

UFBA

Universidade Federal da Bahia
Instituto de Ciências da Saúde

PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO • ICS • UFBA



RENATA DE OLIVEIRA CAMPOS

**STATUS NUTRICIONAL DE SELÊNIO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES DA BAHIA**

Salvador
2019



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS
INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**



RENATA DE OLIVEIRA CAMPOS

**STATUS NUTRICIONAL DE SELÊNIO EM CRIANÇAS
E ADOLESCENTES DA BAHIA**

Salvador

2019

RENATA DE OLIVEIRA CAMPOS

**STATUS NUTRICIONAL DE SELÊNIO EM CRIANÇAS
E ADOLESCENTES DA BAHIA**

Tese apresentada à Banca Examinadora de Qualificação do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientador: Prof. Dr. Helton Estrela Ramos

Salvador

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

C198 Campos, Renata de Oliveira.
Status nutricional de selênio em crianças e adolescentes da Bahia/
Renata de Oliveira Campos – Salvador, 2019.
151 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Helton Estrela Ramos.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de
Ciências da Saúde/Programa de Pós-graduação em Processos Interativos
dos Órgãos e Sistemas, 2019.

Inclui referências e anexos.

1. Selênio. 2. Iodo. 3. Deficiência de iodo – crianças – Bahia.
I. Ramos, Helton Estrela. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 613.22(814.2)

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



TERMO DE APROVAÇÃO

DEFESA PÚBLICA DE TESE

RENATA DE OLIVEIRA CAMPOS

Status Nutricional de Selênio em Crianças e Adolescentes da Bahia

Salvador, Bahia, 18 de março de 2019

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helton Estrela Ramos – Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Prof.ª Dr.ª Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Prof.ª Dr.ª Mariana de Souza Macedo – Universidade Federal de Viçosa – (UFV)

Prof.ª Dr.ª Sandra Santos Valois – Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Prof.ª Dr.ª Ana Quênia Gomes da Silva – Universidade Federal da Bahia (UFBA)

AGRADECIMENTOS

No projeto da minha vida, Deus é o autor principal. Dele vem a força e a coragem necessária para lutar e vencer. Posso ter a certeza do seu auxílio constante em todos os momentos, especialmente na execução desta pesquisa. A Ele a minha eterna gratidão!

Na introdução estão os princípios e valores ensinados por minha família, sobretudo, o amor, o respeito e a honestidade. Sou grata ao meu Pai José Carlos, minhas tias-mães Ivone e Ray pelo amor incondicional e por me motivarem a não desistir dos meus objetivos em meio à adversidade.

Aos meus tios, tias, primos, primas e irmãos: Jackson, Tainá, Keven e Arthur pelas alegrias. A minha melhor hipótese é que eles estarão sempre ao meu lado na caminhada da vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Helton Estrela Ramos, um exemplo de excelência. Sou grata pelos anos de aprendizado, pelos desafios e conquistas; pela compreensão e paciência. O seu entusiasmo é a justificativa para a realização deste estudo e influência positiva em minhas escolhas profissionais.

Ao Professor Dr. Roberto Paulo Correia de Araújo, Diretor do Instituto de Ciências da Saúde - UFBA, pela dedicação e comprometimento.

À Professora Dra. Fabiana Paim, Ana Quênia e todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas pelos preciosos ensinamentos.

Aos docentes e pesquisadores que passaram na minha vida e que são referenciais teóricos para o exercício da profissão que escolhi. Agradeço a Clotilde Assis pela amizade, ajuda e incentivos em todos os momentos; ao Prof. Leonardo Teixeira pelo constante auxílio.

Ao professor Dr. Fernando Barbosa Jr., Vanessa Cristina, Wellington Tavares e Deborah Morais pela prontidão, disponibilidade e ajuda nas atividades metodológicas e analíticas no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade de São Paulo, campus de Ribeirão Preto.

Às crianças e seus cuidadores que voluntariamente aceitaram participar desta pesquisa.

Aos estudantes de iniciação científica e colegas do Laboratório de Estudo da Tireoide (LET), Sara Rebouças, Lorena Maia, Rebeca Beck, Iasmin Barreto, Yanne Rocha, Mateus

Santana, Vinicius Oliveira, Heitor e Pedro Oliveira pelo companheirismo e ajuda no trabalho de campo e no laboratório. Sem eles os resultados não seriam os mesmos.

As atividades de pesquisa no LET não seriam tão significativas sem a presença dos amigos Taíse Lima, Fabiane Carrijo, Luciana Leone e Joaquim Custódio pelas experiências e emoções compartilhadas.

Aos professores Luciara Leite e Djanilson Barbosa pelas análises estatísticas.

Pela viabilidade técnica, agradeço à família de D.Wal e Sr. José Ramos, Hέλvio Estrela, Rosângela e Cristina pela hospitalidade e carinho com o qual me acolheram nas jornadas de trabalho de campo em Alagoinhas e Santa Maria da Vitória e em outros momentos cruciais.

Aos amigos e colegas da Pós-Graduação que se fizeram na jornada pelas diversas trocas e aprendizado. À Manuela Pestana, Juliana Leal e Cláudia pela amizade e carinho.

À Aline Santana e Luana Pereira pela amizade, companheirismo e responsabilidades compartilhadas. Pela ampla discussão sobre nossos objetivos de vida e os resultados encontrados.

Aos alunos que são a minha motivação para alcançar nobres resultados. Ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia pelo acolhimento e apoio.

Em conclusão, agradeço a todos os queridos, familiares e amigos, que aceitaram com generosidade algumas ausências inerentes ao processo de formação acadêmica.

“Tudo tem o seu tempo determinado e há tempo
para todo o propósito debaixo do céu.
Há tempo de nascer, e tempo de morrer;
tempo de plantar e tempo de arrancar o que se plantou;
tempo de matar e tempo de curar;
tempo de derrubar e tempo de edificar;
tempo de chorar e tempo de rir;
tempo de prantear e tempo de dançar;
tempo de espalhar pedras e tempo de ajuntar pedras;
tempo de abraçar e tempo de afastar-se de abraçar;
tempo de buscar e tempo de perder;
tempo de guardar e tempo de lançar fora;
tempo de rasgar e tempo de coser;
tempo de estar calado e tempo de falar;
tempo de amar e tempo de odiar;
tempo de guerra e tempo de paz”.

CAMPOS, R. O. **Status nutricional de selênio em crianças e adolescentes da Bahia.** Orientador: Helton Estrela Ramos. 2019. 151 f. il. Tese (Doutorado em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2019.

RESUMO

O selênio é um micronutriente essencial para a saúde humana, pois constitui as selenoproteínas que têm papel antioxidante e participa da biossíntese e ativação dos hormônios tireoidianos. Este estudo apresenta como metodologia a abordagem descritiva e delineamento transversal, desenvolvido a partir de duas estratégias distintas. No artigo 1, foi realizada uma revisão sistemática com metanálise sobre o status nutricional do selênio em crianças do Brasil e do mundo. No artigo 2, dados de 982 escolares de 6 a 14 anos de escolas públicas da Bahia, Brasil. Neste estudo, o selênio e o iodo urinário foram medidos pelo método ICP-MS, juntamente do hormônio estimulante da tireoide (TSH) em amostras de sangue de papel-filtro. Como resultados, o artigo 1 revelou elevada prevalência de deficiência de selênio (DS) nos estudos anteriormente realizados no Brasil e no mundo (63% e 41%, IC 95%, respectivamente); entretanto, alta heterogeneidade foi encontrada ($I^2 = 100\%$). O artigo 2 mostrou adequação na nutrição de selênio e iodo. A CSU e CIU medianas foram 38,7 e 210,0 (IQR: 26,8–52,9 e 129,3–334,1 $\mu\text{g/L}$, respectivamente). As prevalências de deficiência de iodo e CIU excessiva foram observadas em 17,1% e 30,9% dos escolares, respectivamente. Houve correlação positiva entre CSU e UIC ($r = 0,60$; $p = 0,00$). O TSH médio foi de 0,95 (IQR: 0,69-1,30 $\mu\text{UI/L}$). Conclui-se que o artigo 1 verificou a prevalência global de DS entre as crianças, observando a complexidade e as diferenças metodológicas entre os estudos. No artigo 2, uma correlação importante entre o selênio urinário e a concentração de iodo aponta para o fato de que a nutrição com selênio pode interagir com outros nutrientes e/ou componentes da dieta. Assim, a inclusão da mensuração do selênio nas ações de monitoramento de micronutrientes pode contribuir para uma maior efetividade dos programas de prevenção de distúrbios na população infantil.

Palavras-chave: Selênio. Iodo. Deficiência de Iodo.

CAMPOS, R. O. **Nutricional selenium status in children and adolescents from Bahia (Brazil)**. Thesis advisor: Helton Estrela Ramos. 2019. 151 s. ill. Thesis (PhD in Interactive Processes of Organs and Systems) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2019.

ABSTRACT

Selenium is an essential micronutrient for human health, since it constitutes the selenoproteins that play an antioxidant role and participate in the biosynthesis and activation of thyroid hormones. This study presents as methodology a descriptive approach and cross-sectional design, developed from two distinct strategies. In article 1, a systematic review with meta-analysis was performed on the nutritional status of selenium in children in Brazil and worldwide. In article 2, data from 982 schoolchildren aged 6 to 14 years from public schools in Bahia, Brazil. In this study, urinary selenium and iodine were measured by the ICP-MS method, along with thyroid stimulating hormone (TSH) in filter paper blood samples. As results, article 1 revealed high prevalence of selenium deficiency (SD) in previously conducted studies in Brazil and worldwide (63% and 41%, 95% IC, respectively); however, high heterogeneity was found ($I^2 = 100\%$). Article 2 showed adequacy in selenium and iodine nutrition. The median CSU and CIU were 38.7 and 210.0 (IQR: 26.8–52.9 and 129.3–334.1 $\mu\text{g/L}$, respectively). The prevalence of iodine deficiency and excessive CIU were observed in 17.1% and 30.9% of schoolchildren, respectively. There was a positive correlation between CSU and UIC ($r = 0.60$; $p = 0.00$). The mean TSH was 0.95 (IQR: 0.69–1.30 $\mu\text{UI/L}$). It is concluded that the article 1 verified the overall prevalence of SD among children, noting the complexity and methodological differences between studies. In article 2, an important correlation between urinary selenium and iodine concentration points to the fact that selenium nutrition may interact with other nutrients and/or dietary components. Thus, the inclusion of selenium measurement in micronutrient monitoring actions can contribute to a greater effectiveness of programs to prevent disorders in the child population.

Keywords: Selenium. Iodine. Iodine deficiency.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μg	Micrograma
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CH_3SeH	Metilselenol
CIU	Concentração de Iodo Urinário
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CSU	Concentração de Selênio Urinário
DDI	Distúrbios por Deficiência de Iodo
DI	Desiodase Iodotironina
DIT	Diiidotirosina
DUOX 1	Dual Oxidase 1
DUOX 2	Dual Oxidase 2
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i>
EI	Estatura para Idade
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
SEU	Excreção de Selênio Urinário
FAD	Flavina Adenina Nucleotídeo
FAPESB	Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado da Bahia
GPx	Glutathione Peroxidase
GSH	Glutathione reduzida
GSSH	Glutathione dissulfeto
HC	Hipotireoidismo clínico
H_2O_2	Peróxido de hidrogênio
H_2Se	Selenito de Hidrogênio
HSC	Hipotireoidismo subclínico
HT	Hormônio Tireoidiano
IC	Intervalo de confiança
ICP-MS	<i>Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry</i>
IMC/I	Índice de Massa Corporal para Idade
MIT	Monoiodotirosina

NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato Reduzida
Na ₂ SeO ₃	Selenito de Sódio
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIS	<i>Sodium-Iodide Symporter</i>
NOX4	NADPH oxidase 4
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDS	Pendrina
PI	Peso para Idade
RDA	<i>Recommended Dietary Allowances</i>
rT ₃	Triiodotironina reversa
T ₃	Triiodotironina
T ₄	Tiroxina
T ₄ L	Tiroxina livre
TG	Tireoglobulina
TPO	Tireoperoxidase
TRx	Tioredoxinas redutases
TSH	Hormônio tireoestimulante
SeCys	Selenocisteína
SeMet	Selenometionina
SeO ₃ ²⁻	Selenito
SeO ₄ ²⁻	Selenato
Se-MetSec	Selênio-metilselenocisteína
SePP	Selenoproteína P
SOD	Superóxido dismutase
UL	<i>Tolerable Upper Intake Level</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Teor de selênio em alimentos consumidos no Brasil	25
Quadro 2 – Resumo das principais selenoproteínas que são expressas na glândula tireoide ou estão envolvidas na biossíntese hormonal e defesa antioxidante	31
Quadro 3 – Principais biomarcadores de selênio e vantagens e desvantagens	48
Quadro 4 – Valores de referência para interpretação de E/I para crianças de 5 a 10 anos	58
Quadro 5 – Valores de referência para interpretação de IMC/I para crianças de 5 a 10 anos	58
Quadro 6 – Valores de referência para interpretação de E/I para adolescentes de 10 a 19 anos	59
Quadro 7 – Valores de referência para interpretação de IMC/I para adolescentes de 10 a 19 anos	59
Quadro 8 – Valores de referência para a excreção urinária de selênio	60
Quadro 9 – Critérios epidemiológicos utilizados para avaliar a adequação da ingestão de iodo segundo a concentração mediana de iodo urinário	61
Quadro 10 – Justificativas para exclusão dos estudos da metanálise	80

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação das formas químicas orgânicas e inorgânicas do selênio	26
Figura 2 – Mecanismo ilustrativo do metabolismo do selênio	29
Figura 3 – Vias biológicas envolvidas na geração de H ₂ O ₂ e sistema de defesa dependente de selênio	41
Figura 4 – Análise dos resultados no ICP-MS	60
Figura 5 – Fluxograma de classificação dos estudos identificados	68
Figura 6 – Metanálise geral de estudos com crianças e adolescentes em todo o mundo ..	81
Figura 7 – Metanálise de estudos realizados com crianças e adolescentes brasileiros	82
Figura 8 – Frequência de selênio urinário de todos os escolares avaliados de acordo com o sexo	96
Figura 9 – Frequência de iodo urinário de todos os escolares avaliados de acordo com o sexo	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores para EAR, RDA e UL referentes à ingestão de selênio para crianças e adolescentes de 1 a 18 anos de idade	23
Tabela 2 – Síntese dos principais estudos que avaliaram o status nutricional de selênio em crianças e adolescentes publicados entre 1999 a 2019	69
Tabela 3 – Frequência de crianças e adolescentes com deficiência de selênio considerando todos os parâmetros bioquímicos	80
Tabela 4 – Status nutricional de selênio em lactentes, pré-escolares e escolares brasileiros	81
Tabela 5 – Valores médios de selênio plasmático de crianças e adolescentes avaliados em diversos países	83
Tabela 6 – Valores médios de selênio sérico de crianças e adolescentes avaliados em diversos países	83
Tabela 7 – Valores médios de selênio sanguíneo de crianças e adolescentes avaliados em diversos países	84
Tabela 8 – Concentração de selênio urinário em crianças e adolescentes de acordo com a idade	96
Tabela 9 – Níveis de iodo em crianças e adolescentes de acordo com a faixa etária	98
Tabela 10 – Valores mínimo e máximo, média, mediana e intervalo interquartil de CSU e CIU em todas as crianças e adolescentes avaliados	98
Tabela 11 – Valores médios e desvio-padrão de CSU e CIU de acordo com o estado nutricional de 413 crianças com idade entre 6 a 10 anos	100
Tabela 12 – Valores médios de CSU e CIU de acordo com o estado nutricional de 245 adolescentes com idade entre 10 a 14 anos	100
Tabela 13 – Intervalo de referência do TSH, significado clínico, distribuição das 717 amostras analisadas e comparação com os valores médios de CIU e CSU	102

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Frequência de selênio urinário, em intervalos de 10µg/L, de todas as crianças e adolescentes avaliados	95
Gráfico 2 – Correlação entre concentração urinária de selênio e idade	97
Gráfico 3 – Correlação entre as concentrações urinárias de selênio e iodo	99
Gráfico 4 – Correlação entre concentração urinária de selênio e IMC/Idade	101
Gráfico 5 – Correlação entre concentração urinária de selênio e estatura por idade	101
Gráfico 6 – Correlação entre concentração urinária de selênio e níveis de TSH	102

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	JUSTIFICATIVA	20
3	OBJETIVOS	21
3.1	OBJETIVO GERAL	21
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
4	REVISÃO DA LITERATURA	22
4.1	ORIGEM E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DO SELÊNIO	22
4.1.1	Recomendações Dietéticas e Fontes Alimentares	23
4.1.2	Metabolismo: Formas Químicas e Biodisponibilidade	25
4.1.2.1	<i>Absorção e transporte de selênio</i>	27
4.1.2.2	<i>Excreção de Selênio</i>	29
4.2	SELÊNIO E A GLÂNDULA TIREOIDE	30
4.2.1	Selenoproteínas no Tecido Funcional da Tireoide	31
4.2.1.1	<i>Glutationas peroxidases</i>	32
4.2.1.2	<i>Desiodases iodotironinas</i>	33
4.2.1.3	<i>Tioredoxinas redutases</i>	36
4.2.1.4	<i>Selenoproteína P</i>	37
4.2.1.5	<i>Selenoproteína W</i>	38
4.2.1.6	<i>Outras selenoproteínas</i>	38
4.2.2	Sistema Oxidativo na Biossíntese de Hormônios da Tireoide	39
4.3	MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO STATUS NUTRICIONAL DE SELÊNIO	41
4.3.1	Consumo de selênio	42
4.3.2	Marcadores Bioquímicos	42
4.3.2.1	<i>Selênio plasmático</i>	43
4.3.2.2	<i>Selênio eritrocitário</i>	45
4.3.2.3	<i>Selênio urinário</i>	45
4.3.2.4	<i>Selênio fecal</i>	46
4.3.2.5	<i>Selênio capilar e ungueal</i>	47
4.3.3	Consequências da Deficiência de Selênio	48
4.3.4	Toxicidade do Selênio	49
4.4	SELÊNIO E DOENÇAS TIREOIDIANAS	50
4.4.1	Cretinismo Mixedematoso	50

4.4.2	Hipotireoidismo Clínico e Subclínico	52
4.4.3	Bócio e nódulos	52
4.4.4	Tireoidite de Hashimoto	53
4.4.5	Doença de Graves	54
4.4.6	Câncer de tireoide	55
5	MATERIAIS E MÉTODOS	56
5.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO	56
5.2	INDICADORES DO ESTUDO	57
5.2.1	Coleta e Seleção das Amostras Urinárias	57
5.2.2	Avaliação Antropométrica	58
5.2.3	Dosagem de iodo e selênio urinário	59
5.2.3	Dosagem do TSH em Papel-filtro	61
5.3	ASPECTOS ÉTICOS	61
5.4	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	62
6	RESULTADOS	63
6.1	ARTIGO 1. Status nutricional de selênio na população infantil: uma revisão sistemática com metanálise	63
6.1.1	Introdução	63
6.1.2	Materiais e Métodos	64
6.1.2.1	<i>Questões de investigação</i>	64
6.1.2.2	<i>Estratégias de busca para as bases de dados eletrônicas</i>	65
6.1.2.3	<i>Avaliação de qualidade dos artigos científicos</i>	65
6.1.2.4	<i>Seleção dos estudos</i>	66
6.1.2.5	<i>Análises estatísticas</i>	66
6.1.3	Resultados	67
6.1.3.1	<i>Características dos Estudos</i>	67
6.1.4	Discussão	84
6.1.5	Considerações Finais	89
6.2	ARTIGO 2. Status nutricional de selênio e iodo em escolares e adolescentes: um estudo transversal no brasil aponta a ingestão adequada	89
6.2.1	Introdução	90
6.2.2	Métodos	91
6.2.2.1	<i>População do estudo</i>	91
6.2.2.2	<i>Dosagem do selênio e iodo urinário</i>	92
6.2.2.3	<i>Avaliação antropométrica</i>	93
6.2.2.4	<i>TSH no papel-filtro</i>	94

6.2.2.5	<i>Análises estatísticas</i>	94
6.2.3	Resultados	95
6.2.3.1	<i>Determinação do selênio urinário</i>	95
6.2.3.2	<i>Análise do iodo urinário</i>	97
6.2.3.3	<i>Avaliação antropométrica</i>	99
6.2.3.4	Dosagem do TSH em papel-filtro	102
6.2.4	Discussão	103
6.2.5	Considerações Finais	108
7	DISCUSSÃO GERAL	109
8	CONCLUSÃO GERAL	113
	REFERÊNCIAS	114
	ANEXO	144
	APÊNDICE	148

1 INTRODUÇÃO

O selênio é um micronutriente essencial para a saúde humana, pois constitui as selenoproteínas que desempenham funções no sistema de defesa antioxidante, protegem as células contra a ação de xenobióticos, atuam na prevenção de doenças crônicas e participam da biossíntese de hormônios tireoidianos (HT) e na conversão de tiroxina (T₄) em triiodotironina (T₃)^{1,2,3}.

