

Patrícia Teixeira Nóbrega

**SELÉNIO E A IMPORTÂNCIA PARA O ORGANISMO
HUMANO - BENEFÍCIOS E CONTROVÉRSIAS**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2015

Patrícia Teixeira Nóbrega

**SELÉNIO E A IMPORTÂNCIA PARA O ORGANISMO
HUMANO - BENEFÍCIOS E CONTROVÉRSIAS**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2015

Patrícia Teixeira Nóbrega

**SELÉNIO E A IMPORTÂNCIA PARA O ORGANISMO
HUMANO - BENEFÍCIOS E CONTROVÉRSIAS**

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Declaro que o presente trabalho foi realizado na íntegra por mim e que todo o material bibliográfico utilizado se encontra devidamente referenciado.

Aluna:

(Patrícia Teixeira Nóbrega)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da Professora Doutora Renata Souto e co-orientação da Professora Doutora Adriana Pimenta.

Porto, 2015

RESUMO

O selénio (Se) é um micronutriente essencial para o crescimento, desenvolvimento e normal metabolismo dos animais, incluindo o ser humano. É parte integrante de um conjunto de proteínas, as selenoproteínas, com ação antioxidante (protegendo as membranas celulares contra danos dos radicais livres), envolvidas no metabolismo das hormonas da tiróide, na regulação do crescimento e viabilidade celular, nas funções do sistema imune e na reprodução.

É introduzido na dieta alimentar (principalmente nas formas de selenometionina e selenocisteína) através das plantas, e de produtos que delas derivam, que assimilam os compostos de selénio presentes no solo. Uma vez que a quantidade de selénio existente nos solos é muito variável, o teor nos alimentos vai depender da sua origem geográfica e, por consequência, a ingestão de selénio varia entre regiões e países.

Baixos níveis de selénio estão associados a um declínio na função imune e problemas cognitivos. A deficiência de Se pode também ocasionar problemas musculares e cardiomiopatia. Concentrações reduzidas foram observadas em indivíduos com crises epiléticas e também em casos de pré-eclampsia. A deficiência de selénio pode também desenvolver-se durante a nutrição parenteral.

Atualmente, a Dose Diária Recomendada (DDR) é de 55 µg/dia para homens e mulheres adultos e saudáveis. No entanto, existem evidências clínicas de que a ingestão em doses superiores (200-300 µg/dia) pode ter um papel benéfico na prevenção de alguns tipos de cancro e doenças cardiovasculares, na melhoria da resposta imunológica, como neuroprotetor e na fertilidade. O Se desempenha um papel importante na fertilidade masculina, sendo necessário na biossíntese da testosterona e na formação e normal desenvolvimento dos espermatozóides. Em mulheres grávidas o Se, ajuda a prevenir complicações antes e durante o parto e promove o normal desenvolvimento do feto. Como antioxidante o selénio vai combater os danos provocados pelos radicais livres, impedindo que estes exerçam o seu papel prejudicial no organismo. Sendo o sistema imunológico muito suscetível aos danos provocados pelo stress oxidativo, o Se vai exercer efeitos benéficos combatendo os danos por ele causados. Relativamente à capacidade viral, não é possível saber com exatidão qual a quantidade de Se necessária ou concentração ideal no plasma para evitar a ocorrência e

desenvolvimento de infecções virais. No entanto, sabe-se que tem um efeito benéfico em pacientes HIV positivos e em indivíduos infetados com o vírus da hepatite (B ou C) contra a progressão para o neoplasia de fígado. Em teoria, a nível cardiovascular, este elemento pode exercer um efeito protetor, embora alguns estudos epidemiológicos não tenham mostrado uma associação clara entre o risco cardiovascular e os níveis selénio. A nível cerebral o Se vai atuar como neuroprotetor, prevenindo o aparecimento de patologias como demência e doença de Alzheimer.

Apesar destes indicadores, a maioria dos países europeus, incluindo Portugal, regista uma deficiente ingestão de selénio por parte da população. A suplementação poderá constituir uma opção para garantir os níveis nutricionais recomendados e/ou ser utilizada com o objetivo de prevenir algumas doenças e o envelhecimento.

No entanto o selénio pode também ser tóxico se ingerido em excesso, estando a dose máxima admissível fixada em 400 µg/dia. A intoxicação por selénio é chamada selenose e os sintomas comuns incluem: hálito a alho, distúrbios gastrointestinais, perda de cabelo, descamação das unhas, danos neurológicos e fadiga.

Assim, atualmente acredita-se que enquanto indivíduos com baixo nível de Se podem obter benefícios da suplementação, esta pode ser prejudicial aqueles com valores normais ou elevados.

Palavras-Chave: selénio, selenoproteínas, atividade antioxidante, toxicidade, deficiência, estratégias terapêuticas, patologias.

ABSTRACT

Selenium (Se) is an essential micronutrient for growth, development and normal metabolism of animals, including humans. It is part of a set of proteins, selenoproteins with antioxidant properties (protecting cell membranes from free radical damage) involved in the metabolism of the thyroid hormones, in the regulation of cell growth and viability, in the immune system functions and reproduction.

It is introduced in the diet (mainly in the form of selenomethionine and selenocysteine) through the plants, and products derived from them, which assimilate the selenium compounds present in the soil. As the quantity of selenium in the soil is very variable, the amount in food will depend on their geographical origin and, consequently, selenium intake varies widely between countries and regions.

Low levels of selenium are associated with a decline in the immune function and cognitive problems. Se deficiency can also cause muscle problems and cardiomyopathy. Reduced concentrations were observed in individuals with epileptic seizure and also in cases of preeclampsia. Selenium deficiency can also develop during parenteral nutrition.

Currently, the Recommended Daily Allowance (RDA) is 55 µg/day for an healthy adult men or women. However, clinical evidence point that the intake of higher doses (200-300 µg/day) may have a beneficial role in preventing certain types of cancer and cardiovascular diseases, improving the immune response, as a neuroprotective agent and also fertility. Se plays an important role in male fertility, being necessary in the biosynthesis of testosterone and formation and normal development of sperm. In pregnant women Se helps to prevent problems before and during labor and promote the normal development of the fetus. As an antioxidant selenium will fight the damage caused by free radicals, preventing them from exerting their detrimental role in the body. Being very susceptible to damage caused by oxidative stress, Se will have beneficial effects in the immune system fighting the damage caused by it. Regarding viral capacity, it is not possible to know the exact amount of Se needed or the optimal Se plasma concentration to prevent the occurrence and development of viral infections. However, it is known that it has a beneficial effect in HIV positive patients and individuals infected with hepatitis (B or C) against the progression to liver cancer.

Theoretically, at cardiovascular level, this element may have a protective effect, although some epidemiological studies have not shown a clear association between cardiovascular risk and selenium levels. At cerebral level Se will act as neuroprotective, preventing the onset of disorders such as dementia and Alzheimer's disease.

Despite these indicators, most European countries, including Portugal, registers poor selenium intake by the population. Supplementation may be an option to ensure the recommended nutritional levels and/or be used in order to prevent some diseases and aging.

However selenium can also have a toxic effect if ingested in excess, with the maximum allowable dose set to 400 µg/day. The selenium poisoning is called selenose and common symptoms include: garlic breath, gastrointestinal disturbances, hair loss, flaking of the nails, neurological damage and weariness.

Thus being, it is now believed that while individuals with low level of Se can obtain benefits from supplementation, it can be detrimental to those with normal or elevated values

Keywords: selenium, selenoproteins, antioxidant activity, toxicity, deficiency, therapeutic strategies, pathologies.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que me motivaram e apoiaram ao longo desta etapa académica.

À Professora Doutora Renata Souto pelo cuidado, ajuda, paciência e disponibilidade ao longo de toda etapa académica e realização do trabalho.

À Professora Doutora Adriana Pimenta por toda a orientação prestada ao longo de todas as etapas da realização do trabalho e pelo tempo despendido e disponibilidade.

À Dr^a Carla Martins, pela explanação dos métodos da efetuação do presente trabalho.

Aos meus Pais e ao Rúben pelo apoio, ajuda e carinho ao longo da realização deste trabalho e ao longo do meu percurso académico e toda a restante vida, sem eles nada seria igual e não teria o mesmo sentido.

Aos amigos que fiz nesta instituição e aos restantes presentes, ao longo do percurso de vida.

À Universidade Fernando Pessoa, pelo apoio e serviços prestados ao longo de todo percurso académico.

A todos muito obrigado, nenhuma palavra será o suficiente para vos agradecer.

ÍNDICE

RESUMO.....	i
ABSTRACT.....	iii
AGRADECIMENTOS.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vii
ÍNDICE DE TABELAS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS.....	ix
I. Introdução.....	1
II. Selénio.....	2
2.1. História e papel do selénio na saúde humana.....	2
2.2. Fontes de selénio na dieta humana.....	5
2.3. Metabolismo do selénio.....	9
2.4. Necessidades dietéticas e avaliação do estado nutricional em selénio.....	12
III. Funções biológicas do selénio.....	16
3.1. Papel e importância das selenoproteínas como antioxidantes.....	16
3.2. Função no metabolismo das hormonas da tiróide.....	21
3.3. Ação na fertilidade e na reprodução.....	23
3.4. Papel no sistema imunológico.....	26
3.5. Efeito em doenças virais.....	26
3.6. Cancro.....	28
3.7. Doenças cardiovasculares.....	31
3.8. Efeito no cérebro.....	34
3.9. Diabetes.....	35
IV. Deficiência de selénio.....	37
V. Toxicidade de selénio.....	39
VI. Medicamentos e suplementos alimentares.....	41
VII. Conclusão.....	47
VIII. Bibliografia.....	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tabela periódica	6
Figura 2. Estrutura da selenometionina e da selenocisteína	9
Figura 3. Metabolismo do selénio no organismo humano.	11
Figura 4. Estrutura química das hormonas T3 e T4	21
Figura 5. Folículo tiroideu	22
Figura 6. Importância de níveis adequados de selénio na envolvimento do cancro	30
Figura 7. Atividade do selénio de acordo com a dose	31
Figura 8. Correlação entre os níveis de selénio no soro e a taxa de risco para a mortalidade.	33
Figura 9. Raio X de um paciente com o coração dilatado devido à doença de Keshan	38
Figura 10. Alterações ósseas provocadas pela doença de Kashin-Beck	39
Figura 11. Dependência dos efeitos do Se da dose	40

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Algumas fontes alimentares de selénio	7
Tabela 2. Conteúdo em selénio em alimentos de diferentes países ($\mu\text{g Se /100 g}$)	8
Tabela 3. Quantidades diárias recomendadas para a ingestão de selénio (em $\mu\text{g/dia}$).12	
Tabela 4. Concentrações em selénio em adultos saudáveis de vários países.....	14
Tabela 5. Principais selenoproteínas e suas funções	17

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

A

ADN - Ácido desoxirribonucleico

D

DA - Doença de Alzheimer

DIO – Iodotironina desiodase

DDR – Dose diária recomendada

E

ERO – Espécie reativa ao oxigénio

G

GPx – Glutathione peroxidase

H

HDL - Lipoproteína de alta densidade, do inglês *high-density lipoprotein*

HIV - Vírus da imunodeficiência humana, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*

H₂O₂ – Peróxido de hidrogénio

N

NPC – Nutritional Prevention of Cancer

S

SeO₄²⁻ – Selenato

Se²⁻ – Seleneto

Se – Selénio

Se⁰ – Selénio elementar

SeO₃²⁻ – Selenito

Sel P – Selenoproteína P

Na_2SeO_3 – Selenito de sódio

SeCis – Selenocisteína

SeMet – Selenometionina

SNC – Sistema Nervoso Central

T

Tg -Tireoglobulina

Trx – Tiorredoxina

TrxR – Tiorredoxina redutase

TSH – Hormona estimuladora da tiróide ou hormona tireoestimulante

T3 – Triiodotironina

T4–Tetraiodotironina ou Tiroxina

I. Introdução

O tema do trabalho, “Selénio e a importância para o organismo: benefícios e controvérsias”, foi escolhido tendo em conta, a área de estudo em Ciências Farmacêuticas, com o objetivo de conhecer um pouco mais sobre este elemento, avaliar quais os seus benefícios para o organismo humano e analisar algumas das controvérsias que o rodeiam.

O interesse por esta área é grande, pois o selénio (Se) desempenha papéis fundamentais no organismo humano e são-lhe reconhecidos benefícios na manutenção da saúde e prevenção de algumas doenças. De facto, nos últimos anos tem havido um interesse crescente sobre o papel do Se na saúde. Este oligoelemento existe naturalmente em muitos alimentos, é adicionado a outros, e está disponível como suplemento dietético. No organismo, é incorporado em mais de três dezenas de proteínas, designadas selenoproteínas, que desempenham funções vitais e que incluem as enzimas peroxidases (com propriedades antioxidantes que protegem as membranas celulares contra danos por radicais livres), as iodotironinas desiodases (envolvidas na produção das hormonas da tiróide) e algumas proteínas envolvidas na síntese e reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN).

Duas patologias principais relacionadas com a deficiência de selénio são desde há muito conhecidas: a doença de Keshan (uma cardiomiopatia endémica) e a doença Kashin-Beck (uma artrite deformante). Existem ainda várias evidências da sua relação com outras doenças como é o caso da doença de Alzheimer. Alguns estudos referem o seu papel benéfico na terapêutica do cancro bem como em infeções virais designadamente pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

A realização do trabalho teve por base uma revisão da literatura, efetuada entre os meses outubro de 2014 e maio de 2015. Para o efeito foram utilizadas as fontes de pesquisa *PubMed*, *ScienceDirect*, *B-On* e *Research Gate* para obtenção de artigos pertinentes ao tema. A utilização das mesmas deve-se ao facto de serem as bases de dados que procedem à compilação dos artigos científicos mais recentes publicados na área da saúde. Foi também efetuada pesquisa em livros e *sites*. As palavras chave, introduzidas em língua inglesa, que permitiram obter todos os elementos relevantes

deste trabalho foram: selenium, deficiency, toxicity, Keshan disease, selenoproteins, antioxidant activity, reproduction, diabetes, viral diseases, cardiovascular disease, immune system, cancer, therapeutic strategies, selenium's role in brain. As mesmas palavras chave foram também introduzidas na língua portuguesa.

Foram selecionados os artigos resultantes da pesquisa cujos factores em estudo estavam relacionados com o tema do trabalho, limitando a pesquisa para artigos científicos e estudos escritos em inglês, português, espanhol e francês com data de publicação de um período entre 1998 e 2015. Foram excluídos artigos aos quais não se tinha acesso através da rede da Universidade.

Durante o processo de análise de artigos-base, foram efetuadas novas pesquisas no sentido de aprofundar e acrescentar informações mais detalhadas ao trabalho interligando a pesquisa com outras palavras-chave que, entretanto, surgiram: glândula da tiróide, cancro da tiróide, doença de Alzheimer e suplementos alimentares.

II. Selénio

2.1. História e papel do selénio na saúde humana

As histórias e descobertas sobre o selénio datam de há centenas de anos. A análise desses registos permite antever a sua importância, perspetivar os seus potenciais benefícios bem como alguns dos seus efeitos menos positivos.

Durante a viagem pela rota da seda, em 1295, Marco Polo deixou escritas notas onde relatou alguns acontecimentos na zona da China que hoje se sabe serem devidos a um excesso de Se. Observou que os cascos de cavalos, e outros animais de carga, que se alimentavam de algumas plantas indígenas se dividiam e acabavam por cair. A razão para estas alterações deve-se ao facto de essas plantas acumularem grandes quantidades de Se que são tóxicas para os animais (Oldfield, 2006). Centenas de anos depois (década de 1930-40) cientistas norte-americanos confirmaram este problema de toxicidade em bovinos e identificaram o Se como o elemento tóxico presente nas plantas (Bodnar *et alii.*, 2012).

