UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

UFCSPA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA

Daniela Capelli Diglio

Suplementação de zinco nas doenças hepáticas: revisão sistemática e metanálise

Porto Alegre

2018

Daniela Capelli Diglio

Suplementação de zinco nas doenças hepáticas: revisão sistemática e metanálise

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito parcial para obtenção do grau de mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Valle Tovo

Co-Orientadora: Profa. Dra. Sabrina Alves Fernandes

Porto Alegre

2018

D574s Diglio, Daniela Capelli

Suplementação de zinco nas doenças hepáticas : revisão sistemática e metanálise / Daniela Capelli Diglio. – Porto Alegre, 2018.

89 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Programa de Pós-Graduação em Hepatologia, 2018.

Orientação: Prof. Dra. Cristiane ValleTovo

Co-Orientação: Prof. Dra. Sabrina Alves Fernandes

1. Hepatopatias. 2. Zinco. 3. Encefalopatia hepática. 4. Hepatite C. 5. Cirrose. I. Título. II. Tovo, Cristiane Valle. III. Fernandes, Sabrina Alves.

CDU 615.395.6

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter conduzido até aqui.

Aos meus pais Fabio e Marieta pelo carinho, apoio e incentivo sempre em todos os momentos da minha vida.

Ao meu marido Roberto por seu auxílio, compreensão nos momentos difíceis e incentivo em prol da minha vitória.

À minha filha Luana pelo amor incondicional, amizade, companheirismo, compreensão e incentivo em todos os momentos.

Á minha orientadora Dra. Cristiane Tovo, agradeço pelo seu acolhimento, compreensão, apoio, incentivo e por seus ensinamentos que fizeram meu crescimento profissional e pessoal.

À minha co-orientadora Dra. Sabrina Fernandes agradeço por ter me proporcionado a oportunidade de entrar na Pós-graduação além de seu incentivo, amizade e todas as oportunidades relacionadas à pesquisa.

Ao Dr. Claúdio Marroni por ter me acolhido na Pós-graduação e me oferecido a oportunidade de vivenciar o contato com a pesquisa.

Aos meus grandes amigos e colegas da Pós-graduação em Hepatologia, Gabriela Port, Rutiane Thoen, Santiago Rodrigues, Jessica Stein, Laura Boemeke e à acadêmica Marina Guahnón.

A minha amiga Adriane Bernardi por sua ajuda e préstimo no trabalho.

À minha grande amiga Daniela Schann Casagrande pelo incentivo na pesquisa.

Ao Dr. André Ferreira Azevedo por seu desprendimento e auxilio nas consultorias de revisão sistemática.

À secretária do Programa de Pós-graduação em Hepatologia, Luciani Spencer por suas incansáveis ajudas e à secretária da Patologia Maristela Pasin, pela sua disponibilidade.

Aos familiares que sempre torceram por mim, meu muito obrigado.

RESUMO

A deficiência de zinco tem sido associada com o pior prognóstico das doenças hepáticas crônicas, e a suplementação de zinco pode ser relevante para a melhora dos sintomas relacionados a estas doenças. O objetivo desta revisão sistemática com metanálise é avaliar o papel do zinco no manejo das doenças hepáticas crônicas. Métodos: Realizou-se uma busca nas bases de dados MEDLINE, Lilacs, Embase e Cochrane CENTRAL (último acesso em agosto de 2018), sem limitação de data e idioma. Os dados foram coletados por dois investigadores independentes para as seguintes variáveis: desenho do estudo, idade, sexo dos participantes e o tipo de doença hepática crônica. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados que avaliaram pacientes com doença hepática crônica de qualquer etiologia que utilizaram suplementação de zinco. Foram excluídos os estudos com outros desenhos metodológicos ou que avaliaram outras doenças que não as hepáticas. Resultados: Dentre os 1315 estudos, 13 preencheram os critérios de inclusão. A qualidade metodológica dos estudos identificados foi considerada baixa, já que a maioria não descreveu todos os parâmetros necessários. Seis avaliaram o tratamento da hepatite crônica C, sendo estimado um risco relativo (RR) de 0,83 (IC de 95% 0,64-1,07; I^2 26%) para a obtenção da resposta virológica sustentada, indicando a ausência de efeito protetor da suplementação de zinco. Três estudos avaliaram a resposta ao tratamento da encefalopatia hepática (EH), sendo observada uma elevação média de 28,67 mg/dL no nível sérico de zinco no grupo suplementado quando comparado ao grupo não suplementado (IC de 95% 15,6-42,19; I^2 87%). Houve melhora clínica da EH, resultando em um RR de 0,66 para o desfecho de EH, favorecendo o grupo que recebeu a

suplementação com zinco. Dentre os 4 estudos que avaliaram a suplementação de zinco em cirróticos, a metanálise foi possível de ser realizada em 3 estudos, evidenciando um aumento significativo no nível sérico de zinco no grupo suplementado. Dois estudos avaliaram o efeito da suplementação do zinco no nível sérico de albumina, não revelando diferença entre os grupos. Houve diminuição na progressão para carcinoma hepatocelular (p=0,355), melhora no escore de Child-Pugh, nos níveis de bilirrubina, menor incidência de ascite e diminuição nos níveis de amônia (p=0,0114) no grupo que recebeu suplementação com zinco. As formulações mais utilizadas foram polaprezinc, sulfato de zinco, gluconato de zinco e acetato de zinco. Conclusão: Há escassez de estudos de boa qualidade metodológica que avaliem a eficácia da suplementação de zinco nas doenças hepáticas crônicas. Os estudos não são precisos quanto à dosagem e tipo de formulação utilizada, necessitando mais estudos que comprovem a eficácia da suplementação de zinco nas doenças hepáticas crônicas.

Palavras chave: Doenças hepáticas crônicas; Zinco; Encefalopatia hepática; Hepatite C; Cirrose.

ABSTRACT

Zinc deficiency has been associated with the worse prognosis of chronic liver diseases and the supplementation may be relevant for the improvement of symptoms related to these diseases. The objective of this systematic review with meta-analysis is to evaluate the role of zinc in the management of chronic liver diseases. Methods: A search on the databases MEDLINE, LILACS, EMBASE and Cochrane CENTRAL (last access on August 2018) was performed, without date and language limitation. Data were collected by two independent investigators for the following variables: study design, age, sex of the participants, and type of chronic liver disease. Randomized clinical trials evaluating patients with chronic liver disease of any etiology using zinc supplementation were selected. Studies with other methodological designs or evaluating other diseases than hepatic were excluded. Results: Among the 1315 studies, thirteen met the screening criteria. The methodological quality of the studies was considered low, since most did not describe all the necessary parameters. Six assessed the treatment of chronic hepatitis C, and a relative risk (RR) of 0.83 was estimated for obtaining the sustained virological response (SVR), indicating the absence of protective effect of zinc supplementation. Three studies evaluated the response to treatment of hepatic encephalopathy (HE), observing a mean elevation of 28.67 mg/dL in the serum zinc in the supplemented group when compared to the non-supplemented. There was clinical improvement of HE, resulting in a RR of 0.66 for the HE outcome, favoring the group that received supplementation. Among the four studies that evaluated the management of cirrhosis, the metanalysis was performed in 3 studies, showing a significant increase in serum zinc level in the supplemented

group. There was clinical improvement of HD, resulting in an RR of 0.66 for the HD outcome, favoring the group that received zinc supplementation. Among the 4 studies that evaluated zinc supplementation in cirrhotic patients, meta-analysis was possible in three studies, showing a significant increase in serum zinc level in the supplemented group. Two studies evaluated the effect of zinc supplementation on the serum albumin level, showing no difference between the groups. There was a decrease in progression to hepatocellular carcinoma (p=0.355), improvement in Child-Pugh score, bilirubin levels, lower ascites incidence, and decrease in ammonia levels (p=0.0114) in the group receiving zinc supplementation. The most used formulations were polaprezinc, zinc sulfate, zinc gluconate and zinc acetate. Conclusion: There is a paucity of good quality studies evaluating the efficacy of zinc supplementation in chronic liver diseases. The studies are not accurate in dosage and type of formulation used, requiring further studies to prove the efficacy of zinc supplementation in liver diseases.

Key-words: Chronic liver diseases. Zinc. Hepatic encephalopathy. Hepatitis C. Cirrhosis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Causas da deficiência de zinco 18

Artigo

Tabela 1 - Características dos estudos da revisão sistemática..... 57

Tabela 2 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão..... 58

Tabela 3 - Principais resultados obtidos pelos estudos incluídos..... 59

Tabela 4 - Formulações, dosagens e tempo de uso da suplementação de zinco nos estudos incluídos..... 61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos..... 62

Figura 2 - Metanálise do desfecho RVS nos estudos que compararam o tratamento para hepatite viral com IFN/RIB associado ou não á suplementação de zinco 63

Figura 3 - Metanálise do desfecho melhora da encefalopatia hepática nos estudos que compararm a suplemetação de zinco versus placebo para o tratamento de encefalopatia hepática 64

Figura 4 - Metanálise do desfecho do nível sérico de albumina nos estudos que compararam a suplementação de zinco versus placebo para tratamento desfechos relacionados à cirrose 65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT – Alanina aminotransferase

AN – Análogos núcleos(t)ídeos

AST - Aspartato aminotransferase

BCAA – Aminoácidos de cadeia ramificada

CD4 – Grupamento de diferenciação 4

CHC – Carcinoma hepatocelular

DAA – Antivirais de ação direta

DNA – Ácido desoxiribonucleico

DHA – Doença hepática alcoólica

DHGNA – Doença hepática gordurosa não alcoólica

EH – Encefalopatia hepática

EHNA – Esteatohepatite não alcoólica

GI – Grupo intervenção

HBsAG – Antígeno da superfície da hepatite B

HIV – vírus da imunodeficiência humana

IFN – Interferon

IFN-PEG – Interferon peguilado

IL-6 – Interleucina – 6

IMC – Indice de massa corporal

RBV – Ribavirina

RM – Ressonância magnética

RNA – Àcido ribonucleico

RR – Risco relativo

RVS – Resposta virológica sustentada

VHC- Vírus da hepatite C

VHB – Vírus da hepatite B

Zn- zinco

Zip – Proteínas transportadoras de zinco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 11
1.1 HEPATITE B CRÔNICA 11
1.2 HEPATITE C CRÔNICA 12
1.3 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA ALCOÓLICA 12
1.4 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA 13
1.5 CIRROSE 14
1.6 ZINCO 14
1.6.1 Importância e metabolismo 14
1.6.2 Deficiência de zinco 16
1.7 O FÍGADO E O ZINCO 19
1.7.1 Zinco e hepatites virais B e C 20
1.7.2 Zinco e doença hepática alcoólica 22
1.7.3 Zinco e DHGNA 22
1.7.4 Zinco e cirrose 23
1.7.5 Zinco e encefalopatia hepática 24
1.7.6 Zinco e ascite 25
1.7.7 Zinco e carcinoma hepatocelular 26
2 JUSTIFICATIVA 28
REFERÊNCIAS 29
3 OBJETIVOS 38
3.1 OBJETIVO GERAL 38
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 38
3.3 HIPÓTESES 38
4 ARTIGO CIENTÍFICO 39
5 CONCLUSÃO 66
ANEXO - ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE MEDLINE (PUBMED) 67

1 INTRODUÇÃO

As causas mais frequentes de doença hepática crônica são as infecções causadas pelos vírus hepatotrópicos (B ou C), o álcool e a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Independente da causa, todas podem evoluir para cirrose e suas complicações como carcinoma hepatocelular (CHC), encefalopatia hepática (EH) e ascite[1]

1.1 HEPATITE B CRÔNICA

A hepatite B crônica é uma das doenças infecciosas mais comuns no mundo[2]. Cerca de 240 milhões de pessoas em todo o mundo estão infectadas pelo vírus da hepatite B (VHB), sendo que cerca de 70% destes estão na Ásia[3]. O VHB pode determinar um espectro de doença bastante amplo, incluindo infecção aguda e crônica. A infecção crônica manifesta-se pela persistência do antígeno de superfície (HBsAg) no sangue por mais de seis meses[2]. O risco de cronicidade está relacionado com a idade na aquisição do vírus: mais de 90% em recém–nascidos, 50% na infância precoce e menos de 5% em adultos imunocompetentes. A cronificação também está relacionada ao estado imunológico do paciente, sendo observada em mais de 50% dos adultos imunodeprimidos, como receptores de transplante ou portadores do vírus da imunodeficiência humana - HIV[4].

O tratamento obtém resultado no controle da doença em 15 a 30% dos casos. Existem diversas opções de tratamento medicamentoso para o VHB, que inclui o interferon peguilado (IFN-PEG) e os análogos núcleos(t)ídeos (AN).