A recomendação dietética para ingestão de selênio (RDA) é de 30 µg/dia para crianças (4-8 anos); 40 µg/dia para crianças de 9-13 anos; 55 µg/dia para adolescentes de 14 a 18 anos e adultos⁴. A castanha-do-brasil é reconhecida como um dos alimentos mais ricos em selênio; contudo, carnes, cereais, leveduras e vegetais crucíferos como brócolis, repolho e couve-flor também são boas fontes do mineral⁵.

Estima-se que, aproximadamente, 15% da população mundial apresenta deficiência de selênio^{6,7}. A deficiência grave de selênio tem sido classicamente associada à osteocondrodistrofia (doença de Kashin-Beck) e cardiomiopatia (doença de Keshan) endêmicas, identificadas em determinadas populações chinesas com baixa ingestão do mineral^{8,9}.

A tireoide é um dos órgãos com o maior teor de selênio e, além do papel crucial do iodo na biossíntese de hormônios tireoidianos (HTs), o status nutricional do selênio parece ser importante para o adequado funcionamento da glândula^{10,11}. Deficiência moderada de selênio tem sido associada ao aumento da prevalência de doenças tireoidianas, como câncer, desordens autoimunes e nódulos^{1,12}.

Órgãos responsáveis pela monitoração e criação de Políticas Públicas voltadas à Alimentação e Nutrição devem atentar-se que nos países em desenvolvimento, como o Brasil, novas tendências nos hábitos alimentares podem contribuir para o aparecimento de deficiências nutricionais, cujos efeitos adversos ocorrem de forma acentuada na população materno-infantil, trazendo danos potencialmente irreversíveis ao crescimento e desenvolvimento^{13,14,15}. As ações de monitoramento e vigilância nutricional, sobretudo em grupos mais vulneráveis, são

imprescindíveis para identificação de deficiências/excessos (isolado ou combinado) de micronutrientes e suas consequências para a saúde¹⁶.

2 JUSTIFICATIVA

O selênio é oligoelemento essencial para a biossíntese de selenoproteínas contendo selenocisteína. Dentre as selenoproteínas bem caracterizadas estão as desidases iodotironinas (DI), glutathiona peroxidase (GPx) e tioredoxinas redutases (TRx); enzimas envolvidas no metabolismo dos HTs, na regulação do estado redox e na proteção contra danos oxidativos, respectivamente. O conteúdo de selênio em tecidos sensíveis, tais como o hepático, renal e muscular, bem como a expressão de selenoproteínas não essenciais, como a GPx, são controlados pelo fornecimento nutricional do oligoelemento. A principal via de excreção do selênio é a urinária, na forma de trimetilselenônio, selenito e selenato^{17,18,19}.

Nos últimos dez anos, foram realizados alguns estudos de caráter subnacional, no Brasil, que investigaram o estado nutricional relativo ao selênio em crianças e adolescentes. No entanto, não há dados sobre o estado nutricional relativo ao selênio e iodo na mesma população^{6,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32}.

Na última Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) do Ministério da Saúde (MS) (2008-2009), o consumo total de cada micronutriente antioxidante foi calculado a partir do consumo alimentar médio per capita e por dia. As análises foram realizadas considerando algumas variáveis: sexo, situação do domicílio, região geográfica, estágios de vida e classes de rendimento. A análise revelou que a população brasileira consome, aproximadamente, 107,6 µg de selênio/dia, sendo observado maior consumo no sexo masculino e na região norte do país. Entretanto, ao verificar o consumo por grupo etário, não há qualquer informação sobre o consumo de selênio em crianças (<10 anos)³³.

A presente pesquisa tem relevância epidemiológica, visto que os monitoramentos nacionais referentes à nutrição de iodo, preconizados pelo MS³⁴, e que foram realizados em escolares (6 a 14 anos) não incluíram a análise do selênio³⁵. Desse modo, os resultados deste estudo, em associação com dados de disponibilidade, produção e consumo de alimentos, são capazes de contribuir para o planejamento de ações de saúde e nutrição na Bahia e no Brasil.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o estado nutricional relativo ao selênio de crianças e adolescentes de 6 a 14 anos, de ambos os sexos, matriculados em escolas públicas de cinco municípios da Bahia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Mensurar o teor de selênio nas amostras de urina das crianças avaliadas no estudo;
- Correlacionar o status nutricional de selênio com o status nutricional de iodo;
- Associar o status nutricional de selênio com indicadores antropométricos.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 ORIGEM E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DO SELÊNIO

O selênio é um elemento metaloide representado pelo símbolo “Se” e número atômico 34. O mineral foi descrito pela primeira vez em 1817, pelo químico sueco Jons Jakob Berzelius (1779-1848). O nome selênio vem do grego *selene* que significa lua, referindo-se à aparência brilhante e cinza deste composto quando é derretido³. Dentre os 98 elementos existentes na superfície da Terra, o selênio ocupa o 70º lugar em abundância na natureza³⁶.

O selênio se distribui na natureza de forma heterogênea e a concentração encontrada nos solos é dependente de fatores geoquímicos, especialmente o pH e a natureza da rocha originária dos solos. Acredita-se que aproximadamente de 50 a 77% do selênio distribuído pela natureza provêm dos oceanos e depositam-se na terra, por meio dos gases dimetilselenido e dimetilselenilsulfido produzido por alguns fitoplânctons, por isso as áreas próximas de oceanos dispõem de solos com maior concentração de selênio³⁷.

As primeiras pesquisas sobre o selênio foram realizadas com o objetivo de abordar a toxicidade do metal. Na década de 1930, o selênio foi identificado como causador de intoxicação de gado em áreas com alto teor do mineral no solo. Na metade do século XX, o selênio foi reconhecido como micronutriente e a sua função biológica foi estudada, assim como seu papel na nutrição humana³.

Em 1957, Klaus Schwartz, um cientista alemão que trabalhava no *National Institutes of Health*, em Bethesda, relatou, pela primeira vez, os benefícios do selênio para a saúde humana³⁸. Contudo, a relevância fisiológica do selênio foi estabelecida apenas em 1980, quando

foi descoberto que a suplementação de selenito de sódio impedia ou revertia os sinais clínicos da deficiência grave de selênio manifestada como condrodistrofia (Doença de Kashin-Beck) ou cardiomiopatia juvenil (Doença de Keshan)¹⁷.

4.1.1 Recomendações Dietéticas e Fontes Alimentares

A disponibilidade de informações sobre as necessidades de selênio para crianças e adolescentes é limitada. Por conseguinte, a necessidade média estimada (Estimated average requirement – EAR) para crianças e adolescentes baseiam-se nos valores encontrados para adultos e são calculados tendo em conta as diferenças no peso corporal, levando em consideração os fatores associados ao crescimento e desenvolvimento³⁹.

A ingestão adequada de selênio em crianças é imprescindível para evitar a deficiência do mineral e, conseqüentemente, a doença de Keshan. Essa doença afeta principalmente crianças de 2 a 10 anos de idade e adolescentes que ingerem menos de 17 µg/dia de selênio⁴⁰.

Tabela 1 – Valores para EAR, RDA e UL referentes à ingestão de selênio para crianças e adolescentes de 1 a 18 anos de idade

Idade (anos)	EAR Se µg/dia	RDA Se µg/dia	UL Se µg/dia
1 – 3	17	20	90
4 – 8	23	30	150
9 – 13	35	40	280
14 – 18	45	55	400
>19	45	55	800

Fonte: Instituto de Medicina (2000).

Legenda: EAR: Estimated average requirement; RDA: Recommended Dietary Allowances; UL: Tolerable Upper Intake Level.

O ser humano obtém selênio por meio dos alimentos, suplementos, água e ar. A quantidade de selênio contida em alimentos depende da concentração do mineral no solo; portanto, pode ser muito diversificada em um mesmo tipo de alimento se este for proveniente de regiões distintas^{37,41,42}.

O alimento mais rico em selênio é a castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa*, família *Lecythidaceae*) com concentração em torno de 29,60 µg por grama da oleaginosa⁴³. A

quantidade diária de castanha-do-brasil recomendada relativa ao selênio é uma oleaginosa/dia para adultos, gestantes e lactantes saudáveis, por períodos intercalados⁴⁴. Metade de uma castanha ao dia parece ser suficiente para crianças maiores de um ano de idade e não há uma recomendação segura para crianças menores de um ano por falta de estabelecimento de RDA para essa faixa etária⁴⁴.

Alimentos como leveduras, cogumelos, carne, peixe, alfafa, frutos do mar, fígado, rins e cereais também são considerados boas fontes de selênio, mas a biodisponibilidade do selênio que contêm é muito variável, isto é, de 20-50% para frutos do mar contra mais de 80% para cereais ou leveduras⁴⁵. Segundo estudo realizado na Bélgica, as principais fontes de selênio são os produtos cárneos (31%), seguidos dos peixes (19%), massas ou arroz (12%) e pão ou cereais (11%)⁴⁶.

Espécies crucíferas (mostarda, repolho, brócolis e couve-flor) são alimentos com alto teor de selênio. Em contrapartida, aves, ovos, leite e derivados são alimentos com baixo teor de selênio; frutas e demais vegetais também são alimentos pobres em selênio⁴⁷.

As concentrações de selênio do leite são altamente variáveis. Pesquisas demonstraram que o local de produção, o teor de gordura, a pasteurização e a agricultura orgânica são fatores que podem afetar significativamente a concentração de selênio do leite⁴⁸.

Recentemente, O'Kane e cols.⁴⁹ avaliaram o teor de iodo e selênio em 376 amostras de leite de vaca comercializadas na Irlanda do Norte. Os resultados revelaram concentrações médias de $475,9 \pm 63,5$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ e $17,8 \pm 2,7$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de iodo e selênio, respectivamente. As concentrações mensuradas de iodo e selênio do leite foram maiores do que as descritas nos bancos de dados atuais de composição de alimentos do Reino Unido. O estudo confirmou que o leite contribui de maneira importante para a ingestão de iodo e selênio no país.

O enriquecimento de fontes alimentares por meio da adição de compostos de selênio (ovos ricos em selênio, por exemplo) é uma abordagem que tem sido empregada para aumentar o teor nutricional do micronutriente⁵⁰. Países como Finlândia, Reino Unido, Irlanda, Rússia, Turquia, Malásia, Tailândia e Austrália têm utilizado essa estratégia em alimentos como cereais, ovos, carne e leite^{50,51,52,53,54,55}. O uso de microrganismos para a produção de alimentos funcionais, como levedura com selênio, é outra importante abordagem. O uso de sais inorgânicos é uma maneira rápida de suplementar o selênio em situação de deficiência grave⁴¹.

A biofortificação agrônômica de alimentos, especialmente de gêneros como os cereais, pode ser uma estratégia eficaz para reduzir a deficiência de selênio. Tendo em vista que a

ingestão adequada de iodo e selênio é imprescindível para a saúde tireoidiana, a biofortificação conjunta torna-se interessante para áreas deficientes em ambos⁵⁶. O Quadro 1 apresenta as concentrações de selênio dos principais alimentos consumidos no Brasil.

Quadro 1 – Teor de selênio em alimentos consumidos no Brasil

Alimento (100 g)	Se µg	Alimento (100 g)	Se µg
Castanha do Brasil	2960	Feijão	0,03
Farinha de trigo	Nd*	Leite Integral	0,01
Pão Francês	0,25	Queijo	0,06
Arroz	0,04	Frango	0,07
Ovos (gema)	0,20	Laranja	0,01
Carne bovina	0,03	Banana	0,01
Fígado bovino	7,30	Queijo minas frescal	9,90
Atum sólido em lata	52,5	Iogurte	1,70
Sardinha enlatada em óleo	46,0	Requeijão cremoso	13,0

Fonte: Tabela de Composição de Alimentos Philippi (2017); Ferreira *et al.* (2002).

A adição de selênio em rações animais e fertilizantes e o teor de selênio no solo podem justificar as variações observadas na concentração de selênio entre amostras do mesmo tipo de alimento, inclusive nos alimentos de origem animal.

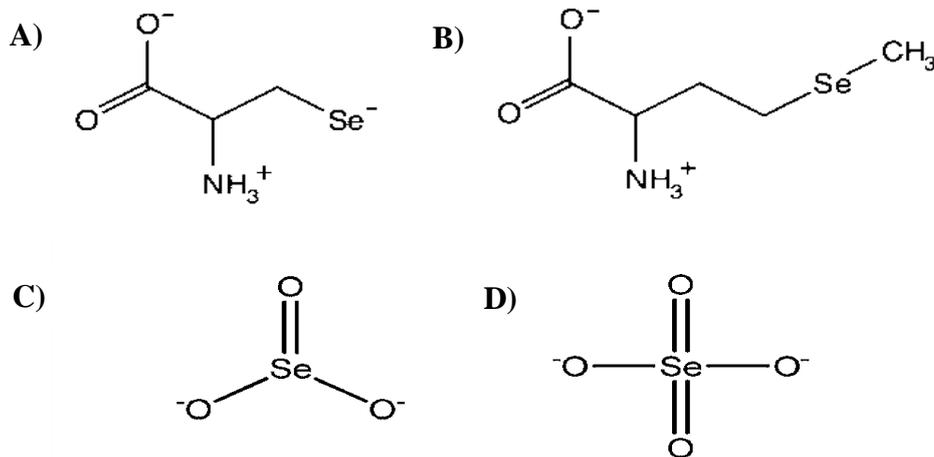
As limitações encontradas nos estudos brasileiros referem-se ao número reduzidos de amostras de um mesmo tipo de alimento e a não identificação dos locais de cultivo da grande maioria dos alimentos analisados, não permitem concluir se os baixos teores de selênio detectados nos produtos de origem vegetal consumidos no Brasil são decorrentes de características do solo ou inerentes às variedades de vegetais analisados⁵⁷.

4.1.2 Metabolismo: Formas Químicas e Biodisponibilidade

O corpo humano armazena cerca de 10 a 20 mg de selênio. Destes, 50% do selênio é armazenado nos músculos, rins, fígado, esqueleto e testículos. O sistema orgânico que mais utiliza o selênio é o sistema imunológico^{58,59}.

A biodisponibilidade do selênio está relacionada às distintas vias metabólicas para as diferentes espécies do mineral. A fração biodisponível de selênio refere-se à quantidade que é efetivamente utilizada pelo organismo e transformada em uma forma bioquimicamente ativa⁶⁰. O selênio pode estar disponível tanto em compostos orgânicos (selenometionina e selenocisteína) quanto em compostos inorgânicos (selenito e selenato) (Figura 1).

Figura 1 – Representação das formas químicas orgânicas e inorgânicas do selênio



Fonte: Adaptado de Kurokawa e Berry (2013) e Yang, Liu e Zhou (2017).
 Legenda: A) Selenometionina; B) Selenocisteína; C) Selenito; D) Selenato

Existem poucas informações disponíveis sobre a natureza química do selênio contido nos alimentos³⁷. A selenometionina (SeMet) tem sido identificada como um dos principais componentes de cereais, leveduras e carnes⁶¹. Enquanto a selenocisteína (SeCys) é encontrada, principalmente, em alimentos de origem animal⁶². A selênio-metilselenocisteína (Se-MetSec) é o principal composto orgânico de selênio encontrado em vegetais como alho, cebola, caules e brócolis^{36,63}.

O selênio inorgânico foi identificado na água potável em pequenas quantidades⁴. O selênio na forma inorgânica pode ser encontrado em suplementos alimentares, como o selenito de sódio (Na₂SeO₃) que tem boa biodisponibilidade¹⁷.

Suplementos contendo SeMet são aqueles que têm mais selênio biodisponível⁴⁵. Visto que a forma orgânica tem melhor absorção, parece ser a formulação preferida para suplementação ou tratamento^{64,65}.

4.1.2.1 Absorção e transporte de selênio

O selênio, de modo geral, é bem absorvido através do epitélio intestinal (70-95%). Esta absorção pode ocorrer na forma inorgânica e orgânica⁶⁶.

A absorção de SeO_4^{2-} é maior que 90% e depende de um gradiente criado pela Na^+K^+ ATPase. Entretanto, uma significativa fração de SeO_4^{2-} é perdida na urina, antes de ser incorporada aos tecidos. O SeO_3^{2-} , por sua vez, é bem absorvido (80%) no duodeno por difusão simples e melhor retido pelo organismo em comparação ao SeO_4^{2-} ^{42,60,66,67}.

A SeMet é absorvida em torno de 95 a 98% no intestino delgado, a partir de um mecanismo mediado por um cotransporte ativo de sódio e aminoácidos (AA) neutros; já a SeCys é absorvida por um transporte ativo com AA básicos^{60,66}.

Os nutrientes que facilitam a absorção de selênio são: metionina, vitaminas E, A e C e outros antioxidantes⁶⁸. Por outro lado, a diminuição na absorção de selênio se deve a interações com outras substâncias no trato gastrointestinal como metais pesados e altas doses de enxofre. Pode ocorrer competição pelo sítio de absorção entre os compostos de enxofre e seus análogos de selênio, se ambos estiverem presentes em abundância na dieta⁶⁰.

Após a sua absorção, as espécies de selênio são translocadas para diferentes órgãos e tecidos com o auxílio de proteínas de transporte (principalmente, a albumina), onde serão utilizadas para a síntese de selenoproteínas, sobretudo, a Selenoproteína P (SePP). A SePP é então liberada na corrente sanguínea, tornando-se um importante condutor de selênio do fígado para os outros órgãos e tecidos⁶⁰.