A descoberta do selénio, assim denominado em homenagem à deusa grega da lua, Selene, ocorreu em 1817 pelo químico Jons Jakob Berzelius que encontrou o

oligoelemento quando investigava a causa da doença entre os trabalhadores de uma fábrica de ácido sulfúrico. Berzelius identificou este novo elemento nas lamas depositadas nas câmaras de chumbo da fábrica. O Se era, assim, visto como um elemento tóxico e só muito mais tarde (em 1957) passou a ser reconhecido como um micronutriente essencial. De facto, só em 1911 na unidade de saúde Rudolf Virchow, foi modificada a visão meramente negativa sobre o Se, quando August von Wassermann registou uma diminuição de tumores em ratos após a utilização de injetáveis de selenito (SeO_3^{2-}). Casos de sucesso ocorreram também em 1912, quando F. Von Öfele e J. Wolff empregaram selenito de sódio (Na_2SeO_3) e cianato de potássio para o tratamento de uma patologia oncológica a nível gástrico (Micke *et alii.*, 2010).

Em 1915 C.H.Walker e F. Klein verificaram que o uso de 1 mg/dia de Na_2SeO_3 em tumores localizados à superfície da pele levava à sua total remissão (Micke *et alii.*, 2010). O selénio coloidal foi então considerado como um composto auspicioso para o tratamento de cancro não operáveis como foi demonstrado através de um estudo realizado por Watson-Williams em 1920, em que dos 90 casos analisados, 72 apresentavam resultados positivos devidos ao uso deste composto (Shamberger, 2012).

O papel biológico e nutricional do selénio foi salientado em 1957, quando K. Schwarz e C.M. Foltz, comprovaram que o Se presente na levedura da cerveja diminuía a incidência de necrose hepática em ratos. Assim, passou a ser reconhecido que, em baixas concentrações, o Se possuía propriedades benéficas (Letavayová *et alii.*, 2006) e rapidamente se demonstrou que a deficiência em Se era também a causa de outras doenças em vários animais, designadamente alterações a nível muscular e vascular com grande impacto económico (Combs e Gray, 1998). Investigações simultâneas nos Estados Unidos da América e na Alemanha demonstraram que este efeito benéfico podia pelo menos parcialmente ser atribuído à presença de Se numa enzima, a glutathione peroxidase (GPx) (Letavayová *et alii.*, 2006).

No final do século XX, a investigação relativamente ao Se deixou de se limitar aos animais e passou a centralizar-se no seu papel na saúde humana. Numa primeira abordagem, a possibilidade de haver deficiência de Se em seres humanos parecia remota dada a diversidade da dieta que tornava esta situação pouco provável. No entanto, situações de carência surgiram, em 1979, na área geográfica de Keshan, uma zona rural da China, cujos habitantes se alimentavam de produtos cultivados em solos com um nível muito baixo em Se. Os sintomas das cardiomiopatias e miocardites

detetadas, possuíam várias semelhanças com as doenças anteriormente reportadas em animais tendo-se verificado que os habitantes desta região registavam as mais baixas concentrações de Se no soro encontradas em pacientes não internados. A doença ficou então conhecida como doença de Keshan e vários estudos sublinharam que o consumo insuficiente de Se levava também a uma predisposição para diversas patologias como desordens na tiróide, alterações cerebrais e casos de infertilidade masculina. Foi assim, apontada ao Se uma nova dimensão muito diferente da única que durante muitos anos lhe tinha sido atribuída que era a de ser um elemento tóxico. Passou a ser reconhecido como um elemento essencial para o desenvolvimento e metabolismo dos mamíferos, com importantes funções na proteção antioxidante contra danos causados por radicais livres em membranas celulares, lipoproteínas e ácidos nucleicos, na reprodução masculina e no normal desempenho do sistema imune (Alexander, 2015). A atividade antioxidante foi confirmada em 1973 e deve-se ao facto de o Se estar incorporado como um resíduo de selenocisteína no local ativo de várias enzimas existentes em vertebrados denominadas de selenoproteínas, assinalando a sua importância em diversos processos metabólicos (Letavayová *et alii.*, 2006; Bodnar *et alii.*, 2012).

Em 1980, as informações sobre a importância do Se na alimentação humana levaram a que fosse proposta uma dose diária recomendada (DDR) para a ingestão de Se para um adulto saudável de 50-200 µg (Navarro-Alarcon e López-Martínez, 2000). Em 1989, a mesma organização, depois de verificar a relação entre a quantidade de Se ingerida e a atividade máxima da enzima GPx, alterou esse valor para 70 e 55 µg/dia para um homem e mulher saudáveis, respetivamente (Navarro-Alarcon e López-Martínez, 2000). Atualmente a DDR estipulada é de 55 µg/dia para homens e mulheres adultos e saudáveis (Decreto-Lei n.º 54/2010) que corresponde à quantidade estimada necessária para a maximização da atividade da GPx no plasma (Food and Nutrition Board, Institute, 2000). Um nível inferior é recomendado para as crianças. Na literatura, encontram-se algumas diferenças a este respeito. De acordo com a idade os valores propostos são: 20 µg/dia para crianças de 1 a 3 anos e 40 µg/dia para adolescentes dos 9 aos 13 anos. Durante os períodos fisiológicos da gravidez e lactação são considerados necessários valores acrescidos de Se diários: 65 µg/dia para grávidas e 75 µg/dia para mulheres a amamentar.

Evidências clínicas demonstraram, ainda, o efeito benéfico do Se em doses superiores à DDR (200-300 µg/dia) na prevenção de alguns tipos de cancro (próstata,

pulmão e intestino/cólon), em doenças cardiovasculares, como fator retardador no processo de envelhecimento, na progressão da doença em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e na fertilidade masculina. Apesar destes indicadores, a maioria dos países europeus, incluindo Portugal, regista uma deficiente ingestão de selénio por parte da população (Letavayová *et alii.*, 2006).

Embora seja um mineral essencial, o Se também apresenta uma vertente de toxicidade, sendo a diferença entre os níveis essenciais e tóxicos bastante estreita (Alexander, 2015). A dose máxima admissível está fixada em 300-400 µg/dia e a dose letal média varia entre os valores de 1,5 e 6 mg/kg de peso corporal para a maioria dos compostos de Se e espécies animais. A intoxicação por Se é chamada selenose e o sistema nervoso central parece ser o órgão-alvo. No entanto, o fígado, o coração e os pulmões podem também ser afetados (Alexander, 2015). Os principais sintomas incluem um hálito a alho, distúrbios gastrointestinais, perda de cabelo, descamação das unhas, danos neurológicos e fadiga. Casos de intoxicação aguda em humanos (alguns dos quais fatais) foram reportados, sendo que estas situações ocorreram após o consumo de suplementos de Se ou devido a inalação. As alterações gastrointestinais e neurológicas predominavam após a exposição (Hernández-Mendonza e Rios-Lugo, 2009).

2.2. Fontes de selénio na dieta humana

O Se é um oligoelemento, pertencente ao grupo 16 (VI A) da tabela periódica que, em condições normais de temperatura e pressão, se encontra no estado sólido (Figura 1). Possui uma distribuição desigual sobre a crosta terrestre, o que resulta em regiões com níveis naturais de Se no solo muito variáveis.

Selênio e a importância para o organismo humano - benefícios e controvérsias

Tabela Periódica dos Elementos

Legenda:

- Distribuição eletrônica por níveis de energia
- Configuração eletrônica
- Massa atômica (°)
- Símbolo químico (°)
- Nome
- Estados de oxidação (°)
- N.º atômico (°)
- Electronegatividade (Pauling)

Legenda de Elementos:

- Elementos representativos
- Elementos de transição
- Elementos de transição internos
- Gases nobres

Estados físicos nas condições normais de pressão e temperatura: Preto – sólido, Azul – líquido, Vermelho – gasoso, Cinza – preparado por síntese.

Estados mais comuns: Um retângulo negro.

Para a elaboração desta tabela foram consultadas diversas fontes, entre as quais:

- IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry);
- MIT (Massachusetts Institute of Technology);
- University of Sheffield;
- Peter Atkins;
- Raymond Chang.

Figura 1. Tabela periódica (retirado WOOK, 2015).

É introduzido na cadeia alimentar por ingestão de plantas e de produtos que delas derivam. As plantas assimilam os compostos de Se presentes no solo que existem principalmente na forma de compostos inorgânicos de selenitos (SeO_3^{2-}) e selenetos (Se^{2-}). Apesar de não necessitarem de Se para o seu desenvolvimento, absorvem-no e efetuam a sua transformação em numerosos compostos orgânicos de reduzida massa molecular que, tal como a maioria dos compostos inorgânicos, são solúveis em água e prontamente absorvidos no intestino delgado dos animais. Permanece ligado a proteínas na circulação e é excretado na urina (National Institutes of Health, 2013).

As principais fontes de Se para o homem são os mariscos e vísceras e em menores quantidades, os cereais, grãos, produtos lácteos e a água. Os produtos de origem animal possuem maior concentração de Se. No entanto, produtos como o trigo e outros produtos vegetais são melhores fontes de Se, devido à sua maior biodisponibilidade. Na Tabela 1 encontram-se listadas várias fontes alimentares de Se (National Institutes of Health, 2013).

Tabela 1. Algumas fontes alimentares de selênio (adaptado de National Institutes of Health, 2013).

Alimento	µg de Se / porção	% Valor diário*
Castanha-do-pará, 28 g	544	777
Atum, 85 g	92	131
Linguado, 85 g	47	67
Sardinhas em óleo, 85 g	45	64
Fiambre, 85 g	42	60
Camarão, 85 g	40	57
Bife, 85 g	33	47
Perú, 85 g	31	44
Fígado bovino, 85 g	28	40
Galinha, 85 g	22	31
Requeijão, 1 porção	20	29
Arroz, 1 porção	19	27
Ovo, 1 ovo grande	15	21
Trigo (cereais de pequeno-almoço), 1 porção	15	21
Pão integral, 1 fatia	13	19
Leite meio-gordo, 1 porção	8	11
Iogurte, 1 porção	8	11
Pão branco, 1 fatia	6	9
Corn flakes, 1 porção	2	3
Bananas, 1 porção	2	3
Batata cozida, 1 batata	1	1
Cenouras cruas, 1 porção	0	0
Alface crua, 1 porção	0	0

* Valor obtido considerando o teor em Se do produto num contexto de dieta total com um valor diário de 70 µg de Se.

Globalmente a concentração de Se no solo é de 50-200 µg/kg mas, alguns solos rochosos e mais acídicos, têm uma concentração muito menor (como é o caso da Europa, Nova Zelândia, Jugoslávia, Tasmânia, Islândia, Finlândia, Grã-Bretanha e algumas áreas da China) enquanto outros, geralmente mais alcalinos e de regiões secas, são ricos em Se (como é o caso de algumas zonas dos Estados Unidos da América designadamente o Estado de Wyoming e do Dakota). As diferenças geográficas na disponibilidade do Se no solo, e alguns outros fatores (tais como o uso de adubos e quantidade de matéria orgânica), levam a que haja uma variação substancial no seu teor em alimentos de oriundos de diferentes países e regiões (Tabela 2). Assim, a concentração de Se no mesmo tipo de produto pode variar consideravelmente (El-Bayoumy, 2001; Hernández-Mendoza e Rios-Lugo, 2009).

Tabela 2. Conteúdo em selénio em alimentos de diferentes países (µg Se /100 g) (adaptado de Pieczynska e Grajeta, 2015).

Produto alimentar	Dinamarca	Finlândia	Canadá
Farelo de trigo	2	9,5	77,6
Cereais de pequeno-almoço corn flakes	5	2,9	15
Pão branco	4	2,9	17,3
Pão de trigo integral	4	5,7	28,8
Couve branca crua	1	1,5	0,3
Ovo de galinha inteiro	17	24,9	34,2
Ostras	36	3	33,8
Arenque salgado	46	22	36,5
Salmão fumado	16	26	22,2
Fígado de galinha cru	49	-	54,6
Rim de porco cru	150	135	190

A variabilidade no conteúdo em Se nos alimentos de acordo com a origem e o facto de o teor total de Se nos produtos não representar, o valor real da quantidade disponível (dado que na maioria dos alimentos apenas uma parte do Se total está

disponível para ser absorvida e transformada em formas biologicamente ativas no organismo) levam a que a medição direta da ingestão de Se a partir da composição da dieta humana não seja usada em estudos analíticos epidemiológicos para avaliação do estado nutricional (Navarro-Alarcon e López-Martínez, 2000). Com efeito, o Se é absorvido a partir dos alimentos apenas sob a forma de compostos inorgânicos, como selenitos (SeO_3^{2-}) e selenatos (SeO_4^{2-}), ou quando está incorporado em ligações orgânicas, onde existe como análogo de aminoácidos sulfurados, principalmente, selenometionina (SeMet) e selenocisteína (SeCis) (Figura 2) sendo, por isso, produto direto da incorporação de Se em aminoácidos em substituição de enxofre. A absorção das formas orgânicas é de 90-95%, enquanto que a absorção das formas inorgânicas é inferior em cerca de 10% (Bodnar *et alii.*, 2012; Pieczynska e Grajeta, 2015). A presença de outros componentes na dieta é também significativa, uma vez que estes podem causar efeitos sinérgicos ou antagônicos. Assim, a sua biodisponibilidade aumenta quando a dieta é rica em proteínas de baixa massa molecular e vitaminas (principalmente A, C e E) e diminui se a dieta contiver uma concentração elevada de metais pesados (cádmio, chumbo, arsénio e mercúrio) (Bodnar *et alii.*, 2012; Alexander, 2015).

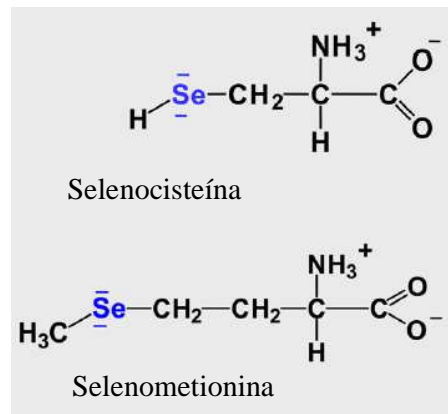


Figura 2. Estrutura da selenometionina e da selenocisteína (adaptado de Köhrle e Gärtner, 2009).

2.3. Metabolismo do selênio

O Se consumido em alimentos (e/ou em suplementos) apresenta um número variado de formas orgânicas e inorgânicas, incluindo a SeMet (presente em fontes animais, vegetais e suplementos), a SeCis (presente em produtos com origem animal),

o selenato e o selenito (essencialmente em suplementos) (Mercadal *et alii.*, 2005; Sunde, 2014). A SeMet é também a principal forma de Se em leveduras enriquecidas a qual constitui a maior fonte de Se disponível comercialmente. O Se é absorvido no intestino delgado e menos frequentemente pelo aparelho respiratório e pela pele. Durante a gravidez consegue passar através da placenta e também se verifica a sua presença no leite materno (Ostadalová, 2012). Existem vários órgãos com capacidade de acumulação de Se mas, os que têm maior aptidão para o armazenar, são os que têm uma atividade metabólica muito intensa como é o caso dos rins, tiróide e o fígado (Navarro-Alarcon e Cabrera -Vique, 2008).

A biodisponibilidade e a distribuição dependem da forma ingerida. Selenatos e selenitos (formas inorgânicas) são importantes relativamente à contribuição de Se (Mercadal *et alii.*, 2005). São as formas mais eficientes pois apenas precisam de sofrer uma redução para seleneto (Figura 3) que, por sua vez, é metabolizado a SeCis. Para isso, o seleneto formado reage com adenosina trifosfato (ATP) formando selenofosfato numa reação catalisada pela selenofosfato sintetase. A seguir, junto com um resíduo de serina, o selenofosfato forma uma SeCis que é inserida em selenoproteínas funcionais (Gierus, 2007). O selenito é absorvido por difusão, sendo a quantidade absorvida proporcional à quantidade existente no lúmen intestinal enquanto que a absorção de selenato e, também, da SeMet ocorre por transporte ativo. A absorção do selenato é muito semelhante à do sulfato e a da SeMet ocorre de forma análoga à metionina (Gierus, 2007).