Dentre estes, o Entecavir e o Tenofovir são considerados os medicamentos mais seguros e eficazes, e com alta barreira genética para resistência ao VHB[5].

1.2 HEPATITE C CRÔNICA

A hepatite C crônica apresenta elevada taxa de cronificação e, por este motivo, constitui a principal causa de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular no mundo ocidental[6]. Aproximadamente 80 milhões de indivíduos estão cronicamente infectados com o vírus da hepatite C (VHC), sendo também responsável por mais de 100 mil casos de carcinoma hepatocelular por ano, hemorragia digestiva e ascite em pacientes com fibrose avançada[7].

O tratamento com os novos medicamentos antivirais de ação direta (DAA) apresenta altas taxas de resposta virológica sustentada (RVS), variando entre 80 e 100%. Os medicamentos livres de IFN (interferon) são as melhores opções para os doentes com hepatite crônica pelo VHC devido a sua eficácia, facilidade de uso e tolerabilidade. As indicações dependem do genótipo, da gravidade da doença e do resultado obtido em tratamento anterior[8].

1.3 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA ALCOÓLICA

A doença hepática alcoólica (DHA), induzida pelo etanol e/ou seus metabólitos, pode se apresentar sob diferentes formas: esteatose simples, hepatite alcoólica e cirrose. Representam etapas evolutivas de um mesmo processo patogênico. Na fase inicial, o aspecto histológico característico é a esteatose, depois predominam a necrose e a inflamação, caracterizando a hepatite alcoólica. Com a progressão da fibrose, há a modificação da

arquitetura normal do fígado, com formação nodular e evolução para cirrose, com posterior desenvolvimento de hipertensão portal e insuficiência hepática[9].

1.4 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

A Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) tem sido a causa mais comum de doença hepática crônica no mundo. A sua prevalência aumentou mais de 30% nos países desenvolvidos e sua incidência acompanha esse crescimento. Existe uma relação direta entre os pacientes com diagnóstico de síndrome metabólica e o risco de desenvolvimento de DHGNA, sendo associado ao índice de massa corporal (IMC) aumentado, obesidade visceral, hipertensão arterial, síndrome de ovário policístico, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2[10-13].

Os mecanismos envolvidos na progressão da DHGNA ainda não estão completamente esclarecidos. A patogênese é multifatorial, explicada em parte pela teoria dos múltiplos “hits”, que inclui a resistência à insulina, fatores inflamatórios secretados pelo tecido adiposo, fatores nutricionais, fatores genéticos e epigenéticos e a microbiota intestinal[14-16].

Um número expressivo de pacientes apresenta esteatose simples, porém aproximadamente em um terço dos casos a esteatose hepática pode progredir para formas mais graves como esteatohepatite não alcoólica (EHNA) e fibrose progressiva, podendo evoluir para cirrose e/ou carcinoma hepatocelular (CHC)[12,13].

Até o momento, o tratamento medicamentoso disponível apresenta escassos resultados no tratamento da DHGNA, e a modificação no estilo de vida ainda é a base do tratamento, embasado em uma alimentação saudável e

atividade física. Quando capaz de atingir uma perda de 5 a 10% do peso, pode promover reversão do quadro clínico[12,13].

1.5 CIRROSE

A cirrose representa a fase final da evolução das doenças hepáticas crônicas, independentemente do agente etiológico. Do ponto de vista histológico apresenta fibrose e formação nodular difusa, com consequente desorganização da arquitetura lobular e vascular. Essa alteração na conformidade dos hepatócitos pode culminar no desenvolvimento da hipertensão portal, com desenvolvimento de circulação colateral, encefalopatia hepática (EH), ascite e evolução para carcinoma hepatocelular (CHC)[17,18].

Apresenta distribuição global, sendo independente de raça, idade e gênero, sendo responsável por aproximadamente 1,1% das mortes anuais no mundo. Em 2001, foi considerada a 14ª causa de morte no mundo e, acredita-se que até 2020, alcançará a 12ª posição, entre as causas de óbito[12,13]. No Brasil, estudo recente identificou a cirrose como a oitava causa de morte[19].

1.6 O ZINCO

1.6.1 Importância e Metabolismo

O zinco é um elemento essencial para uma variedade de processos biológicos em humanos, animais e plantas. Atua como uma coenzima para mais de 150 enzimas, além de exercer funções reguladoras em hormônios, receptores hormonais e expressão gênica, no metabolismo dos

neurotransmissores, hormônios sexuais e tireoideanos e no armazenamento de insulina[20].

É o oligoelemento mais abundante e pode ser encontrado em todos os tecidos. O músculo e o osso contêm as maiores concentrações de zinco, representando 85% das reservas do corpo, seguido de pele e fígado; o restante é distribuído em outros tecidos[21].

A proliferação, diferenciação, mecanismo de apoptose, ciclo celular e as modificações da homeostase do zinco a nível celular, correlacionam-se estreitamente com processos fisiológicos e patológicos do organismo humano. O zinco é um importante regulador das caspases, uma família de proteases da cisteína, que conduz à apoptose celular, e afeta também a ativação e a inibição dos processos moleculares[22].

O zinco é capaz de simular os mesmos efeitos de hormônios, fatores de crescimento e citocinas. Além disso, atua como mensageiro intracelular, semelhante ao cálcio. Exerce funções protetoras e é considerado um importante antioxidante, embora possa atuar como pró-oxidante dependendo do seu nível. O estresse oxidativo, por sua vez, afeta o metabolismo do zinco. Os íons de zinco em concentrações elevadas são considerados citotóxicos[21,22].

Anormalidades no metabolismo do zinco podem afetar negativamente o sistema imunológico e as funções mitocondriais, resultando em danos ao DNA (ácido desoxirribonucleico), ocasionando defeitos congênitos e distúrbios do desenvolvimento[23].

Alterações na função antioxidante do zinco em indivíduos com deficiência deste metal podem aumentar sua sensibilidade a fatores que danificam o DNA e, por sua vez, reduzir os mecanismos de proteção celular contra o desenvolvimento de neoplasias[24].

Nas últimas duas décadas houve um crescimento substancial da compreensão do papel do zinco em uma ampla variedade de processos fisiológicos de células, tecidos e órgãos, representando um marco na exploração do papel do zinco no desenvolvimento de doenças crônicas, incluindo diabetes mellitus e arterosclerose, bem como em transtornos crônicos do fígado, rim, pâncreas e intestino[20,24].

O zinco desenvolve atividade na modulação do sistema imune, e é um nutriente essencial para o desenvolvimento, diferenciação e função normal das células T, as quais mostram uma sensibilidade pronunciada à deficiência deste metal[23].

1.6.2 Deficiência de zinco

A definição exata para a deficiência de zinco permanece controversa. Mais de 97% do zinco do corpo é ligado a proteínas e, portanto, inacessível aos métodos laboratoriais convencionais. A deficiência de zinco é considerada quando há uma redução na concentração sérica ou plasmática associada a sintomas clínicos característicos[25].

A deficiência de zinco causa anormalidades metabólicas, incluindo resistência à insulina, esteatose hepática, sobrecarga de ferro e encefalopatia hepática em pacientes com doença hepática crônica. A suplementação com zinco tem demonstrado benefícios nas deficiências metabólicas observadas nas doenças hepáticas crônicas[26].

As causas das anormalidades metabólicas decorrentes da deficiência de zinco são diversas (Tabela 1). Além da ingestão nutricional inadequada, algumas doenças geneticamente determinadas e a deficiência secundária a

alguns medicamentos e doenças sistêmicas podem estar associados à falta desse nutriente [27].

A administração de inibidores da bomba de prótons (IBP), que estão entre os medicamentos frequentemente consumidos em todo o mundo, pode afetar o armazenamento de zinco, pois estes medicamentos causam elevação no ph intra-gástrico e duodenal, reduzindo a absorção do zinco, sendo necessário um rígido critério na avaliação da indicação desses medicamentos[28].

Deficiências desse nutriente podem promover uma variedade de sintomas clínicos incluindo retardo de crescimento em crianças e adolescentes, hipogonadismo em homens, alterações na pele (pele seca e escamosa), falta de apetite, unhas e cabelos frágeis, cicatrização anormal de úlceras de pele, anormalidades gustativas, aumento significativo da suscetibilidade a infecções e até mesmo disfunções cerebrais[27].

Tabela 1 - Causas da deficiência de zinco

Causas da deficiência de zinco
Nutricional • Desnutrição • Alimentação pobre em nutrientes • Dieta rica em fitato • Nutrição parenteral
Desordens associadas • Doenças do fígado (cirrose, hepatite crônica, esteatose hepática) • Doenças intestinais (doença de Crohn, colite ulcerativa, doença celíaca) • Desordens pancreáticas (pancreatite crônica) • Insuficiência renal crônica • Infarto agudo do miocárdio • Infecções • Diabetes mellitus • Neoplasias malignas
Uso de medicamentosas • Uso de penicilina • Contraceptivos orais • Corticosteroides • Inibidores de bomba de prótons
Genéticas • Acrodermatite enteropática • Anemia falciforme

1.7 O ZINCO E O FÍGADO

O fígado é o órgão responsável pela maior parte do metabolismo do zinco. A regulação deste metabolismo depende quase completamente do controle hormonal pela insulina, glucagon e pelos glicocorticoides. Dependendo da situação metabólica, essas substâncias desencadeiam uma desregulação transitória do metabolismo do zinco com subsequente deficiência plasmática[25,29].

A deficiência de zinco pode afetar a função hepática através de sua influência no citocromo P450, o qual é fundamental para uma série de processos metabólicos, incluindo aqueles relacionados à biotransformação e degradação de xenobióticos, carcinogênese, biossíntese de esteroides e lipídios e metabólitos secundários[30].

Existem interações significativas entre a metalotioneína, uma proteína de baixo peso molecular, rica em cisteína e induzida por espécies reativas de Oxigênio (ROS), infecção bacteriana e o zinco. A metalotioneína é importante na absorção, distribuição e acúmulo intracelular do metal[31]. Além disso, foram identificadas interações entre o zinco e a interleucina-6 (IL-6), uma citocina pró-inflamatória que regula os genes da fase aguda. O efeito do zinco nesses genes potencializa a regulação da gliconeogênese e o controle das reações dos radicais hidrofílicos, além do controle no crescimento microbiano[27].

As proteínas transportadoras de zinco (Zip) são reguladas pela IL-6 (interleucina) e também estão envolvidas na deficiência de zinco nos processos inflamatórios agudos. Esta interação entre IL-6 e Zip influencia o ferro sérico através da modulação da síntese da hepcidina no fígado. Assim, uma das proteínas transportadoras de zinco, a Zip 14, estimula a captação hepática de

zinco e do ferro não ligado à transferrina, que está geralmente elevado na hemocromatose. Como consequência, pode promover um excesso de saturação do ferro no fígado, pâncreas, coração, ossos e outros órgãos, resultando em graves danos aos tecidos incluindo a ocorrência de CHC, cardiomiopatia e diabetes mellitus. Além disso, a proteína Zip 14 está envolvida na captação hepática de zinco durante a regeneração hepática, e pode representar um potencial terapêutico em pacientes com doença hepática crônica[29].

O transportador de Zn Zip14 aumenta o conteúdo de Zn no citosol do hepatócito e contribui para a regulação endossomal da atividade do receptor da insulina e homeostase da glicose[32.]

Está também envolvido no desenvolvimento de tumores, especialmente o CHC[34]. Um estudo recente avaliou a expressão dos transportadores de zinco em 138 pacientes com CHC, observando que existe uma correlação negativa entre o tempo de sobrevida e desregulação dos transportadores de zinco, sugerindo uma ligação funcional entre a homeostase do zinco e o desenvolvimento e a progressão de CHC, que deve ser melhor investigado[33].

1.7.1 Zinco e Hepatites virais B e C

Tem sido postulado que os pacientes portadores de hepatites crônicas pelos vírus B e C apresentam elevação da concentração de ferro sérico com redução na concentração sérica de zinco, resultando em uma capacidade antioxidante reduzida[34].

Níveis baixos de zinco sérico são frequentemente encontrados em pacientes com hepatite pelos vírus B e C agudas ou crônicas[35]. Além do

funcionamento insuficiente das células T, o desenvolvimento e os efeitos do estresse oxidativo são reconhecidos como fatores implicados no processo de progressão da doença hepática crônica[36-38].

Alguns estudos relatam que a deficiência de zinco pode afetar a resposta à terapia com IFN em pacientes com hepatite B crônica e também a eficácia da imunização[39,40].