O fígado é o órgão com maior conteúdo de selênio, seguido pelos rins. Esses órgãos são os dois principais locais de síntese para a maioria das selenoproteínas, especialmente, SePP e GPx (GPx celular no fígado e GPx extracelular nos rins). Tecidos com alta taxa de síntese proteica como o músculo esquelético, também podem ser locais de armazenamento de selênio sob a forma de SeMet^{17,60}.

A distribuição tecidual e biodisponibilidade do selênio depende da sua forma química. As formas orgânicas e inorgânicas do mineral são convertidas em selenito de hidrogênio (H_2Se). O selenito pode ser reduzido em H_2Se por meio do sistema tioredoxina ou pode reagir com a glutatona (GSH) para formar selenodiglutationa que é substrato para a ação da glutatona

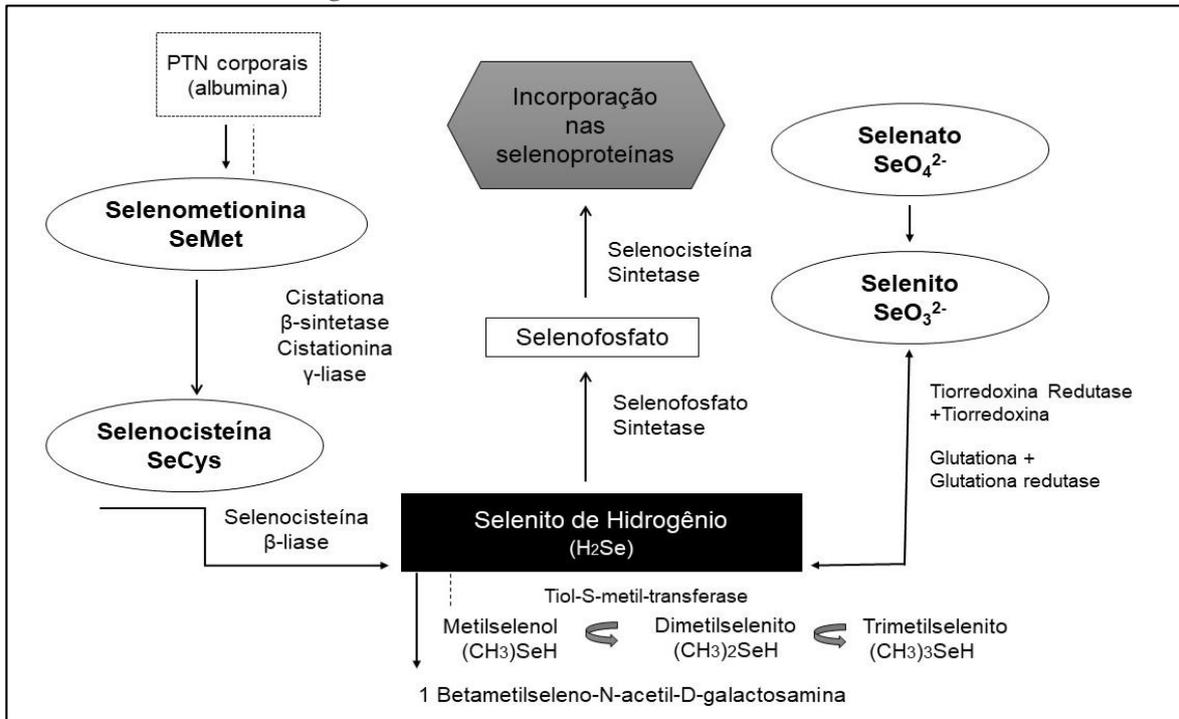
redutase, a qual catalisa a formação do glutatiosselenol, que reage com a GSH formando H_2Se . Esse composto poderá ser utilizado na síntese de selenoproteínas ou pode ser metilado por meio de reações enzimáticas catalisadas por tióis-S-metiltransferases, gerando metilselenol, dimetilselenito e trimetilselenônio^{69,70}.

O metabolismo de SeMet, por sua vez, pode seguir vias distintas. Caso a dieta seja pobre em metionina, a SeMet pode ser incorporada de forma inespecífica no lugar do aminoácido. Tanto a SeMet proveniente da alimentação quanto à derivada do catabolismo proteico pode ser convertida em SeCys a partir de diversas reações enzimáticas⁷¹.

Inicialmente, a cistationina β -sintetase catalisa a formação de selenocistationina; em seguida, a cistationina γ -liase catalisa a conversão da selenocistationina em SeCys. Por fim, a enzima β -liase atua como um catalisador para a formação de H_2Se . A Se-MetSec e outros compostos de selênio (selenobetaína, ácido metilselenínico e metilselenocianato) são transformados em metilselenol (CH_3SeH) por uma reação enzimática catalisada pela cistationa γ -liase. O CH_3SeH poderá ser desmetilado, sendo convertido a H_2Se . O H_2Se proveniente da conversão das distintas espécies de selênio será convertido em selenofosfato, em reação catalisada pela selenofosfato sintetase. Finalmente, será incorporado às selenoproteínas na forma de selenocisteína^{37,60,72,73}.

A Figura 2 apresenta as etapas envolvidas no metabolismo do selênio e os substratos enzimáticos responsáveis pelas principais reações bioquímicas.

Figura 2 – Mecanismo ilustrativo do metabolismo do selênio



Fonte: Adaptado de Letavayová (2006) e Meuillet *et al.* (2004).

4.1.2.2 Excreção de Selênio

A excreção de selênio é regulada pela sua ingestão, e as reações de metilação e desmetilação entre seleneto e metilselenol parecem ser um passo crítico neste processo⁷⁴.

Quando a ingestão de selênio é insuficiente, a sua excreção é reduzida e a oferta do mineral é mantida para órgãos prioritários (cérebro, órgãos reprodutivos e órgãos endócrinos, como a glândula tireoide), enquanto o conteúdo celular de GPx do resto do corpo diminui rapidamente. Em contrapartida, quando a ingestão de selênio é elevada, a sua excreção aumenta^{75,76}.

A urina é a principal via de excreção em seres humanos e o selênio é, geralmente, eliminado como um selenosacar (1-Beta-metilseleno-N-acetil-D-galactosamina ou selenosugar B) (Figura 2). Sob condições de maior ingestão, as formas metiladas também podem ser excretadas na urina como trimetilselenônio, selenito e selenato^{74,77}.

As formas voláteis como monometil e dimetilselenido são eliminadas por meio da respiração, sendo o último responsável pelo odor de alho na respiração quando a Semet é eliminada em excesso. O selênio armazenado em cabelos e unhas também é perdido pelo organismo humano. Mulheres lactantes secretam selênio no leite materno. Por meio das fezes, é excretado o selenido que será convertido em selenito pelas bactérias do solo, para reintegrar-se novamente à cadeia alimentar⁷⁸. Apesar do aumento da excreção de selênio, em situações de consumo excessivo, parte do oligoelemento é retido, o que pode levar, a longo prazo, à selenotoxicidade⁷⁹.

4.2 SELÊNIO E A GLÂNDULA TIREOIDE

A glândula tireoide é um tecido endócrino altamente vascularizado, perfundido e innervado. A tireoide, que pesa aproximadamente 20 g, é um dos órgãos com o maior conteúdo de selênio ($0,72 \pm 0,44 \mu\text{g/g}$) devido à presença de várias enzimas selenodependentes importantes na manutenção do metabolismo hormonal, a saber: GPxs, TRs e DIs^{79,80}.

O selênio é encontrado em elevadas concentrações na tireoide, o que sugere importante contribuição das selenoproteínas para a integridade funcional da glândula^{10,81}. O selênio contribui para o sistema de defesa antioxidante por meio da proteção das células foliculares da tireoide contra o excesso de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) que é produzido na biossíntese de HTs⁸².

Além disso, o selênio constitui-se como parte essencial de enzimas DIs que catalisam os HTs, promovendo sua ativação ou inativação⁸³. Desse modo, a deficiência de selênio pode resultar no decréscimo da conversão de T_4 para T_3 , a forma ativa do hormônio⁸⁴.

4.2.1 Selenoproteínas no Tecido Funcional da Tireoide

Vinte e cinco selenoproteínas foram identificados em seres humanos. A função fisiológica das selenoproteínas tem sido gradativamente revelada, embora algumas ainda não tenham sido bem caracterizadas⁸³. A maior parte das selenoproteínas tem função enzimática redutora via selenocisteína, que promove atividades catalíticas ou antioxidantes¹⁷.

Os processos orgânicos dependentes de selenoproteínas incluem a biossíntese de desoxirribonucleotídeos fosfatados (dNTP) para o DNA, remoção de peróxidos, proteínas ou lipídios oxidados, regulação da sinalização redox, metabolismo de HTs e transporte e armazenamento de selênio^{17,63}.

A biossíntese de selenoproteínas é mediada por um mecanismo bem conservado de fatores transacionais e cisatuantes. A incorporação do selênio em proteínas é realizada por mecanismo incomum, no qual o stop códon UGA é recodificado para ser lido como um códon *sense*. Em algumas condições, e, especialmente, em doenças inflamatórias, as concentrações de selênio diminuem e a biossíntese de selenoproteínas fica prejudicada⁶³.

As principais selenoproteínas necessárias à homeostase da glândula tireoide estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2 – Resumo das principais selenoproteínas que são expressas na glândula tireoide ou estão envolvidas na biossíntese hormonal e defesa antioxidante

Selenoproteína	Função
Glutathione Peroxidase (GxP)	Catalisa a redução de H ₂ O ₂ e confere proteção contra o estresse oxidativo
GPx1 citosólica (cGPx)	Defesa antioxidante
GPx extracelular (pGPx-3)	Ação antiinflamatória
GPx fosfolipídica (GPx-4)	Reduz hidroperoxidos fosfolipídicos, apoptose moderada
Iodotironinas desiodases (DIs)	Catalisa a conversão de T ₄ a T ₃ e T ₃ reverso
Desiodase tipo 1 (D1)	Produção de T ₃ sistêmico
Desiodase tipo 2 (D2)	Síntese de T ₃ intracelular
Desiodase tipo 3 (D3)	Síntese de T ₃ a partir de T ₄
Tireoredoxinas redutases (TRx)	Sistema oxidoreductase com o NADPH como um cofator, modulação de fatores de transcrição e sinais de transdução
TRx citosólica (TRx-1)	Regula proliferação e desenvolvimento celular
TRx mitocondrial (TRx-2)	Regula proliferação celular, desenvolvimento do tecido
Selenoproteína P (SePP)	Transporte de selênio, defesa antioxidante
Selenoproteína N (SeP15)	Degradação de H ₂ O ₂

Fonte: Adaptado de Duntas (2010) e Papp *et al.* (2007).

4.2.1.1 *Glutathionas peroxidases*

Dentre as selenoproteínas, o grupo das GPx é o mais vasto. A GPx clássica (GPx1) é a mais abundante e foi a primeira a ser identificada⁸⁵. A GPx está presente no citosol celular, onde funciona como antioxidante, reduzindo H_2O_2 e hidroperóxidos orgânicos livres, transformando-os em álcool e água⁸⁶.

Existe forte relação linear entre a concentração de selênio no eritrócito e a atividade da GSHPx que forneceu o primeiro marcador bioquímico funcional do estado de selênio. A GSHPx está presente no citosol celular, onde funciona como um antioxidante, reduzindo diretamente o H_2O_2 e os hidroperóxidos lipídicos clivados pela fosfolipase A. Pode também atuar como um veículo de armazenamento para selênio contendo 4 resíduos de selenocisteína numa estrutura tetramétrica⁸⁷.

A GPx gastrointestinal (GPx2) protege os mamíferos da toxicidade dos hidroperóxidos lipídicos. Estudos experimentais demonstraram que a deficiência de selênio diminui a atividade da enzima. A GPx2 é o mais importante antioxidante da selenoproteína no cólon. O estresse oxidativo é um evento crítico na tumorigênese. Portanto, é provável que a função antioxidante da GPx2 forneça uma defesa precoce contra o câncer de cólon⁸⁷.

A GPx extracelular (GPx3) tem expressão elevada nos rins e pode ter função antioxidante nos túbulos renais ou nos espaços extracelulares. A GPx3 é outra selenoproteína com potencial antioxidante, mas essa pode não ser sua principal função no plasma⁸⁷.

Estudos mostram que a expressão da GPx3 ocorre nas células epiteliais tubulares proximais renais, e como as concentrações de GSH são altas no rim, a GPx3 pode ter uma função antioxidante específica nos túbulos renais ou nos espaços extracelulares. No entanto, outros tíóis, como a tioredoxina, podem atuar como doadores de elétrons e apoiar um papel antioxidante da GPx3 no plasma. A tioredoxina é um dissulfeto de proteína importante para as defesas antioxidantes e a regulação do crescimento celular⁸⁷.

A enzima GPx3 é um monômero e sua atividade é preservada em preferência à GPx1 quando a oferta alimentar de selênio é baixa. A GPx4 é também capaz de metabolizar hidroperóxidos de colesterol e ésteres de colesterol em lipoproteínas de baixa densidade oxidadas¹¹.

A GPx fosfolípido hidroperóxido (GPx4) também é responsável pela redução de hidroperóxidos lipídicos, pois ela reage com hidroperóxidos fosfolipídicos e com hidroperóxidos pouco solúveis¹⁸.

Em modelos animais, a quantidade de proteína GPx4 presente nos tecidos não reflete exatamente a distribuição da sua atividade. Isso pode ser um reflexo da função da célula dependente do selênio do local específico ou diferenças no nível de fatores que ativam a GPx4. O mecanismo para a ativação da enzima é desconhecido, mas a evidência de alta atividade em membranas de células espermatogênicas sugere uma possível relação entre diferenciação celular e os níveis de peróxido⁸⁷.

Nos homens, a GPx4 é encontrada nas mitocôndrias que compõem a bainha intermediária da cauda do espermatozoide. Na fase inicial da espermatogênese, a GPx4 protege os espermatozoides por sua função antioxidante, enquanto que na fase posterior, forma ligações cruzadas com proteínas intermediárias para se tornar um componente estrutural da bainha mitocondrial em torno do flagelo, que é essencial para a sua motilidade⁸⁸.

4.2.1.2 *Desiodases iodotironinas*

Desiodação é um processo crítico pelo qual a molécula de T₄ é convertida na molécula favorita ligante para receptores do HT, o T₃. As desiodases iodotironinas tipos 1, 2 e 3 (D1, D2 e D3) constituem um potente mecanismo de ativação (D1 e D2) ou inativação hormonal (D3), que funciona em cada tecido, regulando especificamente a biodisponibilidade de HT⁸⁹.

Em humanos, existem três tipos de enzimas desiodases. Estas enzimas apresentam em sua estrutura um aminoácido raro, o selenocisteína, codificado pela sequência UGA e localizado no sítio ativo da proteína⁹⁰.

A) Desiodase tipo 1: a desiodase tipo 1 (D1) é a selenoproteína mais abundante e melhor caracterizada das três desiodases. Nos vertebrados, a D1 é expressa, principalmente, no fígado

e nos rins, enquanto em mamíferos adultos, os transcritos da D1 também são identificados na glândula tireoide, hipófise, intestino, placenta e gônadas⁹¹.

A D1 é a única desiodase expressa no fígado, rim e intestino em todos os estágios de desenvolvimento⁹². Tanto o RNA mensageiro (mRNA) de D1 como a atividade estão presentes em níveis baixos durante o desenvolvimento fetal e aumentam em fases posteriores da vida, sugerindo que a expressão de D1 é regulada, pelo menos em parte, a um nível pré-transcricional. A única exceção para esse padrão de expressão parece ser o testículo, que apresenta níveis mais elevados da atividade de D1 na vida neonatal⁹².

O gene humano DIO1 está localizado na região p32-p33, no cromossomo 1, e consiste em quatro éxons. O tamanho do mRNA é de cerca de 2–2,1 Kb com um códon de SeCys de UGA na região que codifica o centro ativo. A proteína D1 codificada de 27 kDa é altamente similar em tamanho (26–30 kDa) e sequência entre espécies com algumas exceções informativas⁹³.

A proteína D1 contém um resíduo SeCys crítico na posição 126 e é extremamente sensível à inibição por Propiltiouracil (PTU)⁹¹. De fato, estudos subsequentes sobre as propriedades bioquímicas e moleculares de D2 indicam que esta enzima também contribui com uma porção significativa dos níveis séricos de T₃ em humanos⁹³.

A diminuição da atividade hepática da D1 em ratos deficientes em selênio demonstrou a importância do elemento para a função desta enzima⁹³. No hipertireoidismo ocorre aumento da atividade da D1, enquanto no hipotireoidismo há redução da sua atividade. Em situações como jejum prolongado e doenças sistêmicas graves também se observam a queda da atividade de D1 e, conseqüente, alteração do metabolismo do HT, ocasionando redução do nível sérico de T₃ e elevação de T₃ reverso (rT₃)⁹⁴.

A deficiência de selênio em ratos diminuiu a atividade hepática e renal de D1. No entanto, órgãos como a tireoide e pituitária são muito mais resistentes à deficiência dietética de selênio do que o fígado, de modo que os efeitos da privação de selênio dependem do órgão que está sendo estudado. Ratos deficientes em selênio têm um T₄ elevado, um T₃ levemente reduzido e um TSH normal. Pelo menos em relação ao T₄ e TSH, esses achados são semelhantes aos observados em camundongos parcialmente deficientes em D1⁹¹.

A deficiência de selênio pode influenciar os níveis dos HTs por mecanismos independentes de D1, pois pode prejudicar a atividade da D2 ou D3. Além disso, embora a tireoide seja relativamente resistente à deficiência de selênio, a diminuição da atividade da GPx

na tireoide pode aumentar os níveis de peróxido, o que poderia melhorar a organificação do iodo em curto prazo ou ser citotóxico em longo prazo⁹¹. Os indivíduos com deficiência de selênio tendem a ter níveis séricos de T₄ levemente elevados⁹⁵.

B) Desiodase tipo 2: a desiodase tipo 2 (D2) é responsável pela geração intracelular de T₃. A enzima pode ser encontrada no cérebro, hipófise, tecido adiposo marrom, músculo e coração. A D2 apresenta alta afinidade pelo T₄ quando comparada à D1, tendo meia-vida de apenas 20 minutos. A T₃ gerada intracelularmente é imprescindível no controle do feedback hipotálamo-hipófise-tireoide^{96,97}.

O T₄ é metabolizado nos tireotrofos da adeno-hipófise pela D2 e o T₃ resultante regula negativamente a transcrição do gene do TSH. Desta maneira, o tireotrofo responde prontamente à flutuação de T₄ circulante e T₃ plasmático. Outra contribuição importante provém da evidência de que o tratamento com PTU que inibe a isoforma D1, não é capaz de reduzir T₃ plasmática, sugerindo um papel importante da D2 na produção de T₃ circulante. A atividade da D2 encontra-se aumentada no hipotireoidismo⁹⁸.

O HT liberado de forma predominante na circulação é o T₄ (80 µg/dia); destes, 40% são metabolizados nos tecidos periféricos com remoção de uma molécula de iodo, produzindo 80% do T₃ total (30 µg/dia), sendo que os 20% restantes do T₃ são provenientes da secreção direta da glândula^{91,99}.