Tal como acontece com as formas inorgânicas, no caso das formas orgânicas para que o Se seja incorporado em selenoproteínas funcionais é necessário que ocorra a redução a seleneto que dará origem ao selenofosfato, o precursor da selenocisteína, a forma ativa do selênio nas selenoproteínas (Figura 3). O Se da SeMet obtido a partir da dieta e/ou suplementos alimentares, constitui a forma mais eficiente de aumentar as reservas orgânicas de Se, ligando-se de uma forma não seletiva a outras proteínas (p.ex. hemoglobina e albumina). A Se-Met é geralmente transformada para a forma de SeCis (por meio de uma trans-selenação) e depois metabolizada para formar seleneto por ação enzimática (β -liase). A SeCis proveniente da alimentação também não pode ser usada diretamente na síntese, tendo primeiro de ser reduzida a seleneto para depois ser

incorporada nas selenoproteínas. Entretanto, quer a SeCis e SeMet podem sofrer oxidação e ser transformadas em selenito ou selenato (Gierus, 2007).

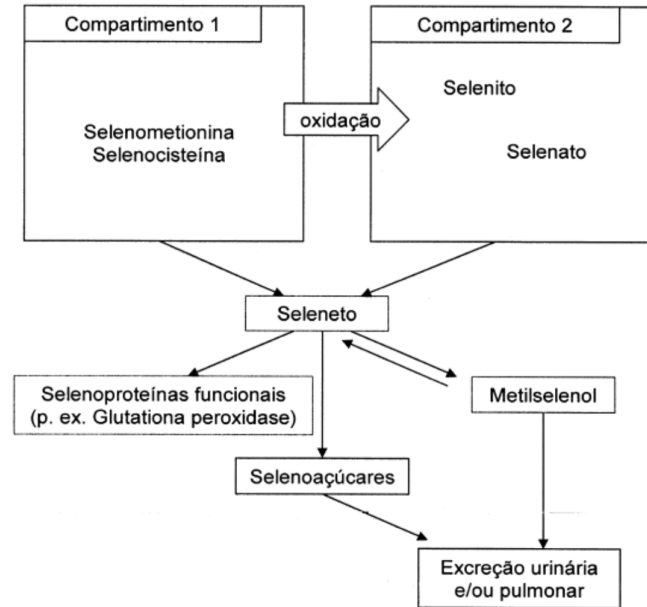


Figura 3. Metabolismo do selênio no organismo humano (retirada de Gierus, 2007).

O excesso de Se é excretado por via urinária após transformação em formas metiladas menos tóxicas como o metilselenol, ião trimetilselenônio ou selenoaçúcares, sendo estes posteriormente eliminados (Gierus, 2007). Outras vias secundárias utilizadas para a excreção são: a eliminação fecal, a nível do folículo piloso, secreções biológicas e através das unhas (Hernández-Mendoza e Rios-Lugo, 2009). Em situações de ingestão de níveis muito elevados de Se, a via respiratória passa a ser uma via complementar de excreção do elemento na forma metilada (dimetilselenito). A biotransformação e excreção são, por isso, o principal mecanismo através do qual a homeostase do selênio é mantida durante uma exposição excessiva havendo uma fase rápida de eliminação (1-3 dias dependendo da quantidade ingerida) e uma fase lenta de 30-110 dias (Alexander, 2015).

2.4. Necessidades dietéticas e avaliação do estado nutricional em selênio

Em 1980 o Conselho Nacional de Pesquisa dos EUA recomendou pela primeira vez uma ingestão diária de Se de 50 a 200 µg (Bodnar *et alii.*, 2012).

Atualmente, é aceito como requisito diário de Se para compensar as perdas, mantendo o correto funcionamento do organismo e para a prevenção de doenças, a ingestão de 50-70 µg/dia (Alexander, 2015). As DDR variam ligeiramente com a idade e o sexo e consideram o nível médio de ingestão suficiente para atender às necessidades de Se da maioria (97-98%) dos indivíduos saudáveis. A Tabela 3 apresenta os valores de recomendações diárias bem como os níveis máximos toleráveis para Se. Com base em estudos em adultos, a ingestão de 400 µg/dia foi estabelecida como a dose dietética máxima segura, isto é com a nenhum efeito adverso observado (Letavayová *et alii.*, 2006).

Tabela 3. Quantidades diárias recomendadas para a ingestão de selênio (em µg/dia) (adaptado de Medline Plus, 2015 e Bodnar *et alii.*, 2012)

Idade	Quantidade recomendada (µg/dia)	Quantidade máxima (µg/dia)
0- 6 meses	15	45
7-12 meses	20	60
1-10 anos	20-40	90-280
11-18 anos	40-55	280-400
+ 19 anos	55	400
Gravidez	60	400
Aleitamento	70	400

A avaliação do estado nutricional em Se pode ser efetuada através da determinação no sangue (plasma ou soro e eritrócitos), urina, cabelos e unhas tendo

estas análises significados muitos diferentes. A determinação no soro ou plasma reflete a ingestão recente e por isso, retrata o estado a curto prazo. O mesmo se pode dizer relativamente à análise na urina. Já a análise em eritrócitos, unhas e cabelo fornece uma avaliação mais exata do consumo/variações a longo prazo (meses ou anos). O estado nutricional em Se pode também ser avaliado por quantificação da atividade de enzimas contendo Se, tal como a GPx ou a selenoproteína P (Sel P).

Conforme mencionado anteriormente, em diferentes regiões a quantidade ingerida de Se é muito díspar e devido a essas variações, não existem valores de referência indicados como sendo normais/ideais, pelo que os valores apontados geralmente se baseiam na avaliação de dados específicos de cada país. Por exemplo, na Alemanha, a Comissão de Biomonitorização Humana, estipulou como valores de referência: 50-120 µg/L para soro/plasma, 60-120 µg/L para mulheres e 78-130 µg/L para homens no sangue e 0,2-0,6 µg/g na hemoglobina (Tabela 4) (Pieczynska e Grajeta, 2015).

Tabela 4. Concentrações em selênio em adultos saudáveis de vários países (adaptado de Pieczynska e Grajeta, 2015)

País	Avaliação de selênio (técnica) ^a	Concentração média de selênio (µg Se/L)		
		Homens	Mulheres	Total
Austrália	Plasma (ICP-OES)	-	-	103.0 (n=288)
Bélgica	Soro (ETAAS)	-	-	84.3 (n=26)
Chile	Plasma (AAS)	-	112.9 (n=29)	-
Croácia	Soro (AAS)	72.7 (n=123)	-	-
República Checa	Sangue (HGAAS)	81.4 (n=1781)	82.0 (n=633)	81.9 (n=2414)
Finlândia	Soro (ETAAS)	117.9 (n=38)	113.1 (n=70)	115.5 (n=108)
França	Soro (ETAAS)	90.0 (n=5141)	86.1 (n=7876)	88.0 (n=13.017)
Grécia	Soro (ICP-MS)	90.5 (n=296)	93.9 (n=210)	91.8 (n=406)
Alemanha	Soro (ICP-MS)	-	-	87.7 (n=492)
Índia	Soro (ETAAS)	-	-	90.8 (n=196)
Japão	Plasma (Fluorimetria)	119.8 (n=7)	-	-
	Plasma (Fluorimtria)	-	119.2 (n=6)	-
Coreia	Soro (ICP-MS)	103.2 (n=50)	120.8 (n=50)	112.0 (n=100)

Tabela 4. Concentrações em selênio em adultos saudáveis de vários países (adaptado de Pieczynska e Grajeta, 2015) (continuação)

País	Avaliação de selênio (técnica) ^a	Concentração média de selênio (µg Se/L)		
		Homens	Mulheres	Total
Paquistão	Sangue (ICP-MS)	92.0 (n=56)	100.0 (56)	96.0 (112)
Polónia	Plasma (AAS)	77.6 (65)	70.4 (n=81)	72.5 (n=146)
Rússia	Soro (Fluorimetria)	-	-	96.0 (n=2462)
	Soro (Fluorimetria)		93.9 (n=556)	-
Suécia	Soro (ICP-MS)	110.0 (n=304)	109.0 (n=362)	109.0 (n=666)
Reino Unido	Plasma (ICP-MS)	66.3 (n=589)	67.1 (n=545)	67.0 (n=1134)
Estados Unidos da América	Soro (ICP-MS)	-	-	136.4 (n=796)

^aICP-OES, plasma de acoplamento indutivo com detecção por espectroscopia ótica; AAS, espectroscopia de absorção atômica; HGAAS, espectroscopia de absorção atômica com geração de hidretos; ETAAS, espectroscopia de absorção atômica com atomização eletrotérmica; ICP-MS, plasma indutivo acoplado com espectrometria de massa .

III. Funções biológicas do selénio

3.1. Papel e importância das selenoproteínas como antioxidantes

No corpo humano o Se encontra-se difundido em vários tecidos (designadamente no músculo esquelético, sangue, glândula tiróide, cérebro, fígado e rins) e é um elemento ativo nos mecanismos de defesa dos organismos contra danos oxidativos (Bodnar *et alii.*, 2012). Como referido anteriormente, é parte integrante de várias selenoproteínas do sistema humano (selenoproteoma humano), onde está incorporado na forma de resíduo de SeCis no centro catalítico (local ativo) de várias enzimas. Estas selenoenzimas possuem diversas atividades biológicas que vão desde a homeostase do organismo, a importantes ações como antioxidantes.

A evidência experimental inicial que sugere o efeito do Se na eliminação de stress oxidativo surgiu em 1973, quando este elemento foi encontrado na primeira selenoproteína identificada, a GPx. Os membros desta família de enzimas atuam como antioxidantes interferindo nos processos de peroxidação lipídica e danos oxidativos causados pelo peróxido de hidrogénio (H_2O_2), catalisando eficazmente a redução do H_2O_2 e dos peróxidos de lípidos. Outras selenoproteínas com importantes funções enzimáticas são as tioredoxina redutases (TrxR), consideradas enzimas chave no metabolismo do Se reduzindo os compostos de Se e controlando o estado redox intracelular. As iodotironina desiodases (DIO) são outro grupo de selenoenzimas responsáveis pela ativação e inativação de hormonas da tiróide havendo, ainda, várias outras proteínas importantes no transporte e entrega de Se para os tecidos periféricos.

De um modo geral, sabe-se que as selenoproteínas têm um papel antioxidante que reduz o aparecimento de doenças oncológicas e a gravidade de doenças infecciosas. De facto, uma das vantagens das selenoproteínas é desencadear processos de proteção que permitem minimizar os efeitos causados pelo stress oxidativo (Volp *et alii.*, 2010), condição biológica que acontece devido a um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio (ERO), geradas em grande quantidade e a sua eliminação através de sistemas biológicos que as removem ou reparam os danos por elas causados (Mayne, 2013). As ERO são moléculas instáveis (radicais livres e

peróxidos) extremamente reativas capazes de transformar outras moléculas (como proteínas, hidratos de carbono, lípidos e ácidos nucleicos) com as quais colidem provocando inúmeras patologias. O poder antioxidante das selenoproteínas vai desempenhar um papel fundamental para combater as ERO ou as irregularidades por elas causadas (Weeks *et alii.*, 2012).

Apesar das funções de algumas das selenoproteínas serem já bem estabelecidas, algumas delas continuam ainda a ser alvo de estudo para que sejam plenamente esclarecidas (Bodnar *et alii.*, 2012; Reeves e Hoffmann, 2009).

A Tabela 5 apresenta algumas informações sobre as selenoproteínas cujas funções são já bem conhecidas (adaptada de Mehdi *et alii.*, 2013; Santos e Fonseca, 2013).

Tabela 5. Principais selenoproteínas e suas funções

Selenoproteínas	Função
<p>Glutathiona peroxidases (GPxs):</p> <p>GPx1 (citossólica)</p> <p>GPx2 (gastrointestinal)</p> <p>GPx3 (rim e plasma)</p> <p>GPx4 (vários tecidos)</p> <p>GPx6 (olfativo)</p>	<p>A GPx1, GPx2 e GPx3 vão atuar reduzindo o H₂O₂ e hidroperóxidos do organismo limitando os danos oxidativos.</p> <p>A GPx4 vai atuar protegendo as membranas da degradação peroxidativa. Vai também proteger os espermatozóides de danos oxidativos, síntese de proteínas estruturais necessárias para mobilidade do esperma maduro.</p> <p>A GPx6 pode atuar como antioxidante e apenas se encontra presente em embriões e epitélio olfativo em adultos.</p>
<p>Iodotironina desiodase (DIO):</p> <p>DIO1 (tiróide, fígado, rim).</p> <p>DIO2 (cérebro, pituitária, músculo, ouvido, coração)</p> <p>DIO3 (córtex cerebral, pele, placenta)</p>	<p>Produção ativa da hormona da tiróide T3 e T3 reversa (rT3).</p> <p>Atuam na síntese da forma ativa da hormona da tiróide T3 (DIO1 e DIO2) e na inativação (DIO3).</p>
<p>Selenoproteína P (Sel P)</p>	<p>Selenoproteína em maior quantidade no plasma sanguíneo.</p> <p>Pode exercer a sua função como antioxidante e é responsável pelo transporte de selênio do fígado para outros tecidos.</p>

Tabela 5. Principais selenoproteínas e suas funções (adaptada de Mehdi *et alii.*, 2013; Santos e Fonseca, 2013) (continuação)

Selenoproteínas	Função
Tiorredoxina redutase: TrxR1 (citoplasma / núcleo) TrxR2 (mitocondrial) TrxR3 (específico do testículo)	Desempenham o papel antioxidante e controlam o potencial redox intracelular. Diminuem a concentração de tiorredoxina (TR1 e TR2). Atuam como cofactor no crescimento de células na síntese de ADN e inibição da apoptose.
Selenoproteína-S (Sel S)	Anti-inflamatório, localizada no RE. Pode proteger as células do RE do stress induzido
15kDa selenoproteína	Localizada na RE; pode afectar a glicoproteína
Selenoproteína N (Sel N)	Localizada no RE, atua no desenvolvimento muscular. Proliferação celular, manutenção da homeostase do cálcio e na sinalização redox.
Selenoproteína -R (Sel R)	Presente no rim e fígado. Proteger da ação do stress oxidativo. Ação no metabolismo da metionina.
Selenoprotein W (Sel W)	Participação na próstata, cérebro, cólon, coração e músculo esquelético. Ação antioxidante em células cancerígenas do pulmão e evitar o desenvolvimento de mioblastos.
Selenoproteína-K (SelK)	Presente no baço, células do sistema imunológico e RE. Ação antioxidante possivelmente.
Selenoproteína-H (SelH)	Presente no baço, cérebro e núcleo. Regulação do gene da síntese de glutathione e aumento da ação das células.
Selenoproteína-M (SelM)	Ação no RE e células neuronais. Atividade antioxidante.
Selenofosfato sintetase-2 (SPS-2)	Presente nos rins, fígado e testículos. Ação na síntese de selenofosfato para a síntese de proteínas e na biossíntese da selenocisteína.

RE, retículo endoplasmático.

As glutathiona peroxidases (GPxs) são enzimas com oito sub-tipos, cinco das quais são considerados selenoproteínas (GPx1, GPx2, GPx3, GPx4 e GPx6) (Weeks *et alii.*, 2012). Graças ao seu poder antioxidante as GPxs conseguem proteger as células e outras estruturas dos possíveis prejuízos que o stress oxidativo possa causar (Negro, 2008). O poder antioxidante deve-se à redução de H₂O₂, hidroperóxidos orgânicos e fosfolípido hidroperóxido (apenas quanto à GPx4). Todas as isoenzimas GPxs têm em comum no seu centro ativo uma tríade catalítica consistindo de SeCis, resíduos de triptofano e glutamina (Sousa Almondes *et alii.*, 2010).

