos, peso para idade e estatura para idade (P/I e E/I), foram calculados utilizando-se o escore Z. CB, PCT e CMB foram calculados de acordo com as fórmulas de Frisancho (1974) e comparados com os valores de referência das tabelas de Frisancho (1981). O zinco plasmático foi avaliado por espectrofotometria de absorção atômica e os valores normais considerados foram 70 – 150  $\mu\text{g/dL}$ , sem relação com idade e gênero .

**RESULTADO:** Não foram encontradas associações entre os índices antropométricos (P/I, E/I, PCT e CMB), ingestão de zinco e zinco plasmático. A ingestão de zinco foi adequada em 18/27 pacientes. Nenhum controle apresentou concentração plasmática de zinco abaixo de  $70\mu\text{g/dL}$  ( $105,69 \mu\text{g/dL} \pm 19,46$ ), porém 43,3% dos cirróticos apresentaram hipozincemia e houve associação ao maior comprometimento hepático ( $P<0,001$ ).

**CONCLUSÃO:** A prevalência de hipozincemia foi de 43,3% entre os cirróticos e esteve relacionada à maior gravidade da doença hepática.

**PALAVRAS-CHAVE:** Zinco, Cirrose, Antropometria, Crianças, Adolescentes.



## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Studies have confirmed the importance of zinc as a fundamental trace element in human metabolism. Zinc deficiency predisposes to, for example, growth retardation, neurosensory deficit, disorders in the metabolism of several hormones and enzymes, wound healing retardation, skin lesions, delayed sexual maturation, and immunodeficiency. Few studies in the literature have evaluated and compared plasma zinc concentration in children and adolescents with and without cirrhosis. The purpose of the present study was to determine plasma zinc concentrations in pediatric patients with cirrhosis and to investigate the association between these results and anthropometric data, dietary zinc intake and severity of liver disease.

**PATIENTS AND METHODS:** A exposed-control study was carried out, including 57 children and adolescents: 30 ( $105,0 \pm 60,0$  months; 22 girls) with cirrhosis, regularly seen at the Outpatient Service of the Pediatric Gastroenterology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; and 27 ( $122,33 \pm 47,38$  months, 14 girls) without liver disease and apparently healthy. The etiologic factors of cirrhosis were: biliary atresia (10), autoimmune diseases (9), histiocytosis (1) and alpha-1-antitrypsin deficiency (1). The cause of cirrhosis was not identified in 9 patients. Severity of liver disease was classified according to the Child-Pugh criteria, PELD and MELD. By Child-Pugh, 15 patients were classified as A, 10 as B, and 5 as C; by PELD score, 15 patients had scores below 15 and 5 above; and by MELD, 9 patients had scores below 15 and 1 above. Patients underwent anthropometric tests that measured weight, height, brachial circumference (BC), triceps skin fold (TSF) and upper arm muscle size (UAMS). Anthropometric indices (W/A and H/A) were calculated using the Z score. BC, TSF and UAMS were calculated according to the Frisancho equations (1974) and compared with the normal values in the Frisancho tables (1981). The dietary zinc intakes of patients and controls were recorded. Plasma zinc concentration was measured by atomic absorption spectrophotometry, and values from 70 to 150  $\mu\text{g}/\text{dl}$  were classified as normal regardless of age or sex.

**RESULTS:** No associations were found between anthropometric data (W/A, H/A, TSF and UAMS), dietary zinc intake and plasma zinc concentration. Dietary zinc intake was adequate in 18/27 patients. No control subjects had plasma zinc concentrations below 70  $\mu\text{g}/\text{dl}$  ( $105.69 \mu\text{g}/\text{dl} \pm 19.46$ ), but 43,3% of the patients with cirrhosis had hypozincemia, which was associated with more severe liver disease ( $P < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** The prevalence of hypozincemia was 43,3% for patients with cirrhosis; hypozincemia was associated with more severe liver disease.

**KEY WORDS:** Zinc, Cirrhosis, Anthropometry, Children, Adolescents

## **1. INTRODUÇÃO**

Os elementos-traço são minerais que correspondem a quantidades menores do que 0,01% da composição corporal. Dos elementos-traço, nove são considerados essenciais: zinco, ferro, cobre, cromo, cobalto, molibdênio, selênio, iodo e manganês (HAMBIDGE, 2003). Estima-se que o organismo humano contenha de 1,5 a 3,0g de zinco, que como os demais elementos-traço é obtido através da dieta (VALLE & FALCHUK, 1993; OMS, 1998; HAMBIDGE, 2003; MAFRA & COZZOLINO, 2004).

Os elementos-traço participam de diversas reações no organismo, atuando diretamente ou como co-fatores de enzimas. Entre estes, o zinco tem sua atividade biológica destacada: cerca de trezentas enzimas requerem zinco para um funcionamento adequado (VALLE & FALCHUK, 1993; RINK & KIRCHNER, 2000). O zinco está envolvido na síntese de RNA e DNA e é necessário para o crescimento e divisão celular, bom funcionamento do sistema imunológico, síntese de proteínas, cicatrização, integridade das membranas celulares e atividade enzimática. Tem também uma importante função antioxidante, estando relacionado à estabilização de membranas estruturais e na proteção celular, prevenindo a peroxidação lipídica (O'DELL, 2000; POWELL, 2000).

A avaliação do estado nutricional é fundamental para verificar se as necessidades fisiológicas por nutrientes estão sendo atendidas e identificar o paciente em risco de desnutrição. A desnutrição não é apenas o reflexo de alterações no metabolismo energético e

protéico, mas também reflete o balanço de vitaminas, minerais e elementos-traço. Pode-se ponderar que os problemas nutricionais decorrentes da hepatopatia crônica podem afetar o *status* de zinco.

O fígado tem importância vital no balanço nutricional e algumas doenças hepáticas levam a anormalidades no metabolismo de nutrientes e subsequente desnutrição. Problemas nutricionais em doenças crônicas são uns dos fatores relevantes no aumento da morbidade e mortalidade (BLECKER *et al.*, 2000) e deficiências nutricionais são comuns em crianças com hepatopatias (SOKOL & STALL, 1990; ROGGERO *et al.*, 1997; BAVDEKAR, 2002). O estado nutricional da criança hepatopata é o resultado da interação de diversos fatores, entre eles, má absorção de nutrientes, anorexia, distúrbios hormonais e imunodepressão (SOKOL & STALL, 1990; SHEPHERD, 2004). A ingestão calórico-protéica adequada é de difícil estabelecimento não só pelo aumento do gasto energético e a dificuldade de repor estes gastos, como também pelas complicações no metabolismo dos aminoácidos, má absorção de gorduras e conseqüentes deficiências de vitaminas e minerais, além da anorexia dos pacientes. Alguns autores relatam que a anorexia pode ser secundária à infecção, desconforto pela visceromegalia ou ainda conseqüência da deficiência específica de nutrientes, como o zinco (WAPNIR, 2000).

As anormalidades presentes na deficiência de zinco incluem hipozincemia, baixas concentrações de zinco hepático anorexia, alopecia, diminuição da acuidade gustativa e visual, baixa imunidade, dificuldade de cicatrização, hipogonadismo e danos oxidativos (ENDRE *et al.*, 1990; FOOD AND NUTRITION BOARD, 2002; MAFRA & COZZOLINO, 2004).

## 1.1 Importância do Zinco no Metabolismo Humano

O zinco está distribuído por todos os tecidos, concentrando-se nos ossos, músculos, fígado e pele (90%). O fígado é um dos maiores órgãos envolvidos no metabolismo de zinco e outros metais, contendo cerca de 30-100 µg de zinco por grama de tecido (NARKEWICZ *et al.*, 1999).

Como componente estrutural ou funcional de diversas metaloenzimas e metaloproteínas, o zinco participa de muitas reações do metabolismo celular e de importantes processos fisiológicos, tais como função imune, defesa antioxidante, crescimento e desenvolvimento. Todas as seis classes de enzimas incluem aquelas que utilizam o zinco como componente (VALLE & FALCHUK, 1993; KRUSE-JARRES, 2001). Entre as enzimas que contém zinco estão a anidrase carbônica dos eritrócitos, a carboxipeptidase, onde participa diretamente de sua ação catalítica, a álcool-desidrogenase, a fosfatase alcalina, a superóxido dismutase e ARN e ADN polimerases. O zinco mantém as relações espaciais e configuracionais necessárias para a ação destas enzimas. Neste papel auxilia a ligar enzimas a substratos e pode modificar a forma molecular das enzimas através de combinação simultânea com aminoácidos em diferentes locais da proteína, afetando assim a sua estrutura protéica.

Entre as diversas funções do zinco, podemos destacar as seguintes: atua na síntese, estoque e secreção de insulina (CHAUSMER, 1998), é necessário para a manutenção de concentrações normais de vitamina A no plasma (CHRISTIAN & WEST, 1998), participa de reações que envolvem a síntese ou degradação de lipídios, carboidratos, proteínas e ácidos nucleicos. Está também envolvido na estabilização de estruturas de proteínas e na integridade de organelas celulares, tem importante papel na estrutura e funcionamento da membrana celular, assim como nos processos de transporte e expressão da informação genética (O'DELL, 2000).

A próstata é um órgão particularmente rico em zinco (300 a 500 µg/ml), o que sugere que a potência sexual masculina e o desejo sexual estejam relacionados com o zinco. Em homens com deficiência de zinco foi notada uma diminuição na contagem de espermatozoides, que com suplementação foi elevada a um nível normal (MAHAJAN *et al*, 1982). A deficiência de zinco também foi associada ao hipogonadismo em adolescentes (FAVIER, 1993).

O zinco também está presente na gustina, um polipeptídeo salivar necessário ao desenvolvimento normal das papilas gustativas, portanto este pode ser o motivo da hipogeusia encontrada em pessoas com deficiência deste elemento (SANDSTEAD, 2000).

A deficiência de zinco foi associada a hiperatividade e problemas de atenção e pode ser ainda uma das causas nas quais a subnutrição retarda o desenvolvimento do cérebro e das habilidades motoras (BLACK, 2003).

As células do sistema imune são bastante sensíveis à deficiência de zinco e o papel deste elemento no desenvolvimento e manutenção do sistema imunológico está bem estabelecido. O zinco estimula a produção de interleucinas -1 e 2 e parece interagir com outros nutrientes na resposta imunológica. A timulina é um hormônio importante para maturação e diferenciação dos linfócitos T, cuja atividade biológica depende do zinco (SHANKAR & PRASAD, 1998). Em indivíduos com deficiência de zinco pode desenvolver-se disfunção do timo, diminuição da resposta dos linfócitos a estímulos específicos (fitohemaglutininas) e, portanto, diminuição de resposta imunológica.

O zinco está relacionado com a atividade das células *T-helper* e função dos macrófagos. Além disso, é crucial para o desenvolvimento normal e funcionamento de células mediadoras de imunidade não específica, como neutrófilos e células *natural killer*. A produção diminuída de citocinas e interferon pelos leucócitos foi relacionada com a deficiência de zinco (VALLE & FALCHUK, 1993, PRASAD, 2000; RINK & KIRCHNER,

2000).

Entre as defesas enzimáticas contra o estresse oxidativo, uma enzima de papel relevante é a superóxido dismutase (SOD). A SOD contém zinco em seu sítio ativo e desempenha suas funções prevenindo a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e protegendo as células dos danos oxidativos provocados por EROs já formadas. Atua na detoxificação de metais pesados, estabilização as membranas e age como varredor (*scavenger*) de íons não pareados (KRUSE-JARRES, 2001; LLESUY, 2002). O papel fisiológico do zinco como antioxidante é demonstrado pela proteção de grupos sulfidrilas contra a oxidação e pela inibição da produção de EROs por metais de transição como cobre e ferro (POWELL 2000; KLOTZ *et al.*, 2003). Está envolvido na estabilização de membranas estruturais e na proteção celular, prevenindo a peroxidação lipídica (HENNIG *et al.*, 1999; O'DELL, 2000).

O zinco está presente em altas concentrações no tecido ocular, principalmente na retina e coróide. As funções fisiológicas do zinco na visão incluem: interações com a vitamina A e rodopsina, ação nas membranas fotoreceptoras e modulação de reações sinápticas. A maioria das doenças oculares, que estão associadas à deficiência de zinco, têm a sua patogênese ligada a hipozincemia e ocasionalmente, a uma baixa concentração de zinco tecidual (GRAHN *et al.*, 2001). As manifestações oculares de deficiência de zinco incluem visão alterada e modificações na retina. Também foi demonstrado que a carência de zinco está relacionada a dificuldades de adaptação ao escuro (MORRISSON *et al.*, 1978).

O zinco apresenta um papel central no metabolismo intracelular, sendo necessário para a expressão de múltiplos genes que regulam a mitose. Está presente no núcleo celular, nucléolo e cromossomas Este elemento-traço é responsável pela estabilização da estrutura do DNA, RNA e ribossomas, além de influenciar a atividade de várias enzimas do nível básico da replicação e transcrição, como a DNA polimerase, a RNA polimerase e a timidina cinase (MaC DONALD, 2000).

A deficiência de zinco durante a infância tem um efeito negativo no sistema endócrino, comprometendo o crescimento (DIAZ-GOMEZ *et al.*, 2003). O hormônio do crescimento (GH) contém um sítio de ligação onde o zinco possui importância tanto estrutural quanto funcional. O GH estimula a síntese hepática e secreção de IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) através da associação com receptores GH hepáticos. O IGF-1 funciona como mediador de uma diversidade de eventos celulares, que incluem o estímulo da captação de aminoácidos e glicose e regulação do ciclo celular. Estudos experimentais demonstram que o zinco também potencializa a ação do IGF-1 (MaC DONALD, 2000) e a concentração deste hormônio diminui na deficiência de zinco.

## **1.2 Recomendações Dietéticas de Zinco**

As recomendações mais recentes para ingestão de zinco foram estabelecidas pelo *Food and Nutrition Board* (2002). A ingestão diária recomendada (IDR), é o termo genérico designado para valores de referência utilizados para planejar e/ou avaliar a ingestão de nutrientes em pessoas saudáveis. A RDA (*Recommended Dietary Allowance*) é uma das IDR's, e corresponde a média diária de ingestão de determinado nutriente que é suficiente para suprir as demandas de aproximadamente 98% de indivíduos saudáveis. A recomendação de zinco para crianças entre 0 – 6 meses, está na forma de ingestão adequada, que é a ingestão média de zinco em lactentes saudáveis amamentados com leite materno.

**Quadro 1: Recomendações dietéticas de zinco para crianças, adolescentes e adultos em miligramas por dia, de acordo com a RDA\*, 2002**

<b>Idade</b>	<b>Crianças</b>	<b>Gênero masculino</b>	<b>Gênero feminino</b>	<b>Gravidez</b>	<b>Lactação</b>
0 – 6 meses	2 mg/dia				
7 meses – 3 anos	3 mg/dia				
4 - 8 anos	5 mg/dia				
9 – 13 anos	8 mg/dia				
14 –18 anos		11 mg/dia	9 mg/dia	13 mg/dia	14 mg/dia
> 19 anos		11 mg/dia	8 mg/dia	11 mg/dia	12 mg/dia

\*Recommended Dietary Allowance. Food and Nutrition Board, 2002.

### **1.2.1 Fontes de Zinco na Dieta**

O zinco está largamente distribuído nos alimentos, porém o conteúdo de zinco da dieta é influenciado, não apenas pela variedade e quantidade dos alimentos selecionados, mas, também pelo grau de refinamento de qualquer constituinte cereal. Alimentos integrais contêm fibras, que influem negativamente na absorção do zinco (OMS, 1998).

A carne vermelha magra é uma importante fonte de zinco altamente biodisponível. Muitos alimentos básicos fornecem quantidades significativas de zinco, como o arroz e o feijão, por exemplo. Andrade e colaboradores, avaliando o teor de zinco em diferentes tipos de arroz, alimento largamente consumido pela população brasileira, verificaram que o consumo de 200g diárias fornece cerca de 20% de zinco biodisponível (ANDRADE et al., 2002). Mariscos, ostras, carnes vermelhas, fígado, ovos, peixe e aves são consideradas as melhores fontes de zinco. Nozes e leguminosas são consideradas fontes relativamente boas, contudo vegetais e frutas são fontes modestas. Cerca de 80% do zinco fornecido pela dieta advêm do consumo de alimentos de origem animal e estes são também os que apresentam uma maior biodisponibilidade deste elemento. A quantidade e qualidade da proteína em uma



refeição estão positivamente correlacionadas com a absorção de zinco (LÖNNERDAL, 2000; MAFRA & COZZOLINO, 2004). Além dos alimentos já mencionados, carne de peru, germe de trigo, amendoim e pasta de gergelim, têm quantidades significativas de zinco.

As crianças amamentadas exclusivamente com leite materno, até 6 meses têm as suas necessidades de zinco supridas. Após esse período, há necessidade de complementação com alimentos com uma quantidade adequada de zinco biodisponível, a fim de manter as demandas de crescimento e desenvolvimento, intensos no primeiro ano de vida (KREBS, 2001).

### **1.2.2 Biodisponibilidade**

A biodisponibilidade, de uma maneira geral, pode ser definida como absorção e utilização de um nutriente, que pode ser afetada por fatores tais como gênero, estado fisiológico e coexistência de condições patológicas (KREBS, 2001). Em relação aos elementos-traço, pode-se acrescentar a esta definição a seguinte: a biodisponibilidade está associada à fração do elemento aproveitada pelo organismo, através da absorção em relação ao teor total consumido e está relacionada com a forma química em que este elemento se encontra no alimento (ANDRADE *et al.*, 2002). A simples presença de um nutriente na dieta não garante sua utilização pelo organismo (MAFRA & COZZOLINO, 2004).

Muitos fatores da dieta foram identificados a partir de estudos experimentais como promotores ou antagonistas da absorção de zinco (LÖNNERDAL, 2000). Substâncias orgânicas solúveis, de baixo peso molecular, tais como aminoácidos e hidroxíácidos, agem como ligantes que unem o zinco e facilitam a sua absorção. As interações competitivas que envolvem o zinco e concentrações excessivas de outros íons com propriedades físico-químicas semelhantes, por exemplo, o cádmio, podem restringir a captura e transporte

intestinal de zinco e, portanto a sua absorção. O ferro, se fornecido junto com o zinco através de suplemento pode ter efeito negativo na sua absorção (LÖNNERDAL, 2000). O cálcio é outro mineral que reduz a absorção do zinco. Doses acima de 1000 mg de cálcio reduzem a biodisponibilidade deste elemento (ARGIRATOS & SAMMAN, 1994). O zinco do leite materno é melhor absorvido do que aquele de fórmulas infantis e do leite de vaca (JALLA *et al.*, 2002).

O ácido fítico (mio-inositol hexafosfato) ou fitato é o inibidor mais potente da absorção de zinco (GIBSON & FERGUSON, 1998). Os fitatos, presentes nos farelos, nas leguminosas, em cereais de grãos integrais e em quantidades menores em outros vegetais, têm um forte potencial para ligar cátions bivalentes, tais como o zinco. Felizmente durante diversos procedimentos de preparo, tais como a fermentação e a cocção com água, a fitase presente nos grãos hidrolisa parcialmente o fitato em penta, tetra ou análogos fosforilados menores do ácido fítico, que têm uma capacidade de ligação a minerais reduzida. O processo de fermentação do pão destrói o fitato. Altas concentrações de cálcio exacerbam o efeito inibidor do fitato na absorção de zinco formando um complexo cálcio-fitato-zinco no intestino, que é menos solúvel do que complexos de fitatos formados com outros íons.

Outros componentes da dieta inibem a biodisponibilidade do zinco, entre estes a quantidade e tipo de fibras ingeridas. Alguns estudos indicam que em dietas com baixa ingestão de proteínas, as fibras (celulose e lignina) exacerbam o efeito adverso dos fitatos na absorção de zinco (LÖNNERDAL, 2000).

**Quadro 2: Critérios para categorizar dietas quanto à disponibilidade de zinco**

<b>Disponibilidade</b>	<b>Características Principais da Dieta</b>
Alta	Dietas refinadas com poucas fibras de cereais, pouco conteúdo de fitatos, conteúdo protéico adequado.
Moderada	Dietas lacto-ovo, ovo-vegetarianas ou vegetarianas estritas não baseadas em grãos de cereais não refinados ou farinhas integrais. Dietas mistas contendo proteína animal ou peixe.
Baixa	Dietas com alto teor de grãos de cereais integrais não refinados e não fermentados, especialmente quando fortificados com cálcio inorgânico e quando o consumo de proteína animal é insignificante. Dietas com alto teor de fitato e a soja constitui a fonte primária de proteína. Altas ingestões de sais de cálcio inorgânico seja como suplementação ou contaminantes, como por exemplo: geofagia calcárea, potencializa os efeitos inibitórios das dietas de baixa disponibilidade de zinco. Baixas ingestões de proteína animal.

Fonte: Elementos-traço na nutrição e saúde humana. Organização Mundial de Saúde (OMS), 1998.

### 1.2.3 Absorção, Excreção e Homeostasia do Zinco

A essencialidade biológica do zinco implica na existência de mecanismos homeostáticos que regularizam sua absorção, distribuição e excreção. Sistemas reguladores são tão eficientes que sob diversas condições, o organismo é protegido tanto da deficiência quanto do excesso deste metal (VALLE & FALCHUK, 1993; WOOD, 2000).

A absorção do zinco ocorre através de todo o intestino delgado e apenas cerca de 20 a 25% do zinco ingerido é absorvido. O jejuno é o local de absorção máxima, comparado com o duodeno e o íleo, porém o cólon não desempenha um papel relevante (LEE *et al.*, 1989).

O zinco é absorvido através dos enterócitos, passa para os capilares mesentéricos e é transportado no sangue portal, sendo captado pelo fígado e subseqüentemente distribuído para os demais tecidos. O metabolismo do zinco e outros metais ocorre nos hepatócitos, é regulado pelas metalotioneínas e a distribuição para os demais órgãos e tecidos é determinada pela demanda para processos bioquímicos (KRUSE-JARRES, 2001).