Em relação à hepatite C crônica, cerca de 40% dos pacientes apresentam deficiência de zinco, que pode se acentuar durante a terapia antiviral. Até 75% dos pacientes com cirrose hepática podem apresentar uma deficiência transitória de zinco[41]. Estudo recente observou que a diminuição do zinco sérico é proporcional à progressão da fibrose, isto é, quanto mais baixo o zinco sérico, maior o grau de fibrose[42].

Tem sido proposto que os pacientes tratados com uma combinação de IFN e Ribavirina em associação com zinco apresentam uma maior taxa de resposta virológica sustentada em comparação com o uso de IFN e Ribavirina sem a suplementação de zinco[43-46]. Alguns mecanismos têm sido considerados para explicar a ação benéfica da suplementação do zinco em pacientes portadores de CHC, como a função antioxidante, a promoção do efeito antiviral do IFN e o efeito inibitório na replicação do VHC[46].

Foi demonstrado que os pacientes com VHC que recebem suplementação com zinco podem apresentar negativação da carga viral mais precocemente do que os pacientes não suplementados durante o tratamento com medicamentos à base de IFN e Ribavirina, mas sem impacto na resposta virológica sustentada[47], demonstrando a controvérsia no que tange à suplementação de zinco durante o tratamento de pacientes com VHC.

1.7.2 Zinco e Doença Hepática alcoólica

Alterações no metabolismo do zinco são frequentes em pacientes com doença hepática alcoólica (DHA). Esta modificação metabólica está associada à diminuição do zinco e sua principal proteína de ligação, a metalotioneína, no fígado[48,49].

O mecanismo de apoptose celular é exacerbado em diversos tecidos com o consumo de álcool, principalmente nos hepatócitos. Esse processo ocorre independente da dose de álcool ingerida. Por outro lado, a suplementação de zinco de forma sistemática pode amenizar esse processo através da modulação do sistema imune, estando associado a uma redução nos linfócitos CD4[50].

O efeito hepatoprotetor do zinco é atribuído à sua atuação inibitória no sistema do citocromo P450 (CYP2E1) e suas propriedades antioxidantes. Portanto, um potencial efeito terapêutico da suplementação de zinco é sugerido na prevenção e terapia do dano hepático relacionado ao álcool[51].

1.7.3 Zinco e DHGNA

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) se tornou um importante problema de saúde pública mundial, sendo a causa mais comum de aumento das aminotransferases nos países ocidentais e atualmente considerada a primeira causa de doença hepática[52,53].

Tem sido observada uma relação direta entre a função hepática e a diabetes mellitus. Há um ciclo vicioso, onde a função hepática é afetada pelos distúrbios metabólicos da glicose e também pelos efeitos hepatotóxicos dos

diferentes agentes antidiabéticos, e as doenças hepáticas acabam interferindo negativamente no metabolismo da glicose[54]. Essa relação entre o fígado e o metabolismo da glicose é vista nos pacientes com cirrose hepática, independente da etiologia, pois a grande maioria apresenta resistência à insulina e cerca de 80% apresenta algum distúrbio da tolerância à glicose e cerca de 50% desses casos, podem apresentar diabetes mellitus tipo 2[55].

Neste contexto do metabolismo da glicose, o zinco desempenha um importante papel na secreção e armazenamento de insulina no pâncreas, já tendo sido demonstrado em estudos prévios que o zinco proporciona a melhora no estado nutricional geral em pacientes com diabetes e na tolerância à glicose[56].

Tem sido sugerido que pacientes com DHGNA possam apresentar deficiência de zinco. Um estudo experimental, ao analisar 40 ratos com DHGNA observou que a suplementação com zinco pode promover melhora bioquímica e histológica[57].

1.7.4 Zinco e cirrose

Em pacientes com diagnóstico de cirrose, frequentemente existe deficiência nas concentrações séricas e hepáticas de zinco. Diferentes fatores estão implicados neste fenômeno. Um dos mecanismos propostos pode ser a menor biodisponibilidade do zinco em cirróticos que fazem restrição proteica na dieta (recomendada em alguns casos de encefalopatia hepática), pois o zinco apresenta maior biodisponibilidade quando ingerido com proteína[58]. Além disso, o transporte celular do zinco é feito pela albumina, que pode estar diminuída em cirróticos. Por fim, o zinco é armazenado na massa muscular

esquelética, estrutura corporal esta deficitária na maioria dos pacientes com cirrose[59].

Por isso, não tanto a etiologia, mas sim o estadiamento da doença hepática é o principal determinante da deficiência de zinco. No entanto, alguns fatores como o álcool e os vírus das hepatites B ou C podem afetar negativamente o metabolismo do zinco. Os estados de deficiência de zinco são também observados em associação com CHC, e as menores concentrações séricas de zinco são encontradas em pacientes com cirrose descompensada. Além disso, a terapia com diuréticos para o manejo da ascite, por exemplo, resulta em uma excreção renal aumentada do mineral[60,61].

Alguns autores observaram que a suplementação de zinco tem um efeito benéfico nas caibras musculares frequentemente relatadas por pacientes com cirrose hepática[59].

1.7.5 Zinco e encefalopatia hepática

A EH é uma síndrome neuropsiquiátrica potencialmente reversível que pode ocorrer em associação com doenças hepáticas agudas e crônicas graves[62]. Aproximadamente 70% dos pacientes com cirrose hepática já apresentou algum episódio de EH. Embora a patogênese de EH seja multifatorial, os altos níveis de amônia desempenham um papel fundamental. A amônia induz o edema dos astrócitos e as alterações associadas que perturbam a transmissão neuronal e comprometem a produção de energia no cérebro, desencadeando o estresso oxidativo[62-64].

A possível correlação entre deficiência de zinco e hiperamonemia foi sugerida inicialmente por Prasad et al.[65], que observaram que os indivíduos

saudáveis com uma dieta deficiente em zinco exibiam um aumento significativo nos níveis de amônia plasmática, o que, no entanto, foi normalizado após suplementação de zinco.

Um possível mecanismo foi documentado em um estudo experimental [66], observaram que os ratos alimentados com uma dieta deficiente em zinco exibiam uma diminuição significativa na atividade da ornitina carbamoiltransferase, uma enzima importante na síntese de ureia e no aumento da concentração plasmática de amônia.

Em um outro estudo[67] mostrou benefício da suplementação do zinco em pacientes com EH quando em associação ao tratamento padrão da EH.

Além dos efeitos metabólicos, o zinco pode influenciar diretamente os neurotransmissores comprometidos no contexto da doença hepática. Os achados de ressonância magnética (RM) no cérebro de ratos confirmam a importância do zinco para manter a integridade da barreira hematoencefálica[68].

De um modo geral, os efeitos do zinco na EH ainda não foram definitivamente elucidados, sobretudo porque os dados experimentais não permitem uma extrapolação para a doença em humanos[69]. Além disso, os estudos controlados que avaliam a suplementação de zinco na EH são ainda escassos e com resultados contraditórios.

1.7.6 Zinco e ascite

A ascite caracteriza-se pelo acumulo de líquido livre na cavidade peritoneal. É a complicação mais comum da cirrose hepática, implicando em um mau prognóstico. Mais de 50% dos pacientes cirróticos com essa condição morrem dentro de dois a cinco anos do surgimento da ascite[70-72].

Alguns estudos têm observado um efeito positivo na redução da ascite com administração oral de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA), isoladamente ou em combinação com a suplementação de zinco[73,74].

1.7.7 Zinco e Carcinoma hepatocelular (CHC)

O CHC é a quinta forma mais comum de câncer em homens e representa a segunda causa de morte relacionada ao câncer[75]. Na última década houve uma modificação notável na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA), observando-se um aumento significativo da mortalidade por CHC em pacientes com hepatite C crônica[76,77].

Existe uma estreita associação entre a ocorrência de processo inflamatório crônico e o desenvolvimento do câncer, como observado em casos de infecção crônica pelos vírus B, C e uso de álcool[78]. Além disso, os distúrbios metabólicos e alterações nutricionais podem causar impacto negativo no prognóstico do CHC[79].

A incidência de CHC associado à DHGNA vem aumentando, paralelamente à epidemia de obesidade. Embora muitos casos sejam associados a cirrose, o CHC pode ocorrer em pacientes com DHGNA sem cirrose, especialmente naqueles com diabetes e obesidade[80].

Um estudo experimental avaliou a relação entre a deficiência de zinco e a hepatocarcinogênese. Foram avaliados ratos submetidos a modelo de hepatocarcinogênese que receberam dieta deficiente em zinco ou suplementada. Os autores observaram que os ratos com deficiência de zinco apresentaram maior número de lesões pré-neoplásicas no fígado[81].

Ainda tem sido destacado o papel do zinco na carcinogênese do CHC. Um estudo realizado no Japão avaliou 16 pacientes com CHC submetidos a ressecção cirúrgica do tumor. O zinco foi quantificado na área intratumoral e no parênquima sem tumor. Os autores observaram que o zinco intratumoral estava significativamente diminuído em relação ao zinco do parênquima hepático, o que poderia estar relacionado aos níveis de metalotioneína e à carcinogênese[82].

Pelo exposto, destaca-se o papel do zinco nas doenças hepáticas, que pode estar implicado em diversos desfechos, desde as manifestações clínicas até a hepatocarcinogênese, e pode ser relevante no estabelecimento do prognóstico. Assim, a compilação dos dados dos estudos existentes na literatura permitirá avaliar o papel do zinco nas doenças hepáticas.

2 JUSTIFICATIVA

O zinco tem um papel fundamental no transporte de metabólitos do ciclo da ureia, na divisão celular e transcrição do RNA (ácido ribonucleico), bem como neurotransmissor. Seu nível sérico está reduzido em pacientes com doenças hepáticas crônicas, especialmente na cirrose e suas complicações como ascite, encefalopatia hepática e carcinoma hepatocelular. A suplementação de zinco pode ser relevante para a perspectiva de melhora dos sintomas decorrentes das doenças hepáticas crônicas. Entretanto, os resultados dos estudos são controversos, ora mostrando resultados positivos ora negativos.

A presente revisão sistemática propõe a avaliação do papel do zinco nos pacientes com diferentes doenças hepáticas crônicas e com diferentes finalidades.

REFERÊNCIAS

1. Friedman SL. Hepatic fibrosis. In: Schiff ER, Maddrey WC, Reddy R. Schiff's diseases of the liver. 12ª ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2017. P. 271-89.

2. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K; Centers for Disease Control and Prevention**.** Surveillance for acute viral hepatitis – United States 2006, MMWR Surveill Summ. 2008;57(2):1-24.

3. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012;30(12):2212-9.

4. MacLachlan JH, Cowie BC. Hepatitis B virus epidemiology. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015; 5(5):a021410.

5. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-98.

6. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. J Gastroenterol. 2007;42(7):513-21.

7. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014; 61 Suppl 1: S45-57.

8. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol. 2017;66(1):153-94.

9. Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007;4(1):24-34.

10. Younossi Z, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. Hepatology. 2002;35(4):746-52.

11. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. J Hepatol. 2005;42(1):132-8.

12. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402.

13. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-57.

14. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism. 2016;65(8):1038-48.

15. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis. 2009;13(4):545-63.

16. Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. Clin Biochem. 2015;48(13-14):923-30.

17.John JA, Mattos AA, Silva Miozzo SA, Comerlato PH, Porto M, Contiero P, Silva RR. Survival and risk factors related to death in outpatients with cirrhosis treated in a clinic in Southern Brazil. Eur Gastroenterol Hepatol. 2015;27(12):1372-7

18. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burnstein R, Chou D, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA. 2013;310(6):591-608.

19. Nader LA, Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. Liver Int. 2014;34(6):844-9.

20. Leoni G, Rosato A, Perozzi G, Murgia C. Zinc proteome interaction network as a model to identify nutrient-affected pathways in human pathologies. Genes Nutr. 2014;9(6):436-45.

21. Lee SR. Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems. Oxid Med Cell Longev.2018.Mar 20;2018:9156285. .eCollection 2018. Review.

22. Eron SJ, MacPherson DJ, Dagbay KB, Hardy JA. Multiple Mechanisms of Zinc-Mediated Inhibition for the Apoptotic Caspases-3, -6, -7, and -8. ACS Chem Biol. 2018 May 18;13(5):1279-1290.

23. Haase H, Rink L. Multiple impacts of zinc on immune function. Metallomics. 2014 Jul;6(7):1175-80.

24. Ho E. Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk. J Nutr Biochem. 2004;15(10):572-8.

25. Maret W. Zinc in human disease. Met Ions Life Sci. 2013;13:389-414.

26 .Himoto T,Masaki T. Associations between Zinc Deficiency and Metabolic Abnormalities in Patients with Chronic Liver Disease.Nutrients.2018 Jan 14;10(1).

27.Lichten LA, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. Annu Rev Nutr.2009;29: 153-76.