A primeira a ser descoberta e estudada foi a GPx1, encontrada no citosol, que reage com as ERO levando à sua redução (Negro, 2008; Reeves e Hoffmann, 2009).

Relativamente à GPx2 é uma isoenzima que é expressa sobretudo no trato gastrointestinal, mas também pode existir no fígado. No intestino a GPx2, não se encontra expressa de forma uniforme, encontrando-se em maior quantidade nas criptas e diminuindo de forma gradual em direção à superfície luminal. Esta isoenzima, tem por função proteger o epitélio intestinal dos danos que possam ser provocados pelo stress oxidativo (Reeves e Hoffmann, 2009).

Quanto à GPx3 existe em grande quantidade no rim, onde se dá a sua produção, e possui um papel mais abrangente. É a mais importante selenoenzima de detoxificação das ERO no plasma humano, catalisando a redução extracelular de H₂O₂ e hidroperóxidos de lípidios (Reeves e Hoffmann, 2009). É sintetizada nas células do epitélio tubular proximal e nas células parietais da cápsula de Bowman, sendo posteriormente libertada para a corrente sanguínea (Reszka *et alii.*, 2012). Quantidades significativas desta GPx estão também presentes no coração onde permitem garantir a proteção contra a ação do stress oxidativo, na matriz extracelular em condições normais ou de stress (Reeves e Hoffmann, 2009). Na tiróide a GPx3 vai desenvolver a sua ação protegendo as células da tiróide do H₂O₂ que vai ser utilizado posteriormente pela peroxidase da tiróide na síntese de T3, T4 e iodeto de tireoglobulina (Rayman, 2012).

Podendo ser encontrada em vários tecidos a GPx4 é chamada de glutathiona peroxidase fosfolípido hidroperóxido e tem uma função muito importante a nível das patologias do foro cardíaco. Em relação à GPx6 não estão plenamente definidas quais as suas características, nem a que patologias poderá estar associada (Reeves e Hoffmann, 2009).

A selenoproteína P (Sel P), a segunda selenoproteína a ser descoberta, foi designada por “P” por ser encontrada no plasma sanguíneo. É a principal forma de Se no plasma e está envolvida no seu transporte para os múltiplos tecidos. No líquido plasmático esta proteína, com várias isoformas, é aquela que se destaca em maior quantidade e pode conter 1 a 17 resíduos de SeCis. A Sel P é expressa em muitos tecidos mas é produzida principalmente pelo fígado e secretada diretamente para o plasma. Há indicações de que também atua como antioxidante no espaço extracelular (Sousa Almondes *et alii.*, 2010). Quando se pretende determinar os níveis de Se no organismo, esta selenoproteína é uma boa indicação do mesmo. A Sel P e GPx3 representam as fontes principais de Se e são as únicas a ser secretadas (Reszka *et alii.*, 2012).

Em adição às GPxs, as TrxRs são também capazes de degradar hidroperóxidos. Além da redução direta de hidroperóxidos, as TrxRs estão envolvidas na proteção contra ERO por meio do controle do estado redox da tiorredoxina (Trx). A Trx catalisa a redução de proteínas dissulfetos e está envolvida em inúmeros processos vitais, como a síntese de ADN e a regulação da apoptose. A TrxR possui intervenção em diversos processos metabólicos, e desempenha um papel importante na fertilidade e nas diversas etapas evolução do embrião (Negro, 2008). As três isoenzimas TrxR humanas - a TrxR-1 citosólica, TrxR-2 mitocondrial e a TrxR-3 glutatona/tioredoxina redutase específica de testículo - contêm um resíduo de SeCis essencial no seu carbono-terminal (Sousa Almondes *et alii.*, 2010; Reeves e Hoffmann, 2009).

Três tipos DIO são conhecidas: DIO1, DIO2 e DIO3 (Reeves e Hoffmann, 2009). Localizam-se em diversos tecidos do corpo humano, desempenhando várias funções. A DIO1 possui maior expressão na glândula da tiróide onde é produzida a maior quantidade de T3 (Negro, 2008). Os diversos tecidos obtêm através do líquido extracelular a quantidade de T3 necessária para o bom funcionamento (Nunes, 2003). Rim e fígado são outros locais de maior quantidade de DIO1, onde desempenha também a função de monitorização de T3 circulante. Quanto à DIO2, é significativa na tiróide, sistema nervoso central (SNC) e músculos. A placenta e o fígado do embrião, o útero e cérebro são os locais onde a quantidade de DIO3 é maior. As hormonas da glândula da tiróide podem ver comprometido o seu processo metabólico se as DIOS estiverem em déficit (Negro, 2008). A DIO1 e DIO2 exercem um papel importante na ativação da T3 através da T4, enquanto que desativação da T3 ocorre mediante a ação

da DIO1 e DIO3 (Weeks *et alii.*, 2012). Na manutenção do bom desempenho da ação das DIOs, há que ter conta o papel conjunto da T3, da hormona estimuladora da tiróide (TSH) e do ciclo da adenosina monofosfato (Negro, 2008).

3.2. Função no metabolismo das hormonas da tiróide

Desempenhando um papel vital no funcionamento do organismo humano, a tiróide é uma glândula endócrina situada na região anterior e inferior do pescoço (Vartanian, 2013). A sua principal função é a produção das hormonas T4 e T3 (Figura 4) que estimulam o metabolismo e afetam a taxa funcional de muitos outros sistemas do corpo. É também produtora da hormona calcitonina que desempenha um papel essencial na homeostase do cálcio (Seeley *et alii.*, 2008).

O défice ou excesso das hormonas da tiróide pode desencadear o hipotiroidismo ou hipertiroidismo, que quando não tratados corretamente levam ao aparecimento de sintomas e alterações funcionais que mudam de forma significativa a qualidade e atividade diária do indivíduo (Vartanian, 2013).

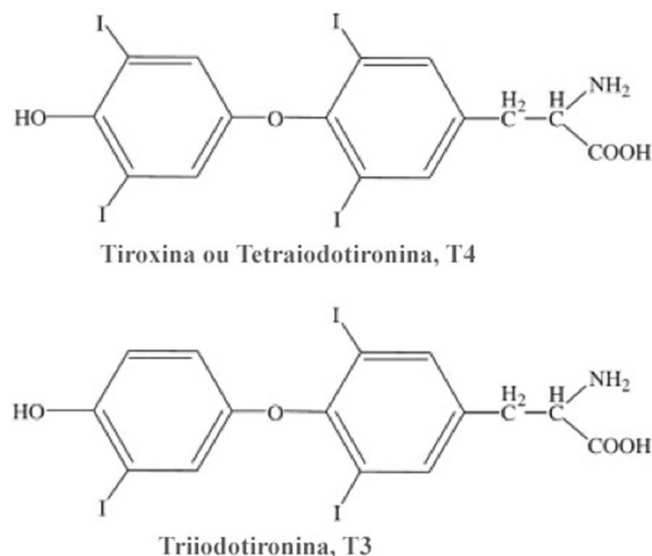


Figura 4. Estrutura química das hormonas T3 e T4 (retirado de Dunford, 2010).

A tiróide é constituída por um grande número de folículos, formados por uma camada simples de células tiroideas foliculares cúbicas (Koeppen e Stanton, 2009) que

envolvem um lúmen central preenchido por uma substância aquosa chamada colóide que contém um complexo protéico iodado, a tireoglobulina (Tg), produzida pelas células foliculares. Entre os folículos, no interstício, estão as células parafoliculares, produtoras de calcitonina (Figura 5) (Ganong, 2007).

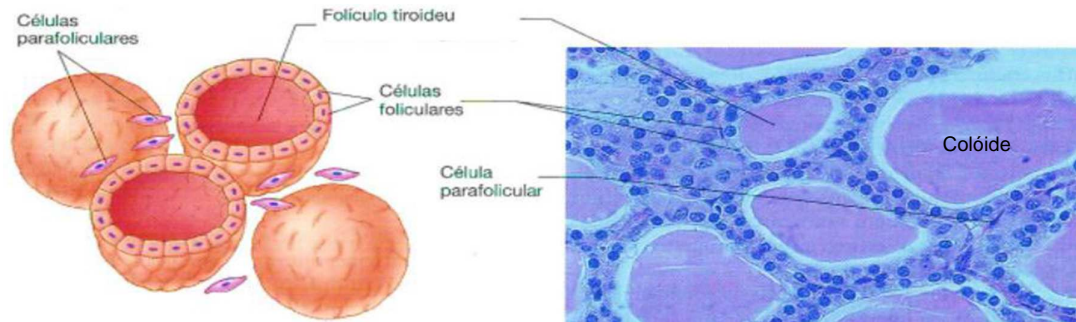


Figura 5. Folículo tireoideu (retirado de Seeley *et alii.*, 2003).

Uma das mais importantes hormonas é a hormona estimuladora da tiróide (tirotrófina ou TSH) que é secretada pela hipófise, localizada no interior do crânio, e permite regular a atividade da glândula da tiróide (Ganong, 2007). A estimulação da tiróide pela TSH vai induzir a endocitose da Tg. A Tg sofre ação de enzimas lisossomais levando à produção de T4 e T3 que são libertadas para a corrente sanguínea (Vartanian, 2013). A T4 é classificada com sendo uma pró-hormona e é produzida em grande quantidade (cerca de 90%) pela tiróide, enquanto que a T3, é classificada como sendo uma hormona ativa e a sua produção é relativamente baixa quando comparada com a T4 (aproximadamente 10%). Em quantidades ainda mais pequenas de produção verifica-se a T3 reversa ou rT3 (3,3,5'-triiodotironina) que é uma forma inativa (Koeppen e Stanton, 2009).

A glândula da tiróide possui a mais elevada concentração em Se de todos os tecidos humanos (Rayman, 2012). As selenoproteínas envolvidas nos sistemas de proteção e defesa antioxidante, como a GPx3 e a TrxR estão envolvidas na proteção desta glândula do excesso de H₂O₂ e ERO produzidas pelos folículos para a biossíntese das hormonas da tiróide (Kohrle *et alii.*, 2009). Esta função é compatível com a associação inversa entre o estado nutricional em Se e o volume e danos na tiróide que foram detetados num estudo conduzido com mulheres francesas e a associação positiva entre incidência de cancro na tiróide e baixos níveis de Se no soro reportada num

estudo na Noruega (Rayman, 2012). Além disso, vários estudos têm demonstrado que a suplementação com Se (80 µg ou 200 µg) é eficaz na tireoidite de Hashimoto, a forma mais comum de doença autoimune da tiróide (Rayman, 2012). O Se é também eficaz no hipertireoidismo autoimune (doença de Graves). Num estudo randomizado, com a duração de 6 meses, com a suplementação com 100 µg (duas vezes ao dia) ou placebo, verificou-se que houve uma melhoria significativa na qualidade de vida do grupo tratado com Se (diminuição dos problemas oculares e progressão mais lenta da doença) (Rayman, 2012).

Adicionalmente as DIOs, enzimas chave envolvidas na ativação e inativação das hormonas da tiróide (produção de T3 a partir do seu precursor inativo T4) são também selenoproteínas.

Os níveis de T3 são mantidos constantes graças à ação da DIO2 sendo estas expressas pelas células glia do SNC. Em casos de hipotireoidismo os níveis de DIO2 são elevados, permitindo garantir os níveis de T3 sempre constantes no cérebro. A conversão de T4 para a forma inativa rT3 deve-se à ação da DIO3 que também pode ser designada de desidase inativante, que possui um anel com alta afinidade para a conversão referida anteriormente (Koeppen e Stanton, 2009).

3.3. Ação na fertilidade e na reprodução

O Se desempenha um papel importante quer na reprodução masculina quer na feminina (The British Nutrition Foundation, 2001). Vários estudos comprovam que o estilo de vida atual altera consideravelmente a fertilidade humana (Ménézo *et alii.*, 2012). Na reprodução masculina o Se vai atuar na biossíntese da testosterona e intervir na formação e desenvolvimento dos espermatozóides (Rayman, 2000). A quantidade de Se deve ser a adequada, pois valores muito altos ou muito baixos alteram a qualidade dos espermatozóides (Ménézo *et alii.*, 2012).

A forma predominante de Se a nível de tecido testicular é a GPx4 que se encontra na mitocôndria que compõe a peça intermediária da cauda do espermatozóide. Na fase inicial da espermogénese, a peroxidase GPx4, protege os espermatozóides através da sua ação antioxidante, enquanto que numa fase posterior atua formando

ligações cruzadas com proteínas da peça intermediária para se tornar num componente estrutural da bainha mitocondrial que rodeia o flagelo que é essencial para a motilidade espermática (Rayman, 2012).

A Sel P vai também intervir no processo para abastecer os testículos com Se (The British Nutrition Foundation, 2001).

Um estudo italiano mostrou que o conteúdo em GPx4 em amostras de esperma em 75 homens inférteis era significativamente menor que o observado em 37 controlos (93 vs 188 unidades /mg proteína do plasma seminal). Outro estudo randomizado com homens subférteis com baixa ingestão de Se, demonstrou que a suplementação com 100 µg/dia levava a um aumento significativo na motilidade do esperma e permitiu que 11% dos homens fossem pais. Um ensaio japonês concluiu que 10% dos homens inférteis e 35% daqueles que apresentam quantidade baixa de espermatozóides e reduzida motilidade, apresentam uma extensa peroxidação lipídica e GPx4 defeituosa. Nestes homens a expressão da GPx4 e a motilidade dos espermatozóides foi perdida decrescendo, também, o número de espermatozóides no ejaculado. Neste caso a menor expressão da GPx4, não pode ser atribuída à deficiência de Se pois no Japão a ingestão de Se é elevada (Rayman, 2012).

Outros estudos demonstraram a importância da utilização de suplementos. Um estudo com homens escoceses evidenciou que a toma de 100 µg/dia durante três meses levava a um aumento da motilidade dos seus espermatozóides. No entanto quando o consumo era mais elevado (aproximadamente 300 µg/dia), a motilidade dos espermatozóides diminuía (Rayman, 2008).

No mesmo sentido, três estudos com dimensão reduzida, efetuados na Polónia e Estados Unidos, relataram que a utilização de suplementos (200 a 300 µg/dia) com o selenito, levedura enriquecida com Se ou dietas ricas em Se não tiveram efeitos benéficos na atividade ou características dos espermatozóides. O facto de os níveis de ingestão diários de Se nos Estados Unidos serem, à partida, elevados poderá ter comprometido a eficácia dos estudos. Outra informação a ter em conta, é que dois dos homens que participaram no estudo não apresentavam problemas de fertilidade, pelo que não foi possível avaliar de forma objetiva a eficácia do selenito (Mistry *et alii.*, 2012).

Scott e colaboradores realizaram um estudo em homens com fertilidade reduzida. Foi-lhes administrado um suplemento de Se (100 µg/dia) durante três meses, concluindo-se posteriormente, que ocorreu um aumento da motilidade dos espermatozóides em cerca de 11% dos homens sujeitos ao tratamento. Neste estudo, verificou-se que o grupo placebo não obteve qualquer alteração significativa (Rayman, 2000).

A eficácia e a importância do Se na reprodução feminina também foi sublinhada. Um estudo realizado por Barrington e colaboradores concluiu, que os níveis séricos de Se em mulheres que abortaram no primeiro trimestre, eram muito baixos (Rayman, 2012). Tanto a ingestão de Se como o estado nutricional em Se têm sido associados a pré-eclampsia. Concentrações significativamente menores de Se no plasma, unhas, GPx e TrxR placentárias foram determinadas em mulheres com pré-eclampsia comparativamente ao controlo (mulheres saudáveis). As selenoproteínas podem combater a pré-eclampsia, reduzindo o stress oxidativo, stress do retículo endoplasmático e inflamação e controlando a produção de eicosanóides. Um estudo norueguês retrospectivo mostrou que as mulheres com pré-eclampsia (n = 1139) tinham uma probabilidade mais significativa de possuir um polimorfismo numa selenoproteína (selenoproteína S) que as do grupo controlo (n = 2269) (Rayman, 2012).