Diversos sistemas biológicos contribuem para a homeostasia do zinco sob diferentes condições, porém o sistema gastrointestinal, especialmente o intestino delgado, fígado e pâncreas desempenham as funções decisivas neste processo (KREBS, 2000). A captação do zinco pela superfície da borda em escova é regulada homeostaticamente por mecanismos de difusão e processos mediados por carreadores. Em situações de baixa ingestão, ocorre aumento da capacidade de transporte de carreadores, e diante da alta ingestão alimentar, ocorre um mecanismo de difusão passiva, sem saturação. Liuzzi e colaboradores demonstraram que a expressão de transportadores específicos é um componente da regulação homeostática deste nutriente (LIUZZI *et al.*, 2004).

A excreção do zinco ocorre predominantemente através do sistema gastrointestinal, sendo que menores quantidades são perdidas através da pele e urina. Sob condições normais, 95% do zinco da fração filtrável do plasma é reabsorvido na parte distal do túbulo renal (VALLE & FALCHUK, 1993; OMS, 1998; MAFRA & COZZOLINO, 2004).

### **1.3 Avaliação do Zinco Corpóreo**

O zinco corpóreo pode ser dosado no soro, no plasma, nas células sanguíneas (hemácias, neutrófilos, linfócitos e plaquetas), na urina, nos cabelos, nas unhas e em tecidos. Entretanto, não existe ainda um exame bioquímico que seja considerado padrão-ouro para determinação do zinco corporal (WOOD, 2000; HAMBIDGE, 2003). Os métodos mais

utilizados para avaliação de zinco são as dosagens no plasma ou no soro, no entanto o plasma é preferível por causa da ausência do risco de contaminação pelos eritrócitos (FOOD AND NUTRITION BOARD, 2002).

O método de escolha para determinação de metais, em tecidos ou fluidos orgânicos, é a espectrofotometria de absorção atômica (BROWN, 1998; HAMBIDGE, 2003). Algumas modificações no método de espectrofotometria de absorção atômica permitiram resultados mais precisos (AL-TUFAIL *et al.*, 1999), sendo possível separar o zinco ligado às proteínas plasmáticas do zinco livre (LIN & CHENG, 1996).

O zinco plasmático representa cerca de 1 % do conteúdo corporal total de zinco, porém serve como uma fonte primária do elemento para todas as células (VALLE & FALCHUK, 1993). O zinco no plasma está ligado à albumina,  $\alpha$ 2- macroglobulinas, transferrinas e aminoácidos livres (VALLE & FALCHUK, 1993; KRUSE-JARRES, 2001). Os níveis plasmáticos normais considerados estão entre 70 a 150  $\mu$ g/dL (LEONARD *et al.*, 1998; FOOD AND NUTRITION BOARD, 2002).

Existem algumas dificuldades na dosagem rotineira das concentrações plasmáticas, devido a alguns cuidados inerentes ao método e da ocorrência de variações nas concentrações de zinco na presença de infecções, estresse, diarreia, gestação e uso de anticoncepcionais (WOOD, 2000; HOTZ *et al.*, 2003). As concentrações de zinco também podem sofrer modificações de acordo como o horário da coleta e proximidade de refeições (BROWN, 1998; HOTZ *et al.*, 2003). O conteúdo de zinco no plasma é mais elevado durante a manhã, em jejum (VALLE & FALCHUK, 1993). Para maior confiança nos resultados, a separação do plasma deve ser realizada o mais rapidamente possível para evitar contaminação com o zinco liberado das células sanguíneas (BROWN, 1998). Todo o material utilizado deve ser cuidadosamente descontaminado: devem ser utilizados tubos especiais, sem contaminação de metais e com tampas de plástico, e luvas siliconizadas, sem talco (CHAN *et al.*, 1998). Apesar

destas precauções, a medida da concentração plasmática do zinco parece ser útil para identificar quais as crianças que mais provavelmente irão apresentar efeito benéfico com suplementação de zinco (BAHL *et al.*, 1998).

Na deficiência severa de zinco, as medidas das concentrações de zinco no plasma/soro, células sanguíneas e cabelos, podem uniformemente confirmar a depleção dos estoques do zinco corpóreo (WOOD, 2000). Entretanto, na presença de deficiência de zinco de leve intensidade, os métodos laboratoriais disponíveis para avaliação do zinco, de forma geral, possuem baixa sensibilidade e especificidade (BROWN, 1998; HAMBIDGE, 2003). Resultados controversos foram encontrados em estudos que realizaram a análise da concentração de zinco nas metaloenzimas (WOOD, 2000). A dosagem na metalotioneína eritrocitária, pelo método ELISA, parece ser um indicador estável do zinco corporal (GRIDER *et al.*, 1990) e bons resultados também parecem ocorrer na dosagem da atividade da metalotioneína dos monócitos e eritrócitos através do método *Competitive Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*, CRT-PCR (SULLIVAN *et al.*, 1998). Outros exames, como a dosagem de zinco nos linfócitos, leucócitos totais e neutrófilos, também tem sido utilizados, entretanto, carecem de validação e não possuem uma ampla aplicação (HAMBIDGE, 2003).

### 1.3.1 Quadro Clínico da Deficiência de Zinco

#### Deficiência Leve de Zinco

**Causas:** Envelhecimento, dieta inadequada, aumento da necessidade de zinco (por exemplo, gravidez e período de crescimento).

**Manifestações Clínicas:** Diminuição dos níveis séricos de testosterona em homens e oligoespermia, dificuldade de adaptação ao escuro, hipogeusia, perda de peso, diminuição da

massa muscular, diminuição das atividades da timulina sérica, manchas brancas nas unhas (ENDRE *et al.*, 1990).

### **Deficiência Moderada de Zinco**

**Causas:** Cirrose, desnutrição, síndrome de má-absorção, doença renal crônica, anemia falciforme, alcoolismo.

**Manifestações Clínicas:** Retardo do crescimento, hipogonadismo, pele seca e áspera, dificuldade de cicatrização de feridas, apetite diminuído, hipogeusia, cegueira noturna, letargia mental, disfunções imunológicas, aumento da amônia sérica, diarreia (ENDRE *et al.*, 1990).

### **Deficiência Severa de Zinco**

**Causas:** Acrodermatite enteropática, nutrição parenteral total sem reposição de zinco, excesso de álcool, terapia prolongada com penicilamina ou histidina.

**Manifestações Clínicas:** Dermatite pustular, alopecia, diarreia, perda de peso, distúrbios neurossensoriais e emocionais, infecções recorrentes devido à disfunção imunológica, hipogonadismo, impotência, dificuldade de cicatrização (ENDRE *et al.*, 1990).

## **1.4 Zinco e Cirrose**

O fígado é o maior órgão do corpo e, do ponto de vista metabólico, o mais complexo. Desempenha um papel importante no metabolismo dos carboidratos, proteínas e ácidos graxos da dieta, além disso, está envolvido em processos de armazenamento, ativação e transporte de nutrientes. Quando doenças crônicas ou distúrbios metabólicos herdados tornam o fígado permanentemente lesado, pode ocorrer a cirrose. A cirrose é identificada anatomicamente

como um processo hepático difuso com fibrose e formação nodular (AMERICAN LIVER FOUNDATION, 2005). A alteração do tecido hepático retarda o processamento de nutrientes, hormônios, drogas e toxinas. Também dificulta a produção de proteínas e outras substâncias metabolicamente ativas.

As conseqüências clínicas da cirrose variam amplamente, desde ausência de sintomas até a insuficiência hepática, e são determinadas tanto pela natureza quanto pela gravidade da hepatopatia subjacente, assim como pela magnitude da fibrose. As manifestações clínicas resultam de comprometimento da função hepatocelular, como icterícia e coagulopatia, e naquelas que resultam de comprometimento físico do parênquima, como varizes gastroesofágicas e ascite.

A perda de apetite é comum em pacientes cirróticos e geralmente aparecem náuseas e perda de peso, à medida que as funções hepáticas diminuem, e o fígado produz menos proteína. Outros nutrientes, minerais e vitaminas têm a sua absorção comprometida. Todos estes fatores comprometem o estado nutricional do paciente.

Em um dos primeiros estudos sobre a associação de zinco com as hepatopatias crônicas, Vallee e colaboradores constataram que pacientes com cirrose apresentavam uma baixa concentração de zinco sérico e hepático, além de uma excreção urinária de zinco elevada (VALLE *et al.*, 1957). Os mecanismos da deficiência de zinco na doença hepática ainda não estão bem esclarecidos: alguns estudos sugerem que o prejuízo da absorção de zinco ocorra devido à baixa ingestão de proteínas de origem animal, que são a fonte de zinco com melhor disponibilidade (McCLAIN *et al.*, 1991; FRANCO, 1995). Também observou-se um aumento das perdas renais em crianças e adultos com deficiência de zinco e doença hepática crônica (HAMBIDGE *et al.*, 1987; NARKEWICZ *et al.*, 1999; YOSHIDA *et al.*, 2001). O aumento das citocinas e hormônios do estresse nas hepatopatias parecem favorecer a deficiência deste metal (McCLAIN *et al.*, 1991).



A deficiência de zinco foi relacionada com o aumento da amônia plasmática. Rabbani e Prasad, em uma experiência com ratos hipozincêmicos, observaram uma diminuição da atividade da ornitina-carbamil-transferase hepática acompanhada por um aumento dos níveis de amônia plasmática. A elevação da amônia plasmática é um dos fatores componentes da encefalopatia hepática. Esta enzima atua no ciclo da uréia e é zinco-dependente, portanto a deficiência de zinco prejudica a sua ação (RABBANI & PRASAD, 1978; RIGGIO *et al.*, 1992). A partir destes experimentos, foram realizados estudos em adultos com encefalopatia, onde foram demonstrados os efeitos positivos da suplementação de zinco na melhora dos níveis de amônia sanguíneos. Foi observado que os níveis séricos de zinco estavam inversamente correlacionados com a amônia sanguínea em jejum. Após a suplementação de zinco, os pacientes tiveram a elevação da concentração do zinco sérico e redução da amônia sanguínea. Estes trabalhos mostram que a suplementação de zinco na cirrose pode ter um importante papel na prevenção da encefalopatia hepática em pacientes descompensados (MARCHESINI *et al.*, 1996; YOSHIDA *et al.*, 2001; CHETRI & CHOUDHURI, 2003).

Experimentos com ratos cirróticos, para observação da distribuição e localização do zinco no fígado, demonstraram que as concentrações de zinco no sangue total e no plasma, apesar de terem aumentado significativamente com a administração de zinco via injeção intraperitoneal, ainda estavam aquém da encontrada em ratos normais que receberam a mesma dose de zinco. Os resultados demonstraram que os níveis de Zn-metalotioneína no fígado do rato cirrótico estavam reduzidos em comparação com o fígado normal. A presença de Zn-metalotioneína foi observada somente no parênquima e não nas áreas com fibrose do fígado cirrótico. Foi considerado, que a Zn-metalotioneína desempenha uma função de proteção das células do parênquima contra a progressão da fibrose, porque o zinco parece estar envolvido na defesa celular contra o estresse oxidativo (SATO *et al.*, 2000). Em estudos para determinar o zinco hepático em crianças com cirrose, foi constatada a deficiência deste mineral

(SHARDA & BANDARI, 1986; BAYLISS *et al.*, 1995; SATO *et al.*, 2005).

Os portadores de cirrose apresentam sintomas que podem estar relacionados com deficiência de zinco: dificuldades de visão e cegueira noturna, perda de cabelos, letargia mental, dificuldades de cicatrização, falta de apetite, hipogeusia e hipogonadismo (McCLAIN *et al.*, 1991).

#### **1.4.1 Prevalência e Fatores Etiológicos da Cirrose**

A frequência da doença hepática crônica é difícil de ser estimada devido ao início dos sintomas ser insidioso em muitos pacientes, ocasionando um grande intervalo ou período de latência entre a ocorrência da doença e sua detecção e também, ao fato de muitos pacientes serem assintomáticos até apresentarem descompensação hepática (KIM *et al.*, 2002).

A incidência anual da doença hepática crônica nos Estados Unidos da América (EUA) de dezembro de 1998 a novembro de 1999, determinada por estudos sentinelas que incluíam pacientes vistos por hepatologistas, foi de 72.3 para cada 100.000 habitantes (KIM *et al.*, 2002). Neste país, a doença hepática crônica está situada entre a 8<sup>a</sup> e a 10<sup>a</sup> posição como causa de morte anual. Nos adultos, os principais fatores etiológicos associados à cirrose são hepatite viral crônica pelo vírus C e/ou álcool (KEEFE, 1995).

A prevalência geral da doença hepática em crianças não é conhecida, mas é estimado que ocorra em cerca de 1:10.000 nascidos vivos. Nos EUA, cerca de 1 em cada 1000 a 6000 crianças são afetadas por doença hepática, excluindo-se as hepatites infecciosas agudas e a cada ano, aproximadamente 15.000 crianças com hepatopatia são hospitalizadas (KIM *et al.*, 2002). A prevalência de determinadas doenças como a infecção crônica pelo vírus C e a atresia das vias biliares extra-hepática foi determinada. A hepatite crônica pelo vírus C está presente em 1:500 crianças entre 6 e 11 anos de idade e 1:250 crianças de 12 a 19 anos (KIM

*et al.*, 2002) e a prevalência da atresia de vias biliares varia de 1:8.000 a 1:10.000 (JURIM *et al.*, 1995).

Na faixa etária pediátrica existe uma diversidade de doenças que podem evoluir para cirrose. De forma geral, podemos dividir nas doenças decorrentes de anomalias congênitas, infecções, genético-metabólicas, auto-ímmunes, causadas por drogas e outras causas menos comuns (D'AGATA & BALISTRERI, 1999). A atresia de vias biliares é a causa mais comum de cirrose na infância, constituindo a principal indicação de transplante hepático infantil. Além destas causas, alguns casos permanecem com fator etiológico obscuro (cirrose criptogênica).

Nos lactentes, a causa mais comum de cirrose deve-se a atresia da via biliar extra-hepática. As síndromes colestáticas da primeira e segunda infância são frequentemente complicadas pela progressão da fibrose. Entre crianças e adolescentes outras causas de cirrose são: seqüelas viróticas (hepatites tipo B e C), doenças hereditárias (fibrose cística, galactosemia, tirosinemia, fructosemia, doença de Wilson), glicogenoses, exposição a toxinas e reação a drogas.

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foi investigada a distribuição dos fatores etiológicos da cirrose em 129 crianças (SILVEIRA *et al.*, 1989). Os dados obtidos neste estudo estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1: Distribuição das frequências por fatores etiológicos da cirrose em crianças**

<b>Etiologia</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Percentual</b>
<b>Obstrução biliar extra-hepática</b>	<b>52</b>	<b>40,30</b>
Atresia biliar	48	37,20
Cisto do colédoco	03	2,32
Obstrução pós-operatória	01	0,78
<b>Criptogênica</b>	<b>34</b>	<b>26,35</b>
<b>Hepatites</b>	<b>27</b>	<b>20,93</b>
Auto-imune	15	11,63
Hepatite B	12	9,30
<b>Ductopenia intra-hepática</b>	<b>06</b>	<b>4,66</b>
Síndrome de Alagille	05	3,88
Doença de Byler	01	0,78
<b>Doenças metabólicas</b>	<b>06</b>	<b>4,66</b>
Deficiência de $\alpha$ -1tripsina	02	1,55
Galactosemia	02	1,55
Doença de Wilson	01	0,78
Hemocromatose	01	0,78
<b>Álcool</b>	<b>03</b>	<b>2,32</b>
<b>Doença Cardíaca</b>	<b>01</b>	<b>0,78</b>

Fonte: SILVEIRA *et al.*, 1989.

### 1.5 Avaliação Nutricional do Hepatopata

O fígado é um órgão importante no metabolismo, armazenamento e distribuição de nutrientes. A disfunção hepática causa conseqüentemente, diversos distúrbios no metabolismo de aminoácidos, proteínas, carboidratos e alterações na homeostasia do cálcio e de outros minerais (BAVDEKAR *et al.*, 2002). A presença de hipertensão porta, por outro lado, é responsável por problemas na absorção de nutrientes.

A desnutrição no cirrótico está associada com a maior frequência de infecções, de

complicações cirúrgicas e menor sobrevida após o transplante hepático. Mesmo em cirróticos com doença compensada, há evidências de hipermetabolismo, com aumento da utilização de lipídios e resistência á insulina (GRECO *et al.*, 1998). Estas alterações são especialmente importantes quando ocorrem em crianças e adolescentes, os quais estão em fase de crescimento e desenvolvimento intensos. Em função da visceromegalia e/ou ascite, estes pacientes também apresentam anorexia e saciedade precoce, causas da diminuição da ingestão alimentar, e são submetidos, muitas vezes, a dietas pouco palatáveis devido às complicações das hepatopatias crônicas.

As crianças e adolescentes com hepatopatias devem ter seu crescimento constantemente monitorados e o risco nutricional prontamente identificado (SHEPHERD, 2004). Dentre os métodos utilizados na prática clínica para avaliação nutricional temos: a avaliação subjetiva global e a dinamometria do aperto de mão, que não foram validados para crianças; a análise por bioimpedância, que no caso da doença hepática é afetada pela flutuação na hidratação do paciente; a absormetria de duplo raio-X (DEXA), que é considerado o padrão-ouro para avaliação da composição corporal, contudo tem o seu uso limitado pelo alto custo e está disponível apenas em centros especializados. A antropometria, pela facilidade de execução, inocuidade e baixo custo, além da obtenção rápida dos resultados, tem se revelado como o método isolado mais utilizado para o diagnóstico nutricional, sobretudo na infância e adolescência (SIGULEM *et al.*, 2000).

A antropometria consiste na avaliação das dimensões físicas e da composição global do corpo humano. A avaliação antropométrica no hepatopata, entretanto, é bastante difícil por causa de organomegalia, ascite e/ou edema periférico, freqüentes nos cirróticos. Estes fatores podem mascarar os parâmetros tradicionais utilizados, como por exemplo, índices de peso/estatura, peso/idade e índice de massa corpórea (IMC). Portanto, é essencial a avaliação de medidas, tais como as espessuras de pregas cutâneas, circunferência de braço e

circunferência muscular do braço. Através do acompanhamento regular destes pacientes é possível detectar sinais precoces de comprometimento nutricional, evitando o aumento de sua gravidade e as seqüelas da desnutrição na vida adulta.

Dentre os métodos bioquímicos mais utilizados para avaliação nutricional estão: albumina, pré-albumina, transferrina, proteína transportadora de retinol, colesterol sérico e balanço nitrogenado. A valorização dos testes laboratoriais que avaliam o estado nutricional na cirrose é limitada, porém é importante para identificar deficiências de nutrientes específicos, tais como ferro, vitaminas lipossolúveis e elementos-traço. Alguns destes exames podem ter seus resultados influenciados pela gravidade da hepatopatia, seja porque são sintetizados pelo fígado (albumina, pré-albumina, transferrina e proteína transportadora de retinol) ou porque níveis baixos de colesterol sérico são vistos com maior freqüência na doença hepática, sem relação ao estado nutricional (MAIO *et al.*, 2004; TAYLOR & DAWAN, 2005). Assim, há dificuldade em discernir as alterações laboratoriais que ocorrem devido à desnutrição daquelas conseqüentes ao comprometimento hepático. O balanço nitrogenado, que reflete a perda de proteína muscular, é um método bastante útil na avaliação nutricional, porém em cirróticos tem a sua interpretação prejudicada pela nefropatia secundária a hepatopatia.

Estudos realizados em nosso país demonstraram que a ingestão calórico-protéica, assim como a proporção de nutrientes, costuma ser inadequada tanto em hepatopatas adultos (GOTTSCHALL *et al.*, 2004; MAIO *et al.*, 2000) como em crianças (GAZAL, 1995; BASTOS & SILVEIRA, 2003) e estes fatores predisõem à desnutrição associados à disfunção hepática. Os problemas nutricionais dos cirróticos são multifatoriais e o entendimento destes mecanismos permite a intervenção apropriada, visando à provisão adequada de calorias, proteínas, vitaminas e minerais (NOVY & SCHWARZ, 1997). As metas nutricionais devem ser: a redução da morbidade, a manutenção de crescimento e

desenvolvimentos normais e a melhora da qualidade de vida destes pacientes.

## 2. JUSTIFICATIVA

A relação do zinco com a nutrição e a integridade do sistema imunológico é de vital importância no paciente com doença hepática crônica. A deficiência de zinco está associada à anorexia, ao déficit de crescimento e desenvolvimento, a deterioração da imunidade celular e humoral, ao retardo na cicatrização e apresenta efeito potencial de redução da defesa celular contra o estresse oxidativo.

Foram realizados estudos em pacientes com cirrose, que demonstraram a existência de níveis plasmáticos reduzidos deste elemento em adultos (LOGUERCIO *et al.*, 2001; HALIFEOGLU *et al.*, 2004) e em crianças (HAMBIDGE *et al.*, 1987; NARKEWICZ *et al.*, 1999).