28. Morgan M, Farrell C, Rudolph D, Hwang A, Albert N, Valenzano M, et al. Chronic use of proton pump inhibitors affects uptake and stores of zinc. Am J Gastroenterol. 2011;106:S1-35.

29. Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. Ann Hepatol. 2016;15(1):7-16.

30. Xu Z, Kawai M, Bandiera SM, Chang TK. Influence of dietary zinc deficiency during development on hepatic CYP2C11, CYP2C12, CYP3A2, CYP3A9 and CYP3A18 expression in postpuberal male rats. Biochem Pharmacol. 2001;62(9):1283-91.

31. Maret W. Cellular zinc and redox states converge in the metallothionein/thionein pair. J Nutr. 2003;133(5 Suppl 1):S1460-2.

32. Aydemir TB, Troche C, Kim MH, Cousins RJ. Hepatic ZIP14-mediated Zinc Transport Contributes to Endosomal Insulin Receptor Trafficking and Glucose Metabolism. J Biol Chem. 2016 Nov 11;291(46):23939-23951.

33. Gartmann L, Wex T, Grüngreiff K, Reinhold D, Kalinski T, Malfertheiner P, et al. Expression of zinc transporters ZIP4, ZIP14 and ZnT9 in hepatic carcinogenesis - An immunohistochemical study. J Trace Elem Med Biol. 2018;49:35-42.

34. Mastoi AA, Devrajani BR, Shah SZ, Rohopoto Q, Memon SA, Baloch M, et al. Metabolic investigations in patients with hepatitis B and C. World J Gastroenterol. 2010;16(5):603-7.

35. Mohammad MK, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. Nutr Clin Pract. 2012;27(1):8-20.

36. Beard MR, Jones BE. Hepatitis C virus and oxidative stress: a dangerous liaison. Future Virol, 2006;1(2):223-32.

37. Wang T, Weinman SA. Causes and consequences of mitochondrial reactive oxygen species generation in hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol. 2006:21 Suppl 3:S34-7.

38. Read SA, Parnell G, Booth D, Douglas MW, George J, Ahlenstiel G. The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection.. J Viral Hepat. 2018;25(5):491-501.

39. Kuloglu Z, Kirbas G, Erden E, Kansu A. Interferon-alpha-2a and zinc combination therapy in children with chronic hepatitis B infection. Biol Trace Elem Res. 2011;143(3):1302-9.

40. Ozgenc F, Aksu G, Kirkpinar F, Altuglu I, Coker I, Kutukculer N, et al. The influence of marginal zinc deficient diet on post-vaccination immune response against hepatitis B in rats. Hepatol Res. 2006;35(1):26-30.

41. Ishikawa T. Can zinc enhance response interferon therapy for patients with HCV-related liver disease? World J Gastroenterol. 2012;18(25):3196-200.

42. Omran DA, Darweesh SK, Fouad H, Mahmoud M, Saif S, Fared A, et al. Serum Zinc Deficiency and its Relation to Liver Fibrosis in Chronic HCV: a Real-Life Egyptian Study. Biol Trace Elem Res. 2017;179(1):1-7.

43. Takagi H, Nagamine T, Abe T, Takayama H, Sato K, Otsuka T, et al. Zinc supplementation enhances the response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2001;8(5):367-71.

44. Murakami Y, Koyabu T, Kawashima A, Kakibuchi N, Kawakami T, Takaguchi K, et al. Zinc supplementation prevents the increase of transaminase in chronic hepatitis C patients during combination therapy with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin.J Nutr Sci Vitaminol. 2007;53(3):213-8.

45. Himoto T, Hosomi N, Nakai S, Deguchi A, Kinekawa F, Matsuki M, et al. Efficacy of zinc administration in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. Scand J Gastroenterol. 2007;42(9):1078-87.

46. Yuasa K, Naganuma A, Sato K, Ikeda M, Kato N, Takagi H, et al. Zinc is a negative regulator of hepatitis C virus RNA replication. Liver Int. 2006;26(9):1111-8.

47. Suzuki H, Takagi H, Sohara N, Kanda D, Kakizaki S, Sato K, Mori M. Triple therapy of interferon and ribavirin with zinc supplementation for patients with

chronic hepatitis C: a randomized controlled clinical trial. World J Gastroenterol 2006; 12: 1265-1269.

48. McClain C, Vatsalya V, Cave M. Role of Zinc in the Development /Progression of Alcoholic Liver Disease. Curr Treat Options Gastroenterol. 2017 Jun;15(2):285-295.

49. Kang YJ, Zhou Z. Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease. Mol Aspects Med. 2005;26(4-5):391-404.

50. Szuster-Ciesielska A, Daniluk J, Bojarska-Junak A. Apoptosis of blood mononuclear cells in alcoholic liver cirrhosis. The influence of in vitro ethanol treatment and zinc supplementation. Toxicology. 2005;212(2-3):124-34.

51. Skalny AV, Skalnaya MG, Grabeklis AR, Skalnaya AA, Tinkov AA. Zinc deficiency as a mediator of toxic effects of alcohol abuse. Eur J Nutr. 2017 Nov 24. Review.

52. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. Clin Liver Dis. 2007;11(1):1-16.

53. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. Semin Liver Dis. 2008;28(4):339-50.

54. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol. 2014;48(6):467-73.

55. Lomonaco R, Chen J, Cusi K. An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Ther Adv Endocrinol Metab. 2011;2(5):211-25.

56. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease.Liver Int. 2017 Jan;37 Suppl 1:81-84.

57. Shidfar F, Faghihi A, Amiri HL, Mousavi SN. Regression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Zinc and Selenium Co-supplementation after Disease Progression in Rats. Iran J Med Sci. 2018 Jan;43(1):26-31.

58. Moctezuma-Velázquez C, García-Juárez I, Soto-Solís R, Hernández-Cortés J,Torre A. Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis.Nutrition. 2013 Nov-Dec;29(11-12):1279-85.

59. Mangray S, Zweit J, Puri P. Zinc Deficiency in Cirrhosis: Micronutrient for Thought? Dig Dis Sci. 2015 Oct;60(10):2868-70.

60. Katayama K, Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, et al. The Prevalence and Implication of Zinc Deficiency in Patients With Chronic Liver Disease. J Clin Med Res. 2018;10(5):437-444.

61. Agarwal A, Avarebeel S, Choudhary NS, Goudar M, Tejaswini CJ. Correlation of Trace Elements in Patients of Chronic Liver Disease with Respect to Child- Turcotte- Pugh Scoring System. J Clin Diagn Res. 2017 Sep;11(9):OC25-OC28.

62.Nardelli S, Ridola L, Gioia S, Riggio O. Management of Hepatic Encephalopathy Not Responsive to First-Line Treatments. Curr Treat Options Gastroenterol. 2018 Jun;16(2):253-259

63. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Nov;13(12):2048-61

64. Palomero-Gallagher N, Zilles K. Neurotransmitter receptor alterations in hepatic encephalopathy: a review. Arch Biochem Biophys. 2013 Aug 15;536(2):109-21.

65. Prasad AS, Rabbani P, Abbasii A, Bowersox E, Fox MR. Experimental zinc deficiency in humans. Ann Intern Med. 1978;89(4):483-90.

66. Riggio O, Merli M, Capocaccia L, Caschera M, Zullo A, Pinto G, et al. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. Hepatology. 1992;16(3):785-9.

67.Mousa N, Abdel-Razik A, Zaher A, Hamed M, Shiha G, Effat N, Elbaz S, Elhelaly R, Hafez M, El-Wakeel N, Eldars W. The role of antioxidants and zinc in minimal hepatic encephalopathy: a randomized trial. Therap Adv Gastroenterol. 2016 Sep;9(5):684-91.

68. Kamani L, Shaikh H. Zinc level assessment in patients having Viral Cirrhosis. Pak J Med Sci. 2018 Mar-Apr;34(2):478-481.

69. Schliess F, Gorg B, Häussinger D. RNA oxidation and zinc in hepatic encephalopathy and hyperammonemia. Metab Brain Dis. 2009;24(1):119-34

70. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. Hepatology. 2013;57(4):1651-3.

71. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. Hepatol Int. 2018 Feb;12(Suppl 1):122-134.

72. Zhao R, Lu J, Shi Y, Zhao H, Xu K, Sheng J. Current management of refractory ascites in patients with cirrhosis. J Int Med Res. 2018;46(3):1138-1145.

73. Grungreiff K. Branched chain amino acids (BCAA) and zinc in treatment of ascites in liver cirrhosis. Hepatol Int. 2011;5(1):345.

74.Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Oku Y, Fukushima N, Ando E, et al. Branched-chain amino acid supplements reduced ascites and increased the quality of life in a patient with liver cirrhosis: a case report. Mol Med Report. 2009;2(6):977-81.

75. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.

76. Petruzziello A. Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) and Hepatitis C Virus (HCV) Related Hepatocellular Carcinoma. Open Virol J. 2018 Feb 28;12:26-32.

77.Knudsen ES, Gopal P, Signal AG. The Changing Landscape of Hepatocellular Carcinoma: Etiology, Genetics and Therapy. Am J Pathol. 2014;184:574-83

78. Rosenblatt RE, Tafesh ZH, Halazun KJ. Role of inflammatory markers as hepatocellular cancer selection tool in the setting of liver transplantation. Transl Gastroenterol Hepatol. 2017;2:95.

79. Port GZ, Oliveira K, Soldera J, Tovo CV. Biochemical nutritional profile of liver cirrhosis patients with hepatocellular carcinoma. Arq Gastroenterol. 2014 Jan-Mar;51(1): 10-5.

80. Said A, Ghufran A. Epidemic of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. World J Clin Oncol. 2017;8(6):429-36.

81. Romualdo GR, Goto RL, Henrique Fernandes AA, Cogliati B, Barbisan LF. Dietary zinc deficiency predisposes mice to the development of preneoplastic lesions in chemically-induced hepatocarcinogenesis. Food Chem Toxicol. 2016;96:280-9.

82. Zhang S, Huang Z, Zhou S, Wang B, Ding Y, Chu JZ, Wang XL. The effect and mechanism of metallothionein MT1M on hepatocellular carcinoma cell. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Feb;22(3):695-701.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar o efeito da suplementação de zinco nas doenças hepáticas crônicas e suas complicações.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o papel do zinco:

  - na resposta ao tratamento da hepatite crônica pelo vírus C

  - na melhora clínica da cirrose hepática

  - na encefalopatia hepática

  - no carcinoma hepatocelular

- Avaliar o efeito das diferentes formulações de zinco, o tempo de uso e a posologia nas doenças hepáticas crônicas e suas complicações.

3.3 HIPÓTESE

- A suplementação de zinco pode influenciar positivamente o desfecho em diferentes situações clínicas nos pacientes portadores das doenças hepáticas crônicas mais prevalentes.

4 ARTIGO

Artigo elaborado de acordo com as normas da revista *World Journal of Hepatology*.

O papel do zinco no manejo das doenças hepáticas: revisão sistemática e metanálise

Daniela Capelli Diglio[1], Jessica Stein[2], Sabrina Alves Fernandes[3], Cristiane Valle Tovo[4]

[1]Nutricionista, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, RS, Brasil.

[2]Nutricionista, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, RS, Brasil.

[3] Professora, Doutora em Medicina: Hepatologia da UFCSPA. Docente do Centro Universitário Metodista – IPA e do Programa de Pós – Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA,RS, Brasil.

[4]Professora Adjunta-Doutora do Departamento de Clínica Médica: Gastroenterologia e do Programa de Pós-graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA, RS, Brasil.

Não há conflito de interesses

Autor correspondente: **Cristiane Valle Tovo**

Rua Cel Aurelio Bitencourt 115/201

Porto Alegre, RS – Brazil Post code 90430 080

Phone number: +55 51 3214 8158

Email:

Resumo

A deficiência de zinco tem sido associada com pior prognóstico das doenças hepáticas crônicas. O objetivo desta revisão sistemática com metanálise é avaliar o papel do zinco no manejo das doenças hepáticas crônicas. Métodos: Realizou-se uma busca nas bases de dados MEDLINE, Lilacs, Embase e Cochrane CENTRAL (último acesso em agosto de 2018), sem limitação de data e idioma. Resultados: Entre os 1315 estudos, 13 preencheram os critérios de inclusão. Seis avaliaram o tratamento da hepatite crônica pelo VHC, foi estimado um risco relativo (RR) de 0,83, para obtenção do risco virológico sustentado (RVS) indicando a ausência de efeito protetor da suplementação de zinco. Três avaliaram a resposta ao tratamento da encefalopatia hepática (EH), observaram uma elevação média de 28,67 mg/dL no grupo de nível sérico de zinco quando comparado ao não suplementado. Houve melhora clínica da EH, resultando em RR de 0,66 para o desfecho de EH, favorecendo o grupo que recebeu suplementação. Dentre os quatro estudos que avaliaram o manejo da cirrose, três compararam a suplementação de zinco versus placebo em cirróticos, mostraram um aumento significativo no nível sérico de zinco no grupo suplementado. Dois avaliaram o efeito da suplementação no nível sérico de albumina, não revelando diferença estatisticamente entre os grupos. Conclusão: Há escassez de estudos de boa qualidade que avaliem a eficácia da suplementação de zinco, não são precisos quanto à dosagem, tipo de formulação utilizada, necessitando mais estudos que comprovem a eficácia da suplementação de zinco nas doenças hepáticas.