A desiodação inicial de T₄ que remove o iodo do anel externo gera T₃, enquanto a que remove o anel interno gera rT₃. A desiodação de T₃ e rT₃ resulta em diiodotironinas (T₂), e a remoção subsequente gera moniodotironinas. O organismo depende dessa via metabólica de degradação para a remoção do HT, pois somente uma quantidade mínima de HT é secretada pela urina. Além da via metabólica de desiodação, pode haver outras modificações do HT⁹⁹.

A maior parte do tecido periférico tem a capacidade de remover uma molécula de iodo do T₄ (por monodesiodação) e transformá-lo em T₃. Esse processo enzimático é catalisado pelas desiodases. A deficiência de selênio causa um decréscimo de 15 a 20% de T₃ e T₄⁹⁵.

C) Desiodase tipo 3: a desiodase tipo 3 (D3) é o principal inativador fisiológico do HT. A D3 catalisa a conversão de T₃ e T₄ em seus derivados inativos, 3,3'-diiodotironina e rT₃.

Acredita-se que esta enzima controla a homeostase dos HTs, protegendo os tecidos do excesso de HT ativo⁸⁹.

A D3 está presente, predominantemente, na placenta, no sistema nervoso central (SNC) e na pele. A D3 se expressa de modo seletivo e temporalmente determinado nos diferentes tecidos. Ocorre aumento da atividade da D3 em paralelo ao aumento de T₃. No SNC, a D3 contribui para a manutenção de T₃. Na placenta, a D3 evita a passagem de excesso de T₄ e T₃ materno para o feto, protegendo os tecidos contra a exposição precoce ao HT durante a embriogênese⁹⁹.

Em roedores, a atividade da D3 aumenta no hipertireoidismo e diminui no hipotireoidismo e o ácido retinoico também regula positivamente a atividade D3 e o mRNA em células gliais cultivadas¹⁰⁰.

Diversos hormônios e fatores de crescimento envolvidos no controle da proliferação celular estimulam a expressão de D3. Estrogênio e progesterona regulam positivamente a expressão de D3 no útero, e os hormônios sexuais regulam a expressão de D3 no ovário adulto⁹⁶.

4.2.1.3 Tioredoxinas redutases

As tioredoxinas de mamíferos (Trx) pertencem a uma família de enzimas que sofrem redução pela tioredoxina redutase (TrxR), tendo a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH) como cofator. O mecanismo de redução de substratos dependentes de TrxR envolve a transferência de elétrons da NADPH para a flavina adenina nucleotídeo (FAD)^{101,102}.

Três formas de TrxR foram identificadas em mamíferos: TrxR-1, as duas principais são uma forma citosólica e nuclear; TrxR-2 que é encontrada apenas na forma mitocondrial e TrxR-3 com atividades de glutatona e TrxR específicas dos testículos^{63,103}.

A TrxR-1 é uma pequena proteína com funções intracelulares e extracelulares, composta por 104 aminoácidos e encontrada predominantemente no citosol. A TrxR-2 por sua vez, é uma proteína de 166 aminoácidos contendo dois resíduos de cisteína que pode ser encontrada nas mitocôndrias^{102,103}.

As TrxR desempenham um papel essencial na organização celular, nos processos antioxidantes, na expressão gênica e regulação de determinados fatores de transcrição. As TrxR atuam na organização celular por meio do controle das funções de Trx e reduzindo diversos substratos¹⁰¹.

As TrxR contêm um domínio FAD, um domínio ligante de NADPH, um domínio de interfase e um resíduo de SeCys, responsável por sua função enzimática. A presença de SeCys no sítio ativo da enzima demonstra a importância do selênio para a sua atividade e a importância desse elemento para a proliferação celular. Visto que condições de oxidação promovem alterações na conformação da TrxR, é provável que a SeCys presente na TrxR atue como um sensor de estado de oxidação no controle da sinalização celular¹⁰⁴.

Considerando que a TrxR é a única enzima conhecida que catalisa a redução de Trx oxidada, dependente de NADPH, diversos processos celulares são dependentes dessa enzima. O sistema tioredoxina catalisa a redução de dissulfetos proteicos, doando um hidrogênio para a ribonucleotídeo redutase que é essencial para a síntese de DNA, para a tioredoxina peroxidase (enzima crítica na defesa antioxidante) e também para a proteína dissulfeto-isomerase, enzima que catalisa a formação de dissulfetos proteicos dentro do retículo endoplasmático¹⁰¹.

O sistema tioredoxina tem papel central na regulação da expressão genica por meio do controle redox de fatores de transcrição como o fator nuclear Kappa B (NF-KappaB), a endonuclease APE1/Ref-1, a proteína ativadora-1 (AP-1), o citocromo P53 (CYP53), os receptores de glicocorticoides e as quinases reguladoras da apoptose, modulando indiretamente as atividades celulares como proliferação, apoptose e ativação da resposta imune⁶³.

4.2.1.4 Selenoproteína P

A SePP é uma glicoproteína extracelular com cerca de 8 a 10 resíduos de selenocisteína por molécula e corresponde a 60% do total do selênio no plasma. É uma proteína plasmática altamente glicosilada, composta por 366 aminoácidos sintetizada e secretada, principalmente pelo fígado, mas também se expressa em outros órgãos como tireoide, coração, rins e cérebro^{87,105}.

A SePP é encontrada em quase todos os tecidos do corpo, regulando o metabolismo energético e a resistência à insulina. A SePP também tem atividade antioxidante, por isso pode reduzir os hidroperóxidos, protegendo proteínas plasmáticas e células endoteliais contra danos oxidativos^{106,107}. A SePP responde às alterações dietéticas de selênio e sua síntese é reduzida em casos de deficiência do mineral, por isso é considerada um biomarcador eficiente do status nutricional de selênio^{79,107,108}.

4.2.1.5 Selenoproteína W

A ingestão de selênio parece afetar a concentração tecidual de selenoproteína W, que é considerada necessária para o metabolismo muscular. A calcificação do músculo esquelético em ovinos e bovinos, conhecida como doença do músculo branco, é prevenida pela suplementação de selênio¹⁰⁹.

A importância da selenoproteína W no metabolismo do músculo esquelético humano ainda não está totalmente esclarecida, mas a recente clonagem de seu cDNA aumentará a pesquisa em doenças musculares humanas, como as distrofias musculares que demonstraram responder à suplementação de selênio¹¹⁰.

4.2.1.6 Outras selenoproteínas

Existem outras selenoproteínas cujas funções são menos conhecidas como as K, M, N, R, S. Existem também algumas selenoproteínas não caracterizadas funcionalmente até o momento, as selenoproteínas H, I, O, T e V⁶³.

4.2.2 Sistema Oxidativo na Biossíntese de Hormônios da Tireoide

As principais etapas envolvidas na biossíntese hormonal são: 1) transporte de iodeto, 2) oxidação de iodeto, 3) organificação de iodeto, 4) reações de acoplamento e 5) hidrólise de T₃ e T₄ da TG por enzimas lisossomais¹¹¹.

Na primeira etapa, o iodeto é ativamente transportado do sangue para o interior do folículo tireoidiano pela *Sodium-Iodide Symporter* (NIS), com gasto energético, contra gradiente eletroquímico¹¹¹. A estimulação do receptor de TSH (TSHR) ativa duas proteínas G intracelulares (Gs e Gq) e proteínas quinases (PKA e PKC) e promove a síntese da enzima NIS e iodação da TG¹⁸.

No interior da célula, o iodeto é conduzido a partir da membrana apical para o lúmen folicular pela pendrina (PDS) e outros sistemas desconhecidos, num processo chamado de efluxo de iodeto¹¹². Em seguida, o iodeto é oxidado em iodo por uma peroxidase (TPO) na membrana apical dos tireócitos. O peróxido de hidrogênio (H₂O₂) é essencial como oxidante na reação de oxidação do iodeto catalisada pela TPO^{111,113}.

O principal controle da produção de H₂O₂ em tireócitos dá-se pelo suprimento de iodo e TSH. O sistema responsável pela geração de H₂O₂ é o NADPH oxidase (ThOx). A síntese de H₂O₂ no polo apical dos tireócitos é catalisada pelas oxidases duplas 1 e 2 (DUOX1 e DUOX2), utilizando NADPH₂ como coenzima, sendo estimulada pelo TSH juntamente com atividades oxidativas da NADPH oxidase 4 (NOX4) e inibida pelo iodo^{113,114}.

A organificação tireoidiana do iodeto também depende da atividade da TPO, a qual é modulada pelas concentrações de iodo, TG e H₂O₂. A concentração intracelular de H₂O₂ serve para fins de sinalização, como resultado, o seu teor é rigidamente regulado, visando a proteção contra a elevada concentração no coloide, necessária para a iodação de resíduos tirosila em Tg produzindo resíduos de monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). O melhor arranjo espacial dos complexos DUOX 1 e DUOX 2, juntamente com superóxido dismutase (SOD), melhora o uso extracelular de H₂O₂ e limita sua difusão¹⁸.

Acredita-se que o excesso de H₂O₂, conhecido por inativar a TPO, pode ser degradado pela GPx3, que é secretada na luz coloidal. Além disso, H₂O₂ e espécies reativas de oxigênio

(EROs) como radicais OH, radicais O_2 e outros que não são totalmente consumidos durante a síntese do HT, podem ser degradados pelo sistema de defesa enzimática antioxidante^{86,115,116}.

Está bem documentado na literatura que existem várias enzimas antioxidantes que convertem EROs em compostos menos nocivos, a saber: GPxs celulares, TRxs, SOD e catalases. Coletivamente, essas enzimas fornecem uma primeira linha de defesa contra o superóxido e H_2O_2 ⁸⁶.

A localização subcelular das selenoproteínas protetoras é pouco caracterizada nos tireócitos. Entretanto, sabe-se que a GPx3 extracelular ou a GPx plasmática é uma das selenoproteínas mais presentes em tireócitos humanos e, conseqüentemente, contribui para o alto conteúdo de selênio na tireoide. Tal mecanismo parece ser um regulador direto da síntese de HT^{83,86}.

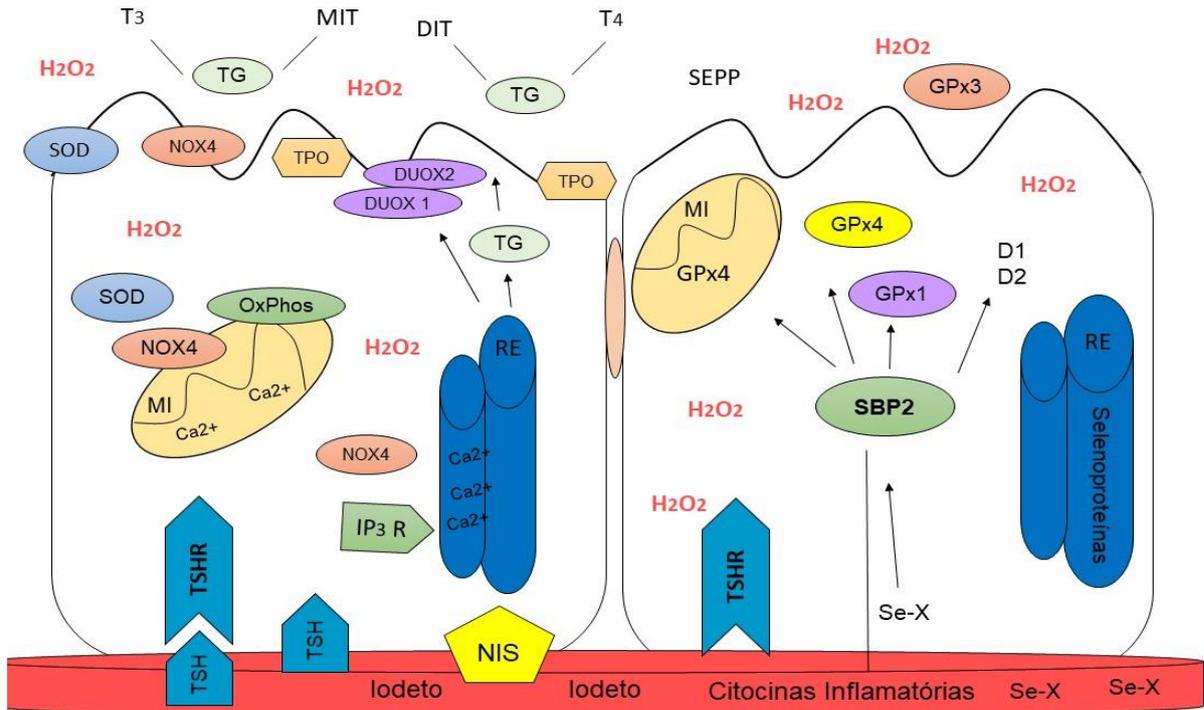
Na ausência de TSH, a secreção de GPx3 no pólo apical do tireócito diminui a quantidade de H_2O_2 disponível para reações de iodação. As concentrações de GPx3 aumentam, potencializando a proteção contra o estresse oxidativo induzido pela síntese de HT¹¹⁷.

Todas as GPx reduzem H_2O_2 e hidroperóxidos a partir do tripeptídeo γ -glutamilcisteinilglicina ou glutathiona reduzida (GSH). A GSH é o principal regulador não enzimático da homeostase redox intracelular, presente em todos os tipos de células. Uma molécula de H_2O_2 é reduzida a duas moléculas de água, enquanto uma molécula de glutathiona dissulfeto (GSSH) são oxidadas em uma reação catalisada pela GPx¹¹⁸.

Sob condições redox celulares normais, a maior parte deste regulador está em sua forma reduzida e é distribuída no núcleo, no retículo endoplasmático (RE) e nas mitocôndrias. Além disso, o GSH pode ser covalentemente ligado às proteínas e atua como uma coenzima de inúmeras enzimas envolvidas na defesa celular¹¹⁸.

A Figura 3 ilustra os principais componentes do sistema oxidativo nos tireócitos e as selenoproteínas responsáveis pela defesa antioxidante.

Figura 3 – Vias biológicas envolvidas na geração de H₂O₂ e sistema de defesa dependente de selênio



Fonte: Adaptado de Schomburg (2011).

Legenda: Vias envolvidas na geração de H₂O₂ (esquerda) e sistema de defesa celular selenodependente (direita).

T₃: Triiodotironina; MIT: monoiodotirosina; DIT: diiodotirosina; T₄: Tiroxina; TG: tireoglobulina; SOD: Superóxido dismutase; NOX4: NADPH oxidase 4; TPO: Tireoperoxidase; DUOX 1: Oxidase dupla 1; DUOX 2: Oxidase dupla 2; OxPhos: Fosforilação oxidativa; MI: Mitocôndria; RE: Retículo endoplasmático; IP₃: Trifosfato de Inositol; TSHR: Receptor de TSH; TSH: Hormônio tireoestimulante; H₂O₂: Peróxido de hidrogênio; NIS: Sódio-Iodide Symporter; SEPP: Selenoproteína P; GPx3: Glutationa peroxidase 3; GPx4: Glutationa peroxidase 4; GPx1: Glutationa peroxidase 1; D1: Desiodase 1; D2: Desiodase 2; SBP2: *Selenium-Binding Protein 2*

4.3 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO STATUS NUTRICIONAL DE SELÊNIO

O estado nutricional é o resultado da ingestão, retenção e metabolismo de um nutriente. Inclui o *pool* de nutrientes que é metabolicamente ativo e, portanto, o mais relevante nutricionalmente, assim como aquele conjunto que pode ser prontamente mobilizado para formas funcionais. Desse modo, o status de selênio tem quatro componentes: consumo de selênio, reserva tecidual de selênio, excreção de selênio e função de selênio¹¹⁹.

O status de selênio é avaliado para várias finalidades: determinar o risco de deficiência nutricional de selênio; estimar o potencial preventivo de câncer; mas também para monitorar o

risco de efeitos adversos associados ao excesso de selênio. Tais avaliações são feitas em pesquisa ou atendimento clínico, devendo-se atentar para a complexidade de interpretações dos diversos biomarcadores¹¹⁹.

4.3.1 Consumo de selênio

A avaliação do consumo alimentar é um método indireto de avaliação do estado nutricional¹²⁰.

A ingestão de selênio de indivíduos ou populações pode ser avaliada como a soma do conteúdo de selênio dos alimentos específicos e as quantidades consumidas desses alimentos³³. Conforme supracitado, as principais fontes de selênio são cereais, carnes e peixes. Na prática, utilizam-se tabelas de composição de alimentos e questionários de frequência alimentar (QFA), que podem fornecer estimativas imprecisas¹²⁰.

Tal informação pode agregar valor na compreensão do status nutricional relativo ao selênio, pois as estimativas do consumo total de selênio são suficientes para determinar se indivíduos e populações atendem às doses recomendadas de selênio. No entanto, seria útil poder aliar as informações do inquérito alimentar referente à ingestão de selênio aos marcadores bioquímicos de selênio. Essa abordagem pode ser menos propensa a erros inerentes às tabelas de composição de alimentos¹¹⁹.

4.3.2 Marcadores Bioquímicos

A utilização de parâmetros bioquímicos é um método direto de avaliação do status nutricional e necessita de técnicas analíticas para a determinação das concentrações de selênio e da atividade da GPx e outras selenoproteínas¹²¹.

As principais técnicas analíticas para determinar o teor de selênio em amostras biológicas são: espectrometria de absorção atômica eletrotérmica, espectrometria de absorção atômica por geração de hidretos acoplados à cela de quartzo; fluorescência com geração de hidretos; espectrometria por fluorescência molecular; espectrometria de massa por plasma induzido; *Inductively coupled plasma mass spectrometry* (ICP/MS) ou fluorimetria¹²².

Distintos tecidos ou materiais orgânicos podem ser avaliados quanto ao conteúdo de selênio, incluindo o sangue e suas frações, urina, fezes, cabelos e unhas¹²³.

4.3.2.1 Selênio plasmático

O selênio plasmático é um importante biomarcador de selênio em muitas situações diferentes. O tecido mais útil para avaliar o estado de selênio, particularmente em humanos, é o plasma^{119,121}. Para uma avaliação mais acurada é necessário utilizar um conjunto de biomarcadores¹²⁴.

O selênio é estável no plasma desde que o crescimento microbiano seja prevenido. Pode ser determinado com muito boa sensibilidade e precisão por espectrofotometria de absorção atômica automatizada ou espectrofotometria por absorção atômica eletrotérmica¹¹⁹.

O selênio plasmático consiste, principalmente, do selênio que foi incorporado em selenoproteínas. A SeCys ocorre em apenas duas selenoproteínas do plasma, a SEPP1 e a GPx3, contém 10 e 4 resíduos SeCys, respectivamente. A SePP pode ser medida por imunoensaio. As GPxs podem ser avaliadas pela atividade enzimática, que tem sido tipicamente medida a partir do ensaio cinético, espectrofotométrico acoplado à glutationa redutase^{125,126,127}.

A ingestão de selênio é o principal determinante do nível plasmático do nutriente; entretanto, a concentração plasmática de selênio também pode ser afetada por fatores como sexo, idade, etnia, estilo de vida (tabagismo), estado nutricional (desnutrição ou obesidade) e inflamação^{128,129,130,131}.

O selênio plasmático é o biomarcador mais comumente medido em estudos experimentais para determinar status de selênio³⁷. Para avaliação da adequação do consumo de selênio,

biomarcadores funcionais como as selenoproteínas GPx e SeP também podem ser medidos. O selênio plasmático é responsivo às mudanças dietéticas, portanto, são usados em estudos de suplementação¹²¹.