A preocupação em investigar a concentração de zinco plasmático em crianças e adolescentes com cirrose partiu de uma constatação de GAZAL (1995), em estudo realizado com 26 crianças cirróticas atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, mostrando que 96 % dos pacientes avaliados naquela época tinham uma ingestão insuficiente em zinco. Naquele momento foi utilizada, para aferição da ingestão, a tabela da RDA de 1989 (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1989), contudo esta tabela sofreu modificações e hoje, os valores de ingestão determinados são menores. Entretanto, este fato chamou atenção para a investigação da possível insuficiência de zinco nos pacientes cirróticos pediátricos e seus fatores determinantes



Este estudo justifica-se pela necessidade de um melhor conhecimento das concentrações plasmáticas de zinco em pacientes pediátricos com cirrose e deverá propiciar um manejo mais adequado destes pacientes.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

- Determinar a concentração de zinco no plasma de crianças e adolescentes com cirrose.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Comparar as concentrações de zinco plasmático de crianças e adolescentes com cirrose com os níveis de zinco plasmático de crianças e adolescentes sem doença hepática.
- Estabelecer relações entre dados obtidos na análise de zinco plasmático com:
  - Avaliação antropométrica
  - Ingestão de zinco
  - Gravidade da hepatopatia

## **4. CASUÍSTICA E MÉTODO**

### **4.1 Delineamento**

Trata-se de um estudo exposto-controle, observacional e contemporâneo em que o desfecho é o resultado da análise do zinco plasmático e o fator de exposição é a cirrose.

### **4.2 Período**

A coleta de dados deste estudo foi realizada durante o período de agosto de 2003 a julho de 2005.

### **4.3 Cálculo do tamanho da amostra**

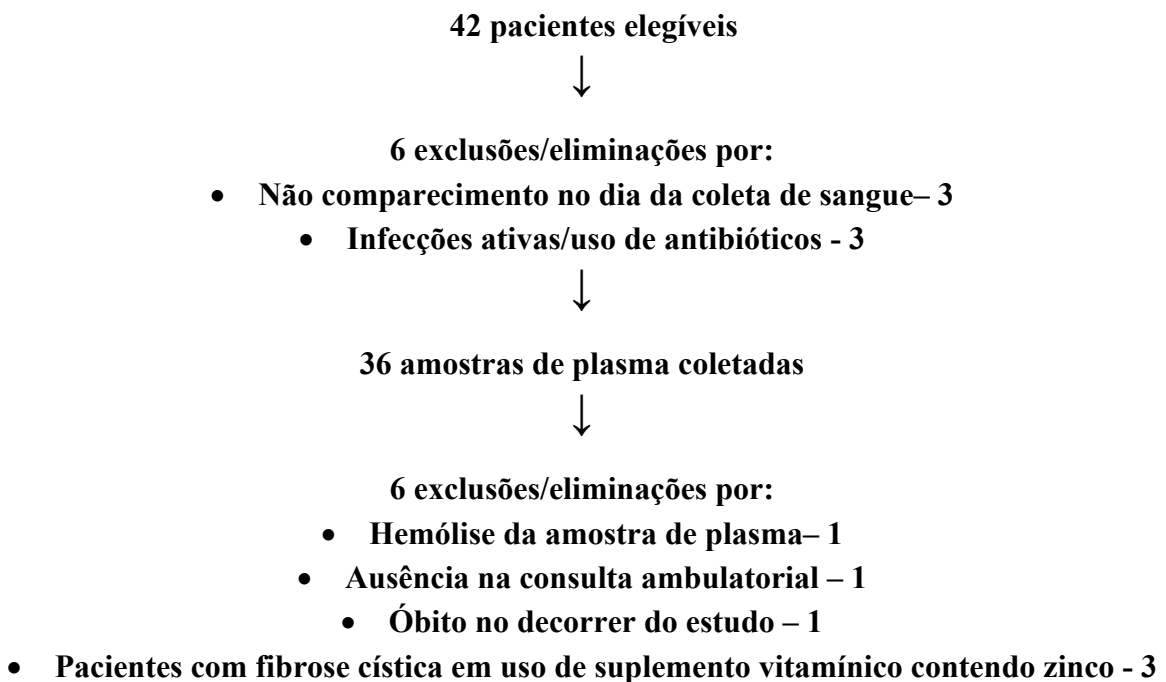
O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com base nos estudos de NARKEWICZ *et al.* (1999), que investigaram os níveis de zinco plasmático pelo método de espectrofotometria de absorção atômica em 33 crianças com cirrose submetidas a transplante hepático, e no de HAMBIDGE *et al.* (1987), que estudaram os níveis deste metal em crianças supostamente híidas (73 observações). Na comparação das médias de zinco em cirróticos (média de  $61,0 \pm 20,0$   $\mu\text{g/dL}$ ) e em crianças normais (média de  $80,0 \pm 13,0$   $\mu\text{g/dL}$ ) foi obtida

uma diferença de médias de 19 unidades de zinco. Para que seja possível detectar uma diferença estatisticamente significativa ( $\alpha = 0,05$  e  $\beta = 0,10$ ) de no mínimo 17 unidades de zinco (desvio-padrão 17) entre crianças com cirrose e o grupo controle, serão necessárias, no mínimo 25 crianças com cirrose e 25 controles, considerando 10 a 15% de perdas.

#### 4.4 População estudada

A amostra do estudo foi selecionada entre os pacientes cirróticos atendidos regularmente na Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os participantes sem doença hepática e supostamente hígidos, utilizados como controles para a comparação dos valores de zinco plasmático, foram selecionados entre pacientes com indicação para cirurgias ambulatoriais de pequeno porte.

A população elegível e que concordou em participar do estudo foi de 42 pacientes, porém destes permaneceram 30. Os motivos de exclusão/eliminação estão expostos no esquema a seguir:



#### **4.4.1 Critérios de Inclusão dos Pacientes**

Foram incluídos pacientes pediátrico com diagnóstico de cirrose, com idades de 3 meses a 18 anos (216 meses).

O diagnóstico de cirrose foi obtido por confirmação histopatológica (presença de formação nodular e fibrose na biópsia hepática) ou, na ausência desta, por exames laboratoriais (alterações de coagulação e provas funcionais hepáticas alteradas), exames endoscópicos (presença de varizes esofágicas) e/ou ultras-sonográficos (fígado com ecogenicidade heterogênea, nódulos regenerativos e sinais de hipertensão portal).

O estudo foi explicado aos pais/reponsáveis e também aos participantes da pesquisa, que ao concordarem com sua participação, assinaram o termo de consentimento informado (Anexos 1 e 2).

#### **4.4.2 Critérios de Exclusão dos Pacientes**

Foram excluídos os pacientes que apresentaram qualquer um dos critérios a seguir relacionados:

- Uso de suplementos contendo zinco e/ou cobre
- Uso de anticoncepcional oral
- Uso de lactulose
- Gestantes e lactantes
- Transfundidos ou que receberam hemoderivados até 1 mês antes da data da coleta de zinco plasmático
- Presença de infecções ativas e em uso de antibióticos
- Diagnóstico de doença de Wilson

- Ausência de assinatura do termo de consentimento

#### 4.4.3 Critérios de Inclusão dos Controles

Crianças e adolescentes sem doença hepática, supostamente híginas e com idade até 18 anos (216 meses).

#### 4.4.4 Critérios de Exclusão dos Controles

Os mesmos motivos de exclusão dos participantes com cirrose.

#### 4.5 Variáveis Estudadas

##### Quadro 3: Variáveis pesquisadas no presente estudo

- **Idade**
- **Gênero**
- **Gravidade da cirrose**
- **Exames Laboratoriais**
- **Antropometria**
- **Inquérito Alimentar**
- **Zinco Plasmático**

- **Idade:** registrada em meses, através da diferença entre data da entrevista e data de nascimento.
- **Gênero:** masculino ou feminino.

- **Gravidade da cirrose:** avaliada considerando-se a classificação de Child-Pugh (PUGH, 1973), os modelos PELD - *Pediatric End-stage Liver Disease* e MELD – *Model for End-stage Liver Disease* (UNOS, 2005).

A classificação de gravidade por Child-Pugh é realizada de acordo com a soma de pontos obtida após a avaliação de aspectos clínicos e laboratoriais (quadro 4). Doença de leve intensidade (Child A) é considerada quando a soma de pontos é inferior a 6; de intensidade moderada (Child B) quando é de 7 a 9, e grave (Child C), quando é superior a 10.

**Quadro 4: Intensidade da doença hepática pela Classificação de Child-Pugh**

Avaliação clínica e bioquímica	Pontuação 01	Pontuação 02	Pontuação 03
Encefalopatia (grau)	Ausente	Discreta	Moderada/Grave
Ascite	Ausente	Discreta	Moderada/Grave
Bilirrubina (mg/dL)	1 - 2	2 - 3	> 3
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Tempo de protrombina (prolongamento em segundos)	1 - 4	4 - 6	> 6

Fonte: adaptado de BORGES et al, 2000.

A partir de fevereiro de 2002, a *United Network for Organ Sharing* (UNOS) tem utilizado o *Pediatric End-Stage Liver Disease* (PELD) (quadros 5 e 6), que é um modelo prognóstico específico para crianças com doença hepática crônica até 12 anos de idade. O PELD foi realizado com base no *Model for End-stage Liver Disease* (MELD). Neste modelo prognóstico, através de análise multivariada, foram identificadas 5 variáveis consideradas preditivas de morte ou internação em unidade de tratamento intensivo em crianças com doença hepática crônica: idade, albuminemia, bilirrubina total, INR (International Normalized Ratio) e escore Z do peso ou da estatura para a idade, se estiver abaixo de -2,0 DP do escore Z. Atribuindo-se um peso para cada uma das variáveis, conforme equação específica (quadro 5),

obtém-se o valor do PELD. Os pacientes também podem ser categorizados conforme a classificação PELD descrita no quadro 6. A partir do escore 15, é considerado mais grave o estado do paciente, tanto para o PELD como para o MELD (UNOS, 2005).

**Quadro 5: Descrição da equação do PELD**

<b>EQUAÇÃO DO PELD</b>
<p> <math>PELD = 0,48 \times \text{Log}(\text{bilirrubina total mg/dL})</math>  <math>+ 1,1857 \times \text{Log}(\text{INR})</math>  <math>- 0,687 \times \text{Log}(\text{albumina g/dL})</math>  <math>+ 0,436</math> (paciente &lt; 12 meses. Caso o paciente houver sido incluído em lista de transplante antes de 12 meses, este valor continua no cálculo até que ele alcance 24 meses de idade)  <math>+ 0,667</math> (se o paciente estiver abaixo de - 2,0 DP do escore Z) </p>

INR = *International Normalized Ratio*; DP = Desvio-padrão

Fonte: UNOS, 2005.

**Quadro 6: Classificação PELD**

<b>CLASSIFICAÇÃO PELD</b>
<b><math>\geq 25</math></b>
<b>19 a 24</b>
<b>11 a 18</b>
<b><math>\leq 10</math></b>

Fonte: UNOS, 2005.

O modelo MELD é calculado para pacientes a partir de 12 anos de idade e adultos. Para cálculo do MELD, são utilizadas as seguintes variáveis: creatinina, bilirrubina total e



INR. A equação para o cálculo do MELD está representada no quadro 7. Este modelo utiliza uma escala numérica cujos escores variam de 6 a 40, a fim de categorizar a gravidade do paciente.

**Quadro 7: Descrição de equação do MELD**

<b>EQUAÇÃO DO MELD</b>
$\text{MELD} = 0,957 \times \text{Log (creatinina mg/dL)}$ $+ 0,378 \times \text{Log (bilirrubina total mg/dL)}$ $+ 1,120 \times \text{Log (INR)}$ $+ 0,643$

INR = *International Normalized Ratio*

Fonte: UNOS, 2005.

- **Níveis séricos de albumina e bilirrubinas:** as amostras foram coletadas durante exames de rotina e os níveis séricos foram determinados conforme o Protocolo Operacional Padrão do Laboratório de Bioquímica do HCPA. Empregou-se o método colorimétrico do verde de bromo cresol para análise da albuminemia e o método de Jendrassik e Grof para análise da bilirrubinemia. Os valores de referência utilizados no HCPA: bilirrubina total = 0,3 - 1,2 mg/dL, bilirrubina direta < 0,2 mg/dL e albumina = 3,4 - 4,8 g/dL.

- **Antropometria:** todos os pacientes foram examinados pela autora do projeto. As pregas cutâneas foram medidas em triplicata e considerada a média dos valores verificados. As medidas obtidas foram:

Peso (g) – verificado em balança da marca Filizola® de uso hospitalar, com medidor retrátil, convenientemente aferida para crianças maiores e adolescentes ou em balança de uso hospitalar para lactentes (Balança Filizola® eletrônica com carga máxima de 16kg e menor precisão de 10g).

Comprimento/estatura (cm) – as crianças acima de 24 meses foram medidas com

régua antropométrica com cursor móvel graduada em centímetros. As crianças abaixo de 24 meses foram medidas em decúbito dorsal, com a utilização de régua antropométrica com cursor móvel.

Circunferência braquial (cm) – medida com fita métrica em fibra de vidro flexível e retrátil, circundando a porção média do braço não dominante, estando o braço relaxado. As medidas foram feitas com precisão de 0,1mm.

Espessura da prega cutânea tricipital (PCT mm) – foram realizadas três medidas consecutivas no ponto médio entre o acrômio e o olécrano do braço contralateral ao dominante com a utilização do adipômetro científico, marca Cescorf.

Circunferência muscular do braço (CMB mm) – calculada pela seguinte fórmula (FRISANCHO,1974):

$$\text{CMB (mm)} = \text{circunferência de braço} - \pi (\text{PCT mm}).$$

Os índices antropométricos (P/I e E/I) foram calculados pelo escore Z, com auxílio do programa NutStat (EPIINFO, versão 3.6, CDC/WHO 2000). Este programa utiliza as tabelas da *National Center for Health Statistics* (NCHS) como referência. Lembrando a equivalência de percentil e escores Z numa distribuição normal, o percentil 50 corresponde ao valor zero do escore Z, que indica a média da população de referência. Indivíduos encontrados abaixo de -2,0 DP do escore Z, já são considerados desnutridos.

Circunferência braquial (CB), espessura de prega cutânea tricipital (PCT) e circunferência muscular do braço (CMB) foram calculados de acordo com as fórmulas de Frisancho (1974) e comparados com os valores normais das tabelas de Frisancho (1981).

- **Inquérito Alimentar:** o inquérito alimentar dos pacientes foi realizado no mesmo mês da coleta do zinco plasmático. Constou de um registro alimentar (Anexo 3) de todos os alimentos ingeridos e suas quantidades. Foram registrados 2 dias da semana e 1 dia de final de semana (GIBSON & FERGUSON, 1998; SIGULEM et al., 2000).

Os controles responderam a um questionário de frequência alimentar (Anexo 4) no momento da coleta de sangue para avaliação do zinco plasmático, a fim de ser avaliada a ingestão de zinco. O registro alimentar de 3 dias e o questionário de frequência alimentar foram adaptados dos modelos de Duarte & Castellani (2002).

Os cálculos da ingestão calórica e de zinco foram realizados pelo programa Nutwin – Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição da Escola Paulista de Medicina, versão 2.5, que utiliza como referência a recomendação diária de ingestão de nutrientes e necessidades energéticas de acordo com a idade, segundo a tabela da *Recommended Dietary Allowances*, RDA (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1989).

- **Determinação do Zinco Plasmático:** a coleta para dosagem do zinco plasmático foi realizada durante exames de rotina solicitados pelo médico, sem coleta adicional. Todas as coletas foram realizadas entre 7:30 e 10:00 horas da manhã, em jejum (BAHL *et al.*, 1998). Foi tomado grande cuidado para evitar a contaminação das amostras, todo o material utilizado na coleta era totalmente livre da contaminação de metais: tubos com heparina sódica (BD Vacutainer, referência 367735) e luvas siliconizadas, sem talco (marca Lemgruber). O sangue coletado era imediatamente armazenado em gelo seco e transportado para o Laboratório de Hepatologia e Gastroenterologia, onde era centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos (CAO & COUSINS, 2000). Todo o material utilizado, ponteiras e tubos, foram previamente descontaminados com água deionizada e ácido nítrico e secos em estufa. Após a centrifugação, o plasma era pipetado e colocado em tubos (Eppendorf.Tips, 50 - 1000 µl). Cada tubo (em duplicata) foi identificado e armazenado a -20°C até a análise (NARKEWICZ *et al.*, 1999). A análise do zinco plasmático foi feita no Laboratório de Produção de Padrões Secundários (LAPPS), da Faculdade de Farmácia da UFRGS, pelo método de espectrofotometria de absorção atômica em chama. O ponto de corte utilizado para a determinação de hipozincemia foi 70 µg/dL (FOOD AND NUTRITION BOARD, 2002). Este valor encontra-se a - 2,0

desvios-padrão abaixo da média da população e é utilizado para avaliar risco de deficiência de zinco (LEONARD *et al.*, 1998).

#### **4.6 Espectrofotometria de Absorção Atômica**

A espectrofotometria de absorção atômica é um método analítico que permite a quantificação de metais em fluidos biológicos (BEATY & KERBER, 1993). Através deste método, o átomo em seu estado normal, quando excitado por uma fonte de energia, absorve energia luminosa em um comprimento de onda específico. Esta absorção é proporcional ao número de átomos excitados presentes no percurso óptico. Medindo a quantidade de luz absorvida, podemos determinar quantitativamente a concentração do zinco. Esta determinação requer o uso de uma fonte luminosa específica, neste caso uma lâmpada com vapor de zinco.

Este método de avaliação foi validado, para a realização deste projeto de pesquisa, segundo as normas da ANVISA sob a supervisão do Prof. Dr. Pedro Eduardo Fröhlich do Laboratório de Produção de Padrões Secundários (LAPPS), da Faculdade de Farmácia da UFRGS.

A concentração de zinco plasmático foi mensurada pelo espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo Analyst 300. A curva de calibração do aparelho foi feita a partir de uma solução padrão de zinco com concentração conhecida (Merck<sup>®</sup>) em 5 diluições distintas: 2 ppb (partes por bilhão), 4 ppb e 8 ppb, 16 ppb e 32 ppb. A avaliação de precisão e exatidão do método foi realizada através do teste de recuperação: a partir de uma amostra de plasma vencido (Banco de Sangue do HCPA), contendo 10 ppb de zinco previamente determinado, foram preparadas 3 amostras adicionando-se 5, 10 e 15 ppb da solução padrão de zinco (Merck<sup>®</sup>) a fim de obter-se concentrações finais de 15, 20 e 25 ppb. De cada amostra com determinada concentração (15, 20 e 25 ppb), foram obtidas 5 amostras analisadas em

quintuplicata em 3 dias diferentes. Os resultados da precisão e exatidão do método estão apresentados na tabela 2.

Os dados da validação foram os seguintes:

- Linearidade:  $r = 0,9972$ . Obtida a partir da média de 9 curvas de calibração.
- Limite de detecção: 0,67 ppb
- Limite de quantificação: 2 ppb
- Faixa de concentração da curva: 2 – 32 ppb
- Coeficiente de variação: 1,6 – 10,3 %

**Tabela 2: Resultados da precisão (DPR ou CV%) e exatidão do método de espectrofotometria de absorção atômica para cada diluição**

Precisão (DPR)	5 ppb	10 ppb	15 ppb
Intra – dia (n = 5)	10,3	6,5	3,3
Entre – dias (n = 15)	1,6	2,8	3,3
Exatidão	84,6 – 115,6%	90,3 – 108%	92,5 – 105,7 %

#### 4.7 Análise Estatística

Os dados da população estudada foram descritos utilizando-se tabelas de distribuição de frequências para variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão, como média e desvio-padrão e mediana para variáveis contínuas. As comparações das médias entre cirróticos e controles, PELD e MELD foram realizadas empregando-se teste t-Student. A análise de variância (ANOVA) *oneway*, com teste de Tukey, foi utilizada para determinar diferenças entre zinco plasmático e fatores etiológicos e critério de Child-Pugh. As comparações de gênero e idade foram realizadas pelos testes de qui-quadrado e teste exato de

Fischer. Para verificar existência de correlações, foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson. Foram utilizados os programas Microsoft Excel for Windows® (versão 2002) para criação do banco de dados e Statistical Package for Social Sciences® (SPSS - versão 12,0) para realização dos testes estatísticos. Os resultados foram considerados significativos quando o nível de significância (p) foi menor que 0,05.

#### **4.8 Logística**

As crianças e adolescentes com cirrose, que preenchessem os critérios de inclusão, foram selecionados e contatados na Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Realizado o contato e após a concordância em participar da pesquisa, era verificada a data da próxima coleta de exames de rotina encaminhados pelo médico e para este mesmo dia, combinada a coleta para avaliação do zinco plasmático. O paciente ou seu responsável deveria, na semana anterior à coleta, realizar o registro de toda ingestão alimentar durante 3 dias, incluindo um dia de final de semana. A antropometria e o preenchimento do protocolo dos pacientes (Anexo 5) eram realizados durante a consulta no ambulatório. No dia marcado para a coleta de exames, era coletado o sangue para determinação do zinco plasmático, em material livre da contaminação de metais. O sangue coletado era centrifugado para separação do plasma e armazenado em freezer a - 20<sup>0</sup> C no Laboratório de Hepatologia e Gastroenterologia, até ser enviado ao LAPPS, da Faculdade de Farmácia da UFRGS, para ser determinada a concentração de zinco plasmático. Em caso de amostra hemolisada ou contaminada, esta era descartada. Os responsáveis pela determinação da concentração de zinco no plasma estavam cegos em relação às amostras analisadas.

#### **4.9 Responsabilidade na pesquisa**

A pesquisadora foi responsável pelo contato com os participantes do estudo, avaliação antropométrica, explicação do procedimento para realização do inquérito alimentar e cálculo do mesmo. As coletas de sangue e separação do plasma foram feitas pela própria pesquisadora ou pelos alunos bolsistas do Laboratório de Hepatologia e Gastroenterologia. A análise das amostras de plasma, para determinação da concentração de zinco, foi supervisionada pelo Professor Pedro Eduardo Fröhlich, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e realizada por bolsista do LAPPS. Os demais exames, análises bioquímicas e histopatológicas foram realizados conforme as rotinas do HCPA.

#### **4.10 Aspectos Éticos**

Este projeto de pesquisa, número 03.395, foi avaliado e aprovado pela Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA. O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes sobre pesquisa envolvendo seres humanos, estabelecida pela resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996).