Palavras chave: Hepatopatias. Zinco. Encefalopatia hepática. Hepatite C, Cirrose.

Abstract

Zinc deficiency has been associated with the worse prognosis of chronic liver diseases. The objective of this systematic review with meta-analysis is to evaluate the role of zinc in the management of chronic liver diseases. Methods: We performed a MEDLINE, LILACS, EMBASE and Cochrane CENTRAL (last access on August 2017), without date and language limitation. Results: Among the 1315 studies, thirteen met all screening criteria. Six assessed the treatment of chronic hepatitis by HCV, a relative risk (RR) of 0.83 was estimated for obtaining the sustained virological response (SVR) indicating the absence of protective effect of zinc supplementation. Three evaluated the response to treatment of hepatic encephalopathy (HE), observed an average elevation of 28.67 mg / dL in the serum zinc group when compared to the non-supplemented group. There was clinical improvement of HE, resulting in a RR of 0.66 for the HE outcome, favoring the group that received supplementation. Among the four studies that evaluated the management of cirrhosis, three compared zinc supplementation versus placebo in cirrhotic patients, showing a significant increase in serum zinc level in the supplemented group. Two evaluated the effect of supplementation on the serum albumin level, showing statistically no difference between groups. Conclusion: There is a paucity of good quality studies evaluating the efficacy of zinc supplementation, not being accurate in dosage and type of formulation used, requiring further studies to prove the efficacy of zinc supplementation in liver diseases.

Key-words: Liver diseases. Zinc. Hepatic encephalopathy. Hepatitis C. Cirrhosis.

INTRODUÇÃO

As causas mais frequentes de doença hepática crônica são as infecções causadas pelos vírus hepatotrópicos (vírus da hepatite B - VHB ou C - VHC), a doença hepática alcoólica (DHA) e não alcoólica (DHGNA). Independente da etiologia, todas podem evoluir para cirrose e suas complicações como carcinoma hepatocelular (CHC), encefalopatia hepática (EH) e ascite[1].

O zinco está envolvido em uma grande variedade de processos metabólicos, desempenha um papel significativo na função imune e sua deficiência aumenta a suscetibilidade a várias doenças[2]. Tem sido relatado que o nível sérico de zinco está frequentemente reduzido em pacientes com doenças hepáticas crônicas, especialmente na cirrose e suas complicações como ascite, EH e CHC. A suplementação de zinco pode ser relevante para a melhora dos sintomas decorrentes destas doenças, bem como da resposta virológica sustentada após tratamento em pacientes com VHC[3-7]. Entretanto, os resultados dos estudos são controversos[2,8,9].

O presente estudo tem como objetivo avaliar o papel da suplementação do zinco nas doenças hepáticas crônicas e suas complicações, bem como avaliar as diferentes formulações, o tempo de uso e a posologia usados na suplementação.

MÉTODOS

Registro e Protocolo

Esta revisão sistemática foi registrada na plataforma PROSPERO, uma plataforma internacional para registro de revisões sistemáticas (http://www.crd.york.ac.uk/NIHRPROSPERO/) sob o nº 42018065028. Este

estudo seguiu a recomendação do protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*[10].

Critérios de Elegibilidade:

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, incluindo pacientes adultos (maiores de 18 anos) com doença hepática crônica de qualquer etiologia, que utilizaram suplementação de zinco sem associação com outros suplementos e que avaliaram os desfechos de interesse: resposta virológica sustentada após tratamento do VHC, melhora clínica da encefalopatia hepática e nível sérico da albumina na cirrose).

Foram excluídos os estudos com outros desenhos metodológicos, estudos experimentais, ou que avaliaram outras doenças crônicas que não as hepáticas.

Estratégia de pesquisa e seleção dos estudos

Foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), Lilacs, Embase e Cochrane CENTRAL (último acesso em agosto de 2018), sem limitação de data e idioma.

A estratégia de busca incluiu os seguintes conjuntos de palavras-chave: ("Liver Diseases" [Mesh] OR “Liver Cirrhosis" [Mesh] OR "FattyLiver" [Mesh] OR “Hepatitis C" [Mesh] OR "Hepatitis C, Chronic" [Mesh] OR "Liver Neoplasms" [Mesh] OR "Adenoma, "Carcinoma, Hepatocellular" [Mesh] AND "Zinc" [Mesh] OR "Zinc Sulfate" [Mesh])). A estratégia de pesquisa completa pode ser vista no material suplementar (Anexo 1).

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada por título e leitura do resumo. Quando os resumos sobre assuntos ou resultados de interesse não estavam claros, o texto integral do artigo foi revisado.

Coleta de Dados

Os dados foram coletados por dois investigadores independentes (DD e JS) para as seguintes variáveis: desenho do estudo, idade, sexo dos participantes e o tipo de doença hepática crônica. O critério de avaliação da qualidade metodológica seguiu as recomendações do PRISMA Statement[10].

Análise Estatística:

Foram realizadas metanálises de comparações diretas entre estudos com intervenção e controle com características semelhantes e que tivessem relatado os desfechos de interesse. Foi utilizado o modelo dos efeitos randômicos e a heterogeneidade entre os estudos foi medida pelo teste da inconsistência (I^2) (acima de 50%).

Desfechos categóricos foram analisados por metanálise de risco relativo e desfechos contínuos por diferença de médias ponderadas. A análise estatística foi realizada pelo software RevMan v5.3.

RESULTADOS

Após aplicação da estratégia de busca nas diferentes bases de dados, alguns artigos foram excluídos por estarem em duplicata (250 artigos), outros por fugirem ao tema (1043 artigos), e 9 artigos foram excluídos após a leitura completa (Figura 1).

Dentre os estudos incluídos, 6 avaliavam o tratamento da hepatite crônica pelo VHC[2,4,8,9,11,12] 3 avaliavam o tratamento da encefalopatia hepática[13-15] e 4 estudos avaliavam o manejo da cirrose[16-19]. Nos estudos envolvendo pacientes com cirrose, o estadiamento da doença hepática foi caracterizado pelo escore de Child-Pugh. Na maioria dos estudos, os pacientes eram do sexo masculino; a média de idade variou entre 26,4 a 68,9 anos. As

características dos estudos incluídos na presente análise estão descritas na Tabela 1.

Entre os critérios avaliados, o risco de viés por relato seletivo de desfechos e por perdas no seguimento foi baixo na maioria dos estudos. No entanto, a qualidade metodológica dos estudos identificados pode ser considerada baixa, de acordo com os critérios preconizados pela Cochrane[20], já que a maioria não descreve todos os parâmetros necessários, com exceção dos estudos de Takuma et al.[15] e de Matsumura et al.[18]. A Tabela 2 apresenta a avaliação da qualidade metodológica entre os estudos incluídos.

Seis estudos[2,4,8,9,11,12] compararam a suplementação do zinco versus a não suplementação em pacientes portadores de VHC tratados com interferon associado à ribavirina (IFN+RBV) (Tabela 3). Destes, 5 forneceram informações suficientes para a metanálise de resposta virológica sustentada (Figura 2), sendo estimado um risco relativo (RR) sumário de 0,83 (IC de 95% 0,64-1,07, com I^2 26%), indicando a ausência de efeito protetor da suplementação de zinco na melhora da resposta virológica sustentada.

Dentre os estudos que tinham como desfecho a resposta ao tratamento para a encefalopatia hepática (EH), 3 compararam a suplementação do zinco associada à terapia padrão versus terapia padrão[13-15] (Tabela 3), demonstrando repercussão favorável na melhora clínica da EH em dois estudos [14,15] (Figura 3). O efeito sumário dessa análise resultou em um risco relativo de 0,66 para o desfecho de EH, favorecendo o grupo que recebeu suplementação de zinco (IC95% 0,46-0,95, I^2 0%).

Dentre os 3 estudos que compararam a suplementação de zinco versus placebo em cirróticos[16-18], dois estudos[16,17] analisaram o efeito da suplementação no nível sérico de albumina. Entretanto, a metanálise desses

estudos não revelou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Figura 4). Além disso, também foi observada a diminuição na progressão para CHC (p=0,0362)[18], a melhora no escore de Child-Pugh (p=0.001)[17], melhora nos níveis de bilirrubina (p=<0.005)[16] menor incidência de ascite (p=0.08)[15] e a diminuição dos níveis de amônia (p=0,0114)[19] no grupo suplementado, entretanto, não foi possível realizar metanálise para estes dados.

Os estudos utilizaram diversas formulações, posologias e tempo de tratamento (Tabela 4). As mais utilizadas foram polaprezinc em 6 estudos[2,4,11,12,15,18], sulfato de zinco em 3 estudos[11,16,17], acetato de zinco em 3 estudos[13,14,19] e gluconato de zinco em 2 estudos[8,9] As dosagens variaram entre 45 e 200 mg de zinco ao dia. A duração do tratamento variou entre 1 e 365 semanas.

DADOS FALTANTES

Os dois estudos que relataram o desfecho albumina ao final do tratamento nos grupos avaliados (Weismann et al.[16] e Somi et al.[17]) não forneciam diretamente a informação sobre o desvio padrão.

Para o estudo de Somi et al.[17], os valores finais dos desvios-padrão dos grupos zinco e controle foram calculados a partir dos valores fornecidos de erros-padrão.

O estudo de Weismann et al.[16] não fornecia informações suficientes para permitir o recálculo algébrico dos desvios-padrão, que foram imputados a partir do maior valor de desvio-padrão observado no estudo de Somi et al.[17] (*meta-analysis level imputation*[21]).

Para o desfecho nível sérico de zinco ao final do tratamento, ambos os estudos (Weismann et al.[16] e Somi et al.[17]) forneciam informações que permitiam o recálculo algébrico dos desvios-padrão das médias.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática realizou um sumário efetivo e organizado dos ensaios clínicos randomizados que compararam a suplementação de zinco à não-suplementação em pacientes com doenças hepáticas crônicas. Esta é a primeira revisão sistemática de escopo abrangente, incluindo estudos com doenças hepáticas de diferentes etiologias e com desfechos variados.

Considerando o número crescente de pacientes com doenças hepáticas crônicas no mundo, surge a importância de tratamentos que facilitem o manejo destas doenças, interferindo de forma positiva no prognóstico desses pacientes.

Alguns Ensaios Clínico Randomizados (ECR) incluídos nessa revisão sistemática avaliaram o zinco como potencializador do tratamento do vírus da hepatite C (VHC)[2,4,8,9,11,12], outros para melhora das manifestações relacionadas à encefalopatia hepática[13-15] e outros para promover melhora das condições clínicas (albumina e amônia séricas, escore de Child-Pugh) bem como avaliar a progressão para CHC[16-19].

Yuasa et al.[22] pretendiam esclarecer o efeito do zinco na replicação do VHC *in vitro*, demonstrando que o zinco pode desempenhar importante papel como regulador negativo do genoma, sugerindo que a suplementação do zinco pode ser uma abordagem inovadora para o desenvolvimento de estratégias futuras para o tratamento da hepatite C crônica. Embora existam poucos estudos que investigam a utilidade do zinco no tratamento da hepatite C

crônica, alguns autores avaliaram o efeito da adição do zinco à terapia com INF +RBV[2,4,8,9,11,12], especialmente porque essa suplementação está associada à redução significativa dos efeitos colaterais da terapia padrão e por ser de baixo custo.

A presente revisão sistemática observou que os estudos que avaliaram o papel do zinco associado ao tratamento do VHC com INF+RBV não mostraram melhora na resposta virológica sustentada em 6 meses pós-tratamento, com exceção de dois estudos[4,11]. Uma diminuição na concentração sérica de zinco geralmente ocorre durante o curso da terapia com hepatite C com IFN+RBV, particularmente em pacientes que respondem ao tratamento, uma explicação para este fenômeno é o aumento da demanda de zinco associada aos processos imunológicos mediados por citocinas[12].