O selênio no sangue total é sensível à ingestão desse micromineral e fornece um biomarcador do consumo em longo prazo, mas o selênio plasmático e/ou sérico é mais simples de ser testado, sendo o biomarcador principal^{132,133}.

A medição direta de selênio no plasma oferece um ensaio mais robusto, com boa precisão, comparabilidade interlaboratorial e um esquema externo de garantia de qualidade. Além disso, o plasma reflete o status nutricional em diferentes ingestões¹³⁴.

Em condições de consumo adequado, a concentração plasmática de selênio é de, aproximadamente, 80 µg/L. Tal concentração justifica-se pelas necessidades fisiológicas de selenoproteínas GPx3 e SePP¹³³. O selênio plasmático abaixo desses níveis fornece bons índices da gravidade da ingestão insuficiente de selênio¹³².

Em níveis mais altos de ingestão, o selênio plasmático continua a aumentar, mas a força da correlação com a ingestão dietética depende da forma química do selênio na dieta¹³³. Tipicamente, é principalmente a SeMet, que é absorvida de forma muito eficiente. Contudo, um alto percentual da SeMet absorvida é incorporada ao músculo esquelético, e o aumento do selênio muscular com altas ingestões de SeMet pode não ser bem refletido pelo selênio plasmático¹³².

O selênio plasmático responde rapidamente à suplementação e é considerado um biomarcador do status de selênio a curto prazo, embora em circunstâncias razoavelmente estáveis ele também forneça um biomarcador de ingestão em longo prazo¹³².

Os valores do selênio plasmático em adultos estão no intervalo de 63 a 160 µg/L (0,8 a 2,0 µmol/L). Valores inferiores a 40 µg Se/L (0,5 µmol/L) indicam provável depleção de selênio¹³⁵.

Os valores em crianças são mais baixos e no Reino Unido são os seguintes: 16 µg/L a 71 µg/L (0,2 a 0,9 µmol/L) para os menores de 2 anos de idade; 40 µg/L a 103 µg/L (0,5 a 1,3 µmol/L) para crianças de 2 a 4 anos de idade; e 55 µg/L a 134 µg/L (0,7 a 1,7 µmol/L) para crianças de 4 a 16 anos. Valores de corte inferiores a 8 µg/L (0,1 µmol/L) em recém-nascidos são fortemente sugestivos de depleção de selênio. Níveis plasmáticos elevados sugerem risco de toxicidade ao selênio, e resultados acima de 5 µmol/L (400 µg/L) indicam consumo excessivo do micronutriente¹³⁵.

4.3.2.2 Selênio eritrocitário

Os dados sugerem que o selênio eritrocitário também é um biomarcador útil do status de selênio¹³⁴.

A concentração de selênio eritrocitário apresenta boa sensibilidade na avaliação de mudanças no estado nutricional em longo prazo, pois responde mais lentamente a variações em comparação ao plasma. Essa resposta mais lenta está relacionada ao tempo de meia-vida das hemácias, que é de, aproximadamente, 120 dias^{136,137}.

4.3.2.3 Selênio urinário

A urina reflete o estado atual da ingestão de selênio, pois uma quantidade significativa do elemento é eliminada na urina. Alternativamente, amostras de urina devem ser vinculadas à concentração de creatinina para reduzir o erro associado à variação do débito urinário^{138,139,140}.

O fato de a excreção de selênio estar diretamente correlacionada com a excreção de creatinina demonstra que a massa muscular influencia a concentração de selênio urinário (CSU)¹³⁹.

O selênio urinário é muito utilizado em estudos epidemiológicos como NHANES III e CHMS¹⁴¹ e em estudos de biomonitoramento para avaliar exposição ao metal¹²¹.

A CSU está relacionada tanto ao status de selênio quanto à disponibilidade da S-adenosilmetionina do doador de metila. Conseqüentemente, a CSU está negativamente associada à concentração plasmática de homocisteína, mas está positivamente associada às concentrações plasmáticas de folato e vitamina B₁₂¹⁴². A CSU parece diferir entre machos e fêmeas, o que pode estar relacionado à biossíntese de selenoproteína sexualmente dimórfica, como foi descrito em roedores¹⁴³.

A CSU está estreitamente correlacionada com o selênio sérico, o selênio urinário corresponde a, aproximadamente, 50-60% do total excretado e pode ser usado para monitorar

a ingestão dietética recente, visto que o conteúdo de selênio na urina varia de acordo com a dieta¹³².

O teor de selênio na urina é de, aproximadamente, 30 µg/L; no entanto, valores maiores podem ser encontrados em populações que vivem em áreas de solos seleníferos. Desde que a principal rota para a excreção de selênio no organismo humano é a urina, o conteúdo deste elemento é um indicador de casos de intoxicação e/ou deficiência de selênio no homem¹³².

Estudos de equilíbrio com ingestão de selênio entre cerca de 10 e 80 µg/dia indicam que a excreção urinária é responsável por cerca de 40-60% da ingestão de selênio¹⁴⁴. A fração de selênio que é excretada na urina depende, entre outros fatores, da natureza química do selênio ingerido¹³².

A excreção urinária desempenha um papel central na homeostase do selênio. Estudos de suplementação com diferentes compostos de selênio mostraram que o selênio urinário reflete a ingestão de selênio de maneira dose-dependente e é influenciado pela natureza química do selênio dietético¹²³.

Também foram observadas mudanças significativas na excreção urinária de selênio em resposta a dietas controladas naturalmente ricas (297 µg/dia) ou pobres (14 µg/dia) em selênio¹⁴⁵. Neste estudo, a excreção urinária aumentou rapidamente no grupo selênio de alta dose (em três dias), mas diminuiu mais lentamente com a restrição de selênio (sem alteração evidente até 18 dias). Isso é consistente com as observações de outro estudo em que a CSU exigiu quase duas semanas para se estabilizar sob condições de depleção¹⁴⁶.

A produção de compostos metilados de selênio no fígado, que são excretados predominantemente na urina, participa da regulação do metabolismo do selênio no organismo. A taxa de excreção de selênio é maior dentro de 24 horas após a ingestão^{147,148}. A caracterização de metabólitos excretados de selênio na urina humana é difícil devido a questões metodológicas e analíticas na separação e identificação de compostos urinários de selênio¹⁴⁹.

4.3.2.4 Selênio fecal

O selênio absorvido é transportado para o fígado e entra novamente na circulação como um componente da SePP1, transportador primário para os tecidos periféricos. Em condições

normais, parece haver apenas uma pequena circulação entero-hepática do selênio absorvido; portanto, o selênio fecal é composto, principalmente, pela porção não absorvida do selênio ingerido¹¹⁹.

Em animais alimentados com níveis adequados de selenito, o selênio fecal compreendeu cerca de um quinto da excreção de selênio. O selênio fecal é diretamente proporcional à ingestão de selênio. Portanto, a retenção de selênio no organismo pode ser determinada pela diferença entre a quantidade de selênio ingerida e a soma do selênio urinário e fecal¹⁵⁰.

4.3.2.5 Selênio capilar e ungueal

O cabelo e as unhas podem ser utilizados em estudos epidemiológicos para avaliação do status nutricional de selênio em longo prazo, oferecendo a vantagem do armazenamento de amostras simples e de baixo custo¹¹⁹.

A análise dessas amostras exige uma limpeza cuidadosa, com especial preocupação com os cabelos quanto ao uso de xampu anticaspa contendo sulfeto de selênio. Estudos demonstram que tanto os níveis de selênio do cabelo quanto das unhas se correlacionam bem com a concentração de selênio no sangue^{119,121}.

O selênio capilar tem sido usado para avaliar o status de selênio na China, e os testes de selênio ungueal também foram usados para avaliar o status nesta população. A concentração de selênio em unhas e cabelos tem sido relacionada à ingestão crônica de selênio e ao status de selênio em longo prazo¹³².

Em estudos observacionais, o cabelo e as concentrações de selênio ungueal mostraram estar relacionados à ingestão de selênio em uma faixa relativamente ampla de ingestão¹²⁴ e as correlações entre a concentração de selênio de cabelo e unha.

O Quadro 3 sintetiza as vantagens e limitações dos principais tecidos utilizados como marcadores do estado nutricional de selênio.

Quadro 3 – Principais biomarcadores de selênio e vantagens e desvantagens

Marcador	Vantagens	Limitações
Sangue Total	Indica exposições a médio, intermediário e longo prazo	Invasivo Respostas mais lentas a mudanças na ingestão dietética Não é uma medida tão comum quanto o soro ou plasma, comparações mais difíceis
Soro, plasma	Responde rapidamente a mudanças no status do selênio ou na ingestão de alimentos Boa ferramenta de investigação para estudos de suplementação Marcador comum, útil para comparação entre estudos	Invasivo
Urina	Não invasivo Bom indicativo de curto a longo prazo	Pode refletir mudanças transitórias na exposição
Cabelo	Não invasivo	Potencial contaminação de fontes externas Falta de métodos de detecção analítica padrão
Unhas	Boa correlação com concentrações no sangue Medida de exposição em longo prazo	Potencial contaminação de fontes externas

Fonte: Adaptado de Hays *et al.* (2014).

O intervalo de referência para o selênio no sangue total, plasma ou soro, cabelo e unhas deve ser estabelecido localmente, porque esses índices são afetados pela ingestão dietética de selênio¹³⁵.

4.3.3 Consequências da Deficiência de Selênio

A deficiência de selênio se torna evidente quando a ingestão é inferior a 30 µg/dia. Em modelos animais, a deficiência produz sintomas, incluindo retardo de crescimento e falha reprodutiva. Em mulheres e crianças, a deficiência de selênio pode resultar na doença de Keshan, uma cardiomiopatia juvenil aparente na região de Keshan que pode ter níveis de ingestão particularmente baixos (<15 µg/dia)^{151,152}.

A doença de Keshan foi descoberta em 1935, no nordeste da China, quando ocorreu um surto de doença com início súbito de opressão pré-cardíaca, dor, náusea, vômito e término fatal.

O nome da doença deve-se ao fato do surto ter ocorrido pela primeira vez no condado de Keshan, na província de Heilong-Jiang¹⁵³.

A doença pode ser subdividida em quatro tipos: agudo, crônico, subagudo e insidioso. Durante a autópsia, o aumento moderado, com dilatação de todas as câmaras cardíacas, foi verificado na maioria dos casos. As subpopulações vulneráveis eram crianças de 2 a 7 anos e mulheres em idade fértil¹⁵³.

A doença de Kashin-Beck é uma doença crônica endêmica caracterizada por uma osteoartropatia que causa deformidades articulares e tem uma etiologia pouco esclarecida. Essa doença afeta, principalmente, crianças com idade de 3 a 12 anos sem diferença de gênero. A Província de Shaanxi, especialmente nos Condados de Bin, Yongzhou e Linyou, é a área endêmica mais gravemente afetada. Estudos demonstram que a deficiência ambiental de selênio está associada à doença^{9,154}.

A deficiência moderada de selênio tem sido associada a muitas condições, como aumento do risco de câncer e infecção, infertilidade masculina, diminuição da função imunológica e tireoidiana e várias condições neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer e Doença de Parkinson, bem como mortalidade geral. No entanto, para algumas dessas condições, a evidência é bastante escassa^{155,156,157}.

Indivíduos fenilcetonúricos, pacientes alimentados por via parenteral, pacientes com síndrome de má absorção, pacientes com doenças metabólicas, pacientes submetidos à quimioterapia e aqueles que são expostos à radioterapia são mais vulneráveis à deficiência de selênio¹⁰.

4.3.4 Toxicidade do Selênio

O consumo excessivo de selênio é, frequentemente, observado em áreas geográficas com alto teor do mineral no solo. Altas doses de selênio induzem a produção excessiva de radicais livres, causando danos ao DNA. Além de inativar as proteínas responsáveis pelo reparo do DNA danificado, demonstrando alta afinidade aos seus grupos tiol⁷².

Os sinais clínicos de intoxicação são astenia, distúrbios gastrintestinais, (náuseas, vômitos e diarreia), alopecia, fraturas e descoloração das unhas, distúrbios da hematopoiese, infertilidade, erupção cutânea e odor desagradável (semelhante ao alho) na boca. Além disso, podem ocorrer distúrbios neurológicos e ataxia. A suplementação crônica de selênio induz selenose, que se manifesta, principalmente, por lesão hepática¹⁵⁸.

A inalação de compostos de selênio pode contribuir para a ocorrência de bronquite, pneumonia e edema pulmonar, irritação ocular e cefaleia. Os dados clínicos sobre doses que podem causar efeitos adversos são bastante inconclusivos⁵⁵.

As consequências negativas do excesso de selênio no sistema endócrino incluem: síntese prejudicada dos HTs, hormônio de crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), e aumento do risco de diabetes *mellitus* do tipo 2¹⁰.

Os equivalentes de biomonitoramento associados à proteção contra a selenose variam de 400 a 480 µg/L no sangue total, 180-230 µg/L no plasma e 90-110 µg/L na urina. O risco de selenose está associado com a ingestão deste micronutriente em doses acima de 400 mg/dia¹⁵⁹.

4.4 SELÊNIO E DOENÇAS TIREOIDIANAS

4.4.1 Cretinismo Mixedematoso

O cretinismo é síndrome causada pelo hipotireoidismo congênito (HC) e caracteriza-se por alterações cerebrais, auditivas e neurológicas. O HC, por sua vez, é um caracterizado pela produção inadequada de HT em recém-nascidos, normalmente secundário a defeito na morfogênese (disgenesia tireoidiana) ou na biosíntese de HT (disormonogênese)¹⁶⁰.

O HC é o distúrbio endócrino congênito mais frequente e com incidência variando de 1:2.000 a 1:4.000 crianças nascidas vivas em países iodossuficientes. No Brasil, a prevalência de HC é aproximada a esses valores, variando de 1:2.595 a 1:4.795¹⁶¹.

O cretinismo pode ser subclassificado como neurológico ou mixedematoso. No cretinismo neurológico predominam os sinais de lesão cortical com deficiência mental, espasticidade e surdez neurossensorial. O bócio é relativamente pequeno e o hipotireoidismo surge tardiamente na vida adulta. Já no cretinismo mixedematoso, predominam os sinais de hipofunção tireoidiana com marcante hipotireoidismo desde a primeira infância, atrofia da tireoide, e deficiência mental grave¹⁶⁰.

Evidência do impacto da deficiência de selênio no cretinismo mixedematoso provêm das anormalidades do ecocardiograma encontradas no transtorno, uma vez que a deficiência desse oligoelemento é também conhecida como variável causal significativa na doença de Keshan. Todas observações parecem consistentes com a hipótese de que o cretinismo mixedematoso ocorre como resultado de deficiências graves concomitantes de T_4 e T_3 , especialmente durante o desenvolvimento fetal e pós-natal tardio¹⁶².

A deficiência de T_3 pode ser consequente da deficiência de iodo materna, neste caso ocorre concomitante redução do T_4 fetal. Pode-se esperar, portanto, que o grau de retardo mental no cretinismo mixedematoso seja semelhante ao do cretinismo neurológico¹⁶².

No cretinismo, se há deficiência de selênio, pode ocorrer diminuição na atividade da GPx3 e a deficiência de iodo leva ao aumento da produção de H_2O_2 por meio de um aumento de TSH. Portanto, o excesso de H_2O_2 não poderá ser neutralizado por GPxs, resultando em destruição celular e fibrose devido à infiltração de macrófagos. Os macrófagos sintetizam o fator de crescimento semelhante à insulina beta ($TGF-\beta$), que, por sua vez, bloqueia a proliferação de células epiteliais e estimula a proliferação dos fibroblastos. Esses mecanismos patogênicos parecem começar logo após o nascimento e levar à destruição total da glândula tireoide ao longo de alguns anos¹¹⁷.

Paralelamente, a atividade das DI tipos 1 e 3 diminui, o que reduz o *turnover* dos HT, e limita a perda de iodo a partir da urina. Por outro lado, o hipotireoidismo aumenta a atividade da DI 2 no cérebro, mantendo assim a produção local de T_3 suficiente (pelo menos durante os períodos pré-natal e pós-natal precoce), que é indispensável para o desenvolvimento neurológico¹¹⁷.

4.4.2 Hipotireoidismo Clínico e Subclínico

O hipotireoidismo é caracterizado por deficiência de produção do hormônio pela glândula tireoide, que pode ser leve ou moderada/grave. Deficiência grave de hormônios da tireoide se manifesta como hipotireoidismo declarado (H)¹⁶⁴. O hipotireoidismo subclínico (HSC) raramente apresenta sinais e sintomas e é definido pela concentração de TSH bioquimicamente acima do limite superior do intervalo de referência, com os níveis de hormônio tireoideano que permanecem dentro dos limites de referência¹⁶⁵.

Andrade e cols.¹⁶⁶ avaliaram a associação entre a ingestão dietética de selênio e HSC, a partir da análise da base de dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto no Brasil (ELSA-Brasil), com uma amostra final de 14.283 funcionários de ambos os sexos, com idade entre 35 e 74 anos. Os dados dietéticos foram coletados usando questionário de frequência alimentar previamente validado¹⁶⁶.

O hipotireoidismo subclínico foi definido como níveis de TSH > 4,0 UI/mL e níveis de pro-hormônio livre de tiroxina (T4L) dentro de limites normais, sem uso medicamentos ou levotiroxina para tratamento de disfunções da tireoide. A prevalência de HSC na amostra estudada foi de 5,4% e o consumo de selênio foi inversamente associado ao HSC¹⁶⁶.

4.4.3 Bócio e nódulos

A glândula tireoide é suscetível à nodulação, porém o mecanismo responsável pelo crescimento de células foliculares que resulta na formação de nódulos ainda não está completamente esclarecido¹⁶⁷.

Estudos sugerem que a deficiência de selênio pode ser um fator de risco candidato para o desenvolvimento de nódulos tireoideanos^{168,169}. Entretanto, na pesquisa clínica, é difícil determinar o papel do selênio na etiologia do bócio nodular, porque existem variações

consideráveis de concentrações de selênio em diferentes populações, refletidas por hábitos alimentares, biodisponibilidade de compostos de selênio e diferenças raciais^{170,171}.

Keshteli e cols.¹⁶⁹ avaliaram o papel da deficiência de selênio na etiologia do bócio em crianças do Isfahan. Os autores verificaram que os níveis plasmáticos de selênio foram significativamente menores em meninos e meninas com bócio em comparação às crianças sem bócio¹⁶⁹.

Em pesquisa que investigou a relação entre os níveis de selênio em região iodossuficiente, foram incluídos 70 pacientes com bócio multinodular, 70 pacientes com nódulos solitários e 60 pacientes saudáveis (sem nódulos). O nível sérico médio de selênio de todos os pacientes incluídos no estudo foi de $57,9 \pm 14,4$ $\mu\text{g/L}$ e não foi observada uma relação significativa entre os níveis séricos de selênio e a doença nodular da tireoide; sendo os níveis de selênio dos pacientes avaliados de $57,3 \pm 14,8$ $\mu\text{g/L}$; $58,8 \pm 15,1$ $\mu\text{g/L}$ e $57,6 \pm 13,3$ $\mu\text{g/L}$, respectivamente¹⁷².

Na investigação de Brauer e cols.¹⁷³, o selênio não foi fator de risco independente para o desenvolvimento de bócio. Pesquisas demonstram que o selênio parece influenciar o volume da tireoide em situação de insuficiência de iodo, visto que o estado nutricional de iodo é provavelmente o determinante mais importante^{173,174}.