## **5. RESULTADOS**

### **5.1 Características da População Estudada**

Participaram do estudo 57 crianças e adolescentes, os quais foram divididos em 2 grupos: Grupo 1 - 30 pacientes pediátricos com cirrose, 22 do gênero feminino.

Grupo 2 - 27 controles, 14 do gênero feminino.

As idades, gêneros, médias e desvios-padrão das idades dos participantes dos Grupos 1 e 2 podem ser observados nas tabela 3.



**Tabela 3: Características demográficas dos pacientes (grupo 1) e controles (grupo 2)**

Caso	Grupo 1		Caso	Grupo 2	
	Idade (meses)	Gênero (F/M)		Idade (meses)	Gênero (F/M)
1	4	F	1	12	F
2	19	F	2	57	M
3	20	F	3	59	M
4	34	M	4	73	F
5	38	F	5	82	F
6	48	F	6	82	M
7	50	M	7	84	F
8	55	F	8	93	M
9	60	M	9	100	F
10	61	F	10	105	M
11	71	M	11	106	F
12	87	F	12	115	M
13	90	F	13	122	M
14	99	M	14	128	F
15	100	F	15	128	F
16	105	F	16	132	M
17	106	F	17	132	M
18	109	M	18	134	F
19	115	F	19	142	M
20	121	F	20	145	F
21	144	F	21	152	M
22	147	F	22	161	F
23	149	F	23	166	F
24	169	M	24	192	F
25	171	M	25	192	M
26	176	F	26	202	M
27	189	F	27	207	F
28	191	F			
29	205	F			
30	216	F			
<b>Média</b>	105,0	F = 22		122,33	F = 14
<b>Desvio-padrão</b>	60,0	M = 8		47,38	M = 13

Nas comparações de idade ( $P = 0,23$ ) e de gênero ( $P = 0,26$ ) entre os grupos de cirróticos e de controles, não houve diferença estatística significativa.

Foi determinado o fator etiológico da cirrose em 21 pacientes (70,0%), em 9 deles, contudo, não foi possível a determinação. Em 10 pacientes a causa da cirrose foi por atresia de vias biliares (AVB), 9 por doenças auto-imunes (DAI), 1 por histiocitose de Langerhans e 1 por deficiência de alfa-1 antitripsina.

Pelo escore de Child-Pugh, utilizado para determinar a gravidade da cirrose, 15 pacientes foram classificados como A, 10 como B e 5 como C. Observou-se que metade dos pacientes teve uma cirrose considerada leve, e a outra metade moderada a grave. Considerando os critérios PELD e MELD, 20 pacientes foram avaliados pelo PELD e 10 pelo MELD. Pelo PELD, 15 pacientes tiveram escore abaixo do ponto de corte (escore 15 da escala) e 5 acima. Pelo MELD, 9 pacientes tiveram classificação abaixo de 15 e 1 acima. No Anexo 7, estão os resultados dos exames laboratoriais utilizados para os cálculos dos critérios de gravidade de doença hepática.

A tabela 4 apresenta a idade, gênero, fatores etiológicos e critérios de classificação de gravidade de cada um dos participantes do Grupo 1.

**Tabela 4: Idade, gênero, fatores etiológicos e critérios de classificação de gravidade da doença hepática**

<b>Caso</b>	<b>Idade (meses)</b>	<b>Gênero (F/M)</b>	<b>Fator etiológico</b>	<b>Child-Pugh</b>	<b>PELD</b>	<b>MELD</b>
1	4	F	Criptog	C	21	
2	19	F	Criptog	C	22	
3	20	F	AVB	B	1	
4	34	M	AVB	B	24	
5	38	F	AVB	A	1	
6	48	F	Criptog	B	6	
7	50	M	AVB	A	1	
8	55	F	AVB	A	1	
9	60	M	Overlap	C	20	
10	61	F	AVB	A	1	
11	71	M	AVB	A	1	
12	87	F	DEF 1 AAT	A	1	
13	90	F	Criptog	A	1	
14	99	M	Criptog	B	2	
15	100	F	Criptog	A	1	
16	105	F	AVB	A	1	
17	106	F	HAI	A	3	
18	109	M	Criptog	C	22	
19	115	F	HAI	B	13	
20	121	F	AVB	A	1	
21	144	F	Criptog	A		3
22	147	F	HAI	B		11
23	149	F	AVB	A		2
24	169	M	Criptog	B		9
25	171	M	Histioc	A		7
26	176	F	HAI	B		4
27	189	F	HAI	B		12
28	191	F	HAI	B		8
29	205	F	HAI	A		7
30	216	F	HAI	C		22

M = masculino; F= feminino

PELD = *Pediatric End-stage Liver Disease*

MELD = *Model for End-stage Liver Disease*

AVB= atresias de vias biliares; Criptog = criptogênica; Def 1 AAT =deficiência de alfa -1 antitripsina;

HAI = hepatite auto-imune; Histioc = histiocitose de Langerhans; Overlap = síndrome overlap.

## **5.2 Avaliação Antropométrica**

As verificações de peso e de comprimento/estatura foram realizadas em todas 30 crianças e adolescentes que participaram do estudo. Em 1 criança, não foi medida a espessura de prega tricipital e a circunferência muscular do braço. Verificaram-se 5 pacientes com ascite não perceptível ao exame físico, comprovada por ecografia abdominal, realizada a não mais de 30 dias da data da coleta de dados.

Na tabela 5 estão apresentadas as medidas obtidas de peso, estatura, circunferência de braço, espessura de prega tricipital e circunferência muscular do braço de cada paciente.

**Tabela 5: Dados antropométricos dos pacientes: peso, estatura, circunferência de braço (CB), prega cutânea tricipital (PCT) e circunferência muscular do braço (CMB)**

<b>Paciente</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Estatura (cm)</b>	<b>CB (cm)</b>	<b>PCT (mm)</b>	<b>CMB (cm)</b>
1	6,07	62,00	11,00	5,80	9,18
2	12,05	83,00	13,00	7,00	10,80
3	11,88	78,50	16,50	13,80	12,17
4	8,50	80,00	12,70	5,80	11,00
5	10,30	84,00	13,80	7,90	11,32
6	19,15	102,00	15,50	5,40	18,41
7	16,70	101,00	15,00	6,00	13,43
8	19,80	104,00	18,50	13,00	14,42
9	25,50	117,00	18,30	9,30	15,40
10	15,50	102,00	16,00	9,00	13,17
11	19,80	112,00	15,80	5,80	13,92
12	27,95	124,00	18,80	11,00	15,30
13	22,00	121,00	17,00	8,80	14,24
14	25,80	122,50	16,70	5,90	14,80
15	23,20	117,50	18,50	9,70	15,80
16	25,50	124,00	18,00	10,90	14,60
17	24,30	132,00	16,00	5,60	14,24
18	31,20	137,50	18,20	5,50	16,34
19	21,70	126,00	15,40	5,30	13,67
20	28,00	130,00	19,50	11,80	15,80
21	31,20	138,00	20,80	10,90	17,38
22	35,80	147,00	21,50	8,80	18,74
23	40,00	148,00	22,00	11,00	18,55
24	56,60	157,00	22,40	10,50	19,10
25	36,50	160,00	17,50	4,20	16,18
26	65,05	154,00	30,60	21,70	23,80
27	64,60	159,00	30,40	24,50	22,31
28	39,10	144,00	19,50	7,40	17,18
29	56,60	168,00	25,00	20,20	18,70
30	56,60	154,00	25,80	14,60	21,20

O valor do escore Z do peso para a idade (P/I) variou de -5,20 a 2,15 e para o índice estatura para idade (E/I) foi de -3,92 a 1,76. Na tabela 6, podem ser vistos os resultados dos escores Z obtidos para os índices P/I e E/I, e os valores dos percentis obtidos a partir das tabelas de referência de FRISANCHO (1981) para as medidas de circunferência de braço (CB), prega cutânea tricipital (PCT) e circunferência muscular do braço (CMB).

**Tabela 6: Escores Z de peso/idade (P/I) e estatura/idade (E/I) e percentis de circunferência de braço (CB), prega cutânea tricipital (PCT) e circunferência muscular de braço (CMB)**

Paciente	P/I	E/I	CB	PCT	CMB
1	-0,11	-0,20	-	-	-
2	0,68	-0,33	5	10	10
3	0,41	-1,12	75	90	50
4	-5,20	-3,92	< 5	< 5	< 5
5	-3,13	-2,85	< 5	10	5
6	1,31	0,29	10	< 5	10
7	0,06	-0,55	5	5	25
8	-0,16	1,01	90	85	90
9	2,15	1,76	75	50	75
10	-1,22	-1,34	10	25	25
11	-0,25	-0,57	10	5	10
12	0,16	0,98	50	50	50
13	-0,59	-0,65	25	25	25
14	-0,13	-1,18	10	15	10
15	-0,69	-2,24	25	25	50
16	-0,56	-1,28	25	25	25
17	-0,92	-0,01	5	5	10
18	0,45	0,57	10	5	25
19	-2,24	-1,56	< 5	< 5	< 5
20	-0,94	-1,28	25	25	25
21	-1,61	-1,77	10	25	10
22	-0,94	-0,81	25	10	25
23	-0,43	-0,83	25	25	50
24	0,49	-0,91	10	50	25
25	-2,14	-0,75	< 5	5	< 5
26	1,13	-1,15	90	75	90
27	0,94	-0,54	90	75	90
28	-2,49	- 2,87	< 5	< 5	< 5
29	0,15	0,78	25	50	25
30	0,05	-1,41	50	25	75
<b>MÉDIA</b>	- 0,51	- 0,81	-	-	-
<b>DP</b>	1,46	1,23	-	-	-
<b>MEDIANA (amplitudes)</b>			25 (<5 – 90)	25 (<5-90)	25 (<5-90)

Escores Z calculados pelo programa EPIINFO, versão 3.6, CDC/WHO 2000.  
Percentis determinados segundo as tabelas de Frisancho (1981).

Se fossem considerados os valores abaixo de percentil 50 para avaliação, a maioria dos pacientes encontraria-se abaixo de todos os índices avaliados no estudo: peso/idade (60,0%), estatura/idade (73,3%), circunferência de braço (56,7%), espessura de prega cutânea tricipital (73,2%) e circunferência muscular do braço (66,7%).

Considerando os índices P/I e E/I, encontramos 5/30 (16,7 %) e 4/30 (13,3%) pacientes respectivamente, abaixo de  $-2,0$  DP do escore Z. Nas tabelas 7 e 8 podem ser vistas as distribuições de freqüências por intervalos de escore Z, dos pacientes para os índices P/I e E/I.

**Tabela 7: Distribuição de freqüências por intervalo de escore Z para o índice Peso/Idade**

<b>Escore Z (P/I)</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f acum</b>	<b>% acum</b>
$\leq - 2$	5	16,7	5	16,7
$> - 2$ a $< 0$	13	43,3	18	60,0
$\geq 0$	12	40,0	30	100
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

P/I = peso/idade; f = freqüência; % = percentual; f acum = freqüência acumulada; % acum = percentual acumulado

**Tabela 8: Distribuição de freqüências por intervalo de escore Z para o índice**

**Estatura/Idade**

<b>Escore Z (E/I)</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>F acum</b>	<b>% acum</b>
$\leq - 2$	4	13,3	4	13,3
$> .- 2$ a $< 0$	18	60,0	14	73,3
$\geq 0$	8	26,7	31	100
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

E/I = estatura/idade; f = freqüência; % = percentual; f acum = freqüência acumulada; % acum = percentual acumulado



Os pacientes que apresentaram percentil igual ou abaixo de 5, foram 8/29 (27,6%) para a medida de PCT e 5/29 (17,2%) para CB e também para CMB. Nas tabelas 9, 10 e 11 estão apresentadas as distribuições de frequência por intervalos de percentis para CB, PCT e CMB. Valores iguais ou abaixo do percentil 5, para estes parâmetros, indicam depleção das reservas de gordura (PCT) e protéica (CB e CMB).

**Tabela 9: Distribuição de frequências por intervalo de percentil para circunferência de braço (CB)**

<b>Percentil CB</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f acum</b>	<b>% acum</b>
≤ 5	5	17,2	5	17,2
> 5 a < 50	14	48,3	19	65,5
≥ 50	10	34,5	29	100
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

f = frequência; % = percentual; f acum = frequência acumulada; % acum = percentual acumulado

**Tabela 10: Distribuição de frequências por intervalo de percentil para espessura de prega cutânea tricipital (PCT)**

<b>Percentil PCT</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f acum</b>	<b>% acum</b>
≤ 5	8	27,6	8	27,6
> 5 a < 50	13	44,8	13	72,4
≥ 50	8	27,6	29	100
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

f = frequência; % = percentual; f acum = frequência acumulada; % acum = percentual acumulado

**Tabela 11: Distribuição de frequências por intervalo de percentil para circunferência muscular de braço (CMB)**

<b>Percentil CMB</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f acum</b>	<b>% acum</b>
≤ 5	5	17,2	5	17,2
> 5 a < 50	14	48,3	19	65,5
≥ 50	10	34,5	29	100
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

f = frequência; % = percentual; f acum = frequência acumulada; % acum = percentual acumulado

### 5.3 Ingestão de Zinco

Foi realizado um inquérito alimentar de 3 dias com o registro de todos os alimentos consumidos na semana anterior à coleta do zinco plasmático. Foram entregues questionários para todos os pacientes, destes 27 foram preenchidos e devolvidos. Pelo resultado encontrado, 18/27 pacientes tiveram uma ingestão adequada de zinco de acordo com o valor diário recomendado pela RDA (FOOD BOARD, 2002). Os resultados dos inquéritos alimentares podem ser vistos na tabela 12. Os controles responderam, no momento da coleta, ao questionário de frequência alimentar e todos apresentaram um consumo de zinco adequado às recomendações da RDA.

**Tabela 12: Resultado do consumo de zinco dietético dos pacientes (grupo 1)**

<b>Grupo 1</b>	<b>Zinco dietético* (mg/dia)</b>	<b>Valor diário recomendado para idade</b>
1	5,87	2 mg
2	6,40	3 mg
3	10,99	3 mg
4	7,42	3 mg
5	9,80	3 mg
6	2,72	5 mg
7	5,26	5 mg
8	7,76	5 mg
9	9,96	5 mg
10	7,45	5 mg
11	2,44	5 mg
12	8,61	5 mg
13	-	5 mg
14	10,08	5 mg
15	10,51	5 mg
16	8,47	5 mg
17	8,94	5 mg
18	12,20	8 mg
19	5,02	8 mg
20	8,86	8 mg
21	9,96	8 mg
22	6,54	8 mg
23	6,73	8 mg
24	5,09	11 mg
25	13,06	11 mg
26	6,69	9 mg
27	-	9 mg
28	-	9 mg
29	7,53	9 mg
30	3,77	9 mg

\* Valores de referência: RDA - *Recommended Dietary Allowance* (Food and Nutrition Board, 2002).

Também foram analisados o consumo energético e o de proteínas. Observou-se que o consumo energético estava abaixo da recomendação para 15/27 pacientes, porém o de proteína foi inadequado em apenas 1/27.

Na tabela 13 pode-se ver a distribuição dos pacientes, conforme a recomendação de nutrientes.

**Tabela 13: Distribuição dos pacientes conforme a recomendação de nutrientes pela RDA**

<b>Nutriente</b>	<b>Pacientes com consumo <math>\geq</math> Recomendação</b>	<b>Pacientes com consumo <math>&lt;</math> Recomendação</b>
Energia	12/27 (44,45%)	15/27 (55,55%)
Proteína	26/27 (96,30%)	1/27 (3,7%)
* Zinco	18/27 (66,67%)	9/27 (33,33%)

Fonte: RDA (*Recommended Dietary Allowance*), 1989; \*RDA, 2002.

#### **5.4 Zinco Plasmático**

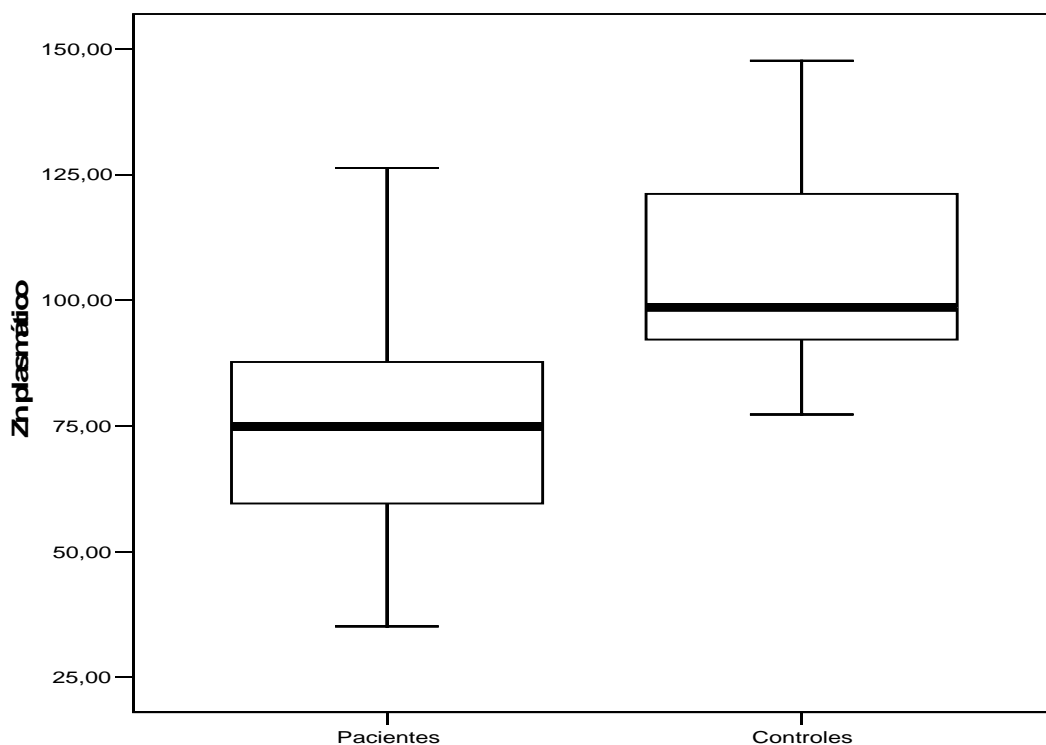
O resultado da análise de zinco plasmático das crianças e adolescentes cirróticos mostrou que 43,3% (13/30) destes pacientes estavam com concentrações plasmáticas de zinco abaixo de 70  $\mu\text{g/dL}$ . Todos os controles avaliados tiveram seus resultados dentro da normalidade. Na tabela 14, podem ser observados os resultados das análises das concentrações de zinco plasmático dos participantes dos 2 grupos avaliados.

**Tabela 14: Resultados da determinação de zinco plasmático dos pacientes (grupo 1) e controles (grupo 2)**

<b>Grupo 1</b>	<b>Zinco plasmático (µg/dL)</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Zinco Plasmático (µg/dL)</b>
1	42,43	1	138,10
2	52,19	2	77,24
3	74,83	3	137,70
4	48,51	4	98,03
5	67,54	5	126,00
6	35,07	6	128,90
7	126,30	7	90,55
8	132,00	8	110,14
9	43,65	9	105,40
10	97,35	10	114,40
11	74,18	11	147,70
12	77,27	12	85,89
13	58,59	13	79,70
14	81,81	14	93,90
15	100,40	15	98,54
16	83,11	16	122,70
17	61,22	17	127,70
18	64,20	18	98,70
19	63,61	19	107,70
20	93,80	20	88,75
21	112,80	21	98,60
22	55,15	22	78,75
23	115,00	23	90,19
24	60,55	24	97,20
25	77,14	25	93,77
26	72,38	26	119,70
27	75,54	27	97,81
28	78,75		
29	92,29		
30	45,71		
<b>Média</b>	<b>75,44</b>		<b>105,69</b>
<b>DP</b>	<b>24,45</b>		<b>19,46</b>

DP = desvio-padrão; µg/dL = micrograma por decilitro

Comparando os dois grupos, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa ( $P < 0,001$ ), como podemos observar na figura 1. Apesar da média do zinco plasmático dos cirróticos encontrar-se dentro da normalidade, este resultado é significativo comparado aos controles sem doença hepática. Não houve diferença significativa entre o gênero ( $P = 0,17$ ) e a idade ( $P = 0,18$ ) dos participantes dos grupos 1 e 2 em relação à concentração de zinco plasmático.



**Figura 1: Comparação das concentrações de zinco plasmático entre pacientes e controles**  
 $P < 0,001$  (teste t - Student)

#### 5.4.1 Zinco Plasmático e Antropometria

Foram avaliados 30 pacientes para os índices P/I e E/I. Para os índices antropométricos de CB, PCT e CMB foram avaliados 29, em uma paciente (4 meses) não foi possível à mensuração. Foram utilizados os pontos de corte -2,0 DP do escore Z (P/I/ E/I) e

percentil menor ou igual a 5 (CB, CMB e PCT) e comparadas às concentrações de zinco plasmático dos pacientes, abaixo e acima destes pontos de corte, para verificar a existência de associação entre a zincemia e as medidas antropométricas. Para os índices de P/I e de E/I, CB, PCT e CMB não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Na tabela 15, estão descritas as médias de zinco plasmático dos pacientes com os índices antropométricos de P/I e E/I acima e abaixo de  $-2,0$  DP do escore Z e os níveis de significância encontrados. Na tabela 16, as comparações para os índices de PCT e CMB, com os respectivos níveis de significância estatística.