A melhora da doença hepática crônica pelo VHC associada à suplementação de zinco, tendo como resposta a redução dos níveis de AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase), bem como a redução da sobrecarga de ferro, pode ser explicada pelo papel anti-inflamatório que o zinco exerce[23]. Entretanto, a discrepância nos resultados quanto à potencialização do zinco no tratamento do VHC, pode ser explicada pela diversidade na formulação do zinco, a dose utilizada e o tempo de suplementação. Acreditamos que a dosagem do zinco não deva ser padronizada para as doenças crônicas e sim, estabelecida conforme a composição corporal e valores de albumina, visto que o zinco utiliza a albumina para transporte e é armazenado na forma ativa na massa muscular esquelética[24].

Os estudos de Reding et al.[13], Bresci et al.[14] e Takuma et al.[15], tiveram como objetivo avaliar a resposta ao tratamento da EH associando a

suplementação de zinco. Os 3 estudos metanalisados[13-15] apontam como melhor resultado ao tratamento da EH a suplementação de zinco, pois dentre os resultados dos estudos, houve melhora do estágio da EH em 55 a 60% dos pacientes, concomitante à melhora nos níveis séricos de amônia, escore de Child-Pugh e dos testes neuropsicológicos.

Para que uma anormalidade possa ser considerada importante na patogênese da EH, três requisitos devem ser atendidos: a demonstração da anormalidade em associação com EH, o surgimento de EH por ocasião da indução desta anormalidade e a melhoria da EH após a correção da anormalidade[13].

Os estudos incluídos nesta metanálise mostram o impacto terapêutico da suplementação do zinco na EH, em regra, cumprindo pelo menos dois desses requisitos.

Uma revisão sistemática[25] avaliou de forma semelhante o papel do zinco na EH em cirróticos, e concluiu que a suplementação oral de zinco melhorou o desempenho nos testes psicométricos, mas sem evidência em outros desfechos clínicos ou bioquímicos.

Os estudos que avaliaram a suplementação de zinco em cirróticos e foram incluídos no presente estudo[16-19] observaram melhora em alguns parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados (nível séríco de albumina, amônia, escore de Child-Pugh, bilirrubina total e distúrbios do paladar), bem como menor progressão para carcinoma hepatocelular (CHC). Não foi possível realizar metanálise em todos os desfechos, apenas para o nível sérico de albumina, no entanto não houve diferença nos resultados.

Somi et al.[17] utilizaram a suplementação com sulfato de zinco 50mg/dia por 12,8 semanas, tendo como desfecho melhora clínica da cirrose, sendo

observado que a suplementação de Zn (zinco) produz efeitos metabólicos que auxiliam na melhora da função hepática, encefalopatia hepática e estado nutricional.

Reforçando esses achados, Matsumura et al.[18] avaliaram o papel do zinco em cirróticos, utilizando polaprezinc 150mg/dia por 365 semanas. Observaram que houve

redução da incidência de CHC no grupo suplementado.

Da mesma forma, Katayama et al.[19] ao avaliarem cirróticos que receberam acetato zinco 167,84 mg /dia por 12 semanas observaram melhora (p=0.0114) nos níveis de amônia, também favorecendo a suplementação de zinco.

Na busca por entendimento acerca do mecanismo de ação do zinco na efetividade no manejo das doenças hepáticas, observa-se algumas limitações dos estudos encontrados. Os diferentes pesquisadores não estabelecem um consenso quanto ao tipo de formulação de zinco a ser utilizada, além disso, outros parâmetros como o tempo de uso e a posologia em cada situação estudada não apresentam padrão determinado.

Os estudos que avaliaram o papel do zinco como catalizador do tratamento medicamentoso para o VHC foram conduzidos em décadas diferentes, não sendo claro o mecanismo metabólico envolvido. Os primeiros estudos avaliando o zinco nas doenças hepáticas crônicas apresentam uma linguagem cientifica de difícil compreensão, principalmente quanto ao delineamento dos estudos no grupo de pacientes que recebem intervenção (zinco)[13,14,16]. Há estudos com ausência de dados como médias de algumas variáveis estudadas, ausência de variáveis simples que são consagradas na

literatura para avaliar a função hepática, como por exemplo, os valores de aminotransferases e de albumina sérica[13,14].

Em conclusão, há escassez de estudos de boa qualidade metodológica que avaliem a eficácia da suplementação de zinco nas doenças hepáticas crônicas, sendo os resultados conflitantes. A suplementação de zinco não influenciou a resposta virológica sustentada ao tratamento do VHC. Entretanto, foi observada a melhora clínica da encefalopatia hepática. Os estudos avaliados não foram precisos quanto à dosagem e o tipo de formulação utilizada, havendo necessidade de mais estudos que comprovem a eficácia da utilização da suplementação de zinco nas doenças hepáticas.

REFERÊNCIAS

1 **Friedman SL**. Hepatic fibrosis. In: Schiff ER, Maddrey WC and Reddy R. Schiff's diseases of the liver. 12th ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2017: 271-289.

2 **Suzuki H**, Takagi H, Sohara N, Kanda D, Kakizaki S, Sato K, Mori M. Triple therapy of interferon and ribavirin with zinc supplementation for patients with chronic hepatitis C: a randomized controlled clinical trial. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 1265-1269 [PMID: 16534882 PMCID: PMC4124440 DOI: 10.3748/WJG.V12.I8.1265]

3 **Mohammad MK**, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract* 2012; **27**: 8-20 [PMID: 22307488 DOI:10.1177/0884533611433534}

4 **Takagi H**, Nagamine T, Abe T, Takayama H, Sato K, Otsuka T, Kakizaki S, Hashimoto Y, Matsumoto T, Kojima A, Takezawa J, Suzuki K, Sato S, Mori M. Zinc supplementation enhances the response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2001; **8**: 367-371 [PMID: 11555194]

5 **Kang YJ**, Zhou Z. Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 2005; **26**: 391-404 [PMID: 16099027 DOI: 10.1016/j.mam.2005.07.002]

6 **Schliess F**, Gorg B, Haussinger D. RNA oxidation and zinc in hepatic encephalopathy and hyperammonemia. *Metab Brain Dis* 2009; **24**: 119-134 [PMID: 19148713 DOI: 10.1007/s11011-008-9125-2]

7 **Mousa N**, Abdel-Razik A, Zaher A, Hamed M, Shiha G, Effat N, Elbaz S, Elhelaly R, Hafez M, El-Wakeel N, Eldars W. The role of antioxidants and zinc in minimal hepatic encephalopathy: a randomized trial. *Therap Adv*

Gastroenterol. 2016;**9**(5):684-91. [PMID:27582881 DOI: 10.1177/1756283X16645049]

8 **Ko WS**, Guo CH, Hsu GS, Chiou YL, Yeh MS, Yaun SR. The effect of zinc supplementation on the treatment of chronic hepatitis C patients with interferon and ribavirin. *Clin Biochem* 2005; **38**: 614-620. [PMID: 15904908 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.04.003]

9 **Abbasinazari M**, Alavian SM, Behnava B, Asgharinia M, Salimi S, Keshvari M,Mehrnoush L, Karim P. Effect of zinc supplementation on viral response in patients with chronic hepatitis C and Beta thalassemia major, a pilot study. *J Clin Diagn Res* 2014; **8**: HC16-9 [PMID: 25653968 DOI: 10.7860/JCDR/2014/10403.5305]

10 **Liberati A**, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; **339**: b2700 [PMID: 19622552 PMCID: PMC2714672 DOI: 10.1136/bmj.b2700]

11 **Nagamine T**, Takagi H, Takayama H, Kojima A, Kakizaki S, Mori M, Nakajima K. Preliminary study of combination therapy with interferon-alpha and zinc in chronic hepatitis C patients with genotype 1b. *Biol Trace Elem Res* 2000; **75**: 53-63. [PMID: 11051596 DOI: 10.1385/BTER:75:1-3:53]

12 **Murakami Y**, Koyabu T, Kawashima A, Kakibuchi N, Kawakami T, Takaguchi K, Kita K, Okita M. Zinc supplementation prevents the increase of transaminase in chronic hepatitis C patients during combination therapy with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *J Nutr Sci Vitaminol* 2007; **53**): 213-218 [PMID: 17874825]

13 **Reding P**, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1984; **2**: 493-495 [PMID: 6147551]

14 **Bresci G**, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur J Med* 1993; **2**: 414-416. [PMID: 8258031]

15 **Takuma Y**, Nouso K, Makino Y, Hayashi M, Takahashi H. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**: 1080-1090. [PMID: 20822500 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04448.x]

16 **Weismann K**, Christensen E, Dreyer V. Zinc supplementation in alcoholic cirrhosis. A double-blind clinical trial. *Acta Med Scand* 1979; **205**: 361-366 [PMID: 375690 DOI:10.1111/j.0954-6820.1979.tb06065.x]

17 **Somi MH**, Rezaeifar P, Ostad Rahimi A, Moshrefi B. Effects of low dose zinc supplementation on biochemical markers in non-alcoholic cirrhosis: a randomized clinical trial. *Arch Iran Med* 2012; **15**: 472-476 [PMID: 22827782 DOI: 012158/AIM.006]

18 **Matsumura H**, Nirei K, Nakamura H, Arakawa Y, Higuchi T, Hayashi J, Yamagami H, Matsuoka S, Ogawa M, Nakajima N, Tanaka N, Moriyama M. Zinc supplementation therapy improves the outcome of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Biochem Nutr* 2012; **51**: 178-184 [PMID: 23170044 DOI: 10.3164/jcbn.12-11]

19 **Katayama K**, Saito M, Kawaguchi T, Endo R, Sawara K, Nishiguchi S, Kato A, Kohgo H, Suzuki K, Sakaida I, Ueno Y, Habu D, Ito T, Moriwaki H, Suzuki K. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition* 2014; **30**: 1409-1414 [PMID: 25280421 DOI: 10.1016/j.nut.2014.04.018]

20 **Higgins JPT**, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. [cited 17 April 2018] The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane.handbook.org.

21 **Wiebe N**, Vandermeer B, Platt RW, Klassen TP, Moher D, Barrowman NJ. A systematic review identifies a lack of standardization in methods for handling missing variance data. *J Clin Epidemiol* 2006; **59**: 342-353. [PMID: 16549255 DOI 10.1016/j.jclinepi.2005.08.017]

22 **Yuasa K**, Naganuma A, Sato K, Ikeda M, Kato N, Takagi H, Mori M. Zinc is a negative regulator of hepatitis C virus RNA replication. *Liver Int* 2006; **26**: 1111-1118 [PMID: 17032412 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01352.x]

23 **Himoto T**, Hosomi N, Nakai S, Deguchi A, Kinekawa F, Matsuki M, Yachida M, Masaki T,Kurocochi K, Watanabe S, Senda S, Kuryama S. Efficacy of zinc administration in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; **42:** 1078-1087 [PMID: 17710674 DOI: 10.1080/00365520701272409]

24 **Yoshida Y**, Higashi T, Nouso K, Nakatsukasa H, Nakamura SI, Watanabe A, et al. Effects of zinc deficiency/zinc supplementation on ammonia metabolism in patients with decompensated liver cirrhosis. Acta Med Okayama. 2001;55(6):349-55 [PMID: 11779097 DOI: 10.18926/AMO/32003]

25 **Chavez-Tapia NC**, Cesar-Arce A, Barrientos-/gutierrez T, Villegas-Lopez FA, Mendez-Sanchez N, Uribe M. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy, Nutr J 2013;12:74. [PMID: 23742732 DOI:10.1186 / 1475-2891-12-74].