4.4.4 Tireoidite de Hashimoto

A tireoidite de Hashimoto é a doença tireoidiana autoimune mais comumente observada nos casos em que a oferta de iodo é suficiente^{175,176}. Atualmente tem sido aceito que a suscetibilidade genética, fatores ambientais, distúrbios imunológicos e fatores nutricionais contribuem para o seu desenvolvimento¹⁷⁵.

Evidências indicam que o consumo excessivo de iodo associado com as deficiências de selênio e ferro parecem estar implicados na patogênese da doença¹².

Ingestão aumentada de iodo pode prejudicar a função tireoidiana em pacientes com autoimunidade da tireoide ou simplesmente aumentar o risco de surgimento de tireoidite autoimune¹⁷⁷. No entanto, o aumento do número de casos de tireoidite autoimune e

hipertireoidismo registrado na população em geral após a introdução da profilaxia com iodo é superada pelos benefícios em termos de redução de DDI em áreas com consumo insuficiente de iodo¹².

Embora o selênio possa exercer múltiplos efeitos na saúde humana, os dados dos estudos clínicos ainda são controversos. De fato, alguns estudos mostraram que a suplementação de selênio (80 µg ou 200 µg por dia) diminui os níveis de TPOAb na tireoidite crônica autoimune, enquanto outros estudos não encontraram melhora^{178,179}.

4.4.5 Doença de Graves

A doença de Graves (DG) é doença tireoidiana autoimune que causada pela estimulação do receptor do TSH por anticorpo antirreceptor de hormônio tireotrófico (TRAb), levando a um aumento na síntese e liberação do hormônio tireoidiano. A DG é a principal causa de hipertireoidismo e é caracterizada por níveis séricos reduzidos de TSH sérico e aumento dos níveis séricos de T₄ e T₃. Na DG, o estado metabólico basal dos pacientes é acelerado, resultando em aumento acentuado na proporção de espécies de radicais livres e espécies reativas de oxigênio (ROS). Além disso, o equilíbrio entre os níveis intracelular e extracelular de oxidantes e antioxidantes parece estar desequilibrado⁸².

Apesar do aumento nas enzimas antioxidantes intracelulares como GPx1 ou TRs, há uma diminuição geral na atividade de GPx6 e outras enzimas como SOD, catalase ou moléculas como vitamina E coenzima Q10. Portanto, o selênio pode ter um papel benéfico nas doenças autoimunes da tireoide, enfraquecendo o processo autoimune⁸².

O selênio é essencial para o HT na função metabólica. O selênio na forma de selenocisteína é incorporado em selenoproteínas, como a glutathiona peroxidase, que catalisa a degradação do peróxido de hidrogênio e do hidroperóxido lipídico, cuja produção é maior nos casos da doença. As selenoproteínas desempenham um papel insubstituível nos processos de autoimunidade tireoidiana e a deficiência de selênio tem influência crucial na iniciação e progressão da doença autoimune da tireoide^{180,181,182}.

4.4.6 Câncer de tireoide

É difícil estabelecer uma ligação entre o selênio e o câncer de tireoide com base nos dados atuais. Alguns estudos demonstram correlação inversa entre a incidência de carcinoma da tireoide e concentrações plasmáticas de selênio. Além disso, as concentrações teciduais do mineral são menores em pacientes com patologias malignas^{183,184}.

Assim, a diminuição das concentrações de selênio no plasma ou na tireoide parece levar ao mecanismo de defesa e às mudanças na proteção celular, particularmente na presença de mutações que parecem ser a causa do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio⁴⁵.

O estresse oxidativo no câncer de tireoide está aumentado em comparação com os níveis detectados em tecidos saudáveis. Além disso, a diminuição das enzimas antioxidantes GPx1 e TrxR1 no tecido canceroso indica que o sistema antioxidante nas células cancerígenas é incapaz de neutralizar adequadamente os efeitos dos radicais livres¹⁸⁵.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo, analítico, de corte transversal, realizado a partir de um projeto maior intitulado **“Avaliação do Status nutricional de Iodo em Escolares da Bahia como Ferramenta para a Prevenção de Distúrbios Associados ao Excesso ou Deficiência de Iodo”** que foi conduzido no período de outubro de 2013 a setembro de 2014. No projeto de pesquisa referido foram selecionadas arbitrariamente cinco cidades de quatro microrregiões do estado da Bahia, primordialmente visando análise de distintas áreas estaduais, a saber: Salvador, Cruz das Almas, Alagoinhas, Santa Maria da Vitória e Santana.

As escolas participantes do estudo foram selecionadas por sorteio, pela Secretaria Municipal de Educação de cada município envolvido. A seleção dos escolares obedeceu, como critérios de inclusão, alunos regularmente matriculados, frequentando a escola no ensino fundamental, que concordaram em participar do estudo, com idade entre 6 a 14 anos, após notificação prévia com consentimento dos pais ou responsáveis, das autoridades escolares e do Secretário de Saúde do município avaliado.

Foram excluídos do estudo: a) gestantes; b) indivíduos em tratamento de doenças da tireoide ou uso de medicações que interfiram na função tireoidiana ou contenham iodo; c) indivíduos portadores de doenças crônicas.

O cálculo do tamanho amostral baseou-se no percentual de DDI do país (15,3%), encontrado numa metanálise realizada por Campos e cols.¹⁸⁶. O número encontrado foi de 1.314 escolares, tendo em vista o intervalo de confiança de 90%. Para tanto, considerou-se as

seguintes variáveis: Tamanho da população (para o fator de correção da população finita ou fcp)(N): 1000000, Frequência % hipotética do fator do resultado na população (p): 15.3% +/-2, Limites de confiança como % de 100 (absoluto +/-%) (d): 2%, Efeito de desenho (para inquéritos em grupo-*EDFF*): 1.5.

5.2 INDICADORES DO ESTUDO

5.2.1 Coleta e Seleção das Amostras Urinárias

As amostras casuais de urina foram coletadas pelos responsáveis pelas crianças no ambiente escolar, em recipiente específico (coletor universal estéril), em seguida, as amostras de urina foram transferidas para tubos monovettes. As amostras foram armazenadas sob refrigeração a 4 °C até o momento da análise.

No projeto anterior, cujos resultados foram publicados no Periódico *Thyroid*¹⁸⁷ foram coletadas 1419 amostras; entretanto, no presente estudo foram analisadas somente 980 amostras urinárias, representando perda de 31%. Os motivos que explicam tal perda compreendem questões de logística e organização do trabalho no laboratório parceiro, devido à impossibilidade para avaliação de um número maior de amostras no período do estudo.

As amostras de urina foram transferidas para tubos criogênicos em duplicata e enviadas para o Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais da Universidade de São Paulo, campus de Ribeirão Preto, onde foram realizadas as dosagens dos indicadores do estudo.

5.2.2 Avaliação Antropométrica

O perfil nutricional das crianças foi traçado por meio da avaliação antropométrica. Todas as medidas foram realizadas após padronização dos equipamentos e procedimentos a serem utilizados de acordo com as técnicas descritas por Roche¹⁸⁸. Foram utilizados balança eletrônica portátil com capacidade para 200 kg, com sensibilidade de 50g, Marte, modelo LC200PP; estadiômetro portátil de montagem, de precisão, com coluna desmontável, escala bilateral de 35 a 213 cm e resolução de 0,1cm, altura exata. Os escolares foram pesados e medidos descalços e sem roupas secundárias.

As variáveis do estado nutricional utilizadas foram: peso, estatura, idade e sexo. Os indicadores do estado nutricional foram: Peso para Idade (PI), estatura para idade (E/I) e índice de massa corporal para idade (IMC/I). Os pontos de corte adotados foram os definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹⁸⁹. Para os cálculos dos valores de escore Z, utilizou-se o software ANTRHO PLUS¹⁸⁹. Os pontos de corte para classificar os escolares da pesquisa quanto aos seus estados nutricionais estão representados nos Quadros 4-7.

Quadro 4 – Valores de referência para interpretação de E/I para crianças de 5 a 10 anos

Valores Críticos		Diagnóstico Nutricional
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixa estatura para a idade
> Percentil 0,1 e <Percentil 3	> Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixa estatura para a idade
≥ Percentil 3	≥ Escore-z -2	Estatura adequada para a idade

Fonte: OMS (2007).
E/I: Estatura por Idade.

Quadro 5 – Valores de referência para interpretação de IMC/I para crianças de 5 a 10 anos

Valores Críticos		Diagnóstico Nutricional
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Magreza acentuada
> Percentil 0,1 e < Percentil 3	> Escore-z -3 e < Escore-z -2	Magreza
> Percentil 3 e < Percentil 85	> Escore-z -2 e < Escore-z +1	Eutrofia
> Percentil 85 e <Percentil 97	> Escore-z +1 e < Escore-z +2	Sobrepeso
> Percentil 97 e <Percentil 99,9	> Escore-z +2 e < Escore-z +3	Obesidade
> Percentil 99,9	> Escore-z +3	Obesidade grave

Fonte: OMS (2007).
IMC/I: Índice de Massa Corporal por Idade.

Quadro 6 – Valores de referência para interpretação de E/I para adolescentes de 10 a 19 anos

Valores Críticos		Diagnóstico Nutricional
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixa estatura para a idade
> Percentil 0,1 e < Percentil 3	> Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixa estatura para a idade
≥ Percentil 3	≥ Escore-z -2	Estatura adequada para a idade

Fonte: OMS (2007).

E/I: Estatura por Idade.

Quadro 7 – Valores de referência para interpretação de IMC/I para adolescentes de 10 a 19 anos

Valores Críticos		Diagnóstico Nutricional
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Magreza acentuada
> Percentil 0,1 e < Percentil 3	> Escore-z -3 e < Escore-z -2	Magreza
> Percentil 3 e < Percentil 85	> Escore-z -2 e < Escore-z +1	Eutrofia
> Percentil 85 e < Percentil 97	> Escore-z +1 e < Escore-z +2	Sobrepeso
> Percentil 97 e < Percentil 99,9	> Escore-z +2 e < Escore-z +3	Obesidade
> Percentil 99,9	> Escore-z +3	Obesidade grave

Fonte: OMS (2007).

IMC/I: Índice de Massa Corporal por Idade.

5.2.3 Dosagem de iodo e selênio urinário

A dosagem do teor de iodo urinário foi realizada segundo o protocolo do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Environmental Health, Iodine and Mercury in Urine NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2011-2012*, com modificações. Para a análise, realizou-se uma diluição das amostras 1:10 em *Tetramethylammonium hydroxide (TMAH) 1%* contendo 10 ppb de telúrio como padrão interno. A curva analítica foi construída por meio do padrão iodeto de potássio (Sigma-Aldrich), com concentrações que variaram de 10 a 100 ppb utilizando urina base (matrix-matched calibration curves). Os isótopos monitorados foram o Iodo 127 e Te 130. Para tal foi utilizado o Material de Referência Certificado 2670a (*Standard Reference Material® 2670a Toxic Elements in Freeze-Dried Urine*).

Para análise do selênio, realizou-se uma diluição 1:20 em ácido nítrico (HNO₃) 0,5% e Triton 0,005%. A curva analítica foi construída por meio do padrão Multielementar (PerkinElmer), com concentrações que variaram de 0,5 a 100 ppb utilizando urina base (matrix-matched calibration curves). O isótopo monitorado foi o Se 82. Todo material utilizado foi previamente descontaminado com HNO₃ 10% (v/v) por 24 horas.

O princípio da reação química baseia-se no método ICP-MS (*inductively coupled plasma mass spectrometry*) que é um tipo de fonte de plasma em que a energia é fornecida por correntes elétricas que são produzidas por indução eletromagnética, isto é, por campos magnéticos variáveis no tempo. Existem dois tipos de geometrias de ICP: planas e cilíndricas. Na geometria planar, o eletrodo é uma bobina de metal chato enrolado como um espiral. Na geometria cilíndrica, é como uma mola helicoidal¹⁹⁰.

A técnica ICP-MS é um procedimento analítico usado para determinações elementares. O instrumento resultante é capaz de identificar a análise multielementar de traços, geralmente na parte por trilhão de níveis e foi introduzida comercialmente em 1983, ganhando aceitação geral em muitos tipos de laboratórios¹⁹⁰.

Para a leitura dos parâmetros foi utilizado o equipamento ICP-MS (PerkinElmer, NexION® 2000, Waltham EUA) Syngistix™ Software (PerkinElmer) (Figura 4). Os resultados de selênio e iodo urinário foram expressos em µg/L. Para a determinação do selênio e iodo urinários foram utilizados os pontos apresentados abaixo (Quadros 8 e 9).

Figura 4 – Análise dos resultados no ICP-MS



Fonte: A autora.

Quadro 8 – Valores de referência para a excreção urinária de selênio

Valores da Excreção Urinária	Nutrição de Selênio
<10	Deficiência de selênio
10-110	Adequado
>110	Excesso de selênio

Fonte: Adaptado de Hays *et al.* (2014).

Quadro 9 – Critérios epidemiológicos utilizados para avaliar a adequação da ingestão de iodo segundo a concentração mediana de iodo urinário

Excreção urinária ($\mu\text{G/L}$)	Ingestão	Nutrição de iodo
< 20	Insuficiente	Deficiência grave de iodo
20 – 49	Insuficiente	Deficiência moderada de iodo
50 – 99	Insuficiente	Deficiência leve de iodo
100 – 199	Adequado	Ótima
200 – 299	Mais que adequado	Risco de hipertireoidismo iodo-induzido
> 300	Excessivo	Risco de efeitos adversos (hipertireoidismo iodo-induzido e tireoidite crônica autoimune)

Fonte: WHO (2007).

5.2.3 Dosagem do TSH em Papel-filtro

As amostras de sangue foram coletadas com lanceta do digital das crianças em papel-filtro, tipo SS 903, de sangue total para medição do TSH. O TSH foi dosado pelo método imunofluorimétrico – Luminex, no qual se utiliza um anticorpo monoclonal de captura ligado em fase sólida e um anticorpo monoclonal de reconhecimento. Esse método apresenta sensibilidade de 0,1mU/L e coeficientes de variação intra e interensaio de 5% e 10%, respectivamente¹⁹¹.

As dosagens foram realizadas na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais/Salvador-BA (APAE) e o valor de referência para normalidade empregado foi 0,72-6,0 $\mu\text{UI/mL}$. As amostras foram armazenadas sob refrigeração e o transporte para o laboratório da APAE foi realizado com as amostras na temperatura ambiente.

5.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi executado de acordo com a Resolução CNS 466/12 da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP). O projeto foi submetido na Plataforma Brasil sob o número CAAE: 11859113.8.0000.5531 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia, mediante o parecer nº 268.65. Os participantes foram informados acerca dos objetivos da pesquisa e a permissão deu-se de forma voluntária, mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados deste estudo serão analisados a partir do *Software SPSS Statistics for Windows, Version 13.0*. Para análise das variáveis considerou-se um nível de significância de 5% (0,005). Os modelos estatísticos adotados foram: média aritmética, desvio-padrão, mediana, valor mínimo, valor máximo dos dados; cálculo de percentuais, Teste de correlação de Spearman.

6 RESULTADOS

6.1 ARTIGO 1. Status nutricional de selênio na população infantil: uma revisão sistemática com metanálise

Renata de Oliveira Campos; Helton Estrela Ramos

6.1.1 Introdução

O selênio é um micronutriente essencial para a saúde infantil, pois constitui as selenoproteínas que desempenham funções no sistema imunológico, participam da biossíntese de hormônios importantes para o crescimento e desenvolvimento, além da prevenção de doenças crônicas^{192,193}.

A OMS recomenda a ingestão diária de 30 µg/dia para crianças de 4-8 anos e de 40 µg/dia para crianças de 9-13 anos e 55 µg/dia para adolescentes (WHO, 1996). A deficiência de selênio (DS) afeta de 500 milhões a 1 bilhão de pessoas em todo o mundo, devido à ingestão inadequada e pode ser induzida ou agravada por fatores dietéticos, químicos e infecciosos¹⁹⁴.

As principais enfermidades associadas à DS são doença de Keshan (DK) e doença de Kashin-Beck (DKB). A DK é uma cardiomiopatia que afeta crianças e mulheres jovens, detectada principalmente na China, em regiões com solos pobres em selênio; a DKB, por sua vez, é uma osteoartrite endêmica que ocorre durante a pré-adolescência ou adolescência^{9,154}.

O consumo excessivo de selênio ($\geq 400 \mu\text{g}/\text{dia}$) também pode causar efeitos adversos como anormalidades no sistema nervoso central (SNC) e sistema endócrino, além de alterações gastrointestinais, alopecia e fragilidade das unhas¹⁵⁸.

A avaliação do status nutricional de selênio compreende a determinação da sua concentração no sangue, urina, cabelos e unhas. De modo geral, os biomarcadores sanguíneos e a excreção urinária refletem a ingestão a curto e médio prazos e unhas e cabelos indicam exposição entre 6 e 12 meses anteriores à avaliação⁵⁵. Desse modo, para uma avaliação mais acurada, torna-se necessária a combinação de distintos marcadores^{121,124}.

Devido às variações existentes no status de selênio em âmbito internacional, não existem parâmetros de referência para normalidade bem definidos para esses índices na população infantil¹²⁴. Portanto, esta revisão teve como objetivo sistematizar e analisar estudos que avaliaram a prevalência de DS no Brasil e no mundo por meio da análise dos biomarcadores, a fim de descrever as informações disponíveis atualmente sobre o status nutricional de selênio em crianças e adolescentes.

6.1.2 Materiais e Métodos

6.1.2.1 Questões de investigação

- (1) Qual a prevalência global de deficiência de selênio em crianças e adolescentes?
- (2) Qual a prevalência de deficiência de selênio por continente?
- (3) Quantos estudos foram conduzidos no Brasil e quais foram os resultados?
- (4) Quais são as diferenças encontradas entre o sexo, idade e estado nutricional?
- (5) Quais foram os principais métodos utilizados para determinar o status nutricional de selênio?

6.1.2.2 Estratégias de busca para as bases de dados eletrônicas

Esta revisão sistemática foi realizada em conformidade com o *guideline* PRISMA (*preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses statement*)^{195,196}. Analisaram-se todos os estudos disponíveis nas principais bases de dados eletrônicas, a saber: PubMed, Medline, Scielo e Lilacs, cujo objetivo foi avaliar o status nutricional de selênio, exclusivamente ou em combinação com outros oligoelementos e/ou marcadores bioquímicos, na população infantil. O período de abrangência dos estudos selecionados foi de vinte anos.

A estratégia de busca baseou-se na utilização de descritores em ciências da saúde “DeCS” e *Medical Subject Headings* “MeSH”. Os termos utilizados na busca ativa foram “*selenium*” AND “*status*” AND “*selenium*” AND “*deficiency*” AND “*children*”. Estudos inéditos também foram investigados no banco de dissertações e teses de doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior (CAPES). A busca manual foi realizada nas listas de referências dos artigos de revisão e em algumas revistas brasileiras não indexadas. As publicações duplicadas foram verificadas e, posteriormente, as revisões dos métodos de avaliação do status nutricional de selênio foram coletadas em texto completo, as listas de referências foram verificadas e, quando pertinente, o autor correspondente foi contatado e o estudo foi incluído nesta revisão.