**Tabela 15: Comparação das médias e desvios-padrão das concentrações de zinco plasmático entre pacientes abaixo e acima do escore  $-2,0$  Z para os índices Peso/Idade (P/I) e Estatura/Idade (E/I)**

Índice	Zinco Plasmático ( $\mu\text{g/dL}$ )		P*
	(< - 2 Z)	(> - 2 Z)	
<b>P/I</b>	67,11 $\pm$ 12,19	77,09 $\pm$ 26,01	<b>0,42</b>
<b>E/I</b>	73,80 $\pm$ 21,68	75,73 $\pm$ 25,19	<b>0,89</b>

\*teste t-Student;  $x \pm \text{DP}$  = média e desvio-padrão

**Tabela 16: Comparação das médias e desvios-padrão das concentrações de zinco plasmático em pacientes no percentil 5 e naqueles acima deste percentil para circunferência de braço (CB), espessura de prega cutânea tricipital (PCT) e circunferência muscular de braço (CMB)**

Índice	Zinco plasmático (µg/dL)		P*
	(p ≤ 5)	(p > 5)	
<b>CB</b>	65,85 µg/dL ± 12,46	78,73 µg/dL ± 25,49	<b>0,29</b>
<b>PCT</b>	70,59 µg/dL ± 27,02	78,76 µg/dL ± 23,19	<b>0,43</b>
<b>CMB</b>	67,11 µg/dL ± 12,19	78,47 µg/dL ± 25,55	<b>0,35</b>

\*teste t-Student; x ± DP = média e desvio-padrão

#### 5.4.2 Zinco Plasmático e Ingestão de Zinco

Foram comparadas as médias de zinco plasmático dos pacientes com ingestão adequada de zinco e aqueles com ingestão insuficiente. Os resultados dos 27 inquéritos alimentares calculados, mostraram que 9 pacientes tinham dietas insuficientes em zinco e 18 adequadas. Dos 9 pacientes que apresentaram dietas insuficientes em zinco, 5 tinham baixa concentração de zinco plasmático. Dos 18 pacientes com ingestão adequada, 7 possuíam deficiência de zinco plasmático. Ao serem comparadas as médias e desvios-padrão de zinco plasmático entre pacientes com dietas suficientes (78,54µg/dL ± 25,01) e aqueles com dietas insuficientes (69,04µg/dL ± 22,95) em zinco, as diferenças encontradas não foram significativas (P = 0,38).

Os questionários respondidos pelos controles, mostraram que todos possuíam uma dieta adequada em zinco e todos apresentaram níveis normais de zinco plasmático. Nenhum paciente ou controle apresentou dieta exclusiva com alimentos integrais, vegetariana ou qualquer tipo de alimentação que possuísse componentes que comprometessem a absorção do



zinco alimentar.

### 5.4.3 Zinco Plasmático e Fatores Etiológicos da Cirrose

Foram observadas diferenças significativas ao serem comparadas às concentrações de zinco plasmático, segundo as causas da cirrose, entre pacientes e controles (tabela 17). Isso foi observado no caso de doença auto-imune ( $P < 0,001$ ) e cirrose criptogênica ( $P < 0,001$ ). Na comparação entre os controles e os pacientes, cujo fator etiológico foi atresia de vias biliares, não foi encontrada diferença significativa ( $P = 0,42$ ).

**Tabela 17: Médias e desvios-padrão de zinco plasmático dos pacientes, segundo a causa da cirrose**

Causa	n	Zinco plasmático (µg/dL)
AVB	10	91,26 ± 26,90
DAI	9	65,36 ± 15,96
CRIPTOGÊNICA	9	67,56 ± 25,96

n = número de pacientes;  $x \pm DP$  = média e desvio-padrão

### 5.4.4 Zinco Plasmático e Gravidade da Cirrose

As associações entre o aumento da gravidade da cirrose e a hipozincemia foram constatadas tanto pela classificação de Child-Pugh como pelos modelos PELD e MELD.

Quando observado o grau de comprometimento hepático, determinado pelo critério de Child-Pugh, em relação ao zinco plasmático, os resultados encontrados foram os seguintes: a média, desvio-padrão e amplitude do zinco plasmático dos pacientes classificados como A foi 91,26 µg/dL ± 22,88 (58,59 - 132 µg/dL), dos B foi de 64,62 µg/dL ± 14,98 (35,07 – 81,81 µg/dL) e dos pacientes C foi 49,63 µg/dL ± 8,97 (42,43 – 64,20 µg/dL). Os pacientes Child A

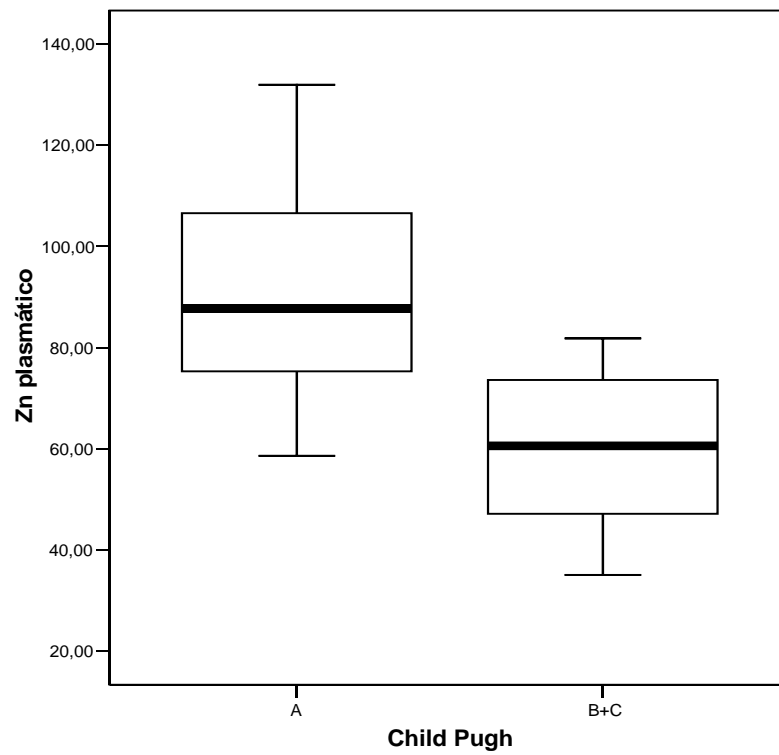
com hipozincemia foram 3/16, Child B foram 5/10 e Child C, 5/5. Para cálculo estatístico foram agrupados os pacientes Child B e C, sendo a média de zinco plasmático deste grupo  $59,62 \mu\text{g/dL} \pm 14,85 \text{ DP}$  ( $35,07 \mu\text{g/dL}$  a  $81,81 \mu\text{g/dL}$ ). Na tabela 18 podem ser vistos os resultados das comparações entre os grupos 1 e 2. Houve uma diferença significativa ( $P < 0,001$ ) entre os níveis de zinco plasmático nos pacientes Child A quando comparados com os B + C (Figura 2).

Em relação ao modelo PELD, foram comparadas as concentrações de zinco plasmático dos pacientes e controles abaixo de 12 anos (144 meses). Foram comparados 20 pacientes e 19 controles nesta faixa de idade. A concentração média de zinco plasmático dos 20 pacientes foi  $73,20 \mu\text{g/dL} \pm 26,25$  e dos 19 controles foi de  $109,95 \mu\text{g/dL} \pm 20,71$  ( $P < 0,001$ ). Na figura 3 pode ser observada a comparação entre as concentrações de zinco no plasma de pacientes e controles para determinação do escore PELD. Pelo ponto de corte, houve diferença significativa entre os pacientes com escores abaixo de 15 e aqueles acima. A média da concentração de zinco no plasma dos pacientes abaixo de 15 foi  $81,80 \mu\text{g/dL} \pm 25,41$  e daqueles com escores acima foi  $50,19 \mu\text{g/dL} \pm 8,74$  ( $P = 0,002$ ).

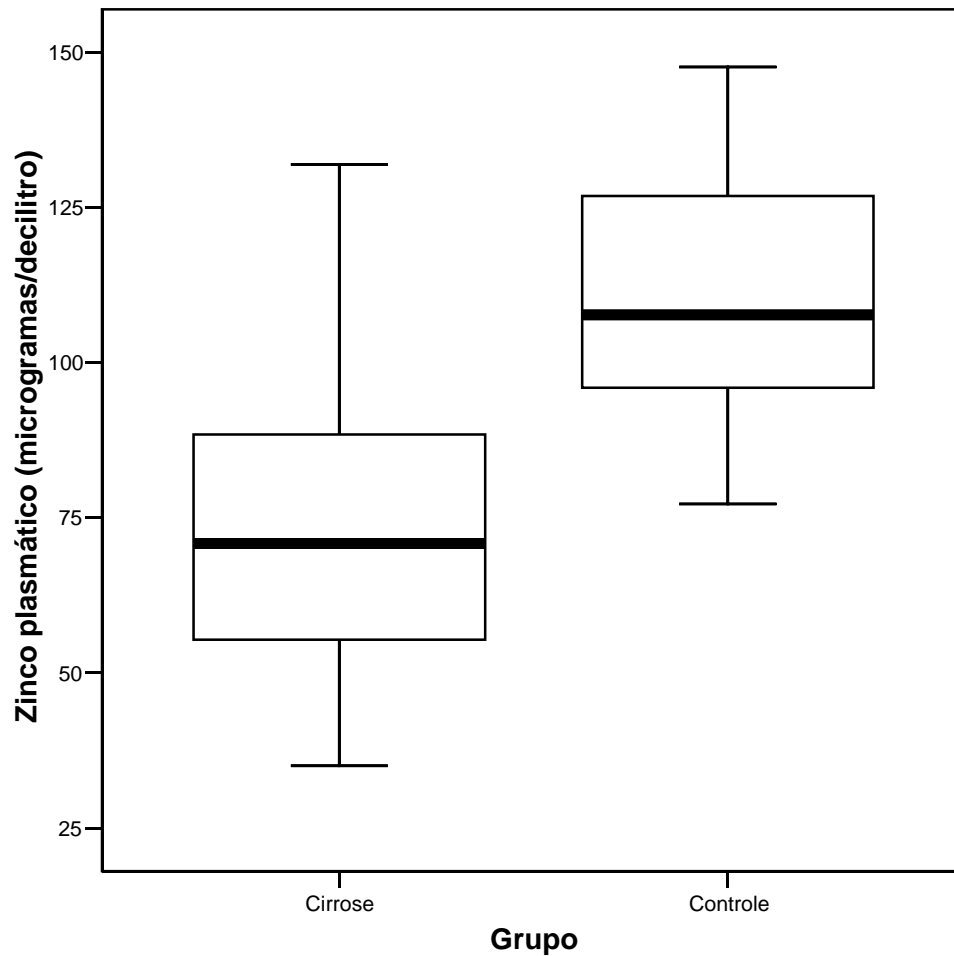
**Tabela 18: Comparações das médias e desvios-padrão de zinco plasmático entre controles (grupo 2) e pacientes Child-Pugh A, controles e pacientes Child-Pugh B+C entre pacientes A x B+C**

<b>GRUPO 2 x Child-Pugh A</b>	<b>GRUPO 2 x Child-Pugh B + C</b>	<b>Child-Pugh A x B + C</b>
$105,69 \mu\text{g/dL} \pm 19,46$	$105,69 \mu\text{g/dL} \pm 19,46$	$91,26 \mu\text{g/dL} \pm 22,88$
X	X	X
$91,26 \mu\text{g/dL} \pm 22,88$	$59,62 \mu\text{g/dL} \pm 14,85$	$59,62 \mu\text{g/dL} \pm 14,85$
( $P = 0,038$ )	( $P < 0,001$ )	( $P < 0,001$ )

Anova com teste de Tukey



**Figura 2: Comparação das concentrações de zinco plasmático entre pacientes Child A e pacientes Child B+C ( $P < 0,001$ , teste t-Student)**

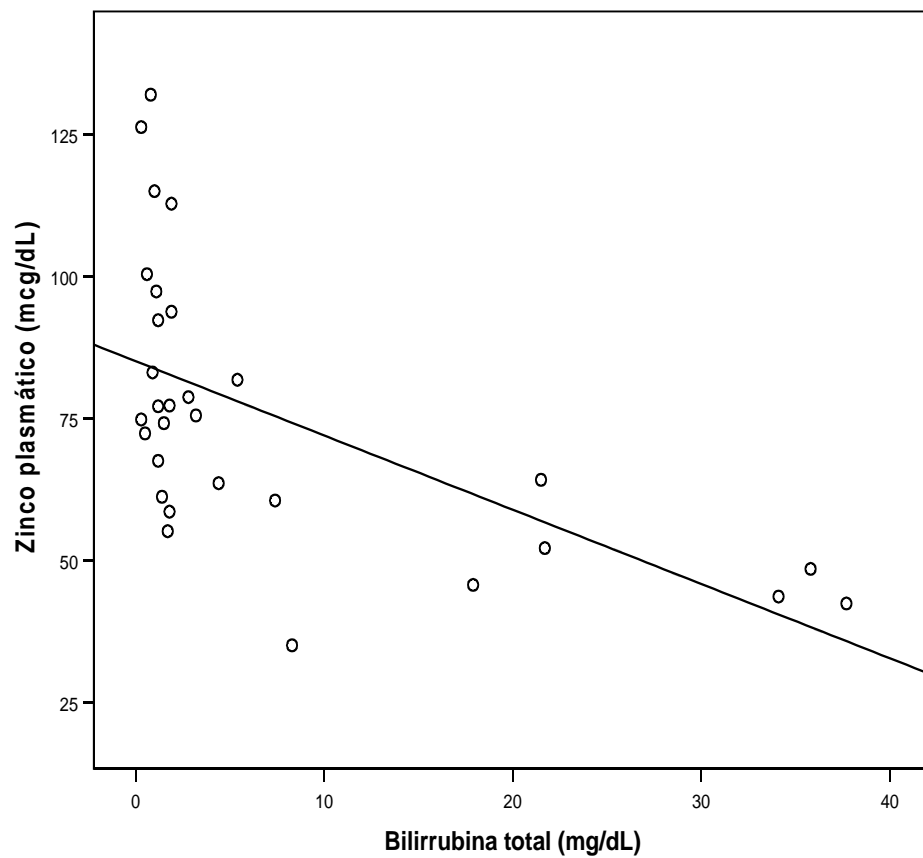


**Figura 3: Comparação das concentrações de zinco plasmático entre pacientes e controles em relação ao modelo PELD ( $P < 0,001$ )**

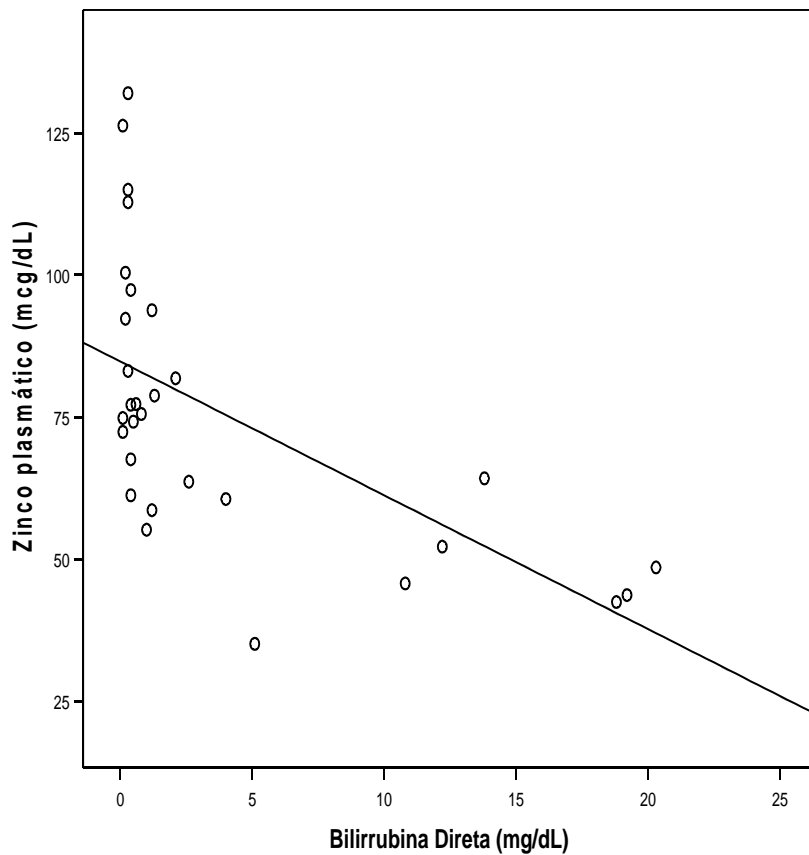
Em relação ao modelo MELD, o resultado da diferença entre as concentrações de zinco no plasma de 10 pacientes com cirrose e 8 controles acima de 12 anos (144 meses) não foi considerado estatisticamente significante. A média dos pacientes foi  $78,53 \mu\text{g/dL} \pm 22,82$  e dos controles foi  $95,60 \mu\text{g/dL} \pm 11,71$  ( $P = 0,06$ ). Devido ao número reduzido de participantes não foi possível calcular a diferença estatística entre os pacientes acima e abaixo do ponto de corte.

#### 5.4.5 Zinco Plasmático e Bilirrubinemia

Houve correlação inversa entre o zinco plasmático e a bilirrubinemia. Foram encontradas as seguintes correlações: bilirrubinas totais,  $r = - 0,59$  ( $P = 0,001$ ) e bilirrubinas de reação direta,  $r = - 0,60$  ( $P < 0,001$ ). Nas figuras 3 e 4 podem ser observados estes achados.



**Figura 4: Correlação entre zinco plasmático e bilirrubinemia total ( $r = - 0,59$ ;  $P = 0,001$ )**

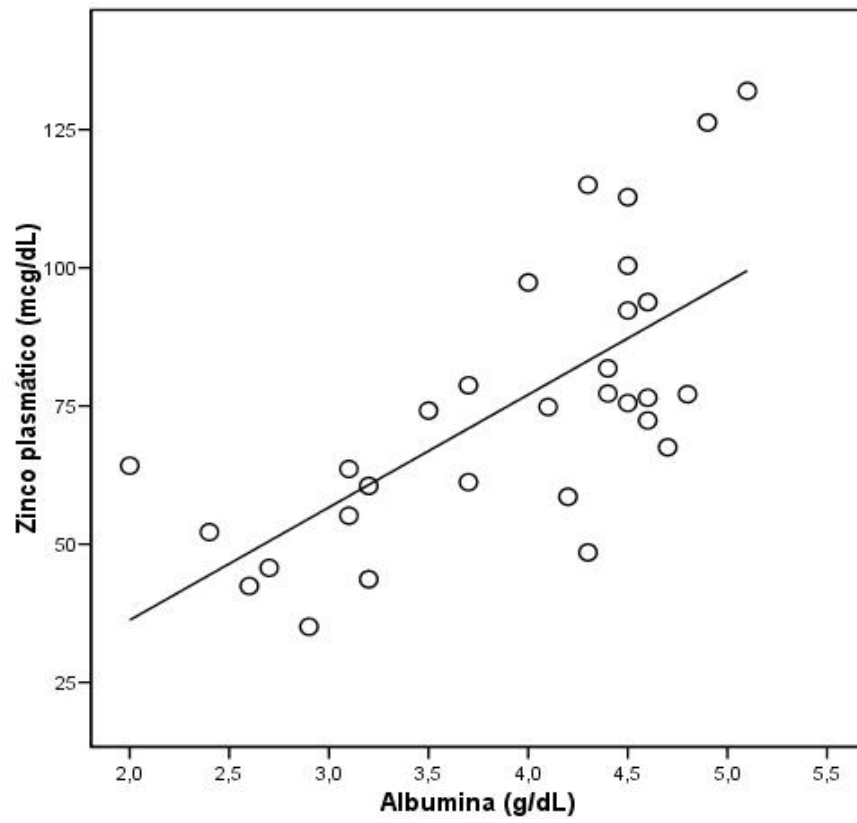


**Figura 5: Correlação entre zinco plasmático e bilirrubina de reação direta**

( $r = -0,60$ ;  $P < 0,001$ )

#### 5.4.6 Zinco Plasmático e Albuminemia

Dos 13 pacientes hipozincêmicos, 9 tiveram baixa albuminemia. A média e desvio-padrão de zinco plasmático dos pacientes foi  $3,9 \text{ g/dL} \pm 0,83$ . Houve uma correlação positiva entre os níveis de zinco plasmático e a albumina sérica ( $r = 0,69$ ;  $P < 0,001$ ), que está representada na figura 6.



**Figura 6: Correlação entre Zinco Plasmático e Albumina Sérica ( $r = 0,69$ ;  $P < 0,001$ )**

## **6 DISCUSSÃO**

### **6.1 Caracterização da Amostra**

Há poucos estudos disponíveis na literatura, com número reduzido de participantes, de investigação da zincemia de pacientes pediátricos com hepatopatias crônicas (Tabela 19). Destes, apenas dois são controlados (SHARDA & BANDARI, 1986; HAMBIDGE *et al.*, 1987). Estes trabalhos mostram alta prevalência de hipozincemia com evidências de alterações do metabolismo do zinco nos pacientes com cirrose (SHARDA & BANDARI, 1986; HAMBIDGE *et al.*, 1987; CHIN *et al.*, 1992; NARKEWICZ *et al.*, 1999; SATO *et al.*, 2005).

No presente estudo, 43,3% dos pacientes apresentaram hipozincemia. Na tabela 19 estão apresentados alguns dos resultados de estudos referentes à avaliação de zinco em pacientes pediátricos com hepatopatias. Nesta tabela não há referência a dois importantes estudos, CHIN *et al.* (1999) e SATO *et al.* (2005), por não terem sido mencionados os valores de zinco plasmático determinados em suas avaliações. Pode-se perceber que as médias das concentrações de zinco dos hepatopatas, nos estudos de SHARDA & BANDARI e no atual, estão dentro dos valores de referência, ainda assim há uma diferença significativa em relação aos controles sem doença hepática.