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Ref	Autor, Ano, País	Delineamento	Seguimento (semanas)	Etiologia	Idade (média); anos	% sexo masculino	Critérios de inclusão
11	Nagamine T, 2000, Japão	ECR prospectivo, caso controle	20 sem	VHC	50.6	71.4	ALT elevada nos últimos 6 m. Ausência VHB. Hepatite crônica por biopsia.
4	Takagi. H, 2001, Japão	ECR	24 sem	VHC	48.7	64.0	VHC genótipo 1b
8	ko WS, 2005, China	ECR	24 sem	VHC	52.6	78.9	ALT elevada nos últimos 6 m. Ausência VHB
2	Suzuki H, 2006, Japão	ECR	24 sem	VHC	NR	60.8	ALT elevada nos últimos 6 m. Ausência VHB. Hepatite crônica por biopsia.
12	Murakami Y, 2007,Japão	ECR	48 sem	VHC	58.0	52.2	VHC genótipo 1b
9	Abbasinazari M, 2014, Irã	ECR duplo cego	24 sem	VHC	26.4	40.6	ALT elevada nos últimos 6 meses antes do estudo. Ausência VHB e HIV
13	Reding P, 1984, Bélgica	ECR	1 sem	Cirrose	NR	68.2	Cirrose com EH
14	Bresci G, 1993, Itália	ECR duplo cego	24 sem	Cirrose	50.0	62.2	EH 6 m antes e ausência de EH no início do estudo
15	Takuma Y, 2010, Japão	ECR	12 sem	Cirrose	NR	50.6	EH e hiperamonemia
16	Weismann K, 1979, Dinamarca	ECR duplo cego	6 sem	Cirrose	53.2	78.1	Cirrose por álcool
17	Somi. M, 2012, Irã	ECR duplo cego	12.8 sem	Cirrose	47.6	65.0	Cirrose (excluindo CHC e álcool)
18	Matsumura H, 2012, Japão	ECR	365 sem	Hepatite VHC	58.1	62.9	Hepatite VHC com ou sem cirrose não tratados
19	katayama K, 2014, Japão	ECR duplo cego	12 sem	Cirrose	68.9	58.3	Cirrose com hiperamonemia, EH grau ≤1. Concentração Zn ≤ 65mg/dL; idade ≥ 20 anos

ECR=ensaio clínico randomizado; sem=semanas; m = meses; VHC=vírus da hepatite C; VHB=vírus da hepatite B; HIV=vírus da imunodeficiência humana; CHC=carcinoma hepatocelular; EH=encefalopatia hepática; ALT=alanina aminotransferase; Zn=zinco; NR=não realizado

Tabela 2 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática

	Autor, Ano, País	Geração da sequência randômica	Sigilo da lista de alocação	Cegamento de pacientes e equipe	Cegamento do avaliador dos desfechos	Descreve apropriadamente as perdas	Relato seletivo de desfechos
Ref	**Interferon + ribavirina + zinco *versus* interferon + ribavirina + placebo**						
11	Nagamine T, 2000, Japão	NR	NR	NR	NR	NR	BRV
4	Takagi. H, 2001, Japão	NR	NR	NR	NR	BRV	BRV
8	ko WS, 2005, China	NR	NR	NR	NR	BRV	BRV
2	Suzuki H, 2006, Japão	NR	NR	NR	NR	BRV	BRV
12	Murakami Y, 2007, Japão	NR	NR	NR	NR	NR	BRV
9	Abbasinazari M, 2014, Irã	BRV	BRV	NR	NR	BRV	BRV
	Tratamento padrão EH + zinco *versus* tratamento padrão EH+ placebo						
13	Reding P, 1984, Bélgica	NR	NR	NR	NR	NR	BRV
14	Bresci G, 1993, Itália	NR	NR	NR	NR	NR	BRV
15	Takuma Y, 2010, Japão	BRV	BRV	BRV	BRV	BRV	BRV
	Zinco *versus* placebo na cirrose						
16	Weismann K, 1979, Dinamarca	NR	NR	NR	NR	NR	BRV
17	Somi. M, 2012, Irã	NR	NR	NR	NR	NR	BRV
18	Matsumura H, 2012, Japão	BRV	BRV	BRV	BRV	BRV	BRV
19	katayama K, 2014, Japão	NR	NR	NR	NR	BRV	BRV

NR = Não relatado; BRV= Baixo risco de viés; EH=encefalopatia hepática

Tabela 3 – Principais resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática

Ref	Autor, Ano, País	Estratégias comparadas - NI vs NC	GI: Zn sérico pré/pós GC: Zn sérico pré/pós (ug/dL); m±DP	GI: RVS NI vs NT GC: RVS NC vs NT (%)	GI: Albumina pré/pós GC: Albumina pré/pós (g/dL); m± DP	Efeito no desfecho: Intervenção vs controle
Interferon + ribavirina + zinco versus Interferon + ribavirina+ placebo						
11	Nagamine T, 2000, Japão	IFN+RBV+Zn (NI=24) vs IFN+RBV(NC=10)	GI: NR GC: NR	GI: 9/24 (37.5%) GC: 2/10(20.0%)	GI: NR GC: NR	A suplementação de Zn apresentou efeito significativo na RVS pós tto com INF + RBV
4	Takagi. H, 2001, Japão	IFN+RBV+Zn (NI=32) vs IFN+RBV(NC=36)	GI pré: 84.1 ± 19.8 GC pré: 75.4 ± 21.3	GI: 18/32 (56,3%) GC: 8/36 (22.2%)	GI: NR GC: NR	A suplementação de Zn apresentou uma tendência a maior RVS pós tto com IFN+RBV, com significância estatística.
8	ko WS, 2005, China	IFN+RBV+Zn (NI=18) vs IFN+RBV(NC=20)	GI pré: 56.9 ±16.9 GC pré: 60.6 ± 10.8	GI: 9/18(50%) GC: 10/20(50%)	GI pré: 3.6±0.3 GC pré: 3.7±0.4	A suplementação de Zn não aumentou a RVS
2	Suzuki H, 2006, Japão	IFN+RBV+Zn (NI=39) vs IFN+RBV(NC=39)	GI pré: 73.3 ± 20.3 GC pre: 69.8±17.2	GI: 13/39(33.3%) GC:13/39 (33.3%)	GI: NR GC: NR	A suplementação de Zn não aumentou a RVS, mas melhorou a incidência de efeitos no TGI
12	Murakami Y, 2007, Japão	NI=9) vs IFN+RBV+ Vit C/E (NC=12)	GI pré/pós: 63.7±4.4/ 68.1±5.3 GC pré/pós: 62.9 ± 3.1/ 62.6±2.7	GI: NR GC: NR	GI pré/pós: 3.9±0.1 /3.8±0.2 GC pré/pós: 3.8±0.2/ 3.9±0.1	A suplementação de Zn pode induzir funções antioxidantes no fígado
9	Abbasinazari M, 2014, Irã	IFN+RBV+Zn (NI=16) vs IFN+RBV (NC=16)	GI pré/pós: 75±19/84±28 GC pré/pós: 69±17/74±15	GI: 13/16(81.2%) GC: 14/16(87.5%)	GI: NR GC: NR	A suplementação de Zn não aumentou a RVS. Sugerem o uso de doses > 30mg/dia de zinco
Tratamento padrão EH + zinco versus tratamento padrão EH + placebo						
13	Redin	TP EH+Zn	GI pré/pós: 64.5±	GI: NR	GI: NR	EH: 5 (11.3%) vs 6 (13.9%)

	g P, 1984, Bélgica	(NI=10) vs TP EH (NC=12)	21/109 ± 21.5 GC pré/pós: 60.3±17.9 /59.8±19.3	GC: NR	GC: NR	
14	Bresci G, 1993, Itália	TP EH+Zn (NI=46) vs TP EH(NC=44)	GI pré/pós: 50.6± 6/88±6 GC pré/pós: 52.5±5/60±18	GI: NR GC: NR	GI: NR GC: NR	Todos os desfechos foram favoráveis no grupo Zn
15	Takuma Y, 2010, Japão	TP EH+Zn (NI=39) vs TP EH(NC=38)	GI pré/pós:48.9±9.3/ 72.3±17.2 GC pré/pós: 51.6±13.3/ 56.5±12.4	GI: NR GC: NR	GI pré/pós:3.3±0 .5/ 3.5±0.6 GC pré/pós: 3.3±0.5/ 3.4±0.5	EH: 1.8/paciente vs 3.6/paciente Ascite: 6 (18.2%) vs 16(72.7%) p< 0.05
Zinco versus placebo na cirrose						
16	Weismann K, 1979, Dinamarca	Zn (NI=16) vs placebo (NC=14)	GI pré/pós: 86.9±6.7-109.8 /113.8± 75.8-149.1 GC pré/pós:81.7±58.1-119.6/83.0±62.1-102.6	GI: NR GC: NR	GI pre/pós: 3.45± 2.72 - 4.14/3.40 ±2.79 -4.28 GC pré/pós: 3.42±2.60-4.32/3.48 ±2.57-4.17	Houve diminuição da bilirrubina total e melhora no distúrbio do paladar. Não houve melhora na adaptação ao escuro ou tempo de protrombina
17	Somi. M, 2012, Irã	Zn (NI=30) vs placebo (NI=30)	GI pré/pós: 63.9±4.2/ 77.8± 3.0; GC pré/pós:67.4 ±3.0/64.7± 3.2	GI: NR GC: NR	GI pré/pós: 3.9±0.1/ 4.1±0.1; GC pré/pós: 4.1±0.1/ 3.9±0.1	Melhora do escore Child-Pugh no GI
18	Matsumura, 2012, Japão	Zn (NI=32) vs placebo (NC=30)	GI pré:59.8 ±9 GC pré:54.5±10	GI: NR GC: NR	GI pré: 4.1 ±0.2 GC pré:4.1± 0.3	CHC: 3 (10%) vs 10 (31.2%); p=0.0362
19	katayama K, 2014, Japão	Zn (NI=10) vs placebo (NC=8)	GI pré:55.1 ±8.1 GC pré:51.8 ± 8.3	GI: NR GC: NR	GI pré:3.5±0.6 GC pré:3.3± 0.4	Melhora nos níveis de amônia (p=0.0114)

GI = grupo intervenção; GC = grupo controle; DP = desvio padrão; Zn = zinco; vit = vitamina; IFN = medicamentos à base de interferon convencional ou peguilado; RBV = ribavirina; EH=encefalopatia hepática; CHC=carcinoma hepatocelular; NI = número de pacientes no grupo intervenção; NC = número de pacientes no grupo controle; TP = terapia padrão; NT=número total de pacientes; NR=não relatado; TGI= trato gastrointestinal;

Tabela 4 – Formulações, dosagens e tempo de uso da suplementação de zinco nos estudos incluídos

Ref	Autor, ano	Formulação	Posologia	Duração do tratamento
11	Nagamine T,2000	Polaprezinc + Sul Zn	Pol 75 mg 2x dia (17mg Zn) Sul.Zn 150 mg 2x dia (34mg Zn)	20 semanas
4	Takagi H,2001	Polaprezinc	150mg (75mg / 2x dia (17mg Zn)	24 semanas
8	Ko WS,2005	Gluconato zinco	78mg / 5xdia (50mg Zn)	24 semanas
2	Suzuki H,2006	Polaprezinc	150mg (75mg / 2x dia-17mg Zn)	24 semanas
12	Murakami Y,2007	Polaprezinc	150mg (75mg / 2x dia -17mg Zn)	48 semanas
9	Abbasinazari M,2014	Gluconato zinco	30mg Zn/dia	24 semanas
13	Reding P,1984	Acetato zinco	600mg Zn/dia	1 semana
14	Bresci G,1993	Acetato zinco	600mg Zn/dia (200mg Zn 3x dia)	24 semanas
15	Takuma Y,2010	Polaprezinco	225mg/dia (51 mg Zn)	12 semanas
16	.Weismann K,1979	Sulfato zinco	0,2g (45mg Zn) 3x dia	6 semanas
17	Somi M,2012	Sulfato zinco	50mg Zn/dia	12.8 semanas
18	Matsumura H,2012	Polaprezinc	150mg (75mg / 2x dia-17mg Zn)	365 semanas
19	Katayama K,2014	Acetato zinco	167.84mg (50mg Zn 3x dia)	12 semanas

*Pol=Polaprezinc (composto quelado; contém zinco e L-carnosina); zn=zinco; Sul = sulfato