6.1.2.3 Avaliação de qualidade dos artigos científicos

A qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão foi avaliada a partir das seguintes escalas: Escala de Jadad para avaliação de ensaios clínicos¹⁹⁷, Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos de coorte e caso controle e Escala de Newcastle-Ottawa adaptada para os estudos de corte transversal¹⁹⁸. Estes instrumentos avaliam os métodos de seleção de sujeitos, avaliação e análise de dados com intuito de identificar eventual viés de publicação.

6.1.2.4 Seleção dos estudos

Os critérios de inclusão foram: a) língua em que o artigo foi publicado (inglês, espanhol ou português); b) objetivo do artigo (principal ou secundário): avaliação do estado nutricional de selênio de crianças e adolescentes; c) descrição do percentual de deficiência e/ou excesso de selênio segundo o intervalo de referência estabelecido em cada estudo.

Na avaliação qualitativa foram considerados estudos que avaliaram o status de selênio em crianças com doenças/disfunções tireoidianas que utilizaram um grupo controle para comparação.

Foram excluídos da avaliação quantitativa: Estudos experimentais em modelos animais; estudos que avaliaram exclusivamente indivíduos adultos; gestantes; artigos de revisão; relatos de casos; estudos investigando a nutrição de selênio em crianças com doenças parasitárias; crianças com doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), infecções, degenerativas ou erros inatos do metabolismo; crianças em terapia nutricional enteral ou parenteral e/ou internadas em Unidades de Terapia Intensiva; recém-nascidos pré-termos sem grupo de comparação; estudos sobre o teor de selênio em alimentos e artigos duplicados nas bases de dados.

6.1.2.5 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o Stata *Statistical Software*, versão 12. A medida resumo - diferença média ponderada (DMP) - e seu intervalo de confiança (IC) de 95% foram calculados. A existência de heterogeneidade na metanálise foi avaliada por meio de um teste de hipóteses para a homogeneidade com aplicação da Estatística I^2 e inspeção visual de cada *forest plot*.

6.1.3 Resultados

6.1.3.1 Características dos Estudos

Nesta investigação, um total de 953 registros foi identificado. Foram encontrados 50 estudos publicados entre 1999 e 2019 elegíveis para a revisão sistemática. O tamanho da população variou de 23 a 5.720 e todos os estudos avaliaram marcadores bioquímicos relativos ao selênio. O desenho de estudo predominante foi o de corte transversal (n=38) (76%). Quatro estudos longitudinais (coorte), cinco estudos de caso controle e três ensaios clínicos também foram incluídos (Tabela 2).

Em relação à população investigada no total de artigos, lactentes foram envolvidos em 12 estudos, pré-escolares em 23, escolares em 37 e adolescentes em 32. A distribuição dos estudos por continente foi: América (n=8), Europa (n=18), Ásia (n=16), África (n=5) e Oceania (n=3). Dezenove estudos foram publicados nos últimos cinco anos.

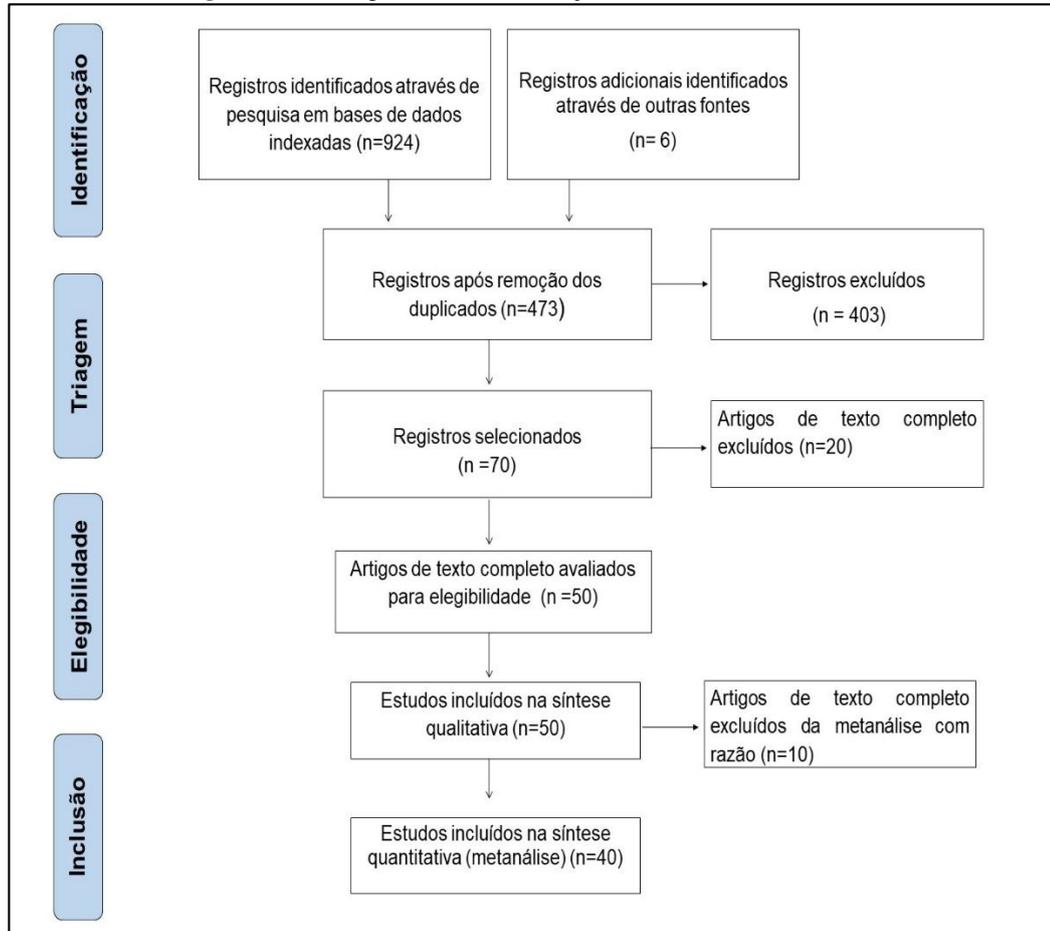
A revisão sistemática incluiu trabalhos realizados nos seguintes países: Brasil (n=7), EUA (n= 2), Alemanha (n=1), Espanha (n=1), Finlândia (n=1), Polônia (n=2), Suíça (n=1), Suécia (n=1), Reino Unido (n=1), Bélgica (n=1), Arábia Saudita (n=2), China (n=5), Índia (n=3), Nepal (n=1), Tailândia (n=1), Turquia (n=8), Vietnã (n=2), Irã (n=1), Bangladesh (n=1), Egito (n=1), Marrocos (n=1), Etiópia (n=3), Austrália (n=1) e Nova Zelândia (n=2).

Os principais métodos para avaliação do status nutricional de selênio foram o consumo alimentar de selênio (n=3) e indicadores bioquímicos como selênio sanguíneo (n= 2), sérico (n= 27), plasmático (n= 14), eritrocitário (n= 3), urinário (n= 3), capilar (n= 8) e das unhas (n= 4). Cabe salientar que alguns estudos combinaram dois ou mais métodos para uma avaliação mais precisa. A metodologia de análises com maior prevalência (40%) foi o *inductively coupled plasma mass spectrometry* (ICP-MS).

Quarenta estudos foram qualificados para a síntese quantitativa e um total de 22.326 indivíduos foram registrados. As principais razões para a exclusão dos demais estudos foram: resultados incompletos ou confusos, estudos que não determinaram o selênio sérico ou

plasmático e estudos cujos resultados não permitiram a classificação da prevalência de deficiência e/ou excesso de selênio (Figura 5).

Figura 5 – Fluxograma de classificação dos estudos identificados



Fonte: Adaptado de Moher *et al.* (2010).

Tabela 2 – Síntese dos principais estudos que avaliaram o status nutricional de selênio em crianças e adolescentes publicados entre 1999 a 2019

Estudo	População avaliada	Métodos/Indicadores do estudo	Resultados Principais	Escore	Conclusão
Houghton <i>et al.</i> , 2019 Corte Transversal	120 crianças (12 a 23 meses) País do Estudo: Índia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: ICP-MS 	A concentração média de Se foi de 1,09 $\mu\text{mol/L}$ na população estudada	4	A DS ($< 0,82 \mu\text{mol/L}$) foi observada em apenas 1,3% da população avaliada
Gashu <i>et al.</i> , 2018 Ensaio clínico randomizado	624 crianças (6 meses a 5 anos de idade) País do Estudo: Etiópia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: ICP-MS 	A mediana de Se sérico foi de 70,6 $\mu\text{g/L}$	2	A DS foi observada em 49,1% das crianças
Du <i>et al.</i> , 2018 Caso controle	150 crianças e adolescentes (5 a 14 anos de idade) País do estudo: China	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se capilar; Consumo de Se ▪ Método: AFS 	Os níveis médios de Se capilar de crianças nas áreas endêmicas de DKB variaram de 283 ± 14 a $320 \pm 77 \text{ ng g}^{-1}$, e na área não-DKB foi $287,35 \text{ ng g}^{-1}$	6	Crianças residentes em áreas endêmicas de DKB tendem a apresentar menores concentrações de Se
Skröder <i>et al.</i> , 2018 Coorte prospectiva	395 crianças (4 a 9 anos) País do estudo: Bangladesh	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se plasmático, eritrocitário, urinário e capilar ▪ Método: ICP-MS 	As concentrações de Se variaram de 51 a 139 $\mu\text{g/L}$ no plasma (n= 223), 128 a 281 $\mu\text{g/L}$ nos eritrócitos, 2,2 a 55 $\mu\text{g/L}$ (n=395) na urina e 258 a 723 $\mu\text{g/kg}$ no cabelo (n= 259)	6	Apenas 3% das crianças apresentaram DS, segundo o Se plasmático ($<60 \mu\text{g/L}$)
Karatela <i>et al.</i> , 2018 Coorte	278 crianças (9 anos de idade) País do estudo: Nova Zelândia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se das unhas ▪ Método: ICP-MS 	A concentração média de Se das crianças avaliadas foi 0,35 $\mu\text{g/g}$ (0,63–3,3 $\mu\text{g/g}$)	3	O valor médio foi sugestivo de DS na população avaliada

Vega <i>et al.</i> , 2017 Corte Transversal	Crianças e adolescentes País do estudo: Brasil (Porto Velho, Rondônia)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: ICP-MS 	Os níveis de Se nas amostras de sangue total apresentaram concentrações	5	Das 107 crianças avaliadas em maio, 50 apresentaram DS. Das 132 crianças avaliadas em setembro, 96 apresentaram DS
Khorasani <i>et al.</i> , 2017 Corte Transversal	23 lactentes e crianças (1 mês a 6 anos) País do estudo: Iran	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se plasmático ▪ Método: AAS 	A concentração média de Se plasmático de crianças com hipotireoidismo foi $98,79 \pm 3,63 \mu\text{g/L}$ ($<90 \mu\text{g/L}$)	5	A DS foi observada em 26,08% das crianças avaliadas
Gashu <i>et al.</i> , 2016 Ensaio clínico randomizado	541 crianças (6 meses a 5 anos) País do Estudo: Etiópia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: ICP-MS 	316 crianças apresentaram concentração de Se sérico inferior a $70 \mu\text{g/L}$	2	Do total da amostra, 58,4% das crianças apresentaram DS
Kim <i>et al.</i> , 2016 Corte transversal	55 crianças (6 meses – 5 anos) País do estudo: China	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se capilar ▪ Método: MS 	O teor médio de Se capilar foi de 0.05 mg para lactentes (6 meses - 1 ano), 0.05 mg para crianças de 1-2 anos e 0.06 mg para crianças de 3-5 anos	4	O teor de Se capilar das crianças neste estudo estava dentro da faixa normal de valores de referência para as crianças coreanas
El-Fadeli <i>et al.</i> , 2016 Corte transversal	68 crianças e adolescentes (8 a 12 anos de idade) País do estudo: Marrocos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se capilar ▪ Método: GFAAS 	Os valores médios de Se capilar foram de $0,13 \pm 0,19 \mu\text{g/g}$ para crianças com bócio e $1,03 \pm 0,08$ para crianças saudáveis	4	A DS foi observada em crianças marroquinas com bócio

Kuriyan <i>et al.</i> , 2016 Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	227 crianças (7 a 10 anos de idade) País do estudo: Índia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se plasmático ▪ Método: ICP-MS 	Os valores médios de Se das crianças do grupo controle foram de 85,3±11,7 vs. 87,0±10,7µg/L e no grupo intervenção: 84,3±11,9 vs. 88,0±11,7 µg/L no início e final do estudo, respectivamente	4	A prevalência de DS foi de 46,5% vs. 52,3% e 39,1% vs. 42,9% no início e final do estudo para os grupos controle e intervenção, respectivamente
Jardim-Botelho <i>et al.</i> , 2016 Corte transversal	153 lactentes de 2 a 11 meses de idade País do estudo: Brasil (Laranjeiras, Sergipe)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se plasmático ▪ Método: ICP-OES 	138 crianças tinham concentrações de selênio abaixo de 886 nmol/l	5	A DS foi observada em 91% das crianças avaliadas
Liu <i>et al.</i> , 2016 Corte transversal	3458 crianças e adolescentes (7 a 10 anos de idade) País do estudo: China	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: ICP-MS 	A concentração mediana de Se sérico foi de 64,3µg/L em 2002 (n=1623) e 74,2µg/L em 2012 (n=1835)	6	As prevalências de DS (<60µg/L) foram de 43,8% em 2002 e 25,6% em 2012
Martens <i>et al.</i> , 2015 Caso controle	129 pré-escolares (3 a 5 anos) País do estudo: Brasil (Belém e Macapá)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se plasmático, eritrocitário, capilar e urinário; Se das unhas ▪ Método: HGQTAAS 	Os valores médios Se plasmático foram: 107,29±27,15 vs. 83,56±23,32 µg/L; Se eritrocitário: 133,24±32,24 vs. 94,7±418,60 µg/L Se capilar: 0,89±0,24 vs. 0,31±0,1 µg/g; Se urinário: 0,27±0,12 vs. 0,04±0,01 µg/mL; Se das unhas: 3,43±1,81 vs. 1,29±0,52 µg/g para crianças de Macapá e Belém, respectivamente	7	Os níveis de selênio foram significativamente maiores nas crianças Macapá, embora os participantes de ambos os grupos apresentassem valores plasmáticos e eritrocitários acima dos valores de referência de Se plasmático e eritrocitário (> 84-100 mg/L)
Chen <i>et al.</i> , 2015	155 crianças e adolescentes (6 a 15 anos de idade)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se capilar ▪ Método: ICP-MS 	A média de Se capilar foi de 0,232 µg/g. O nível médio de Se capilar das crianças nas áreas endêmicas de	4	A DS foi observada em 20,3% dos escolares avaliados e não houve diferença

Corte transversal	País do estudo: China		DKB e não endêmicas foram de $0,232\pm 0,058 \mu\text{g/g}$ e $0,236\pm 0,047 \mu\text{g/g}$, respectivamente		estatisticamente significativa entre as Áreas endêmica e não endêmica de DKB
Ga'c <i>et al.</i> , 2015 Corte transversal	337 crianças e adolescentes (5 a 14 anos de idade) País do estudo: Polônia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sanguíneo, creatinina, 8-OHdg, MAD ▪ Método: HGAAS 	A concentração média de Se no sangue foi de $77.47\pm 12.19 \mu\text{g/L}$	4	Na população estudada uma concentração de Se adequada parece justificar um nível mais alto de status antioxidante total da urina
Błażewicz <i>et al.</i> , 2015 Corte transversal	160 crianças com idade entre 6 a 17 anos (80 obesas e 80 não obesas) País do estudo: Polônia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico, Se urinário ▪ Método: HR-CS-AAS 	Os valores médios de Se sérico e urinário foram de $102,3\pm 7,9$; $111,1\pm 9,5$ vs. $80,4\pm 8,2$; $82,8\pm 10,3$ e $55,9\pm 9,4$; $60,3\pm 11,5$ vs. $36,0\pm 7,5$; $36,7\pm 5,6$ para meninos e meninas no grupo de crianças obesas e controle, respectivamente	4	As crianças obesas apresentaram menores níveis de selênio sérico e urinário
Lander <i>et al.</i> , 2015 Corte transversal	358 pré-escolares (3 a 6 anos de idade) País do estudo: Brasil (Salvador, Bahia)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: EAAS 	35 crianças apresentaram concentrações de Se menores que $0,82 \mu\text{mol/L}$	4	A DS foi observada em 9,5% das crianças avaliadas
Al-Daghri <i>et al.</i> , 2015 Corte Transversal	259 adolescentes (14 a 16 anos de idade) País do estudo: Arábia Saudita	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico: ▪ Método: GFAAS 	As concentrações médias de Se foram $114,93\pm 61,04 \mu\text{g/L}$ e $101,09\pm 54,73 \mu\text{g/L}$ para meninos e meninas, respectivamente	6	Os meninos tiveram um nível médio significativamente mais elevado de selênio do que as meninas ($p < 0,05$)
Çelik <i>et al.</i> , 2014	214 crianças e adolescentes (6 a 12 anos de idade) País do estudo: Turquia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se urinário ▪ Método: ICP-OES 	O valor médio de Se urinário foi de $29,29 \mu\text{g/L}$ (7-160 $\mu\text{g/L}$)	6	A DS foi acompanhada da DI

Caso controle

Do Nascimento <i>et al.</i> , 2014 Corte transversal	40 crianças e adolescentes (8 a 14 anos de idade) zona urbana = N=20 zona rural = 20 País do estudo: Brasil (Rio Grande do Sul)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sanguíneo e capilar ▪ Método: ICP-MS 	Os valores médios de Se sérico e capilar foram $72,33 \pm 2,342 \mu\text{g/L}$ e $0,65 \pm 0,05 \mu\text{g/g}$, respectivamente	4	A DS foi observada em todas as crianças da zona rural ($<75-120 \mu\text{g/L}$)
Rocha <i>et al.</i> , 2014 Corte transversal	42 crianças (3 a 9 anos de idade) País do estudo: Brasil (Demarcação (DA) e Gleba do Rio Preto (GRP), Porto Velho)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se plasmático eritrocitário ▪ Método: AAS 	Os valores médios de Se plasmático foram: $41,9 \pm 18,7$ vs. $189 \pm 158,7 \mu\text{g/L}$ e Se eritrocitário: $97,6 \pm 26,3$ vs. $235 \pm 105,6 \mu\text{g/L}$ para as crianças de DA e GRP, respectivamente	6	Todas as crianças do GRP apresentaram níveis elevados de Se no plasma ($> 84-100 \text{ mg/L}$). Entretanto, 84% das crianças de DA apresentaram DS
Schulze <i>et al.</i> , 2014 Ensaio clínico randomizado por cluster	1000 crianças (6 a 8 anos de idade) País do estudo: Nepal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: GFAAS 	O valor médio de Se sérico foi de $0,86 \pm 0,27 \text{ mmol/L}$	3	A DS foi observada em 59% das crianças avaliadas (Se plasmático $<0,89 \text{ mmol/L}$)
Azab <i>et al.</i> , 2014 Caso controle	160 crianças (5 a 10 anos de idade) País do estudo: Egito	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: ICP-MS 	Os valores médios de Se sérico foram: $63,6 \pm 15$ vs. $78,3 \pm 18 \mu\text{g/L}$ para as crianças obesas e eutróficas, respectivamente	6	As crianças obesas apresentaram níveis de Se mais baixos em comparação com as eutróficas
Navia <i>et al.</i> , 2014	483 crianças e adolescentes (8 a 13 anos de idade) País do estudo: Espanha	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: ICP-MS 	O valor médio do Se sérico foi de $71,1 \mu\text{g/L}$	5	A DS foi observada em 19,5% dos escolares avaliados