**Tabela 19: Estudos que avaliaram zinco plasmático em pacientes pediátricos com hepatopatias crônicas**

<b>Autor e ano</b>	<b>Pacientes (n)</b> <b>Zinco plasmático</b>	<b>Controles (n)</b> <b>Zinco plasmático</b>	<b>p</b>
Sharda & Bandari, 1986	76,10 µg/dL ± 26,57 (20)	155,33 µg/dL ± 5,04 (20)	< 0,001
Hambidge <i>et al</i> , 1987	56,8 µg/dL ± 17,9 (45)	85,6 µg/dL ± 10,8 *	< 0,05
Narkewicz <i>et al</i> , 1999	61,0 µg/dL ± 20,0 (33)	-	-
<b>Presente estudo, 2006</b>	<b>75,44 µg/dL ± 24,45</b> <b>(30)</b>	<b>105,69 µg/dL ± 19,46</b> <b>(27)</b>	<b>&lt; 0,001</b>

n = número de pacientes, resultados em média e desvio-padrão

\* não menciona o número de controles.

A última edição do livro do *Food and Nutrition Board*, órgão ligado ao *Instituto de Medicina da Academia Nacional* Norte-americana, que traz informações atualizadas sobre microelementos e as novas recomendações da RDA, estabeleceu o valor de referência para determinação de hipozincemia e relatou não serem necessários pontos de corte diferentes para gênero e idade (FOOD AND NUTRITION BOARD, 2002). Mais recentemente, Hotz e colaboradores em uma abrangente avaliação das concentrações de zinco sérico, que contou com uma amostra de 14.770 participantes, postulou a utilização de pontos de corte diferenciados para sexo e idade (HOTZ *et al.*, 2003). Em nossa avaliação, mesmo utilizando o plasma e não o soro para determinação do zinco, optou-se pela seleção de controles de ambos gêneros e na mesma faixa etária dos pacientes, não havendo diferenças significativas entre zinco plasmático, idade e gênero dos participantes. Hambidge e colaboradores, avaliando exclusivamente o zinco plasmático de crianças com atresia de via biliar extrahepática, utilizaram em seu estudo controles adultos e infantis não encontrando correlação significativa entre zinco plasmático e idade (HAMBIDGE *et al.*, 1987).

No que se refere às causas da cirrose, com exceção do estudo de SHARDA &

BANDARI (1986) cujo fator etiológico preponderante foi à cirrose da Índia, observou-se que a maioria (CHIN *et al.*, 1992; NARKEWICZ *et al.*, 1999) ou mesmo a totalidade (HAMBIDGE *et al.*, 1987; SATO *et al.*, 2005) dos pacientes avaliados, apresentaram como fator etiológico principal a atresia de vias biliares (AVB). No estudo de Chin e colaboradores, 26 dos 27 participantes, ou seja 96%, apresentavam a AVB como causa da hepatopatia (CHIN *et al.*, 1992). No atual estudo, em 33,3% dos participantes, a causa da cirrose foi por atresia de vias biliares.

Em relação à gravidade da cirrose, deve ser considerado que os pacientes avaliados neste estudo eram ambulatoriais, portanto a maioria com cirrose compensada. Pelo critério de Child-Pugh, 50% (15/30) dos pacientes foram classificados como A. Pelos modelos PELD e MELD, 75 % (15/20) e 90% (1/10) dos pacientes, respectivamente, obtiveram um escore abaixo de 15, indicando uma hepatopatia com gravidade não muito intensa. Em outras pesquisas que avaliaram zinco em pacientes pediátricos com cirrose, não foi encontrada caracterização da amostra através do critério de Child ou pelos modelos PELD e MELD. HAMBIDGE *et al.* (1987), embora sem citar os testes utilizados, categorizaram a função hepática como boa em 25 % dos pacientes, moderada em 52% e escassa em 23%. CHIN *et al.* (1992) caracterizaram sua amostra através de critérios clínicos e laboratoriais: frequência de ascite (74%), encefalopatia (0%), aumento do tempo de protrombina (56%) e baixas concentrações de albumina em (63%). Se estes pacientes tivessem sido classificados segundo Child-Pugh, provavelmente estariam nos graus B e C. Sobre os achados laboratoriais e clínicos dos pacientes deste estudo, pode-se mencionar: houve ocorrência de ascite de pequena intensidade em 5 pacientes e níveis aumentados de bilirrubina total em 19 pacientes (63,3%), de bilirrubina direta em 25 (83,3%) e hipoalbuminemia em 9 (30%) pacientes (Anexo 7).

## 6.2 Avaliação Nutricional

Apesar da desnutrição grave ser facilmente reconhecida, a distinção entre nutrição adequada e desnutrição leve a moderada não é tão clara. Alguns estudos na literatura consideram inadequado qualquer índice nutricional abaixo do valor de referência da população normal (FOSTER, 2004). A implementação da terapia nutricional mais adequada depende da avaliação do estado nutricional do paciente. A Organização Mundial de Saúde (WHO, 1968), considera desnutridas as pessoas com índices antropométricos inferiores a -2 desvios-padrão abaixo da média de referência. Indivíduos com índices entre os desvios-padrão -1,28 a -2,0 do escore Z estão em risco nutricional, portanto momento adequado para a intervenção visando sua recuperação. O comprometimento do estado nutricional é um fator de risco para aumento da morbidade e mortalidade nas hepatopatas, portanto o constante e cuidadoso monitoramento do paciente é fundamental (SOKOL, 1990).

A maioria dos estudos da literatura de avaliação nutricional em hepatopatas são realizados em adultos.(ITALIAN PROJECT, 1994; GRECO *et al.*, 1998; MAIO *et al.*, 2000; GOTTSCHALL *et al.*, 2004; ALVARES-DA-SILVA *et al.*, 2005) e a frequência da desnutrição nos adultos com cirrose varia de 10 a 100%, de acordo com diferentes séries da literatura. Dados de estudos com crianças e adolescentes cirróticos são limitados (HAMBIDGE *et al.*, 1987; SOKOL & STALL, 1990; CHIN *et al.*, 1992; GAZAL, 1995; MATTAR *et al.*, 2005).

Os índices que envolvem o peso corporal não são os mais adequados para constatação de comprometimento nutricional nos hepatopatas, mas o acompanhamento regular do índice peso/idade (P/I) é crucial para observação de dificuldade de ganho de peso ou perdas agudas. Foram detectados neste estudo, 5 pacientes abaixo de - 2,0 DP do escore Z para o índice P/I. Pode-se conjecturar que se não houvesse a interferência da visceromegalia e, em alguns casos,

da retenção hídrica ocasionada por ascite, edema e/ou uso de corticóides, talvez o número de pacientes considerados desnutridos por este índice fosse mais elevado.

Na tabela 20 estão apresentados os resultados obtidos em estudos com crianças e adolescentes com doença hepática crônica. Assim como no presente estudo, os desvios-padrão para os índices P/I e E/I são muito altos, o que denota uma grande variação dos valores individuais. Há crianças hepatopatas crônicas, com o estado nutricional adequado e outras muito comprometidas. Pode ser observada ainda a heterogeneidade de achados em relação aos mesmos índices utilizados. Por exemplo, no estudo de Chin e colaboradores, as médias de P/I e E/I se encontravam abaixo do escore Z -2,0, indicando um número considerável de crianças bastante depletadas nutricionalmente (CHIN *et al.*, 1992). No presente estudo, considerando as médias dos mesmos índices, não encontramos uma amostra com alterações tão significativas.

Pode-se verificar que o índice E/I é bastante afetado em crianças com hepatopatas. Este déficit mais acentuado no crescimento, indica a presença de comprometimento nutricional de longa duração o qual afetou o ganho estatural, contudo a retomada do crescimento pode ser alcançada com uma orientação nutricional adequada ou após o transplante hepático (VINER *et al.*, 1999).

**Tabela 20: Dados antropométricos de estudos que avaliaram pacientes pediátricos com hepatopatias crônicas**

<b>Autor e ano</b>	<b>n</b>	<b>Idades</b>	<b>Resultados (escore Z) X ± DP</b>
Hambidge <i>et al.</i> , 1987	45	Crianças	P/I -1,58±1,67 E/I -1,44±1,74
Sokol & Stall, 1990	56	1 mês – 10 anos	P/I -0,61±1,08 E/I -0,93±1,36
Chin <i>et al.</i> , 1992	27	5 meses – 6,7 anos	P/I -2,0 ± 1,36 E/I -2,53±1,54
Gazal, 1995	26	9 meses – 17 anos	P/I -0,76±1,34 E/I -1,13±1,79
<b>Presente estudo, 2006</b>	<b>30</b>	<b>4 meses -18 anos</b>	<b>P/I -0,53±1,46 E/I -0,81±1,23</b>

n=número de pacientes; X± DP = média ± desvio-padrão

A circunferência do braço (CB), área muscular do braço (AMB) e circunferência muscular do braço (CMB) estimam as reservas protéicas e a prega cutânea tricípital (PCT) a reserva de gordura. A PCT é uma medida que apresenta uma boa correlação com a reserva adiposa corporal e em conjunto com a CMB, são métodos sensíveis a mudanças no estado nutricional (NOVY & SCHWARZ, 1997; TAYLOR & DHAWAN, 2005). Estes parâmetros são menos influenciáveis pelas manifestações clínicas das hepatopatias (SOKOL & STALL, 1990). Nos pacientes avaliados o índice que melhor refletiu a depleção nutricional foi à espessura de PCT, o que demonstra que o acompanhamento desta medida pode indicar precocemente a desnutrição. Outros estudos (SOKOL & STALL, 1990; ITALIAN PROJECT, 1994; ROGGERO *et al.*, 1997), também observaram que medidas que estimam reservas calóricas e protéicas se encontram mais deprimidas do que outros parâmetros nutricionais nos hepatopatas. Greer e colaboradores observaram a presença de hipermetabolismo em crianças com doença hepática avançada (GREER *et al.*, 2003). Este

achado implica na importância da orientação nutricional a fim de minimizar os efeitos do estado catabólico. O gasto metabólico aumentado contribui para a depleção de reservas adiposas e protéicas, por este motivo, para estes pacientes a recomendação de calorias é definida em cerca de 30% a 50% acima da RDA (BAVDEKAR *et al.*, 2002; BROOK *et al.*, 2004; TAYLOR & DHAWAN, 2005). Algumas vezes, devido à necessidade de maior aporte de calorias e nutrientes, é difícil alcançar o valor energético demandado pelo paciente e há necessidade da inclusão de fórmulas e suplementos para facilitar o manejo dietoterápico.

Em estudo realizado no HCPA por GAZAL.(1995), foram avaliadas 26 crianças e adolescentes com cirrose. Em relação à gravidade da cirrose, observada pelo critério de Child-Pugh, havia maior número de pacientes com cirrose moderada a grave (Child-Pugh B + C) no estudo de GAZAL (85%) do que o atual (50%). Comparando o índice E/I, GAZAL encontrou 38,4% dos pacientes avaliados desnutridos e neste estudo, encontramos 13,3 %. Para o índice P/I, 42,3% dos pacientes estavam em estado de desnutrição, considerando o escore  $Z < -2,0$ , em comparação a 16,7% do presente estudo. Acredita-se que esta diferença se deva a dois fatores: a intervenção nutricional mais agressiva atualmente e a possibilidade de realização de transplante hepático naqueles pacientes cuja gravidade é maior.

Os fatores envolvidos na desnutrição nas hepatopatias são multifatoriais (quadro 8). Entre eles, pode-se citar a ingestão calórico-energética inadequada como uma das causas mais relevantes. O fígado tem uma papel central no metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. Moléculas de nutrientes provenientes da digestão, absorvidas nos enterócitos e conduzidas através da circulação portal, encontram no fígado um complexo laboratório de transformação, armazenagem e redistribuição dos metabólitos destinados à nutrição de órgãos periféricos e a própria síntese macromolecular hepática (PAROLIN *et al.*, 2000).

A análise do inquérito alimentar mostrou que a ingestão de calorias que o consumo calórico esteve dentro da recomendação diária para 44,4 % dos pacientes e para ingestão

protéica foi de 96,3% (Tabela 13). Este resultado demonstra a ocorrência de um consumo insuficiente de calorias e da conseqüente utilização protéica para fins energéticos, uma vez que a necessidade de alimentos calóricos não está sendo satisfeita.

Outros estudos, que avaliaram a ingestão alimentar *ad libitum* de pacientes pediátricos hepatopatas, também observaram inadequação na ingestão energético-calórica na maioria dos pacientes (CHIN *et al.*, 1992; CARDOSO *et al.*, 1997; RICHARDSON *et al.*, 1999). GAZAL (1995) em seu estudo, observou que 77% dos pacientes avaliados ingeriam dietas com valor calórico abaixo do recomendado para crianças normais e 61,5 % apresentaram baixa ingestão protéica. Um estudo realizado em São Paulo, relatou que 63% de seus pacientes tiveram uma ingestão energético-calórica inadequada, porém como em nosso estudo a ingestão protéica foi abaixo do recomendado somente para 1 criança (CARDOSO *et al.*, 1997).

#### Quadro 8: Causas de desnutrição na doença hepática

<b>Ingestão Inadequada</b>	<b>Problemas de digestão e absorção</b>	<b>Necessidades nutricionais aumentadas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anorexia, náusea, vômitos</li> <li>- Saciedade precoce</li> <li>- Infecções, hospitalizações recorrentes</li> <li>- Dieta pouco palatável</li> <li>- Mudanças de paladar por medicamentos ou distúrbios bioquímicos</li> <li>- Dificuldades comportamentais em relação à alimentação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução do fluxo biliar causando malabsorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis e deficiência de ácidos graxos essenciais</li> <li>- Enteropatia devido a hipertensão portal</li> <li>- Insuficiência pancreática secundária à doença hepática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipermetabolismo devido à infecção/trauma</li> <li>- Síntese insuficiente de proteínas e/ou catabolismo acelerado</li> <li>- Malabsorção</li> </ul>

Fonte: SHEPHERD, 2004.

### 6.3 Determinação do Zinco Plasmático

Ainda não houve um consenso na literatura quanto às causas da deficiência de zinco nas hepatopatias. Existem múltiplos mecanismos potenciais, que poderiam causar a deficiência ou provocar alterações no metabolismo do zinco. Como já mencionado anteriormente, a deficiência de zinco nas hepatopatias já foi relacionada com a baixa ingestão de alimentos que contêm zinco, hiperzincúria, aumento de citocinas e outros hormônios que prejudicariam a absorção de zinco, prejuízos absorptivos da cirrose devido à hipertensão portal e comprometimento da função hepática (McCLAIN *et al.*, 1991; FRANCO, 1995).

Pesquisadores que avaliaram o zinco plasmático ou sérico em cirróticos adultos (POO *et al.*, 1995, LOGUERCIO *et al.*, 2001; HALIFEOGLU *et al.*, 2004) e também em estudos experimentais com ratos cirróticos (RABBANI & PRASAD, 1978; RIGGIO *et al.*, 1992; DASHTI *et al.*, 1997) encontraram estados de hipozincemia. Algumas das anomalias que foram relacionadas com a deficiência de zinco nas hepatopatias, tanto em pacientes adultos como naqueles na faixa pediátrica, incluem: hiperzincúria (VALLE *et al.*, 1957; HAMBIDGE *et al.*, 1987; NARKEWICZ *et al.*, 1999) e baixas concentrações de zinco hepático (BODE *et al.*, 1988; BAYLISS *et al.*, 1995; SATO *et al.*, 2005). Em pacientes pediátricos foram também observadas correlações significativas entre as baixas concentrações de zinco plasmático e deficiência de zinco nos cabelos, unhas (SHARDA & BANDARI, 1986) e tecido hepático (SHARDA & BANDARI, 1986; SATO *et al.*, 2005). Em nosso estudo, a presença de hipozincemia foi observada em 43,3% dos pacientes, resultado similar com o de CHIN *et al.* (1992), que avaliaram 27 crianças com cirrose e encontraram baixa concentração de zinco plasmático em 42 %.

A tabela 21 é uma apresentação resumida dos resultados encontrados neste estudo. Nela estão demonstradas as diferenças encontradas entre os pacientes com hipozincemia e



aqueles com zincemia normal.

**Tabela 21: Comparações entre os pacientes, de acordo com a zincemia, a partir das médias dos resultados dos parâmetros avaliados**

	<b>Todos pacientes (n = 30)</b>	<b>Zinco Baixo (n =13)</b>	<b>Zinco normal (n = 17)</b>	<b>*p</b>
Idade (meses)	105,0 ± 60,0	88,8 ± 62,9	117,29 ± 56,58	0,20
Gênero (M/F)	8/22	4/9	4/13	0,97
Zinco plasmático	75,44 ± 24,45	53,72 ± 9,99	92,05 ± 19,21	<b>0,001</b>
Bilirrubina total	7,37 ± 11,30	14,99 ± 13,99	1,55 ± 1,28	<b>0,005</b>
Bilirrubina direta	3,96 ± 6,37	8,4 ± 7,7	0,54 ± 0,53	<b>0,003</b>
Albumina	3,9 ± 0,8	3,2 ± 0,79	4,4 ± 0,40	<b>0,001</b>
Creatinina	0,59 ± 0,15	0,62 ± 0,19	0,56 ± 0,13	0,36
<b>Escores Z</b>				
Peso/Idade	- 0,53 ± 1,46	- 0,62 ± 1,96	- 0,46 ± 0,98	0,77
Estatura/Idade	-0,81 ± 1,23	- 0,74 ± 1,48	-0,86 ± 1,04	0,79

\*Teste t- Student. Valores de referência: zinco plasmático = 70 -150 µg/dL; bilirrubina total = : 0,3 – 1,2mg/dL; bilirrubina direta = : < 0,2mg/dL; albumina =.3,4 – 4,8 g/dL; creatinina = 0,6 – 1,1 mg/dL

Os resultados mostram as diferenças significativas entre os pacientes com zincemia normal e aqueles com baixa. Pode-se perceber que os exames bioquímicos que têm relação com a função hepática, apresentam maior alteração nos pacientes hipozincêmicos. A idade, o gênero e os índices antropométricos P/I e E/I não apresentaram relação com a zincemia.

Das crianças e adolescentes sem doença hepática que participaram deste estudo, nenhuma apresentou concentração de zinco plasmático abaixo do ponto de corte. O resultado médio da concentração de zinco plasmático observado nos controles esteve dentro da normalidade e nenhum apresentou resultado abaixo do valor de referência. Outros estudos reportam que a média da concentração de zinco no plasma da população sem doença hepática é por volta de 95 - 105 µg/dL (VALLE & FALCHUK, 1993; POO *et al.*, 1995) e esta média está de acordo com a encontrada em nosso estudo. Não há estudos epidemiológicos no Brasil determinando a média da concentração de zinco plasmático/sérico na população brasileira.

Considerando a dieta brasileira básica, que oferece alimentos com quantidades apreciáveis de zinco e pouco de fitatos, pode-se supor que a deficiência de zinco não tenha uma alta prevalência nas populações do Sul e do Sudeste do país. Um estudo conduzido em São Paulo, determinando a concentração de zinco sérico em 47 adolescentes de ambos os gêneros, oriundos de famílias de baixa renda, não encontrou deficiência de zinco nos participantes (URBANO *et al.*, 2002).

Em relação aos fatores etiológicos da cirrose, podem ser feitas considerações somente a respeito de 2/3 da amostra. Os 10 pacientes com atresias de vias biliares apresentaram uma média de concentração de zinco no plasma superior aqueles com doença auto-imune (Tabela 17), havendo uma diferença estatística significativa entre estes pacientes ( $P < 0,001$ ). Porém a ocorrência desta diferença pode ser atribuída, na verdade, à gravidade da cirrose: considerando o escore de Child-Pugh, a maioria dos pacientes com atresia de via biliar foi classificada como A e aqueles com doenças auto-imunes foram em sua maioria classificados como B e C. Em outros estudos já citados (SHARDA & BANDARI, 1986; CHIN *et al.*, 1992; NARKEWICZ *et al.*, 1999) não foram relatadas associações entre fatores etiológicos da cirrose e zincemia.

#### **6.4 Avaliação Antropométrica e Zinco Plasmático**

Estados de deficiência de zinco têm sido relacionados a prejuízos do desenvolvimento pondero-estatural em crianças sem doença hepática (NAKAMURA *et al.*, 1993; MICHAELSEN *et al.*, 1994; DIAZ-GOMEZ *et al.*, 2003). Contudo, estes achados, não são unânimes: Fávaro & Vannucchi, em trabalho com 126 crianças, de famílias de baixa renda e sem doença hepática, não estabeleceram relação entre deficiência de zinco e o estado nutricional determinado pela antropometria (FÁVARO & VANNUCHI, 1990). Em um estudo

com adolescentes no estirão pubertário, Urbano e colaboradores, não encontraram associação entre o índice de massa corporal, ingestão e concentração sérica de zinco (URBANO *et al.*, 2002).

HAMBIDGE (2003) relata que a concentração de zinco plasmático, abaixo de 70  $\mu\text{g/dL}$ , tem sido um preditor útil para indicar a suplementação em casos de insuficiência de ganho estatural. Em uma meta-análise, onde foram revisados 33 estudos randomizados e controlados, realizados com crianças pré-púberes (BROWN *et al.*, 2002), observou-se que a suplementação de zinco trouxe ganhos pondero-estaturais em crianças com baixas concentrações de zinco sérico/plasmático. No entanto, foi observado que os efeitos positivos no ganho de peso e aumento de estatura, foram maiores quando os participantes tiveram suas medidas abaixo de -2,0 DP do escore Z.

Apesar da desnutrição ser freqüente em pacientes com cirrose, no estudo de CHIN *et al.* (1992), não foram observadas associações entre o estado nutricional e concentração de zinco plasmático. Os pacientes do estudo de CHIN *et al.* (1992) apresentaram índices nutricionais bastante reduzidos (Tabela 20) e presença de hipozincemia bastante expressiva, porém é mencionada a ausência de correlações entre desnutrição, avaliada por antropometria e pela determinação do potássio corpóreo total, e elementos-traço (ferro, zinco e selênio). HAMBIDGE *et al.* (1987) encontraram uma fraca correlação ( $r = 0,23$ ), porém significativa ( $P < 0,01$ ) entre hipozincemia e o índice E/I.