Um estudo transversal na Holanda com 1129 mulheres grávidas mostrou que o nível sérico em Se, às 12 semanas de gestação, de mulheres com parto prematuro era inferior ao das grávidas com parto a termo. Mesmo após ajustes para a ocorrência de pré-eclampsia (que também leva a nascimento prematuro), verificou-se que as mulheres no quartil mais baixo de Se no soro, tinham o dobro do risco de parto prematuro em relação às outras (Rayman, 2012).

Num estudo no Reino Unido com mulheres grávidas chegou-se à conclusão de que a ingestão de Se em doses adequadas, pode minimizar problemas no desenvolvimento do feto, complicações durante e após o parto e evitar um possível aborto. Uma vez, que o consumo de Se no Reino Unido se situa entre 29-39 µg/dia, prevê-se que um aumento da concentração para níveis recomendados (55 µg/dia), possa levar a uma taxa de sucesso de gestação superior (Rayman, 2008).

3.4. Papel no sistema imunológico

Vários órgãos (gânglios linfáticos, fígado, baço) que se encontram envolvidos no sistema imunitário, contêm quantidades significativas de Se. O sistema imunitário é muito suscetível aos danos provocados pelo stress oxidativo. Assim sendo, o Se pode auxiliar na proteção e/ou redução dos danos por ele provocados (The British Nutrition Foundation, 2001).

De facto, as selenoproteínas são essenciais para a função das células T. As células T são especialmente sensíveis ao stress oxidativo e a deficiência em selenoproteínas, leva a que não possam proliferar em resposta ao estímulo do recetor das mesmas células, devido à sua incapacidade para eliminar ERO (Rayman, 2012).

A suplementação com Se, mesmo em indivíduos com níveis dietéticos de Se adequados, tem efeitos imunoestimuladores, levando a um aumento de células T (Rayman, 2012). Num grupo de voluntários idosos do Arizona, a suplementação com 400 µg de Se/dia levou a um aumento das células T em cerca de 27% em comparação com o placebo. Outro estudo, com administração de 100 µg/dia, realizado em idosos residentes na Bélgica por um período de seis meses, registou também um aumento muito significativo da resposta proliferativa do sistema imune. Em pacientes com carcinoma das células escamosas da cabeça e do pescoço foi administrado 200 µg/dia de suplemento de Se (selenito de sódio), durante a cirurgia e sessões de radioterapia, denotando-se uma melhoria na resposta do sistema imunitário durante o processo de tratamento e após o mesmo (Rayman, 2012).

3.5. Efeito em doenças virais

Estudos levados a cabo por Beck e Levandar (em 1997 e 2000) demonstraram a importância do Se em doses adequadas, na proteção contra as infeções virais, sugerindo que a não ingestão nutricional de Se pode ser um dos fatores, que desencadeia infeções por gripe (Thomson, 2004). Níveis insuficientes de Se estão interligados à ocorrência, virulência e progressão da doença de algumas infeções virais. Beck e colaboradores também verificaram que em indivíduos com baixos níveis de Se, vírus que aparentemente não causam qualquer patologia possam tornar-se virulentos (Rayman,

2000). No entanto, através dos estudos realizados em humanos, não foi possível obter dados suficientes, que permitam estimar uma concentração ideal de Se no plasma ou uma quantidade ideal a ingerir, que possa exercer uma proteção contra a infecção viral (Thomson, 2004).

De qualquer das formas, a função antioxidante parece minimizar os danos, podendo afirmar-se que os níveis ideais são aqueles que permitem maximizar a selenoproteína GPx e a Sel P (Thomson, 2004).

Em infectados com vírus HIV, o Se possui um papel crucial, pois atua na modulação da expressão viral, na sua replicação e no atraso da evolução da doença (Sigel *et alii.*, 2013). Geralmente indivíduos que tenham HIV têm níveis baixos de Se, principalmente no início da infecção (Menezes Barbosa *et alii.*, 2015)

Um estudo com 259 infetados com HIV, verificou que aqueles com uma concentração plasmática em Se inferior a 135 µg/L tinham um risco significativamente maior (3 vezes) de desenvolver infecções bacterianas (entre elas tuberculose) que aqueles que possuíam maiores concentrações em Se (Sigel *et alii.*, 2013).

A deficiência em Se (concentrações plasmáticas < 85 µg/L) tem também sido associada com uma diminuição da sobrevivência de pacientes com HIV. A suplementação com Se em infetados com HIV tem sido apontada como benéfica. Um estudo com adultos HIV positivos com uma suplementação diária de 200 µg/dia permitiu reduzir significativamente o número de infecções e de internamentos hospitalares. Noutro estudo, também com adultos infetados pelo HIV, verificou-se a diminuição da carga viral em pacientes com uma maior concentração de Se no soro. Por outro lado, a suplementação com 200 µg de Se por dia em 913 mulheres grávidas da Tanzânia infetadas pelo HIV durante os períodos pré-natal e pós-parto, não teve efeito sobre a carga viral ou contagem de células CD4⁺, embora tenha reduzido o risco de mortalidade em crianças com mais de 6 semanas (Rayman, 2012).

As evidências científicas correlacionam, também, a deficiência em Se com a incidência, virulência ou a progressão de outras infecções virais. Beck e colaboradores, mostraram que a deficiência de Se em ratinhos, com uma consequente diminuição ou ausência de atividade de proteção da GPx1, provoca mutações em vírus que levam ao desenvolvimento de estirpes virulentas. Esta descoberta pode explicar a indução das

mutações no vírus *Coxsackie* e a consequente miocardite que leva à doença Keshan (Rayman, 2012).

O Se exerce também um efeito protetor em indivíduos portadores de hepatite B ou C, impedindo que a patologia progrida e evolua para a condição de neoplasia no fígado (Rayman, 2000).

Os vírus podem sequestrar o fornecimento de Se destinado ao hospedeiro através da incorporação do Se em selenoproteínas virais, impedindo e diminuindo a capacidade do sistema imune atuar de forma correta. Assim, níveis adequados de Se podem proteger a progressão de algumas patologias e manter a capacidade imunológica do hospedeiro (Rayman, 2000).

3.6. Cancro

Todos os anos mais de 7 milhões de pessoas morrem devido a problemas relacionados com o cancro (Letavayová *et alii.*, 2006)

Vários estudos realizados salientaram a importância do Se nas doenças oncológicas (Muecke *et alii.*, 2014). Exercendo uma ação antioxidante o Se vai atuar, como agente antimutagénico evitando que as células saudáveis sofram alterações, tornando-se malignas. Inicialmente foi associada a ideia de proteção do Se, devido à sua presença na GPx e na TrxR que têm por objetivo a proteção do DNA e das células de efeitos nefastos. O seu poder anticarcinogénico pode ser explicado através de mecanismos como: a diminuição do processo de inflamação devido à ação exercida pelas selenoenzimas, a resposta imune mais eficaz devido à detoxificação, a inativação da proteína C quinase, o ciclo celular é bloqueado, as células cancerígenas são submetidas ao processo de apoptose, a angiogénese é inibida e a proteína supressora do tumor p53 é aumentada (Sousa Almondes *et alii.*, 2010).

Os primeiros estudos epidemiológicos, efetuados entre 1960-70, demonstraram haver uma correlação entre o baixo nível geográfico de Se e uma elevada taxa de incidência de alguns tipos de cancro. Considerando a ingestão dietética de Se em 27 países encontrou-se uma correlação inversa significativa, com a mortalidade ajustada por idade, para o cancro do cólon, próstata, mama, ovário e pulmão, bem como com

cancros hematopoiéticas, enquanto apenas uma fraca correlação foi observada para os cancros do pâncreas, pele e bexiga (Letavayová *et alii.*, 2006).

Na década de 60, o Se foi associado com a redução de risco de cancro. Larry C. Clark e colaboradores do Centro de Cancro do Arizona avaliaram a eficácia da suplementação de Se na prevenção do aparecimento de novos cancros de pele (espinocelular e basocelular). Um conjunto de 1312 indivíduos com historial precedente de cancro, receberam 200 µg/dia ou placebo durante 4,5 anos, sendo seguidos por um período total de 6,4 anos. No decorrer do estudo, os autores estudaram a ação do Se no aparecimento de novos tipos de cancro e na redução da taxa de mortalidade. Houve uma redução de 37% na incidência de cancro e uma redução em cerca de 50% na mortalidade por cancro apesar de não se terem verificado diferenças significativas nas causas de morte no grupo placebo e no grupo suplementado (Micke *et alii.*, 2009).

Dois ensaios clínicos demonstraram a dependência da estrutura química no sucesso da ação anticancerígena. Nos dois estudos utilizou-se 200 µg de Se/dia para a prevenção do cancro. A suplementação com levedura enriquecida com Se (que contém SeMet e SeCis) foi utilizada pelo *Nutritional Prevention of Cancer* (NPC), para demonstrar a redução da incidência de vários tipos de cancro incluindo o da próstata, enquanto no estudo *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT) se procedeu à utilização da SeMet. A utilização da SeMet não teve qualquer efeito sobre o cancro da próstata. No NPC a eficácia pode dever-se a outras formas como a metilselenocisteína que podem ser encontradas em produtos produzidos sob elevada disponibilidade do elemento (Sanmartín *et alii.*, 2012).

Vários outros estudos realizados ao longo dos anos revelaram o efeito quimiopreventivo do Se. Num ensaio, com a duração de 6 anos, com 130000 participantes de regiões da China com elevada incidência de carcinoma hepatocelular, verificou-se que no grupo de participantes que consumia sal de mesa fortificado com Se (15 mg/kg) a incidência deste tipo de neoplasia diminuía 35% relativamente ao grupo controlo cujo sal de mesa não tinha sido suplementado com Se. Outro estudo comprovou uma associação inversa significativa entre o nível de Se no soro e morte por cancro esofágico, gástrico e de pulmão (Letavayová *et alii.*, 2006). De facto, nos doentes oncológicos há uma diminuição de Se no soro sendo possível associar esta

diminuição a um risco acrescido de desenvolver cancro (cancro de próstata e cancro em geral) e risco de mortalidade (Figura 6). Dados epidemiológicos mais recentes suportam a hipótese de que existe uma correlação inversa significativa entre a concentração sérica total Se e o risco de cancro (Bodnar *et alii.*, 2012).

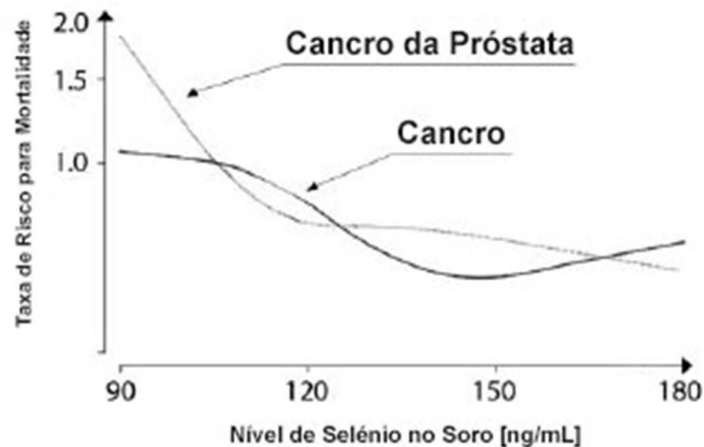


Figura 6. Importância de níveis adequados de selênio na envolvimento do cancro (retirado de Bodnar *et alii.*, 2012).

De acordo com evidências clínicas, a suplementação com Se não impede o desenvolvimento de cancro mas reduz a sua taxa de ocorrência e diminui a taxa de mortalidade associada. Um estudo realizado com indivíduos saudáveis e doentes oncológicos que receberam 200 µg de Se durante um período de 12 semanas revelou que o teor em Se no plasma era 15% superior no primeiro grupo (Bodnar *et alii.*, 2012).

Dependendo da dose, o Se pode atuar de 2 maneiras: como componente de selenoenzimas com propriedades antioxidantes e como metabolito com propriedades anticancerígenas (Figura 7). O efeito protetor do Se ocorre nos órgãos onde mais frequentemente ocorrem neoplasias (como é o caso do estômago, glândula mamária, cólon, esôfago, fígado e pele), para doses diárias superiores a 250-300 µg de Se. Na mesma figura, pode-se verificar que apesar de o Se em baixas concentrações poder ter propriedades anticancerígenas, em concentração mais elevada pode ser genotóxico e possivelmente cancerígeno (Letavayová *et alii.*, 2006). O Se pode tornar-se

cancerígeno quando os níveis de alguns compostos de Se são muito elevados, já que estes possuem a capacidade de induzir alterações no ADN. Os compostos de Se, possuem uma interação com tióis e radicais livres e essa interação pode interferir nas proteínas de reparação do ADN, quer na sua integridade e/ou função, levando a um aumento das lesões do ADN (Letavayová *et alii.*, 2006).

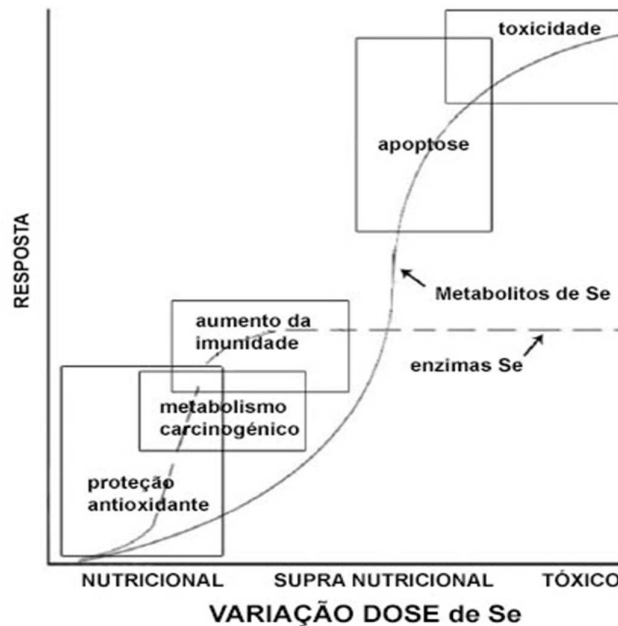


Figura 7. Atividade do selênio de acordo com a dose (adaptado de Bodnar *et alii.*, 2012).

3.7. Doenças cardiovasculares

Os hábitos alimentares e o estilo de vida atual levaram a um enorme aumento da incidência de doenças cardiovasculares. Nas patologias do foro cardíaco (como as doenças cardíacas isquémicas e insuficiências cardíacas) podem estar envolvidas grandes quantidades de ERO, que alteram o normal funcionamento do sistema cardiovascular. Quando a capacidade antioxidante endógena é inferior à produção de ERO, o stress oxidativo pode causar efeitos nocivos no miocárdio. Em populações cujos níveis de Se são elevados, não se consegue prever claramente quais os efeitos que

possam surgir desse aumento e que estes estejam relacionados com alguma patologia a nível cardiovascular, no entanto, em indivíduos cujos níveis de Se estão abaixo dos ideais, é possível prever, que irão desencadear-se riscos consideráveis a nível cardiovascular (Tanguy *et alii.*, 2012).

Os potenciais benefícios cardiovasculares do Se são suportados por evidências de que as selenoproteínas impedem a modificação oxidativa de lípidos, inibem a agregação plaquetária e reduzem as inflamações. Corroborando esta afirmação muitos efeitos cardiometabólicos foram associados a polimorfismos nas GPx1, GPx3, DIO2 e Sel P (Rayman, 2012).