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos

Fluxograma Zinco

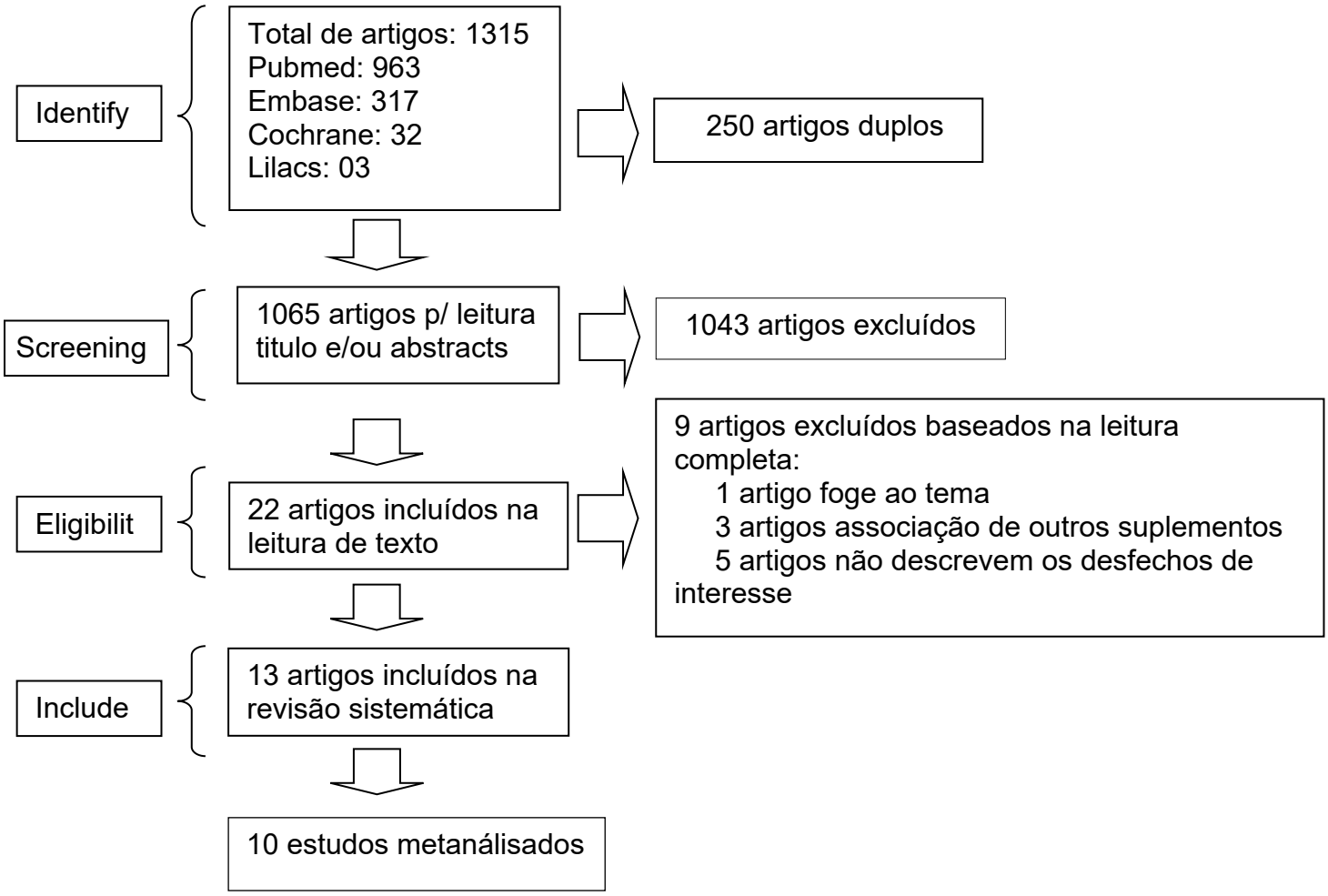
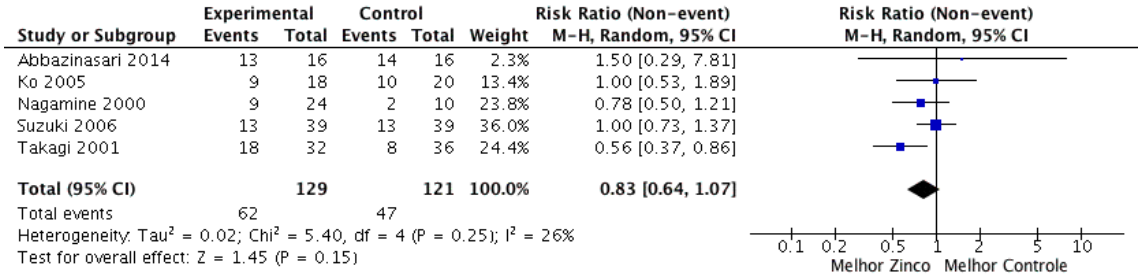


Figura 2 – Metanálise do desfecho RVS* nos estudos que compararam tratamento para hepatite viral crônica com IFN e RBV associado ou não à suplementação de zinco.



RVS, resposta virológica sustentada; IFN, inferferon; RBV, ribavirina.

*Forest plot representa risco de não haver RVS.

Figura 3 – Metanálise do desfecho melhora da encefalopatia hepática nos estudos que compararam a suplementação de zinco versus placebo para o tratamento de encefalopatia hepática

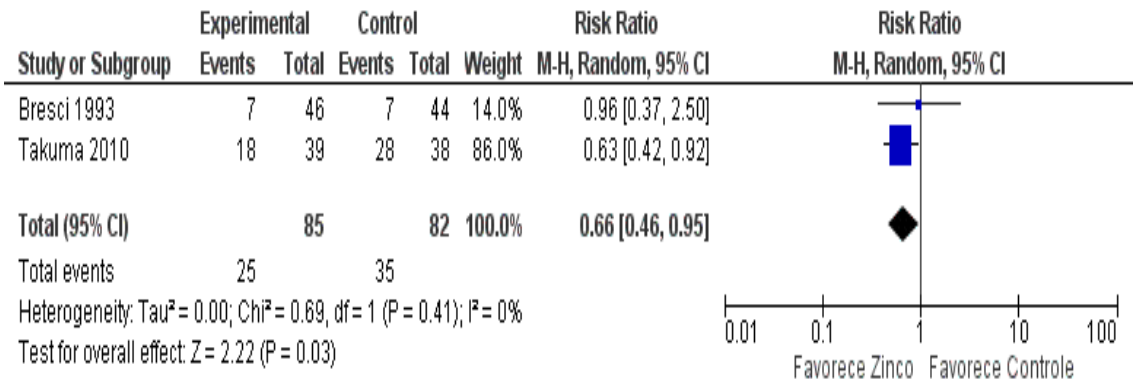
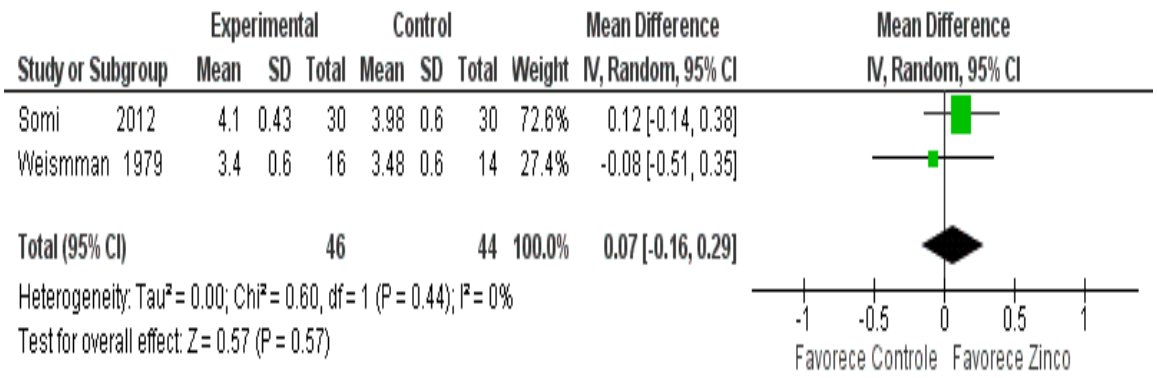


Figura 4 – Metanálise do desfecho nível sérico de albumina nos estudos que compararam suplementação de zinco *versus* placebo para o tratamento de desfechos relacionados à cirrose



5 CONCLUSÃO

- Há escassez de estudos de boa qualidade metodológica que avaliem a eficácia da suplementação de zinco nas doenças hepáticas crônicas, sendo os resultados conflitantes.
- A suplementação de zinco:

  - Não influenciou a resposta virológica sustentada ao tratamento do VHC

  - Promoveu a melhora do estágio da encefalopatia hepática.

  - Não modificou os níveis séricos de albumina nos pacientes com cirrose.

  - Promoveu melhora nos efeitos adversos no trato gastrointestinal relacionados ao uso de IFN+RBV, melhora do escore de Child-Pugh, dos níveis de amônia, menor incidência de ascite, diminuição dos níveis de bilirrubina total e dos distúrbios do paladar em cirróticos, bem como a diminuição da progressão para carcinoma hepatocelular. Entretanto, não foi possível a metanálise destes dados.

- Os estudos avaliados não são precisos quanto à dosagem e o tipo de formulação utilizada.
- Há, portanto, necessidade de mais estudos que comprovem a eficácia da utilização da suplementação de zinco no manejo das doenças hepáticas e suas complicações.

ANEXO 1 – Estratégia de busca na base MEDLINE (Pubmed)

Termos para doenças hepáticas crônicas

("Liver Diseases"[Mesh] OR "Liver Diseases" OR "Liver Disease" OR "Liver Dysfunction" OR "Liver Dysfunctions" OR "Liver Cirrhosis" OR "Liver Cirrhoses" OR "Hepatic Cirrhosis" OR "Hepatic Cirrhoses" OR "Liver Fibroses" OR "Liver Fibrosis" OR "Fatty Liver" OR "Steatohepatitis" OR "Steatohepatitides" OR "Steatosis of Liver" OR "Visceral Steatosis" OR "Visceral Steatoses" OR "Liver Steatosis" OR "Liver Steatoses" OR "Liver Cirrhosis"[Mesh] OR "Fatty Liver"[Mesh])

"Hepatitis, Alcoholic"[Mesh] OR "Hepatitis, Alcoholic" OR “Alcoholic Hepatitis” OR “Chronic Alcoholic Hepatitis” OR “Chronic Alcoholic Hepatitides”

"Hepatitis, Chronic"[Mesh] OR "Hepatitis, Chronic” OR “Chronic Hepatitis” OR “Cryptogenic Chronic Hepatitis” OR “Chronic Active Hepatitis” OR “Chronic Persistent Hepatitides” OR “Chronic Persistent Hepatitis” OR “Chronic Hepatitides”

"Hepatitis, Viral, Human"[Mesh] OR “Viral hematitis” OR “viral hepatitides” OR “Infectious Hepatitis” OR “Infectious Hepatitides” OR "Hepatitis B"[Mesh] OR "Hepatitis B" OR "Hepatitis B, Chronic"[Mesh] OR "Chronic B Hepatitis” OR "Chronic Hepatitis B” OR “Hepatitis C"[Mesh] OR “Hepatitis C" OR “Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis” OR “Parenterally-Transmitted Non-A” OR “Parenterally-Transmitted Non-B” OR “Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis” OR “PT-NANBH” OR “Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted” OR "Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR “Chronic Hepatitis C” OR “Chronic C Hepatitis” OR "Hepatitis D"[Mesh] OR "Hepatitis D" OR “Delta Hepatitis” OR “Delta Infection” OR “Delta Superinfections” OR “Delta Superinfection” OR “Amazon Black Fever” OR “Labrea Disease” OR “Labrea Diseases”

"Hepatic Insufficiency"[Mesh] OR "Hepatic Insufficiency" OR “Liver Insufficiency” OR "Liver Failure"[Mesh] OR "Liver Failure" OR “Hepatic Failure”

"End Stage Liver Disease"[Mesh] OR "End Stage Liver Disease" OR “Chronic Liver Failure” OR “Chronic Liver Failures”

"Hepatomegaly"[Mesh] OR "Hepatomegaly" OR “Enlarged Liver”

"Liver Cirrhosis, Alcoholic"[Mesh] OR “Alcoholic Liver Cirrhosis” OR “Alcoholic Cirrhosis” OR “Alcoholic Hepatic Cirrhosis”

"Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] OR “Biliary Cirrhosis” OR “Obstructive Liver Cirrhosis” OR “Secondary Biliary Cirrhosis” OR “Cholangitis Chronic” OR “Chronic Cholangitis” OR “Primary Biliary Cirrhosis”

"Liver Diseases, Alcoholic"[Mesh] OR “Alcoholic Liver Diseases” OR “Alcoholic Liver Disease”

"Liver Neoplasms"[Mesh] OR "Liver Neoplasms" OR “Liver Neoplasm” OR “Hepatic Neoplasms” OR “Hepatic Neoplasm” OR “Cancer of Liver” OR “Hepatocellular Cancer” OR “Hepatocellular Cancers” OR “Hepatic Cancer” OR “Hepatic Cancers” OR “Liver Cancer” OR “Liver Cancers” OR “Cancer of the Liver”

"Adenoma, Liver Cell"[Mesh] OR “Liver Cell Adenoma” OR “Liver Cell Adenomas” OR “Benign Hepatoma” OR “Benign Hepatomas” OR “Hepatocellular Adenoma” OR “Hepatocellular Adenomas”

"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Carcinoma, Hepatocellular" OR “Hepatocellular Carcinomas” OR “Adult Liver Cancer” OR “Adult Liver Cancers” OR

“Liver Cell Carcinoma” OR “Liver Cell Carcinomas” OR “Hepatocellular Carcinoma” OR “Hepatoma” OR “Hepatomas”

Termos para Zinco:

("Zinc"[Mesh] OR "Zinc" OR "Zinc Sulfate"[Mesh] OR "Zinc Sulfate" OR "Zincteral" OR "Zinc Sulfate, Heptahydrate" OR "Heptahydrate Zinc Sulfate" OR "Heptahydrated Zinc Sulfate" OR "Zinc Heptahydrate Sulfate")

Filtro Haynes et al para ensaios clínicos randomizados:

((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use [MeSH Subheading])