Loguercio e colaboradores avaliaram a relação entre disfunção hepática, elementos-traço, estado nutricional e estresse oxidativo em 50 pacientes adultos com doença hepática crônica, destes, 39 eram cirróticos. A hipozincemia não foi associada ao estado nutricional determinado por antropometria, apesar de 16 pacientes (41%) terem sido considerados desnutridos. Neste estudo não foi mencionado o parâmetro utilizado para determinar desnutrição (LOGUERCIO *et al.*, 2001).

No presente estudo, os pacientes não apresentaram associações entre quaisquer índices antropométricos avaliados (P/I, E/I, CMB, CB e PCT) e hipozincemia. Dos pacientes que apresentaram déficit pondero-estatural abaixo de  $-2,0$  DP do escore Z, apenas 3 eram hipozincêmicos. Quanto à avaliação de depleção energético-protéica (PCT e CMB), somente 5 pacientes apresentaram deficiência de zinco. Também deve-se considerar que os índices de desnutrição dos participantes deste estudo não foram muito altos e a hipozincemia esteve presente em pacientes aparentemente bem nutridos.

Talvez o número de participantes de pesquisas que estudam o estado nutricional relacionado aos elementos-traço em cirróticos pediátricos, seja insuficiente para que sejam encontradas associações consistentes. Estudos com suplementação poderiam mostrar resultados mais promissores, a fim de demonstrar a eficiência do zinco como agente promotor de ganhos pondero-estaturais.

### **6.5. Ingestão de Zinco Dietético e Zinco Plasmático**

Em nosso estudo não foi verificada diferença estatística significativa entre hipozincemia e ingestão de zinco, apesar de 9/27 (45%) pacientes apresentarem o consumo dietético insuficiente em zinco. Os marcadores bioquímicos do status de zinco não são sensíveis a um consumo marginal de zinco, somente em casos de grande restrição ou restrição prolongada, o zinco plasmático cai significativamente (HOTZ *et al.*, 2003). Isto pode ser explicado em parte, pelos mecanismos homeostáticos que regulam o *pool* de zinco no plasma (HAMBIDGE, 2000). Sabe-se que em pessoas sem doença hepática, nos casos de insuficiência dietética, pode haver um aumento da absorção e diminuição da excreção de zinco, o que corresponde a uma adaptação à baixa ingestão ou ainda, uma mobilização dos estoques de zinco nos tecidos (HAMBIDGE, 2000; SIAN *et al.*, 2004; GRIFFIN *et al.*, 2004).

Provavelmente nos hepatopatas compensados, os mecanismos homeostáticos ainda consigam manter o equilíbrio, apesar dos problemas absorptivos da cirrose. Foi observado que dos 6 pacientes com maior gravidade hepática, determinada pelos maiores escores alcançados pelos critérios utilizados neste estudo (Tabela 4), 1 tinha um consumo inadequado porém, 5 recebiam quantidades de zinco dietético acima dos valores recomendados para sua faixa etária. Contudo, estes 5 pacientes apresentaram baixas concentrações de zinco no plasma. Portanto, não parece razoável supor que a diminuição da concentração de zinco plasmático, nestes pacientes, seja resultante de insuficiência dietética.

Deve-se observar ainda que a excreção de zinco, em indivíduos normais, ocorre predominantemente pelas fezes e as perdas urinárias correspondem a uma fração menor do que 10 % das perdas fecais (VALLE & FALCHUK, 1993; FOOD AND NUTRITION BOARD, 2002). No cirrótico descompensado, entretanto, ocorre uma perda aumentada de zinco através da urina (hiperzincúria), o que também pode corresponder à depleção plasmática encontrada nos pacientes (McCLAIN *et al.*, 1991). HAMBIDGE *et al.* (1987), estudando a excreção urinária de zinco em crianças com atresia de vias biliares e NARKEWICZ *et al.* (1999), avaliando a zincúria em crianças e adolescentes com doença hepática avançada, observaram que o aumento da excreção urinária de zinco esteve correlacionado inversamente à deficiência plasmática e reportaram que, após o transplante hepático, as perdas urinárias diminuíram e as concentrações de zinco no plasma dos pacientes normalizaram após cerca de 2 semanas. HAMBIDGE *et al.* (1987) relataram que houve uma diferença estatisticamente significativa entre o aumento da excreção urinária e a piora dos índices de função hepática. Os achados destes estudos e do nosso, suportam a suposição de que o comprometimento hepático é um fator de relevância na deficiência de zinco em detrimento do aporte dietético. Pode-se conjecturar que estes pacientes tenham uma necessidade de zinco aumentada em relação à recomendação de ingestão de zinco da RDA. Nesse sentido, HAMBIDGE *et al.* (1987)

recomendaram, baseados em ajustes para compensar as perdas urinárias de zinco, um aumento de ingestão de zinco superior a 40% da recomendação da RDA para estes pacientes.

## 6.6 Gravidade da Cirrose e Zinco Plasmático

Em relação à gravidade da cirrose, conforme já mencionado, todos os pacientes avaliados eram ambulatoriais. Quando foi associado o nível de comprometimento hepático, pelos critérios de Child-Pugh e PELD, evidenciou-se a relação da hipozincemia com o pior prognóstico determinado por estes indicadores. A média de zinco plasmático dos cirróticos, esteve dentro da normalidade, porém quando separados os grupos pelo critério de Child-Pugh, observou-se que os pacientes Child A apresentaram média dentro da normalidade e os pacientes B e C média abaixo do ponto de corte (Tabela 18). Pelo modelo PELD foi observada a mesma tendência: em pacientes com escores abaixo de 15, a média da concentração de zinco no plasma foi considerada normal e naqueles acima deste escore, a média esteve abaixo do valor de referência. O MELD não apresentou diferença significativa na concentração de zinco plasmático entre pacientes e controles, talvez porque apenas 1 paciente tenha apresentado maior gravidade da cirrose por este escore. Outros indicadores de maior comprometimento hepático, como o aumento das bilirrubinas e diminuição da albumina, acompanharam o decréscimo do zinco plasmático (Tabela 21).

Ao revisar os achados de outros estudos com pacientes pediátricos, foi observado que os resultados não são uniformes:

- HAMBIDGE *et al.* (1987), não associaram deficiência de zinco com o aumento do comprometimento hepático. Em seu estudo houve correlações fracas, porém significativas, entre os níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina com a deficiência de zinco plasmático, porém não houve correlação

entre hipozincemia e albumina.

- CHIN *et al.* (1992), estudando crianças com doença hepática terminal, não estabeleceram correlações significativas entre os elementos-traço avaliados (zinco, ferro e selênio) e os índices avaliados para determinar a função hepática (albumina sérica, bilirrubina total, tempo de protrombina, fosfatase alcalina, AST e  $\gamma$ -glutamil transpeptidase).
- NARKEWICZ *et al.* (1999) não associaram deficiência de zinco com piora da gravidade hepática, avaliada pelos exames bioquímicos de bilirrubinas, alanina aminotransferase, AST e fosfatase alcalina séricas. Contudo houve associação estatística significativa de hipozincemia com a diminuição da albumina sérica e o aumento de excreção urinária de zinco.
- SATO *et al.* (2005), observaram nos pacientes com cirrose uma correlação positiva entre colestase e hipozincemia. A princípio, em relação ao zinco, esta correlação tem maior associação com a piora da função hepática do que com algum processo fisiológico. Diferentemente do cobre, cuja principal via de excreção é pelo duto biliar e seu aumento na colestase está associado à diminuição da excreção, o zinco é eliminado através dos intestinos.

Deve-se ressaltar, que nenhum dos trabalhos acima mencionados utilizou os mesmos critérios para determinação da gravidade hepática deste estudo (Child-Pugh, PELD e MELD). As amostras dos estudos de CHIN *et al.* (1992) e NARKEWICZ *et al.* (1999) eram constituídas de pacientes bastante semelhantes entre si, todos em estágios mais avançados de doença hepática, e provavelmente por este motivo, não foi possível detectar diferenças estatísticas significativas entre hipozincemia e gravidade da cirrose.

O fato do zinco ser carregado no plasma ligado, entre outras proteínas, à albumina, merece algumas observações: a presença da correlação positiva entre a hipoalbuminemia e a

hipozincemia nos cirróticos poderia ser um viés a ser considerado. Entretanto, sob condições normais, o zinco ocupa menos do que 1% da capacidade de ligação da albumina, e isto não chega sequer comprometer a sua capacidade de saturação (HAMBIGE *et al.*, 1987). Neste estudo, 4 pacientes com níveis normais de albumina apresentaram hipozincemia. Em outros estudos, com cirróticos adultos, (MARCHESINI *et al.*, 1996; CALAMITA *et al.*, 1997) foram observados pacientes com hipoalbuminemia e concentrações de zinco normais no soro/plasma. Portanto, pode-se considerar que ambos, a hipozincemia e hipoalbuminemia são secundárias a doença principal, no caso a cirrose. A suplementação de zinco pode corrigir a hipozincemia em pacientes adultos cirróticos com encefalopatia e baixas concentrações de albumina sérica (MARCHESINI *et al.*, 1996; YOSHIDA *et al.*, 2001). Estes achados são importantes porque indicam o benefício da detecção da hipozincemia e correção pela suplementação, mesmo em estados onde há decréscimo da albumina.

Narkewicz e colaboradores, encontraram uma tendência a menores valores de zinco hepático em crianças hipozincêmicas, porém devido ao pequeno número de amostras de tecido não foi possível estabelecer este achado (NARKEWICZ *et al.*, 1999). Os pesquisadores que investigaram 20 crianças com cirrose da Índia, constatararam concentrações baixas de zinco plasmático e hepático (SHARDA & BANDARI, 1986). Sato e colaboradores, avaliando cobre e zinco em crianças com atresia de vias biliares durante diferentes estágios, observaram o decréscimo de zinco hepático e sérico com o desenvolvimento da cirrose, e o concomitante aumento das concentrações de cobre (SATO *et al.*, 2005). Em adultos (VALLE *et al.*, 1957., RODRIGUEZ-MORENO, 1997) e em estudos experimentais (DASHTI *et al.*, 1997), foram demonstradas correlações positivas entre hipozincemia e baixas concentrações de zinco no fígado.

Em resumo neste estudo, observou-se o declínio da concentração de zinco plasmático com o aumento da gravidade da cirrose. A disfunção hepática, associada à hipertensão portal



e ao comprometimento secundário da função renal, possivelmente seja a causa da deficiência de zinco em hepatopatas descompensados. Cabe ressaltar que 3 pacientes Child A, apresentaram hipozincemia e portanto, todos os pacientes devem ser investigados quanto à deficiência de zinco, independentemente da gravidade da cirrose.

## 7 CONCLUSÕES

Os dados do presente estudo permitem concluir que:

- a deficiência da concentração de zinco no plasma foi freqüente em crianças e adolescentes com cirrose e apresentou diferença estatística significativa em relação ao grupo controle sem hepatopatia.

- não houve relação da deficiência de zinco com os dados antropométricos investigados.

- não foi encontrada diferença estatística significativa entre hipozincemia e ingestão de zinco dietético.

- houve diferença estatística significativa entre a hipozincemia e a gravidade da hepatopatia, determinada pelos critério de Child-Pugh e PELD.

## REFERÊNCIAS

- Al-Tufail M, Akram M, Haq A. Process stability assessed by selecting Shewhart's psi statistical analysis technique of the influence of matrix modifier and furnace programme in the optimization and precision of zinc determination by graphite furnace atomic absorption spectroscopy. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1999;103(3):311-24.
- Alvares-da-Silva MR, Silveira TR. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*.2005; 21:143-50.
- American Liver Foundation. Cirrhosis of the liver [capturado em 2005] Disponível:www.americanliverfoundation.org
- Andrade EC, Barros AM, Magalhães ACP, Castro LLS, Takasel I. Avaliação da biodisponibilidade de cobre e zinco em cereais crus e processados termicamente em meio aquoso e salino. *Rev Bras Nutr Clin* 2002; 17(3):79-82.
- Argiratos V, Samman S. The effect of calcium carbonate and calcium citrate on the absorption of zinc *Eur J Clin Nutr* 1994; 48:198 – 204.
- Bahl R, Bhandari N, Hambidge KM, Bhan MK. Plasma zinc as a predictor of diarrheal and respiratory morbidity in children in an urban slum setting. *J Nutr* 1998; 68:414S-17S.
- Bastos MD, Silveira TR. Níveis Plasmáticos de vitamina D em crianças e adolescentes com colestase. *J Pediatr* 2003; 79: 245-52.
- Bavdekar A, Bhave S, Pandit A. Nutrition management in chronic liver disease. *Indian J Pediatr* 2002; 69(5): 427-31.
- Bayliss EA, Hambidge KM, Sokol RJ, Stewart B, Lilly JR. Hepatic concentration of zinc, copper, and magnesium in infants with extra-hepatic biliary atresia. *J Trace Elem Med Biol* 1995; 9:40-3.
- Beatty RD, Kerber JD. Concepts, instrumentation and techniques in atomic absorption spectrophotometry. The Perkin-Elmer Corporation 1993; p.1-8.
- Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor

functioning. *J Nutr* 2003; 133:1473S-76S.

Blecker U, Mehta DI, Davis R, Sothorn MS, Suskind RM Nutritional problems in patients who have chronic disease. *Pediatrics in Review*, 2000; 21(1):29-32.

Bode JC, Hanisch P, Henning H, Koenig W, Richter FW, Bode C. Hepatic zinc content in patients with various stages of alcoholic liver disease and in patients with chronic active and chronic persistent hepatitis. *Hepatology*, 1988; 8 (6): 1605 - 1609

Borges VC, Waitzberg DL, Silva AO, D'Albuquerque LAC, Camilo ME. Insuficiência hepática aguda e crônica. In: Waitzberg DL, ed. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 1209-28.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.196/6 sobre pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 16 de outubro de 1996, p.21082-21085.

Brook G, Hunt J, Johnson A. Supporting the child and family. In: Kelly DA, ed. *Diseases of. The liver and biliary system in children*. Oxford: Blackwell Publishing; 2004:1-16.

Brown KH. Effect of infections on plasma zinc concentration and implications for zinc status in low-income countries. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Suppl):425S-9S.

Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen HA. Effect of supplemental zinc on growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2002; 75:1062-71.

Calamita A, Dichi I, Papini-Berto SJ, Dichi JB, Angeleli AYO, Vannucchi H *et al*. Plasma levels of transthyretin and retinol-binding protein in Child-A cirrhotic patients in relation to protein-calorie status and plasma amino acids, zinc, vitamin A and plasma thyroid hormones. *Arq Gastroenterol* 1997; 34(3):139-46.

Cao J, Cousins RJ. Metallothionein mRNA in monocytes and peripheral blood mononuclear cells and in cells from dried blood spots increases after zinc supplementation of men. *J Nutr* 2000; 130:2180-87.

Cardoso AL, Porta G, Vieira MA, Carrazza FR. Caracterização nutricional de crianças com colestase crônica. *J Pediatr (Rio J)* 1997; 73(1):43-50

Chan S, Gerson B, Subramanian S. The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health. *Clin Lab Med* 1998; 18(4):673-85.

Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998; 17(2):109-15.

Chetri K, Choudhuri G. Role of trace elements in hepatic encephalopathy: zinc and manganese. *Indian J Gastroenterol*, 2003; 22(2): S28 - S30.

Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, Cleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA *et al*. The nature of malnutrition in children with end-stage liver disease awaiting for orthopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:164-68.

Christian P, West KP. Interactions between zinc and vitamin A: An update. *Am J Clin. Nutr* 1998; 68: 435S-41S.

- D'Agata ID, Balistreri WF. Evaluation of liver disease in the pediatric patient. *Pediatr Rew* 1999; 20(11):376-88.
- Dashti HM, Mathew TC, Jadaon MM, Ashkanani E. Zinc and liver cirrhosis: Biochemical and histopathologic assessment. *Nutrition* 1997; 13: 206-12.
- Díaz-Gómez MN, Domenéch E, Barroso F, Castells S, Cortabarría C, Jimenez A. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition and growth factors in preterm infants. *Pediatrics* 2003; 111(5):1002-9.
- Duarte ACG, Castellani FR. Inquéritos dietéticos. In: *Axcel Books do Brasil Editora. Semiologia Nutricional*, ed. Rio de Janeiro, 2002. p. 60-64.
- Endre L, Beck FWF, Prasad AS. The role of zinc in human deficiency. *J Trace Elem. Exper Med* 1990; 3:337-75.
- Fávaro RMD, Vannucchi H. Plasma zinc levels and the anthropometry of children on the outskirts of the urban center, Brazil. *Rev Saúde Publ* 1990; 24(1):5-10.
- Favier A. Actualités sur la place du zinc en nutrition. *Rev. Prat (Paris)* 1993; 43(2):146-51.
- Franco, LV. Papel del cinc en la nutrición. *Rev Mex Ped* 1995; 62 (4): 157-64.
- Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1974; 27:1052-8.
- Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:2541-5.
- Food and Nutrition Board. Zinc In: *Institute of Medicine. Dietary recommended intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. National Academy Press Washington DC 2002. p. 442-501.
- Foster BJ, Leonard MB. Measuring nutritional status in children with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 801-14.
- Gazal CHA. O inquérito nutricional, a antropometria e a avaliação da eliminação intestinal de proteínas e gorduras pela dosagem da alfa 1 antitripsina fecal e do esteatócrito na avaliação nutricional de crianças com cirrose. [Dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1995.
- Gibson RS, Ferguson EL. Assessment of dietary zinc in a population. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:340S-4S.
- Grahn BH, Paterson PG, Gotschall-Pass KT, Zhang Z. Zinc and the eye. *J Amer Coll Nutr* 2001; 20(2):106 -18.
- Greco AV, Mingrone G, Benedetti G. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:346-50.
- Greer R, Lehnert M, Lewindon P, Cleghorn GJ, Sheperd RS. Body composition and

components of energy expenditure in children with end-stage liver disease. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 358-63.

Grider A, Bailey LB, Cousins RJ. Erythrocyte metallothionein as an index of zinc status in humans. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:1259-1262.

Griffin IJ, Hicks PD, Liang LK, Abrams SA. Metabolic adaptations to low zinc intakes in premenarcheal girls. *Am J Clin Nutr*, 2004; 80: 385-90.

Gottschall CBA, Alvares-da-Silva MR, Camargo ACR, Burtett RM, Silveira TR. Avaliação nutricional de pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C: a aplicação da calorimetria indireta. *Arq Gastroenterol* 2004; 41(4):220-24.

Halifeoglu I, Gur B, Aydin S, Ozturk A. Plasma trace elements, vitamin B12, folate, and homocysteine levels in cirrhotic patients compared to healthy controls. *Biochemistry (Moscow)*, 2004; 69 (6):693-696.

Hambidge KM. Biomarkers of mineral trace intake and status. *J Nutr* 2003; 133:948S-55S.

Hambidge KM. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000; 130:1344S – 49S.

Hambidge KM, Krebs NF, Lilly G, Zerbe GO. Plasma and urine zinc in infants and children with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastr Nutr* 1987; 6:872-77.

Hennig B, Meerarani P, Toborek M, McClain CJ. Antioxidant-like properties of zinc in activated endothelial cells. *J Am Coll Nutr* 1999; 18:152 –58.

Hotz C, Lowe NM, Araya M, Brown KH. Assessment of the trace element status of individuals and populations: The example of zinc and copper. *J Nutr*, 2003; 133:1563S-1568S

Hotz C, Pearson JM, Brown KH. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976-1980). *J Nutr* 2003; 178:756-64.

Italian Multicentre Cooperative Project on nutrition in liver cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21:317-32.

Jalla S, Westcott J, Steirn M, Miller LV, Bell M, Krebs NF. Zinc Absorption and exchangeable zinc pool sizes in breast-fed infants fed meat or cereal as first complementary food. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:35-41.

Jurim O, Seu P, Busuttil RW. Pediatric liver transplantation. In: Maddrey WC; Sorrell, MF. *Transplantation of the liver*. 2th ed. Elsevier Science Publishing Co., 1995, p.145-146.

Keefe EB. Selection of patients for liver transplantation. In: Maddrey WC; Sorrell MF. *Transplantation of the liver* 2th ed. Elsevier Science Publishing Co. Inc., 1995, p.14.

Kim RA, Brown RS, Terrault NA. Burden of liver disease in the United States. Summary of a workshop. *J Hepatol* 2002; 36(1):227-42.

Klotz LD, Kröncke KD, Bucheczyk DP, Sies H. Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress. *J Nutr* 2003; 133:1448S-51S.

- Krebs NF. Bioavailability of dietary supplements and impact of physiologic state: Infants, children and adolescents. *J Nutr* 2001; 131:1351S – 55S.
- Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J.Nutr* 2000; 130:137S-77S.
- Kruse-Jarres JD. Pathogenesis and symptoms of zinc deficiency. *Am Clin Lab* 2001; 20(3):17-22.
- Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C. Zinc absorption in human small intestine. *Am J Gastrointest Liver Physiol* 1989; 256:687-91.
- Llesuy SF. Introdução y especies activas de oxígeno. In: Marroni N., organizadora. Estresse oxidativo e oxidantes. Canoas: ed. Ulbra, 2002, p. 21-9.
- Leonard MB, Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Plasma zinc status, growth, and maturation in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1998; 132:467-71.
- Lin TH, Cheng SY. Determination of zinc fractions no sangue humano e plasma seminal por ultrafiltração e espectroscopia por absorção atômica. *Biol. Trace Elem. Res* 1996; 51(3):267-76.
- Liuzzi JP, Bobo JA, Lichten LA, Samuelson DA, Cousins JR. Responsive transporter genes within the murine intestinal-pancreatic axis form a basis of zinc homeostasis. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101(40):14355-60.
- Loguercio C, Girolamo V, Federico A, Feng SL, Crafa E, Cataldi V *et al.* Relationship of blood trace elements to liver damage, nutrition status and oxidative stress in chronic nonalcoholic liver disease. *Biol Trace Elem Res* 2001, 81(3):245-54.
- Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr* 2000; 130:1378S–83S.
- MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr* 2000;130:1500S-08S.
- Mahajan SK, Prasad AS, Rabbani, P, Briggs WA, McDonald FD. Zinc Deficiency: A reversible complication of uremia. *Am J Clin. Nutr.*1982; 36(6):1177-83.
- Maio R, Dichi JB, Burini RC: Sensibilidade de indicadores da desnutrição protéico-energética em cirróticos com vários graus de disfunção hepatocelular. *Arq Gastroenterol* 2004; 41(2):93-9.
- Maio R, Dichi JB, Burini RC. Conseqüências nutricionais das alterações metabólicas das macronutrientes na doença hepática crônica. *Arq Gastroenterol* 2000; 37(1): 52-7.
- Mafra D, Cozzolino SMF. Importância do zinco na nutrição humana. *Rev Nutr* 2004; 17(1):79-87.
- Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996 ; 23(5):1084-92.
- Mattar RHGM, Azevedo RA, Speridião PGL, Neto UF, Moraes MB. Estado nutricional e absorção intestinal de ferro em crianças com doença hepática crônica com e sem colestase. *J*

Pediatr 2005; 81(4):317-24.