Estudos transversais têm demonstrado uma associação entre a concentração em Se e o colesterol plasmático. Num ensaio efetuado no Reino Unido com 501 idosos com baixo nível em Se, os valores de colesterol total e colesterol não-HDL foram significativamente reduzidos após a suplementação, durante um período de 6 meses, com 100 µg e 200 µg de Se por dia, diminuindo assim o risco de doenças cardiovasculares ou complicações associadas. Com o aumento da dose de Se, a razão entre o colesterol total e o colesterol HDL diminuía acentuadamente, o que sugere um efeito benéfico da suplementação no risco cardiovascular para doses até 200 µg/dia. O mesmo não se verificou, para doses de 300 µg/dia, apesar de ter havido um aumento significativo do colesterol HDL (Rayman, 2012).

Salonen e colaboradores, realizaram um ensaio, onde se verificou um aumento em 3,6 vezes do número de mortes por doença coronária e em 2,7 vezes do número de doença cardíaca (ataque cardíaco), em indivíduos cujos níveis de Se no soro eram muito baixos (The British Nutrition Foundation, 2001).

Na Dinamarca, um estudo de grande amplitude, permitiu concluir, que existia um acréscimo do risco de doença cardíaca isquémica em indivíduos em que Se no soro era inferior a 1,00 µmol/L (80 µg/L). No entanto desse mesmo estudo não foi possível retirar qualquer conclusão acerca da relação entre o Se e o enfarte do miocárdio (Thomson, 2004).

Estudos randomizados com suplementos de Se não salientaram o efeito protetor significativo sobre as doenças cardiovasculares, no entanto uma meta-análise de 25 estudos observacionais, indica uma associação inversa entre o estado nutricional em Se

e o risco de doença cardíaca coronária, sobretudo em populações cujos níveis de ingestão do mineral são relativamente baixos (Xun *et alii.*, 2010).

As diferenças no estado de nutricional de Se nas várias populações estudadas poderão explicar as variações nos resultados. Assim, para além de um valor de concentração de Se plasmático específico (em que selenoproteínas relevantes estão otimizadas), pode não haver vantagem no aumento em Se para a diminuição dos problemas cardiovasculares. De facto, ensaios no Reino Unido concluíram que só existiam efeitos benéficos em metade dos voluntários onde se notava ter havido uma otimização da atividade da GPx1 e, nos Estados Unidos, foram relatados efeitos negativos em ensaios efetuados em populações em que a maioria das selenoproteínas já tinha a sua atividade otimizada (Rayman, 2012).

De facto, os estudos recentes sugerem uma possível associação em forma de U (Figura 8) indicando haver um intervalo terapêutico de Se estreito, na prevenção de doenças cardiovasculares (Stranges *et alii.*, 2010). Níveis acima ou abaixo desse intervalo, podem desencadear um risco aumentado de mortalidade.

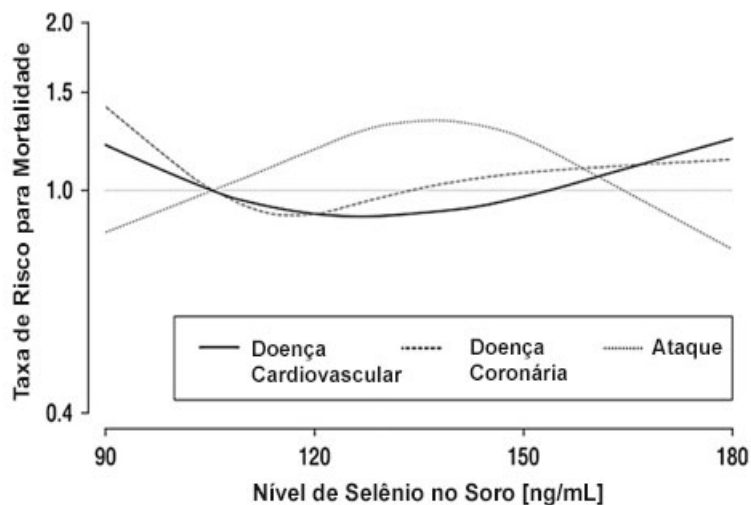


Figura 8. Correlação entre os níveis de selênio no soro e a taxa de risco para a mortalidade (retirado de Stranges *et alii.*, 2010).

Assim, embora os estudos em animais demonstrem os efeitos benéficos do Se a nível cardiovascular, nos humanos ainda existe muita controvérsia entre os efeitos

positivos do Se, a sua suplementação e o risco de doença coronária (Tanguy *et alii.*, 2012).

3.8. Efeito no cérebro

O Se é um elemento essencial para o cérebro que mantém uma elevada concentração deste mineral mesmo em condições de escassez. A Sel P tem um papel essencial na entrega de Se ao cérebro e em estudos com ratinhos incapazes de sintetizar esta selenoproteína, verificou-se que estes desenvolviam espasmos, movimentos anormais e convulsões (Cardoso *et alii.*, 2013; Rayman, 2012). A Sel P exerce, um papel importante como neuroprotetor, melhorando a sobrevivência neuronal e prevenindo a morte celular por apoptose em resposta a danos oxidativos.

De acordo com alguns autores, níveis baixos de Se podem estar relacionados com o aumento de risco de demência, aparecimento de doenças neurológicas e rápida progressão das mesmas (Cardoso *et alii.*, 2013; Vinceti *et alii.*, 2014).

Estudos em humanos sugerem a intervenção do Se em convulsões, na coordenação, na doença de Parkinson, e no declínio cognitivo (Rayman, 2012). Quantidades de Se sérico significativamente menores foram encontradas em crianças com episódios de convulsões febris e em adultos com crises epiléticas. Alguns estudos revelaram que a suplementação com Se reduziu convulsões infantis intratáveis (Rayman, 2012). Essa ação benéfica resulta de uma ação sobre o ciclo do stress oxidativo bloqueando-o e sobre os danos neuronais que possam surgir devido aos efeitos nefastos causados pelo stress oxidativo (Ashrati *et alii.*, 2007).

Um ensaio com 1012 participantes com idade igual ou superior a 65 anos revelou um pior desempenho em avaliações de coordenação de indivíduos cujos níveis de Se no plasma eram inferiores. Além disso, os investigadores observaram uma tendência significativa para o aumento da prevalência de doença de Parkinson nos quartis inferiores de Se (Rayman, 2012).

Nos idosos, uma das patologias mais comum é a doença de Alzheimer (DA) marcada pelas alterações cognitivas progressivas e irreversíveis, de origem desconhecida e que acabam por provocar demência (Chang *et alii.*, 2014). O doente

perde qualidade de vida e o seu cotidiano é profundamente modificado, pois a memória e capacidade de aprendizagem são claramente alteradas. O principal fator de risco para esta patologia é o envelhecimento (Cardoso *et alii.*, 2013). No entanto, outros parâmetros como antecedentes familiares, sexo, tipo de aprendizagem, alimentação, atividade física e estilo de vida influenciam o seu aparecimento. Patologias como a hipertensão, obesidade, diabetes, hipercolesterolemia podem igualmente ser associadas à DA, pois existe claramente uma relação de causa/efeito com a alimentação (Lopes da Silva *et alii.*, 2014).

Atuando de forma negativa no processo de envelhecimento e patologias associadas, o stress oxidativo, pode ser minimizado com a ajuda de antioxidantes que atuam de forma a manter o correto funcionamento do cérebro. As selenoproteínas vão atuar, formando um bloqueio das ERO que se encontram envolvidas na alteração das células como ocorre na DA (Santos *et alii.*, 2014).

Dados obtidos com estudos em seres humanos correlacionaram, o risco de demência e a DA com a quantidade de Se. Em França, um estudo com 1166 pessoas com idades compreendidas entre os 60-70 anos, sinalizaram um aumento significativo do risco de declínio cognitivo (ao longo de 4 anos) em participantes com um teor em Se plasmático mais baixo no início do estudo. Além disso, verificou-se uma associação significativa entre o declínio cognitivo e a amplitude da redução de Se no plasma ao longo de 9 anos (Rayman, 2012).

Apesar das evidências do benefício da suplementação de Se sobre o humor, um estudo randomizado (com a duração de 6 meses, controlado com placebo) em indivíduos com idade entre 60-74 anos não mostrou evidências positivas com suplementação com 100, 200 ou 300 µg de Se/dia que possam sustentar tais influências positivas sobre o humor (Rayman, 2012).

3.9. Diabetes

A diabetes é uma das patologias emergentes deste século. Caracteriza-se por um estado de hiperglicemia crónico que pode surgir devido ao estilo de vida (uma alimentação desequilibrada aliada à falta de exercício físico), a uma redução na

produção de insulina pelo pâncreas ou um aumento da resistência periférica à insulina. Atinge todas as faixas etárias, ambos os sexos e surge cada vez mais precocemente (Siddiqui *et alii.*, 2014).

Vários estudos apontam para intervenção negativa do Se na diabetes. Stranges e colaboradores, verificaram que a suplementação de Se (200 µg/dia), aumentaria a diabetes tipo 2 em indivíduos cujos níveis de base em Se no plasma eram já muito altos. Num estudo realizados em mulheres no norte de Itália, com uma ingestão média diária 55,7 µg/dia, os mesmos autores verificaram existir um risco aumentado de diabetes tipo 2 com o aumento ingestão em Se Os efeitos adversos do Se ainda estão por esclarecer, no entanto foi reportada uma perda da ação da insulina por exposição ao selenato ou selenito (Tanguy *et alii.*, 2012).

Outro estudo revelou que indivíduos que tinham níveis mais elevados de Se no plasma, teriam maior propensão em desenvolver diabetes tipo 2, mesmo quando fatores como o sexo, faixa etária, índice massa corporal e tabagismo não representem qualquer efeito de risco, pois estes parâmetros encontram-se controlados (Rocourt e Cheng, 2013).

Num estudo realizado na América níveis de Se elevados no plasma foram correlacionados com o aumento de casos de diabetes tipo 2, níveis elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos (Steinbrenner *et alii.*, 2011).

Apesar dos efeitos negativos referidos anteriormente, alguns efeitos benéficos do Se foram relatados, chegando mesmo a ser contraditórios com os referidos anteriormente. Um estudo revelou que níveis de Se elevados podem ajudar na diminuição da prevalência da diabetes (Wei *et alii.*, 2015). Foi verificado que mulheres que têm diabetes gestacional, possuem níveis de Se no soro mais baixas do que gestantes sem diabetes e que a suplementação com Se é necessária para grávidas com diabetes para evitar complicações futuras da patologia (Rocourt e Cheng, 2013).

Modificações na homeostase de alguns elementos tais como o Se, estão interligados não só, mas também à diabetes (Navarro-Alarcon e López-Martínez, 2000). Não foi possível, determinar com total clareza através de estudos realizados que a hiperglicemia resulte da ação das ERO e da ação do stress oxidativo exacerbado e que a resistência à insulina resulte da intervenção das ERO (McClung *et alii.*, 2004).

IV. Deficiência de selénio

Conforme foi referido anteriormente, a ingestão de Se deve ser efetuada na dose adequada, pois quer a ingestão excessiva quer o seu défice acarretam consequências, podendo desencadear um conjunto de patologias devido a alterações no normal funcionamento do organismo (Hernández-Mendonza e Rios-Lugo, 2009; Bodnar *et alii.*, 2012).

A quantidade de Se ingerida nos diversos países é variável sendo maior nos Estados Unidos da América que nos países europeus (El-Bayoumy, 2001). Dentro destes alguns apresentam maior défice que outros. É o caso da Polónia, Dinamarca, Alemanha e Rússia (Ermakov e Jovanovic, 2010). Os países orientais também se pautam por uma ingestão insuficiente de Se. De entre eles, destaca-se a China, onde surgiram patologias como a doença de Keshan e a doença de Kashin-Beck. Adicionalmente, a deficiência em Se pode igualmente desenvolver-se na gravidez, lactação e durante a nutrição parenteral (Navarro-Alarcon e Cabrera-Vique, 2008)

A doença de Keshan, descrita em 1979 por cientistas chineses (Sunde, 2014), é uma doença do foro cardíaco e associada a ela estão vários sintomas com diferentes graus de gravidade. Alguns dos sintomas a salientar são: alterações de apetite e fadiga perante o mínimo esforço físico. A nível cardiovascular podem surgir arritmias, cardiomegalia, mantendo-se as artérias coronárias sem qualquer alteração (World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2004). A nível anatómico é perceptível o aumento de tamanho do coração (Figura 9) e após a realização de algumas autópsias verificou-se necrose multifocal e dilatação das câmaras cardíacas (Chen, 2012). Constituída por tecido muscular a parede do coração sofre alterações passando de muscular a fibrosa (The British Nutrition Foundation, 2001). Através da realização do eletrocardiograma, também foram observadas as alterações assinaladas anteriormente (Chen, 2012). Correlacionou-se um vírus (poxvírus) designado de Coxsackie com a doença de Keshan em crianças. A patologia surge principalmente em crianças com idades compreendidas entre os dois e os dez anos (Navarro-Alarcon e Cabrera-Vique, 2008) e em mulheres jovens (Rayman, 2008) e. Estudos comprovaram que quando uma estirpe não virulenta (estirpe B3) infeta

roedores com deficiência em Se, o vírus sofre mutação para uma estirpe com virulência que possui a capacidade de causar lesões cardíacas (Navarro-Alarcon e Cabrera-Vique, 2008).

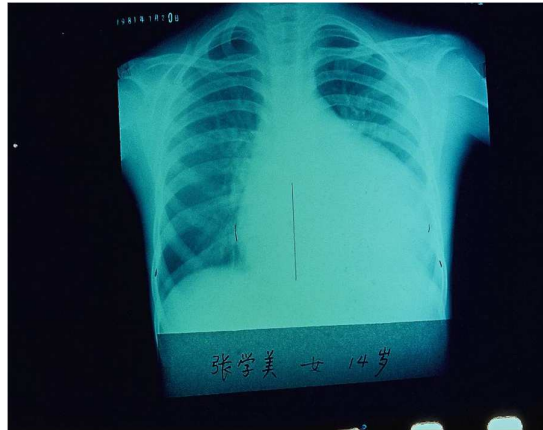


Figura 9. Raio X de um paciente com o coração dilatado devido à doença de Keshan (retirado de Chen, 2012).

No caso da doença de Kashin-Beck, tem particular incidência na China e parte da União Soviética, atingindo principalmente crianças entre os cinco e os treze anos. Além do déficit de Se, uma alimentação carenciada em iodo ou a presença de toxinas em alguns produtos alimentares podem desencadear a doença (Rayman, 2008; Navarro-Alarcon e Cabrera-Vique, 2008). Relaciona-se esta patologia, com lesões oxidativas das células da cartilagem e ossos (Figura 10). A estrutura óssea sofre modificações, ocorrendo diminuição do tamanho dos ossos dos dedos das mãos e pés e ossos longos do corpo (World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2004).

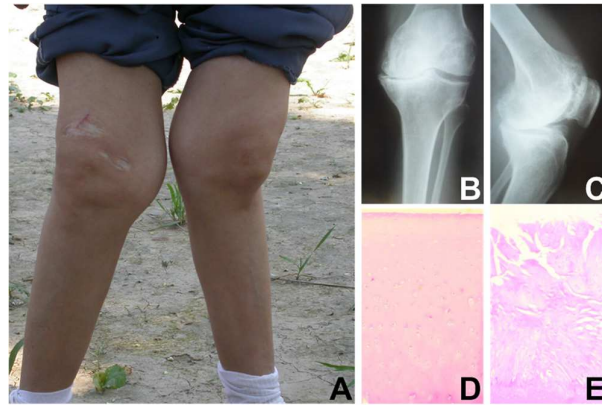


Figura 10. Alterações ósseas provocadas pela doença de Kashin-Beck (retirado de Han *et alii.*, 2013).

Além das patologias referidas, outras alterações relevantes foram associadas a uma deficiência de Se no organismo como: aumento do risco de hipertensão arterial, doença cardiovascular, ocorrência de processos inflamatórios, alterações da mineralização óssea e dentária, disfunção dos eritrócitos, doença de Crohn, cataratas e cirrose. Salientam-se ainda alterações no sistema imune, cardiovascular, reprodutor e no SNC que podem levar à ataxia de Friedrich. A nível psicológico, verifica-se que os casos de DA e de depressão são mais frequentes (Bodnar *et alii.*, 2012; Letavayová *et alii.*, 2006).

O cretinismo mixedematoso é uma patologia associada à disfunção do normal desenvolvimento mental e físico de um ser humano devido a níveis deficitários de dois compostos, o selênio e iodo. Alterações nefastas na glândula da tiróide são também verificadas: os tireócitos sofrem grandes alterações, o H_2O_2 encontra-se presente em elevada quantidade, as selenoproteínas GPx e DIO vêm a sua actividade diminuída e toda a envolvência das hormonas da tiróide é afetada pela deficiência do elemento (Negro, 2008).

V. Toxicidade de selênio

Apesar de o consumo de produtos que contenham uma quantidade relativamente baixa de selênio ser benéfico, sabe-se que níveis elevados deste elemento provocam uma reação tóxica. O intervalo entre uma deficiência, uma quantidade essencial e a

toxicidade de Se, já salientado anteriormente, é muito estreito (Figura 11) (Bodnar *et alii.*, 2012).

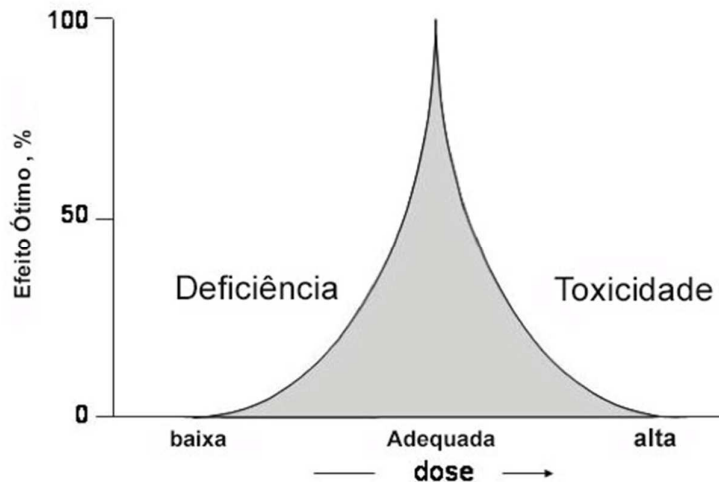


Figura 11. Dependência dos efeitos do Se da dose (retirado de Ostádalová, 2012).

Conforme referido, se há uma quantidade fundamental de Se que é essencial para o bom funcionamento do organismo há, também, outra ligeiramente superior que pode causar efeitos tóxicos. Assim, pode concluir-se que os efeitos são dependentes da dose. Os efeitos provocados pelo Se, dependem não só da dose, como também da forma química do mesmo (Ostádalová, 2012).

A repetida exposição ao Se ou a ingestão excessiva do mesmo, pode desencadear prejuízo para os seres humanos (Hernández-Mendonza e Rios-Lugo, 2009). Os efeitos negativos deste elemento dependem não só da forma em que o selênio se apresenta mas também de parâmetros como: tempo de exposição, a idade, tipo de alimentação, quantidade ingerida e via de exposição (Navarro-Alarcon e Cabrera-Vique, 2008).

Os sinais e sintomas da intoxicação provocada pelo selênio (selenose) variam consoante a via de exposição mas, em termos gerais podem ser descritos como: dor de cabeça, perda de cabelo, deformação e perda das unhas, erupção cutânea, hálito a alho, descoloração e deterioração excessiva dos dentes e também dormência, paralisia e hemiplegia. São ainda associados à intoxicação com Se outras doenças e outros sinais clínicos como por exemplo: doenças cardíacas, doenças do sistema imunitário,

carcinomas, tonturas, fadiga, irritação das mucosas, edema pulmonar e bronquite grave, erupção cutânea, vermelhidão, calor, ardor, irritação ocular e lacrimejamento, vômitos, náuseas, diarreia, irritação do nariz, vias respiratórias e os pulmões (Bodnar *et alii*, 2012; Hernández-Mendoza e Rios-Lugo, 2009; Navarro-Alarcon e López-Martínez, 2000).

Assim, é necessário ter um especial cuidado na quantidade de ingestão de Se para evitar possíveis efeitos tóxicos. Os limites máximos estabelecidos para os suplementos não estão totalmente referenciados (Navarro-Alarcon e Cabrera-Vique, 2008).

VI. Medicamentos e suplementos alimentares

Atualmente, é possível encontrar Se quer em medicamentos quer em suplementos alimentares.

Segundo o Decreto-Lei nº136/2003 de 28 junho no artigo nº 3 os suplementos alimentares são definidos como "géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida". Além da definição de suplemento alimentar no mesmo Decreto-Lei é referido, que além de nutrientes, vitaminas e minerais, têm também na sua constituição aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras, plantas e extracto de ervas.

A crescente preocupação com a saúde leva a que as pessoas estejam cada vez mais atentas à prevenção de doenças. A ideia de que o stress oxidativo está interligado ao desenvolvimento de diversas patologias, levou ao consumo generalizado de suplementos com intuito de reduzir ou neutralizar os radicais livres, evitando o desenvolvimento de patologias, reduzindo os efeitos secundários e a mortalidade (Navarro-Alarcon e Cabrera -Vique, 2008). Os suplementos alimentares disponíveis no mercado são diversos e neles o selénio pode estar sozinho ou combinado (em multivitamínicos/multiminerais) sob diferentes formas químicas incluindo SeMet e

leveduras enriquecidas com Se, SeCis, Na₂SeO₃, Na₂SeO₄, e selenito de hidrogénio. Conforme referido, o metabolismo do Se é determinado parcialmente pela sua forma química e a fonte alimentar. A SeMet é geralmente, considerada a melhor forma de selénio para ser absorvida e armazenada no corpo humano.

No entanto é necessário alertar os consumidores para o facto de ser necessário cuidado com o consumo de Se enquanto se aguardam resultados clínicos mais precisos quanto às eventuais consequências do seu consumo excessivo. Uma ingestão de aproximadamente de 70 µg Se/dia é considerada como um valor sem qualquer impacto para a saúde é necessário lembrar que o Se é um mineral como uma janela terapêutica relativamente pequena e que em alguns casos a ingestão máxima segura pode ser um valor bastante inferior. Assim, tal como recomendado por vários especialistas parece prudente restringir a ingestão em Se a partir de todas as fontes para os valores DDR (Rayman, 2000; Rayman, 2008).

Em seguida, referem-se alguns dos medicamentos/suplementos mais usados.

- **Addamel N[®]**

O Addamel N[®] é suplemento mineral (0,04 µmol de selenito de sódio anidro / 10 ml) indicado na nutrição intravenosa, em adultos e crianças com mais de 10 anos, que por algum motivo necessitam de satisfazer necessidades basais ou que tenham necessidade moderadamente aumentada de oligoelementos (Infarmed, 2012).

- **Decan**

Decan é uma solução para perfusão (0,070 mg de selenito de sódio / 40 ml), que contém 10 oligoelementos essenciais, um dos quais é o selénio. Destina-se apenas a adultos com necessidades básicas e moderadamente aumentadas de oligoelementos sendo a sua administração feita por via intravenosa. Recomenda-se a monitorização dos valores dos oligoelementos no soro durante o tratamento, para testar se este está ou não a ser eficaz (Infarmed, 2010).

- **Selenase**

Esta solução pertence ao grupo dos suplementos minerais e contém selenito de sódio penta-hidratado como substância ativa (100 µg de Se sob a forma de 332 µg de selenito de sódio penta-hidratado em cerca de 2 ml de solução oral). Existe também na forma de solução para injetáveis (333 µg de selenito de sódio pentahidratado para ampola de 2 ml) administrada por via intramuscular ou intravenosa (Baxter, 2015; Infarmed, 2012). Em crianças a dose inicial é de 2 µg por quilo de peso corporal por dia. Em todos os casos, a duração do tratamento vai depender dos níveis de Se presentes na análise sanguínea, permitindo determinar a sua eficácia (Infarmed, 2012).

- **Centrum Vitaminas**

Suplemento alimentar sob a forma de comprimidos (30 µg Se/comprimido) que se destina a atenuar carências alimentares, aumentar a energia, reforçar o sistema imunitário, manter e proteger a pele e controlar os radicais livres e proteger as células contra a oxidação (Centrum, 2015).

- **Viterra Kids**

Viterra Kids é um suplemento alimentar com múltiplas vitaminas, minerais, ácidos gordos e ômega 3 destinado a crianças a partir dos 4 anos de idade. A quantidade de Se presente nos comprimidos é de 45 µg. Os benefícios anunciados baseiam-se sobretudo no aumento do apetite, adequado desenvolvimento de ossos e dentição, saúde ocular saudável, equilíbrio nutricional, aumento da capacidade de concentração e aprendizagem e salvaguarda do sistema imune (OMEGA PHARMA, 2013).

- **Viterra activit**

Viterra activit é um suplemento alimentar com minerais, vitaminas, oligoelementos, ginseng e ginko biloba. Cada comprimido contém 25 µg de Se. É destinado a adultos com necessidade de maior exigência física ou mental e desempenha um papel na preservação do sistema imunológico (OMEGA PHARMA, 2013).

- **Vita sport**

Vita sport é um suplemento alimentar composto por minerais, vitaminas, coenzima Q10, ginseng, ginko biloba, destinado a crianças a partir dos 12 anos e adultos. Cada comprimido contém cerca de 200 µg de Se e é utilizado com o intuito de proporcionar um aumento de vitalidade combatendo o stress, fadiga física e psíquica e melhorar deficiências nutricionais (OMEGA PHARMA, 2013).

- **Vitacélsia plus Q10**

Vitacélsia plus Q10 é um suplemento alimentar, aconselhado a crianças a partir dos 12 anos e a adultos, apresentando cada comprimido 100 µg de Se. Está indicado para suprimir carências no que diz respeito a minerais ou vitaminas, devido a maus hábitos alimentares e/ou estilos de vida desadequados (OMEGA PHARMA, 2013).

- **Perfectil**

Suplemento alimentar com Se (100 µg de Se/comprimido), biotina, zinco e outros nutrientes, que pode ser aconselhado adultos e crianças com idade superior aos 12 anos, cuja função é promover a obtenção de uma pele, cabelo e unhas saudáveis (OMEGA PHARMA, 2013).

- **Neurozan Plus**

Suplemento alimentar que contém um conjunto de vitaminas, minerais e ómega 3. Cada cápsula ou comprimido contém 110 µg de Se. Destina-se a adultos e crianças com mais de 12 anos e pretende assegurar um suporte nutricional avançado que contribui para a manutenção de normais funções cognitivas e cerebrais (OMEGA PHARMA, 2013).

- **Jointace sport**

Suplemento alimentar sob a forma de comprimido, criado para a manutenção de articulações saudáveis. Na sua constituição possui vitamina D, colagénio, glucosamina e condroitina e selénio em quantidade de 120 µg. Pode ser utilizado em crianças a partir dos 12 anos e adultos (OMEGA PHARMA, 2013).

- **Fortal vision 7**

Suplemento alimentar composto por minerais, vitaminas e antioxidantes que atuam por forma a manter ou reforçar a saúde visual. Estas cápsulas contêm 100 µg de Se e são utilizados por adultos em casos de cansaço prolongado devido ao uso do computador e de lentes contacto (OMEGA PHARMA, 2013).

- **Ever-fit plus**

Suplemento alimentar com antioxidantes, minerais, vitaminas e coenzima Q10. Comprimidos destinados aos adultos e que contêm 200 µg de Se. O Se em conjunto com as vitaminas e minerais vai atuar de forma a proteger o organismo dos radicais livres (OMEGA PHARMA, 2013).

- **Ever-fit dermo**

Suplemento alimentar que possui antioxidantes, destinado a atuar na proteção da pele e prevenção do seu envelhecimento. Estas cápsulas possuem 75 µg de Se, são adequadas para crianças com mais de 12 anos e para adultos (OMEGA PHARMA, 2013).

- **Ever-fit cardio**

Suplemento que possui antioxidantes, que vão atuar protegendo o organismo da ação dos radicais livres, tornando o coração mais forte. Os comprimidos destinam-se apenas a adultos e possuem 200 µg de Se (OMEGA PHARMA, 2013).

- **Bioactivo Selénio + Zinco**

Suplemento destinado apenas a adultos que contém Se na forma de levedura (selenoPrecise) zinco e vitaminas. Cada comprimido possui 100 µg de Se. O Se em conjunto com as vitaminas e zinco vê a sua ação reforçada, protegendo as células do organismo do stress oxidativo (Pharma Nord, 2015).

- **Bioactivo multivitaminas**

Suplemento alimentar que contém Se sob a forma de levedura (selenoPrecise). Cada comprimido possui 62,5 µg de Se. Tem por objetivo garantir o normal funcionamento do sistema imune podendo ser utilizado por crianças com idade superior aos 12 anos e adultos (Pharma Nord, 2015)

- **Selenium-Ace Extra**

Suplemento aconselhado apenas a adultos que possui na sua constituição Se, vitaminas, manganês e ácido-alfa lipóico. Cada comprimido contém 200 µg de Se. Atua na pele reforçando-a graças ao poder antioxidante que combate os radicais livres (ANGELINI, 2013).

- **Selenium Ace**

Suplemento que possui Se e vitaminas que contribuem para a manutenção da pele, cabelos e unhas saudáveis, combatendo os radicais livres impedindo que estes exerçam a sua ação. Comprimido tem 100 µg de Se e é destinado apenas a adultos (ANGELINI, 2013).

- **Mangosteen Plus**

Suplemento alimentar líquido que contém *Garcinia mangostino*, Se e vitaminas. A sua ação é combater a fadiga, energizar, combater a inflamação, anti-envelhecimento, anti-fúngico, anti-bacteriano e desintoxicação do organismo dos fumadores dos metais pesados. O conteúdo é de cerca de 70 µg de Se / 40 mL (Energia Em Equilíbrio, 2009).

VII. Conclusão

O selênio é um micronutriente essencial para o organismo humano e animal, mas nem sempre foi considerado como tal. Até 1911 só lhe eram atribuídos efeitos negativos e esta visão só foi alterada com estudos realizados por August von Wassermann que mostraram que a administração de injetáveis de selenito de sódio tinham como efeito a redução de tumores em ratos. A partir dessa altura vários foram os estudos que levaram à alteração da visão sobre a importância do selênio no organismo humano.

Este elemento desempenha múltiplas funções, sendo uma das principais a ação antioxidante, protegendo estruturas e órgãos, contra possíveis radicais livres que podem levar ao aparecimento de inúmeras patologias se não forem controlados. É um componente das selenoproteínas, que contêm o aminoácido selenocisteína, e que sozinhas ou em conjunto com outros mecanismos do organismo tem como função reorganizar ou manter diversos processos metabólicos.

O Se entra na cadeia alimentar, principalmente como SeMet, proveniente das plantas que capturam o Se a partir do solo. Como os níveis de Se no solo variam muito consoante a sua origem geográfica a quantidade deste micronutriente em produtos similares pode ser bastante variável (com diferenças superiores a 10 vezes). De um modo geral, a ingestão de uma dieta equilibrada satisfaz as necessidades diárias que, hoje em dia, se aceita serem de 55 µg/dia para homens e mulheres. Valores baixos são responsáveis por alterações a nível cardiovascular, distrofia muscular, inflamações, alterações ósseas e dentárias e desordens na reprodução entre outras. Nesse contexto, pode referenciar-se a doença de Keshan (que afeta fundamentalmente crianças e produz importantes transtornos no ritmo cardíaco, levando frequentemente à morte) e a doença de Kashin-Beck (que ocasiona desordens graves no desenvolvimento ósseo, produz deformações nas articulações e gera fraqueza muscular).