McClain CJ, Marsano R, Burk R, Bacon B. Trace Metals in liver disease. *Semin Liver Dis* 1991; 11(4):321-39.

Michaelsen KF, Samuelson G, Graham TW, Lönnerdal B. Zinc intake, zinc status and growth in a longitudinal study of healthy Danish infants. *Acta Paediatr* 1994; 83:1115-21.

Morrison SA, Russel RM, Carney EA, Oaks EV. Zinc deficiency: A cause of abnormal dark adaptation in cirrhotics. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:276-81.

Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, Matsuda I, Higashi A. Mild to moderate zinc deficiency in short children: Effect of zinc supplementation on linear growth velocity. *J Pediatr* 1993; 123:65-9.

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; 29(3):830-3.

National Research Council: Recommended Dietary Allowances, 10<sup>th</sup> ed. Washington, D.C. National Academy Press, 1989, p. 205-11.

Novy MA, Schwarz KB. Nutritional considerations and management of the child with liver disease. *Nutrition* 1997; 13(3):177-84.

O'Dell BL. Role of zinc in plasma membrane function. *J Nutr* 2000; 130:1432S-36S.

Organização Mundial de Saúde (OMS). Elementos-traço na nutrição e saúde humana. In: Roca, São Paulo, 1998, p.63-91.

Parolin BM, Zaina FE, Lopes RW. Terapia nutricional no transplante hepático. *Arq Gastroenterol* 2002; 39(2):114-22.

Poo JL, Rosas-Romero R, Rodriguez F, Silencio JL, Munoz R, Bourges H *et al.* Serum zinc concentrations in two cohorts of 153 healthy subjects and 100 cirrhotic patients from Mexico City. *Dig Dis* 1995; 13:136-142.

Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr* 2000; 130:1447S-54S.

Prasad AS. Effects of zinc deficiency on immune functions. *J Trace Elem Exp Med* 2000; 1:1-20.

Pugh NH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding varices. *Brit J Surg* 1973; 60(8):646-49.

Rabbani P, Prasad AS. Plasma ammonia and liver ornithine transcarbamoylase activity in zinc-deficient rats. *Am J Physiol* 1978; 235:203-06.

Richardson RA, Davidson HI, Hinds A, Cowan S, Era P *et al.* Influence of the metabolic sequelae of liver cirrhosis on nutritional intake. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:331-7.

Riggio O, Merli M, Capocaccia L, Caschera M, Zullo A. Zinc supplementation reduces blood



ammonia and increases liver ornithine transcarbamyl transferase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16(3):785-89.

Rink L, Kirchner H. Zinc-altered immune function and cytokine production. *J Nutr* 2000; 130:1407S-1411S.

Roggero P, Cataliotti E, Ulla L, Stuflessen S, Nebbia G, Bracaloni D *et al.* Factors influencing malnutrition in children waiting for liver transplanting. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1852-57.

Sandstead HH. Zinc: Growth, development and function. *Trace Elem Exp Med* 2000; 1:41-9.

Sato C, Hiroshi K, Satoh H, Hayashi Y, Chiba T, Ohi R. Concentrations of copper and zinc in liver serum samples in biliary atresia patients at different stages of traditional surgeries. *Tohoku J Exp Med* 2005; 207: 271-277.

Sato S, Shimizu M, Hosokawa T, Saito T, Okabe M, Niioka T, *et al.* Distribution of zinc-binding metallothionein in cirrhotic liver of rats administered zinc. *Pharmacol Toxicol* 2000; 87(6): 292-6.

Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: The altered resistance to infections. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 447S – 63S.

Sharda B, Bandari B. Studies of trace elements in childhood cirrhosis. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 59(7): 206-210.

Shepherd DR. Management of chronic liver disease. In: Kelly DA, ed. *Diseases of the liver and biliary system in children*. Oxford: Blackwell Publishing; 2004. p. 259-81.

Sian L, Krebs NF, Westcott JE, Fengliang L, Tong L, Miller LV *et al.* Zinc homeostasis during lactation in a population with a low zinc intake. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:99-103.

Sigulem DM, Devicenzi MU, Lessa AC. Diagnóstico do estado nutricional da criança e do adolescente. *J Pediatr* 2000; Sup. 3: 275-84.

Silveira TR, Irigoyen, N, Mello ED, Silva GL, Pires ACG, Soares MG *et al.* Hipertensão Porta. In: *Congresso Latinoamericano de Gastroenterologia Pediátrica Y Nutricion*. Temas Livres, Havana, 1989.

Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:203-8.

Sullivan VK, Burnett FR, Cousins RJ. Metallothionein expression is increased in monocytes and erythrocytes of young men during zinc supplementation. *J Nutr* 1998; 128:707-13.

Taylor RM, Dhawan A. Assessing nutritional status in children with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(12):1817-24.

UNOS – United Network for Organ Sharing. Allocation of livers – Proposed Amended UNOS Policy 3.6 – Approved by OPTN/UNOS Board of Directors. [arquivo online: PELD/MELD Calculator Documentation. Capturado em 2005]. Disponível em <http://www.unos.org>.

Urbano MRD, Vitale MSS, Juliano Y, Amancio OMS. Ferro, cobre e zinco em adolescentes

no estirão pubertário. *J Pediatr* 2002; 78 (4): 327-34.

Vallee BL, Wacker WEC, Bartholomay EF, Robin ED. Zinc metabolism in hepatic dysfunction. *N Eng J Med* 1957; 255:403-8.

Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol. Rev.* 1993; 73(1):79-118.

Viner RM, Forton JTM, Cole TJ. Growth of long term survivors of liver transplantation. *Arch Dis Child* 1999; 80:235-240.

Wapnir RA. Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000; 130:1388S–92S.

World Health Organization Working Group. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bull WHO* 1968, 64:929-41.

Wood RJ. Assessment of marginal zinc status in humans. *Am J Nutr* 2000; 130:1350S -54.

Yoshida Y, Higashi T, Nouse K, Nakatsukasa H, Nakamura S, Watanabe A *et al.* Effects of zinc deficiency/zinc supplementation on ammonia metabolism en patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta Med Okayama* 2001; 55(6):349-355.

## ANEXO 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

#### **Nome do estudo 1:**

Determinação de zinco plasmático e tecidual pelo método de espectroscopia atômica em crianças e adolescentes com cirrose.

#### **Nome do estudo 2:**

Avaliação de zinco em crianças e adolescentes com cirrose.

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pesquisadores responsáveis: Dra. Raquel Borges Pinto e Nutricionista Ana Cláudia Reis Schneider

Telefones para contato: Dra. Raquel (9986-8415) e Nut. Ana Cláudia (9169-1062).

#### 1. Justificativa e objetivo deste estudo:

O zinco é um mineral que está presente em vários tipos de alimentos e é importante para o crescimento, sistema imunológico e outras importantes funções do organismo. Pelo exame de sangue podemos saber se há deficiência ou não deste mineral no organismo.

A proposta deste estudo é determinar a quantidade de zinco no sangue e verificar ingestão de alimentos que contém zinco para sabermos se estão adequados. O resultado deste estudo pode apresentar implicações no diagnóstico de deficiências de zinco e eventual tratamento.

#### 2. Procedimento:

Toda criança e adolescente que faz acompanhamento no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do HCPA, faz consultas ambulatoriais periódicas e realiza exames para investigação e acompanhamento do seu problema. Em uma das coletas de sangue, solicitada pelo seu médico, será utilizado 3 ml para dosagem dos níveis de zinco. Não será realizada coleta adicional.

Também deverá ser preenchido um questionário alimentar durante 3 dias para avaliarmos se a criança/adolescente está recebendo uma quantidade adequada de zinco pelos alimentos.

Se eu concordar em participar do estudo, as seguintes situações irão acontecer:

- Deverei trazer meu (minha) filho (a) ao Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica para ser examinado, durante o período do estudo na frequência habitual das revisões.

- Deverei preencher corretamente e devolver à nutricionista o questionário alimentar.

3. Possíveis riscos e desconfortos:

Os riscos e desconfortos são aqueles associados à coleta de sangue de rotina: dor ou sintomas locais de desconforto.

4. Possíveis benefícios deste estudo:

Uma melhor precisão nos níveis de zinco no sangue poderá, no futuro, beneficiar outros indivíduos em situações semelhantes à de meu (minha) filho (a).

5. Direito de desistência:

Minha participação no estudo é inteiramente voluntária. Posso desistir de participar dele a qualquer momento. A decisão de não participar ou de sair do estudo após o mesmo ter sido iniciado não prejudicará o atendimento médico na instituição.

6. Confidencialidade:

Toda e qualquer informação será considerada confidencial e utilizada apenas com finalidade científica. A identidade dos pacientes e dos pais será mantida confidencial.

7. Perguntas:

Dra. Raquel Borges Pinto e Nut. Ana Cláudia Reis Schneider, pesquisadoras associadas, discutiram estas informações comigo e ofereceram-se para responder minhas perguntas ou dúvidas. Se eu tiver outras perguntas no decorrer do estudo, poderei contactá-las no fone: 3316-8246.

8. Consentimento:

Declaro que fui informado sobre todos os procedimentos da pesquisa e que recebi explicações de forma clara e objetiva e também que todos os dados a meu respeito serão sigilosos. Desejo participar voluntariamente da pesquisa e fui informado que posso me retirar do estudo a qualquer momento.

Assinatura do (a) responsável pelo (a) participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do (a) participante (acima 7 anos): \_\_\_\_\_

Assinatura do investigador responsável: \_\_\_\_\_

Porto Alegre, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

#### **Nome do estudo 1:**

Determinação de zinco plasmático e tecidual pelo método de espectroscopia atômica em crianças e adolescentes com cirrose.

#### **Nome do estudo 2:**

Avaliação de zinco plasmático em crianças e adolescentes com cirrose.

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pesquisadores responsáveis: Dra. Raquel Borges Pinto e Nutricionista Ana Cláudia Reis Schneider

Telefones para contato: Dra. Raquel (9986-8415) e Nut. Ana Cláudia (9169-1062).

#### 1. Justificativa e objetivo deste estudo:

O zinco é um mineral que está presente em vários tipos de alimentos e é importante para o crescimento, sistema imunológico (de defesa) e outras importantes funções do organismo. Pelo exame de sangue podemos saber se há deficiência ou não deste mineral no organismo.

A proposta deste estudo é determinar a quantidade de zinco no sangue de pacientes com cirrose e verificar se estes estão recebendo na sua dieta habitual, quantidades adequadas de zinco. O resultado deste estudo pode estar relacionado ao diagnóstico de deficiência de zinco e eventual tratamento. Para alcançarmos resultados adequados, necessitamos comparar os resultados das dosagens de zinco dessas crianças com as de crianças sem cirrose.

#### 2. Procedimento:

Como você ou seu filho não têm cirrose e nem infecção, em uma das coletas de sangue, solicitada pelo seu médico, será utilizado 3 ml para dosagem dos níveis de zinco, no mesmo momento. Também deverá ser preenchido um questionário alimentar para avaliarmos se o seu filho está recebendo uma quantidade adequada de zinco pelos alimentos.

Se eu concordar em participar do estudo, as seguintes situações irão acontecer:

- Deverei preencher corretamente e devolver à nutricionista o questionário alimentar .
- Estarei contribuindo para o conhecimento das quantidades de zinco no sangue de pacientes que têm cirrose

### 3. Possíveis riscos e desconfortos:

Os riscos e desconfortos são aqueles associados à coleta de sangue de rotina: dor ou sintomas locais de desconforto.

### 4. Possíveis benefícios deste estudo:

O conhecimento dos níveis de zinco no sangue de indivíduos sem cirrose permitirá aos pesquisadores comparar esses valores com aqueles de crianças com cirrose. A identificação da deficiência de zinco nos cirróticos e o seu tratamento poderá evitar complicações importantes nestes pacientes.

### 5. Direito de desistência:

Minha participação no estudo é inteiramente voluntária. Posso desistir de participar dele a qualquer momento. A decisão de não participar ou de sair do estudo após o mesmo ter sido iniciado não prejudicará o atendimento médico na instituição.

### 6. Confidencialidade:

Toda e qualquer informação será considerada confidencial e utilizada apenas com finalidade científica. A identidade dos pacientes e dos pais será mantida confidencial.

### 7. Perguntas:

A Dra. Raquel Borges Pinto e a nutricionista Ana Cláudia Reis Schneider, pesquisadoras associadas, discutiram estas informações comigo e ofereceram-se para responder minhas perguntas ou dúvidas. Se eu tiver outras perguntas no decorrer do estudo, poderei contactá-las no fone: 3316-8246.

### 8. Consentimento:

Declaro que fui informado sobre todos os procedimentos da pesquisa e que recebi explicações de forma clara e objetiva e também que todos os dados a meu respeito serão sigilosos. Desejo participar voluntariamente da pesquisa e fui informado que posso me retirar do estudo a qualquer momento.

Assinatura do (a) responsável pelo (a) participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do (a) participante (acima 7 anos): \_\_\_\_\_

Assinatura do investigador responsável: \_\_\_\_\_

Porto Alegre, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### ANEXO 3

### INQUÉRITO ALIMENTAR

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

<b>Refeição</b>	<b>Hora</b>	<b>Local</b>	<b>Alimento</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Sobra</b>
<b>Café da manhã</b>					
<b>Lanche da manhã</b>					
<b>Almoço</b>					
<b>Lanche da tarde</b>					
<b>Jantar</b>					
<b>Lanche da noite</b>					

**Anotar as quantidades dos alimentos (inclusive sobras) em colheres de sopa e líquidos em copos ou xícaras.**

**Indicar o uso de achocolatados ou cereais matinais e o nome do produto.**

## ANEXO 4

### REGISTRO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR

Nome: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data da Coleta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

<b>Grupos de Alimentos</b>	<b>Frequência de consumo (diário, semanal, mensal)</b>	<b>Nº de vezes por dia ou semana</b>	<b>Quantidades (copos, xíc., colher, concha, peq., médio, gr.)</b>
<b>Leite e Derivados</b>			
Leite			
Iogurte			
Queijo			
<b>Carnes e ovos</b>			
Carne bovina			
Carne suína			
Carne de ave			
Peixe			
Ovos			
<b>Leguminosas</b>			
Feijão			
<b>Cereais</b>			
Arroz			
Pão branco			
Pão integral			
Cereal matinal			
<b>Achocolatado</b>			
<b>Legumes e verduras</b>			
<b>Frutas</b>			



## ANEXO 5

### PROTOCOLO DOS PACIENTES

#### 1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome do paciente		No.
Nome do responsável		
Registro	Data	Gênero:(. )Masc (. )Fem
Data de nascimento	Idade	Grupo racial:(. )Cauc (. )NC
Nacionalidade	Naturalidade	
Endereço		
Bairro	CEP	Cidade
Telefones para contato		

#### 2. AVALIAÇÃO CLÍNICA

##### 2.1. Fator etiológico da cirrose

Anomalias congênitas.....	(..)
Atresia de vias biliares extra-hepática.....	... (..)
Síndrome de Alagille/ Hipoplasia biliar não sindrômica.....	... (..)
Cisto de colédoco	
Hepatite	(..)
Hepatite B	... (..)
Hepatite C	... (..)
Hepatite auto-imune	... (..)
Doenças genéticas/ metabólicas	
.....Deficiência de alfa-1 antitripsina	... (..)
Fibrose cística	... (..)
Galactosemia	... (..)
Frutosemia	... (..)
Glicogenose tipo III e IV	... (..)
Tirosinemia	... (..)
Hemocromatose	... (..)
Doença de Wilson	... (..)
Outras.	... (..)
_____.....	... (..)
	... (..)

## 2.2. Gravidade da doença – Classificação de Child-Pugh

Avaliação clínica e bioquímica	Pontuação 01	Pontuação 02	Pontuação 03
Encefalopatia (grau)	Ausente	1 e 2	3 e 4
Ascite	Ausente	Discreta	Moderada
Bilirrubina (mg%)	1 - 2	2 - 3	> 3
Albumina (g%)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Tempo de protrombina (prolongamento em segundos)	1 a 4	4 a 6	> 6

Intensidade: Child-Pugh

A (leve): < 6 (.)

B (moderada): 7 - 9..(.)

C (severa): > 10.... (.)

2.3. Uso de medicamentos? Quais?

2.4. Alterações ao exame físico

Icterícia	(.)
Circulação colateral	(.)
Baqueteamento digital	(.)
Ascite	(.)
Esplenomegalia	(.)
Hepatomegalia	(.)
Petéquias	(.)
Equimoses	(.)

### 3 EXAMES COMPLEMENTARES

3.1 Ecografia Data

3.2 Endoscopia Data

3.3 Biópsia hepática Data

### 3.4 Espectroscopia de absorção atômica: Data

Zinco. Plasmático

Urinário

Tecidual

## 4. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

### 4.1 – Avaliação Antropométrica

Comprimento: \_\_\_\_\_ cm

Peso atual: \_\_\_\_\_ kg

Peso habitual: \_\_\_\_\_ kg

Peso ideal: \_\_\_\_\_ kg

Prega tricipital (PCT): \_\_\_\_\_ mm.-.Percentil: \_\_\_\_\_

Prega subescapular: \_\_\_\_\_ mm

Circunferência do braço (CB): \_\_\_\_\_ cm

Circunferência muscular do braço (CMB): \_\_\_\_\_ cm - Percentil: \_\_\_\_\_

.Escore Z para idade cronológica:.

... Z Peso/Idade: \_\_\_\_\_

... Z Altura/Idade: \_\_\_\_\_

### 4.2 Ingestão de zinco

### 4.3 VCT da ingestão dietética:

% Lipídeos:

% Proteínas:

% Carboidratos:

## ANEXO 6

### PROTOCOLO CONTROLES

Nome: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: M (\_\_\_\_).F (\_\_\_\_)

Data da coleta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.Hora: \_\_\_\_\_ hs

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

Telefones de contato: \_\_\_\_\_

Motivo do exame: \_\_\_\_\_

#### **Critérios de exclusão:.....Nega:**

Processo infeccioso agudo (..)

Uso de antibióticos nos últimos 15 dias.....(..)

Doença crônica..... (..)

Uso de suplemento contendo zinco, ferro ou cálcio nos últimos 15 dias..... (..)

Uso de medicamentos.....(..)

    Contraceptivos orais

    Colestiramina

    Lactulose

Recebimento de sangue ou hemoderivados nos últimos 30 dias..... (...)

## ANEXO 7

### EXAME LABORATORIAIS

Caso	Albumina (g/dl)	BT (mg/dl)	BD (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	INR	TPs
1	2,6	37,7	18,8	0,8	1,34	9,4
2	2,4	21,7	12,2	0,7	2,03	9,2
3	4,1	0,3	0,1	0,4	1,0	11,8
4	4,3	35,8	20,3	0,9	1,7	3,7
5	4,7	1,2	0,4	0,7	1,15	0,4
6	2,9	8,3	5,1	0,3	1,19	2,5
7	4,9	0,3	0,1	0,5	1,12	0,4
8	5,1	0,8	0,3	0,6	1,0	0,7
9	3,2	34,1	19,2	0,9	1,82	9,7
10	4,0	1,1	0,4	0,4	1,0	0,8
11	3,5	1,5	0,5	0,4	1,25	1,6
12	4,4	1,8	0,6	-	1,37	2,4
13	4,2	1,8	1,2	-	1,2	2,0
14	4,4	5,4	2,1	0,5	1,26	5,1
15	4,5	0,6	0,2	0,6	1,05	0,4
16	4,5	0,9	0,3	0,6	1,19	1,0
17	3,7	1,4	0,4	0,6	1,77	4,1
18	2,0	21,5	13,8	0,5	1,92	19,1
19	3,1	4,4	2,6	0,7	1,44	4,3
20	4,6	1,9	1,2	0,6	1,08	1,0
21	4,5	1,9	0,3	0,5	1,05	0,5
22	3,1	1,7	1,0	0,7	1,64	9,6
23	4,3	1,0	0,3	0,5	1,27	4,4
24	3,2	7,4	4,0	0,4	1,4	3,2
25	4,8	1,2	0,4	0,7	1,29	2,9
26	4,6	0,5	0,1	0,8	1,19	4,4
27	4,5	3,2	0,8	0,8	1,31	2,7
28	3,7	2,8	1,3	0,5	1,51	3,0
29	4,5	1,2	0,2	0,7	1,3	1,8
30	2,7	17,9	10,8	0,5	2,79	14,4

Valores de Referência: Albumina : 3,4 - 4,8 g/dL; Bilirrubina total - 0,3 - 1,2 mg/dL; Bilirrubina direta até 0,2 mg/dL; Creatinina - 0,6 - 1,1 mg/dL