O recurso a suplementos alimentares como forma aumentar a quantidade de Se pode ser uma alternativa. Entre outras situações, a suplementação de Se mostrou ser benéfica no tratamento da tireoidite de Hashimoto (patologia auto-imune mais frequente na tiróide), em alguns casos de infertilidade masculina (a suplementação com 100 µg de Se/dia levou ao aumento da motilidade dos espermatozóides e permitiu que

alguns homens pudessem ser pais), na redução de riscos cardiovasculares, no tratamento de infecções virais (suplementação com 200 µg de Se/dia em indivíduos HIV positivos, reduziu significativamente o número de infecções traduzindo-se também em menor número de hospitalizações), na estimulação da diferenciação das células T, no tratamento do cancro (levando a redução da incidência e da taxa de mortalidade) e como neuroprotetor.

No entanto há uma margem relativamente estreita entre os níveis de exigência e a toxicidade. Doses demasiado elevadas (acima de 400 µg/dia) podem desencadear vários sintomas e/ou patologias. Casos de toxicidade, comumente designados de selenose, foram verificados, e de um modo geral devem-se à repetida exposição a níveis de Se acima dos valores estabelecidos como benéficos. Essa toxicidade traduz-se em alterações cardíacas, alterações no sistema imune, carcinomas, fadiga, tonturas, náuseas, vômitos, erupções cutâneas, olhos lacrimejantes, entre muitos outros. Estes efeitos negativos podem variar em função da forma química de Se, do sexo e idade da pessoa, tempo de exposição, via de exposição, tipos de alimentos e quantidade ingerida. Assim, apesar das evidências de que o Se exerce um papel fundamental no organismo, a ideia generalizada por parte dos consumidores de que a sua ingestão (alimentar ou através de suplementos) tem apenas efeitos positivos, contribuindo para a melhoria dos estado nutricional e funcionando na prevenção de algumas patologias, não está correta. É necessário alertar para o facto de que existem também alguns possíveis prejuízos associados à sua ingestão excessiva, principalmente em indivíduos com valores normais ou elevados. Estratégias de elevação do nível de ingestão de Se só devem por isso ser utilizadas após caracterização da situação nutricional de modo a minimizar efeitos indesejáveis, utilizando estratégias que permitam maximizar a sua ação salvaguardando o limite de segurança acima do qual é expressa a sua toxicidade.

Esta controvérsia justifica a contínua necessidade de realizar mais estudos que permitam obter dados conclusivos sobre os benefícios e riscos associados ao consumo deste oligoelemento, estabelecendo dosagens (níveis de segurança que protejam o organismo de possíveis efeitos tóxicos) e explicitando os mecanismos pelos quais o Se promove o seu efeito funcional, terapêutico ou prejudicial.

VIII. Bibliografia

Alexander, J. (2015). Selenium. In: Nordberg, F. G., Fowler, A. B., Nordberg. M. *Handbook on the Toxicology of Metals*. 4^a ed. London, Elsevier, pp. 1175-1208.

Angelini. [Em linha]. Disponível em <<http://www.angelini.pt/wps/wcm/connect/pt/home/produtos/suplementos-alimentares>>.[Consultado em 01/09/2015].

Ashrati, R. M *et alii*. (2007). Selenium and Intractable Epilepsy: Is There Any Correlation?. *Pediatric Neurology*, 36(1), pp. 25-29.

Baxter. [Em linha]. Disponível em <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadproductsearchresults.html?cid=10001&lid=10011&hid=10000&searchCriteriaPattern=selenase>.[Consultado em 05/06/2015]

Bodnar, M., Konieczka, P. e Namiesnik, J. (2012). The Properties, Functions, and Use of Selenium Compounds in Living Organisms. *Journal of Environmental Science and Health, Part C: Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*, 30(3), pp. 225-252.

Cardoso, R. B., Cominetti, C., Cozzolino, F. M. S. (2013). Importance and management of micronutrient deficiencies in patient with Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging*, 8, pp. 531-542.

Centrum. [Em linha]. Disponível em <<http://centrumvitaminas.com.pt/produtos/centrum/suplementos-alimentares/?gclid=CIvShMb558cCFSLkwgodfzQMrA>>. [Consultado em 01/09/2015].

Chang, Y-T. *et alii*. (2014). The Roles of Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Biomed Research International*, pp. 1-15.

Chen, J. (2012). An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). *Asia Pacific Journal Clinical Nutrition*, 21(3), pp. 320-326.

Combs, F. G. e Gray, P. W.(1998). Chemopreventive Agents: Selenium. *Pharmacology & Therapeutics*, 79(3), pp. 179-192.

de Menezes Barboa, E. G. *et alii.* (2015). A longer time of exposure to antiretroviral therapy improves selenium levels. *Clinical Nutrition*, 34(2), pp. 248-251.

Decreto-Lei n.º 54/2010, Diário da República, 1.ª série — N.º 104 — 28 de Maio de 2010.

Decreto-Lei n.º 136/2003, Diário da República, 1.ª série — N.º 147 — 28 de Junho de 2003.

Dunford, B. H. (2010). Thyroid Peroxidase. In: Dunford, B. H. *Peroxidases & Catalases*. 2ªed. Canada, John Wiley & Sons, Inc, pp. 323-333.

El-Bayoumy, K. (2001). The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutation Research*, 475(1-2), pp. 123-139.

Energia Em Equilíbrio. [Em linha].Disponível em <<http://energiaemequilibrio.com/blog/novos-produtos/mangosteen-plus-sumo-de-mangostao-o-fruto-super-antioxidante/>>.[Consultado em 01/09/2015]

Ermakov, V. e Jovanovic, L. (2010). Selenium deficiency as a consequence of human activity and its correction. *Journal of Geochemical Exploration*, 107(2), pp. 193-199.

Food and Nutrition Board, Institute. (2000). Selenium. In: *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids*. Washington DC, National Academy Press, pp. 284-324.

Ganong, F.W. (2007). A glândula tireoide. In: Ganong, F.W. *Fisiologia Médica*. 22ed, Rio de Janeiro, McGraw-Hill, pp-285-298.

Gierus, M. (2007). Fontes orgânicas e inorgânicas de selênio na nutrição de vacas leiteiras: digestão, absorção, metabolismo e exigências. *Ciência Rural*, 37(4), pp. 1212-1220.

Han, J. *et alii.* (2013). The expression of p-ATF2 involved in the chondrocytes apoptosis of an endemic osteoarthritis, Kashin-Beck disease. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 14, pp. 1-10.

Hernández-Mendonza, H. e Rios-Lugo, J. M. (2009). Rol biológico del selênio en el humano. *Química Viva*, 8(2), pp. 64-80.

Infarmed. (2012). Folheto informativo: Informação para o utilizador-Selenase. [Em linha]. Disponível em:

<http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=39215&tipo_doc=fi>[Consultado em 26/02/2015].

Infarmed. (2010). Folheto informativo: Informação para o utilizador-Decan, Associação, concentrado para solução para perfusão. [Em linha]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10870&tipo_doc=fi>.[Consultado em 26/02/2015].

Koeppen, M. B. e Stanton, A. B. (2009). Glândula tireoide. In: Koeppen, M. B. e Stanton, A. B. *Berne & Levy Fisiologia*. 6ed. Rio de Janeiro, Mosby Elsevier.

Köhrle, J. e Gärtner, R. (2009). Selenium and thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(6), pp. 815-827.

Letavayová, L., Vlcková, V. e Brozmanová, J. (2006). Selenium: from cancer prevention to DNA damage. *Toxicology*, 227(1-2), pp. 1-14.

Lopes da Silva, S. *et alii*. (2014). Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*, 10(4), pp. 485-502.

Mayne, T. S. (2013). Oxidative Stress, Dietary Antioxidant Supplements and Health: Is the Glass Half Full or Half Empty?. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 22(12), pp. 2145-2148.

McClung, P. J. *et alii*. (2004). Development of insulin resistance and obesity in mice overexpressing and cellular glutathione peroxidase. *Proceeding of the National of Sciences of the United States of America*, 101(24), pp. 8852-8857.

MedlinePlus. [Em linha]. Disponível em <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002414.htm>>.[Consultado em 29/05/2015].

Mehdi, Y. *et alii*. (2013). Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions. *Molecules*, 18(3), pp. 3292-3311.

- Ménézo, Y. *et alii.* (2012). Stress oxydant et fertilité: fausses évidences et mauvaises recettes. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 40(12), pp. 787-796.
- Mercadal, C. F. *et alii.* (2005). Importancia del selenio en la práctica clínica. *Química Clínica*, 24(3), pp. 141-148.
- Micke, O. *et alii.* (2010). Selenium in oncology-an update. *Trace Elements and Electrolytes*, 27(4), pp. 250-257.
- Micke, O. *et alii.* (2009). Selenium in Oncology: From Chemistry to Clinics. *Molecules*, 14(10), pp. 3975-3988.
- Mistry, D. H. *et alii.* (2012). Selenium in reproductive health. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 206(1), pp. 21-27.
- Muecke, R. *et alii.* (2014). Selenium supplementation in radiotherapy patients: do we need measure selenium levels in serum or blood regularly prior radiotherapy?. *Radiation Oncology*, 9(289), pp. 1-2.
- National Institutes of Health. [Em linha]. Disponível em <<http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/>>. [Consultado em 18/05/2015].
- Navarro-Alarcon, M. e Cabrera-Vique, C. (2008). Selenium in food and the human body: A review. *Science of the Total Environment*, 400(1-3), pp. 115-141.
- Navarro-Alarcon, M. e López-Martínez. (2000). Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. *The Science of the Total Environment*, 249(1-3), pp. 347-371.
- Negro, R. (2008). Selenium and thyroid autoimmunity. *Biological: Targets & Therapy*, 2(2), pp. 265-273.
- Nunes, T. M. (2003). Hormônios Tiroideanos: Mecanismo de Ação e Importância Biológica. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia*, 47(6), pp. 639-643.
- Oldfield, E. J. (2006). Selenium: A historical perspective. In: Hatfield, L. D., Berry, J. M., Gladyshev. *Selenium Its Molecular Biology and Role in Human Health*. 2ª ed. United States of America, Springer Science & Business Media B.V, pp. 1-6.

OMEGA PHARMA. [Em linha]. Disponível em <<http://www.omega-pharma.pt/produtos/vitaminas-suplementos>> [Consultado em 01/09/2015].

Ostádalová, I. (2012). Biological Effects of Selenium Compounds With a Particular Attention to the Ontogenetic Development. *Physiological Research*, 61(1), pp. 19-34.

Pharma Nord. [Em linha]. Disponível em <<http://www.pharmanord.pt/products>> [Consultado em 01/09/2015].

Pieczynska, J. e Grajeta, H. (2015). The role of selenium in human conception and pregnancy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 29, pp. 31-38.

Rayman, P. M. (2012). Selenium and human health. *The Lancet*, 379(9822), pp. 1256-1268.

Rayman, P. M. (2008). Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *British Journal of Nutrition*, 100(2), pp. 254-268.

Rayman, P. M. (2000). The importance of selenium to human health. *The Lancet*, 356(9225), pp. 233-241.

Reeves, M. A. e Hoffmann, P. R. (2009). The human selenoproteome: recent insights into functions and regulation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66(15), pp. 2457-2478.

Reilly, C. (1998). Selenium: A new entrant into the functional food arena. *Trends in Food Science & Technology*, 9(3), pp. 114-118.

Reszka, E. *et alii*. (2012). Relevance of selenoprotein transcripts for selenium status in humans. *Genes & Nutrition*, 7(2), pp.127-137.

Rocourt, B. R.C. e Cheng, W. H. (2013). Selenium Supranutrition Promotion of Diabetes and Insulin Resistance?. *Nutrients*, 5(4), pp. 1349-1365.

Sanmartín, *et alii*. (2012). Selenium Compounds, Apoptosis and Other Types of Cell Death: An Overview for Câncer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(8), pp. 9649-9672.

Santos, R. J. *et alii*. (2014). Nutritional status, oxidative stress and dementia: the role of selenium in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(206), pp. 1-4.

- Santos, C. e Fonseca, J. (2013). Selênio: fisiopatologia clínica e nutrição. *Associação Portuguesa de Nutrição Entérica e Parentérica*, 7(1), pp. 2-9.
- Seeley, R. R., Stephens, D. T., Tate, P. (2008). Glândulas Endócrinas. In: Seeley, R. R., Stephens, D. T., Tate, P. *Anatomia & Fisiologia*. 8ª ed. Loures, Lusociência, pp. 625-685.
- Seeley, R. R., Stephens, D. T., Tate, P. (2003). Glândulas Endócrinas. In: Seeley, R. R., Stephens, D. T., Tate, P. *Anatomia & Fisiologia*. 6ª ed. Lusociência, pp. 609-625.
- Shamberger, J.R. (2012). Selenium in Health and Disease. In: Shamberger, J.R. *Biochemistry of Selenium*. 1ª ed. New York, Springer Science & Business Media, pp. 206-259.
- Siddiqui, K., Bawazeer, N., Joy, S. S. (2014). Variation in Macro and Trace Elements in Progression of Type 2 Diabetes. *The Scientific World Journal*, 2014 pp. 1-9.
- Sigel, A., Sigel, H., Sigel, O. K. R. (2013). Role of Selenium in Infectious Diseases. In: Sigel, A., Sigel, H., Sigel, O. K. R. *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases*. Netherlands, Springer Science & Business Media, pp. 14-18.
- Sousa Almondes, G. K. *et alii*. (2010). O Papel das Selenoproteínas no Câncer. *Revista Associação Médica Brasileira*, 56(4), pp. 484-488.
- Steinbrenner, H. *et alii*. (2011). High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 48(1), pp. 40-45.
- Stranges, S. *et alii*. (2010). Selenium status and cardiometabolic health: State of evidence. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20(10), pp. 754-760.
- Sunde, A. R. (2014). Selenium. In: Ross, C. A. *et alii*. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer, pp. 225-237.
- Tanguy, S. *et alii*. (2012). Impact of dietary selenium intake on cardiac health: Experimental approaches and human studies. *Molecular Nutrition Research*, 56(7), pp. 1106-1121.

The British Nutrition Foundation. (2001). *Selenium and Health*. London, High Holborn House.

Thomson, C. D. (2004). Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58(3), pp. 391-402.

Vartanian, G. J. (2013). Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Tireoide. *Onco&*, pp. 20-25.

Vinceti, M. *et alii*. (2014). Selenium neurotoxicity in humans: Bridging laboratory and epidemiologic studies. *Toxicology Letters*, 230(2), pp. 295-303.

Volp, A. C. P. *et alii*. (2010). Efeitos antioxidantes do selénio e seu elo com a inflamação e síndrome metabólica. *Revista Nutrição*, 23(4), pp. 581-590.

Weeks, B. S., Hanna, M. S. e Cooperstein, D. (2012). Dietary selenium and selenoprotein function. *Medical Science Monitor*, 18(8), pp. 127-132.

Wei, J. *et alii*. (2015). The association between dietary selenium intake and diabetes: a cross sectional study among middle-aged and older adults. *Nutrition Journal*, 14(18), pp. 1-6.

WOOK. [Em linha]. Disponível em <http://www.wook.pt/product/facets?palavras=tabela+periodica>. [Consultado em 05/04/2015].

World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2004). Selenium. In: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. 2ed. Bangkok, Thailand, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, pp. 194-210.

Xun, P. *et alii*. (2010). Longitudinal association between toenail selenium levels and measures of subclinical atherosclerosis. The CARDIA trace element study. *Atherosclerosis*, 210(2), pp. 662-667