Corte transversal

Murer <i>et al.</i> , 2014 Ensaio clínico controlado	44 crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade (10 a 18 anos de idade) País do estudo: Suíça	Se sérico Método: ICP-MS	Os valores médios de Se das crianças do grupo controle foram de $1,05 \pm 0,17$ vs. $1,07 \pm 0,13$ $\mu\text{mol/L}$ e no grupo intervenção: $1,06 \pm 0,12$ vs. $1,15 \pm 0,14$ $\mu\text{mol/L}$ no início e final do estudo, respectivamente	3	O valor mediano do selênio sérico não foi estatisticamente diferente no grupo intervenção e controle
Ning <i>et al.</i> , 2013 Coorte	368 crianças e adolescentes (4 e 14 anos de idade) País do estudo: China	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se capilar; Teor de Se de cereais ▪ Método: DAN 	O teor médio de Se capilar foi de $378,7 \pm 42,2$ ng/g nas áreas endêmicas de DKB de Se suficiente, $284,8 \pm 26,3$ ng/g na área endêmica de DKB de Se deficiente e $374,1 \pm 47,0$ ng/g na área não endêmica	7	A nutrição de selênio não é mais o maior problema em áreas endêmicas de DKB
Amare <i>et al.</i> , 2012 Corte transversal	100 crianças e adolescentes (10 a 14 anos de idade) País do estudo: Etiópia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: ICP-MS 	Os valores médios de Se sérico foram de $6,07 \pm 2,47$ $\mu\text{g/dL}$ para meninos e $6,59 \pm 2,73$ $\mu\text{g/dL}$ para meninas	6	A DS (<7 $\mu\text{g/dL}$) foi observada em 62% dos escolares avaliados
Stranges <i>et al.</i> , 2011 Coorte	1235 crianças e adolescentes (3 a 18 anos de idade) País do estudo: Finlândia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: FAAS 	Os níveis séricos de Se medidos no início do estudo e no seguimento de seis anos foram $74,3 \pm 4,0$ vs. $106,6 \pm 12,5$ ng/mL	3	Os níveis séricos de Se medidos no início do estudo e no seguimento de seis anos aumentaram durante esse período
Tascilar <i>et al.</i> , 2011		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: ICP-MS 	Os valores médios foram $111,01 \pm 38,24$ mg/dL vs. $122,10 \pm 36,67$ mg/dL para as	4	Embora os níveis séricos de Se tenham sido menores nas crianças obesas, não

Corte transversal	67 crianças e adolescentes de 7 a 13 anos de idade (34 obesas e 33 não obesas) País do estudo: Turquia		crianças obesas e do grupo controle, respectivamente		houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos
Das <i>et al.</i> , 2011 Caso controle	325 crianças e adolescentes (6 a 16 anos de idade) País do estudo: Índia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: Fluorimetria 	Os valores médios de Se sérico foram 191,0 µg/L vs. 193,5 µg/L (70-90 µg/L) para as crianças com bócio e sem bócio, respectivamente	6	O valor mediano do selênio sérico não foi estatisticamente diferente no grupo bócio e controle
Silva <i>et al.</i> , 2010 Corte transversal	66 crianças (2 a 6 anos de idade) País do estudo:, Brasil (São Paulo)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se dietético, Se das unhas ▪ Método: GFAAS 	Os teores de selênio nas unhas das crianças de 2 a 3 anos foi 0,50µg/g e nas de 4 a 6 anos 0,48µg/g	2	Os teores médios de Se das unhas sugerem que as crianças tinham uma alimentação adequada com relação ao mineral há pelo menos seis meses
Van Nhien <i>et al.</i> , 2009 Corte Transversal	45 adolescentes do sexo feminino (11 a 17 anos de idade) País do estudo: Vietnã	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: ICP-MS 	A concentração média de Se nas meninas foi de 107,4±34,1 µg/L	5	A prevalência de DS (<70 µg/L) foi observada em 15,9% das adolescentes avaliadas
Van Nhien <i>et al.</i> , 2008 Corte Transversal	239 crianças (1 a 6 anos de idade) País do estudo: Vietnã	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: ICP-MS 	A concentração média de Se foi de 65,3±18,4 µg/L	8	A prevalência de DS foi observada em 62% dos pré-escolares avaliados
Thomson <i>et al.</i> , 2007 Corte Transversal	1.547 crianças e adolescentes (5 a 14 anos de idade) País do estudo: Nova Zelândia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se dietético; Se sérico ▪ Método: GFAAS 	O valor médio de Se sérico foi 0,96 µmol/L (0,673-1,119 µmol/L)	7	Crianças de 5-6 anos apresentavam uma concentração sérica média mais baixa do que os outros dois grupos etários, mas as diferenças não foram significativas

Krittaphol <i>et al.</i> , 2007 Corte Transversal	515 crianças e adolescentes (6 a 12 anos de idade) País do estudo: Tailândia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: GFAAS 	A concentração média de Se sérico foi de 1,46±0,24 µmol/L	5	Os escolares avaliados não estavam em risco de DS
Al-Saleh <i>et al.</i> , 2006 Corte Transversal	513 crianças e adolescentes (3 a 16 anos) País do estudo: Arábia Saudita	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico; Se das unhas ▪ Método: VAAS 	O valor médio de Se sérico foi de 95,1±20,9 µg/L; 0,58±0,20 µg/g de Se das unhas	4	53,4% das crianças avaliadas apresentaram Se das unhas >0,56 µg/g
Kim <i>et al.</i> , 2006 Corte Transversal	29 crianças latino-imigrantes (4 a 8 anos de idade) País do estudo: EUA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se plasmático (≥6.32 µg/dL (≥0.8 µmol/L) ▪ Método: Fluorimetria 	O valor médio de Se plasmático foi 10,27±2,37 µg/dL (1,3 µmol/L)	3	Nenhuma criança apresentou DS neste estudo
Cinaz <i>et al.</i> , 2004 Corte transversal	165 crianças e adolescentes (6 a 12 anos de idade) País do estudo: Turquia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: Espectrofotometria 	A concentração média de Se sérico foi menor no grupo bócio (N=48) do que entre as crianças sem bócio (N=117) (52,39±10,87 vs. 58,94±15,42 ng/mL)	4	A prevalência de DS foi observada em 98,7% dos escolares avaliados
Rubin <i>et al.</i> , 2004 Corte transversal	5.720 crianças e adolescentes de 4 a 16 anos de idade (5.305 crianças sem asma e 415 com asma) País do estudo: EUA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: AAS 	A concentração média de Se sérico foi 117,3 ng/dL em crianças sem asma e 115,7 ng/dL em crianças com asma	6	Escolares com asma apresentaram concentração média menor de Se sérico
Wasowicz <i>et al.</i>		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se plasmático 		4	

2003 Corte transversal	203 lactentes, crianças e adolescentes de 2 meses a 15 anos de idade País do estudo: Polônia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Método: Fluorimétrico 	A concentração média de Se plasmático foi $24\pm 9,0$ mg/L em lactentes de 2 a 12 meses, $28,3\pm 9,3$ mg/L em crianças de 1 a 3 anos, $42,43\pm 11,8$ mg/L em crianças de 3 a 7 anos e $37,2\pm 8,9$ mg/L em crianças e adolescentes de 7 a 15 anos		Os baixos níveis do elemento no sangue são provavelmente devido à sua deficiência na dieta
Muntau <i>et al.</i> 2002 Corte transversal	623 crianças e adolescentes de 5 a 18 anos de idade País do estudo: Alemanha	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: ET-AAS 	A mediana foi $0,64$ $\mu\text{mol/L}$ em crianças de 1 mês, $0,44$ $\mu\text{mol/L}$ em crianças de 1 aos 4 meses de idade, $0,62$ $\mu\text{mol/L}$ na faixa etária entre 4 e 12 meses, $0,90$ $\mu\text{mol/L}$ em crianças de 1 e 5 anos e $0,99$ mol/L em crianças e adolescentes de 5 e os 18 anos	6	O selênio sérico foi significativamente menor em crianças menores de 1 ano idade do que em crianças mais velhas
Aydin <i>et al.</i> , 2002 Corte transversal	73 crianças e adolescentes (7 a 12 anos de idade) Com bócio: 56; Sem bócio:17 País do estudo: Turquia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se plasmático ▪ Método: ICP-MS 	A concentração média de Se plasmático foi $30,84\pm 23,04$ $\mu\text{g/L}$	5	As concentrações médias de Se foram de $25,71\pm 20,68$ $\mu\text{g/L}$ e $47,76\pm 22,84$ $\mu\text{g/L}$ para crianças com bócio e sem bócio, respectivamente
Bates <i>et al.</i> , 2002 Corte transversal	1.127 crianças e adolescentes (4 a 18 anos de idade) País do estudo: Reino Unido	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GPx; Se plasmático ▪ Método: ICP-MS 	A concentração média de Se plasmático foi $0,87\pm 0,15$ $\mu\text{mol/L}$	5	A concentração de Se plasmático foi diretamente correlacionada com o Se eritrocitário
Barany <i>et al.</i> , 2002 Corte transversal	544 adolescentes (15 e 17 anos de idade) País do estudo: Suécia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se plasmático e sérico ▪ Método: ICP-MS 	As concentrações médias de Se plasmático e sérico foram $0,11\pm 0,02$; $12\pm 0,02$ vs. para os adolescentes de 15 anos e $12\pm 0,02$;	4	O Se aumentou com a idade e diminuíram a ordem meninos e meninas em Uppsala e meninos e meninas em Trollhattan

			12±0,02 vs. 0,11±0,02 mg/L para os adolescentes de 17 anos de Uppsala e Trollhattan, respectivamente		
Erdogan <i>et al.</i> 2001 Corte transversal	251 crianças (9 a 11 anos de idade) País do estudo: Turquia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: ZAAS 	As concentrações médias de Se foram 54,82±15,73; 50,99±13,38; 57,54±14,60; 52,22±14,30 ng/mL nas regiões de Ankara, Kastamonu, Bayburt, Trabzon, respectivamente	6	Os níveis de Se sérico não foram significativamente correlacionados com nenhuma das outras variáveis estudadas
Van Biervliet <i>et al.</i> 2001 Corte transversal	524 crianças e adolescentes (0 a 14 anos de idade) País do estudo: Bélgica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: HPLC 	As concentrações médias de Se foram 0,37 µmol/L; 0,70 µmol/L; 0,75 µmol/L para as crianças de 0 a 1 ano, 1 a 4 anos e 4 a 14 anos de idade, respectivamente	4	As concentrações médias de Se foram mais baixas em crianças menores
Gumusel <i>et al.</i> , 2001 Corte transversal	122 adolescentes (13 a 15 anos de idade) 48- grupo de crianças com bócio; 74- grupo controle País do estudo: Turquia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se plasmático ▪ Método: Fluorimétrico 	As concentrações médias de Se no grupo de adolescentes com bócio foram de 66±11,3 e 68,4±10,5, e no grupo controle foram de 74,3±15,2; 75,8±14,3; 75,3±12,8 nas regiões de Maçka, Salpazari e Ankara, respectivamente	5	As concentrações médias de Se foram mais baixas em adolescentes com bócio em comparação aos adolescentes saudáveis
Daniels <i>et al.</i> , 2000 Corte transversal	48 lactentes (5 dias de vida) País do estudo: Austrália	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se plasmático ▪ Método: EAAS 	As concentrações médias de Se plasmático nos primeiros 5 dias de vida para lactentes nascidos a termo foi 33±11 µg/L	4	Houve correlações entre cordão e níveis de Se plasmático (r= 0,40; p= 0,006; n = 40) e atividade de GSHPx (r=0,75; p<0,001; n=36), mas não para o Se eritrocitário
Tatli <i>et al.</i> , 2000	54 lactentes (6 a 14 meses) País do estudo: Turquia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sérico ▪ Método: ZAAS 	A concentração média de Se sérico foi 0,58±0,19 µmol/L vs. 1,07±0,30	5	As concentrações séricas de Se foram significativamente menores em crianças desnutridas (p <0,001)

Corte transversal

$\mu\text{mol/L}$ para crianças desnutridas e
eutróficas, respectivamente

Legenda: ICP-MS: inductively coupled plasma mass spectrometry; ICP-OES: Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry; GFAAS: Graphite Furnace Atomic Absorption Spectroscopy; VAAS: Varian Atomic Absorption Spectrometers; AAS: atomic absorption spectrometry; EAA: Electrothermal Atomic Absorption; EAAS: Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry; FM: Fluorimetric Method; MDA: malonildialdeído; 8-OHdg - urina 8-hidroxi-2-desoxiguanosina; High-resolution-continuum source-atomic absorption spectrometry; AFS- Atomic Fluorescence Spectrophotometer; DAN - 2,3 Diaminonaphthalene; MS- Mass Spectrometer .

O Quadro 10 demonstra os principais motivos para exclusão dos estudos da análise quantitativa. Dentre as justificativas destacam-se pontuação insuficiente e trabalhos com ausência de informações referentes à quantidade de indivíduos com deficiência ou baixa concentração de selênio.

Quadro 10 – Justificativas para exclusão dos estudos da metanálise

Estudo	Principal motivo para exclusão da síntese quantitativa
Gashu <i>et al.</i> (2018)	Pontuação insuficiente (<3 conforme escala de Jadad)
Karatela <i>et al.</i> (2018)	Pontuação insuficiente (<4 conforme escala Newcastle Ottawa adaptada)
Gashu <i>et al.</i> (2016)	Pontuação insuficiente (<3 conforme escala de Jadad)
Kim <i>et al.</i> (2016)	Ausência de classificação dos indivíduos com deficiência e suficiência de Se
Çelik <i>et al.</i> (2014)	Ausência de classificação dos indivíduos com deficiência e suficiência de Se
Ning <i>et al.</i> (2013)	Ausência de classificação dos indivíduos com deficiência e suficiência de Se
Silva <i>et al.</i> (2010)	Pontuação insuficiente (<4 conforme escala Newcastle Ottawa adaptada)
Kim <i>et al.</i> (2006)	Pontuação insuficiente (<4 conforme escala Newcastle Ottawa adaptada)
El-Fadeli <i>et al.</i> (2016)	Ausência de classificação dos indivíduos com deficiência e suficiência de Se
Khorasani <i>et al.</i> (2017)	Ausência de grupo controle (crianças sem hipotireoidismo)

Legenda: Se= selênio

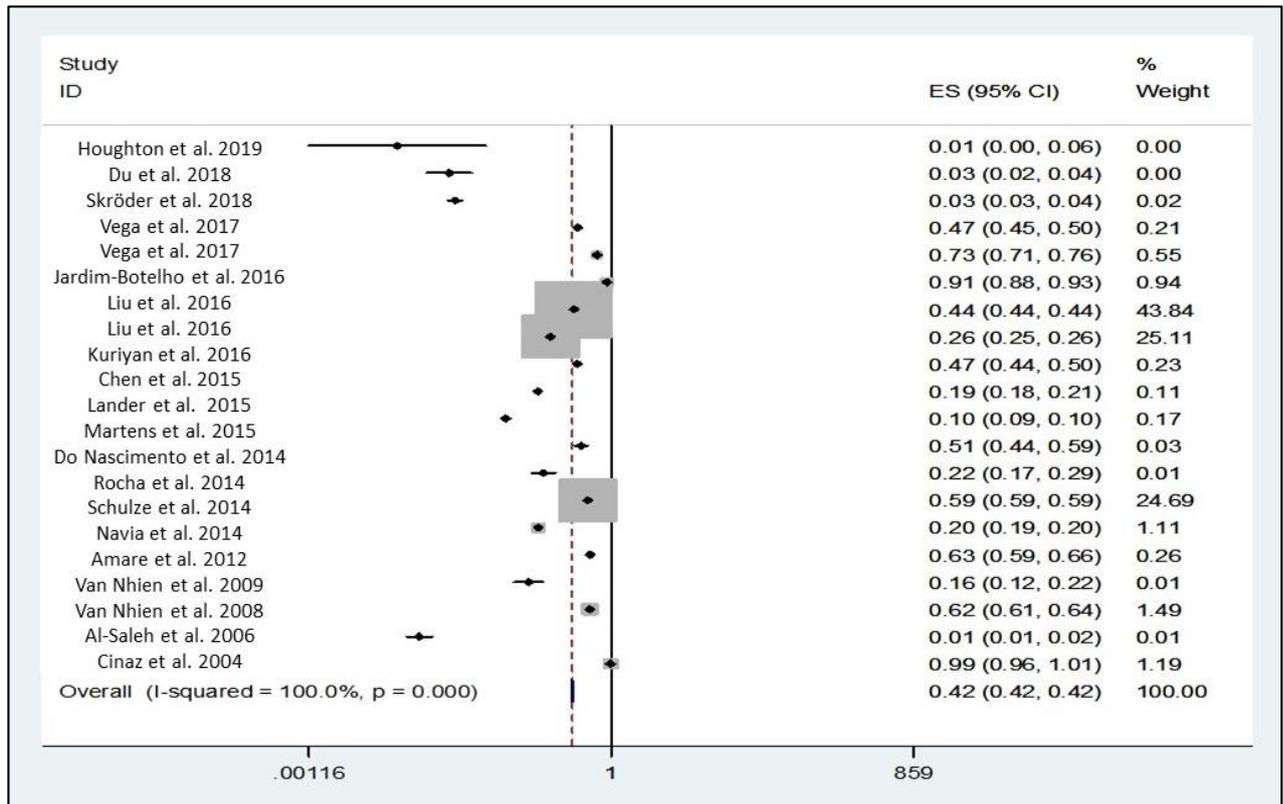
A Tabela 3 apresenta os estudos realizados no mundo, incluídos na síntese quantitativa e os principais resultados referentes ao status nutricional de selênio.

Tabela 3 – Frequência de crianças e adolescentes com deficiência de selênio considerando todos os parâmetros bioquímicos

Autor	Idade	Ano	País	Desenho do Estudo	N	Deficiência de Se
Houghton <i>et al.</i>	2019	Índia	Transversal	12-23 meses	120	1
Du <i>et al.</i>	2018	China	Caso controle	5-14 anos	150	4
Skröder <i>et al.</i>	2018	Bangladesh	Coorte	4-9 anos	395	12
Vega <i>et al.</i>	2017	Brasil	Transversal	5-16 anos	107	50
Vega <i>et al.</i>	2017	Brasil	Transversal	5-16 anos	132	96
Jardim-Botelho <i>et al.</i>	2016	Brasil	Transversal	2-11 meses	153	138
Liu <i>et al.</i>	2016	China	Transversal	7-10 anos	1623	711
Liu <i>et al.</i>	2016	China	Transversal	7-10 anos	1835	470
Kuriyan <i>et al.</i>	2016	Índia	Ensaio Clínico	7-10 anos	114	53
Chen <i>et al.</i>	2015	China	Transversal	6-15 anos	155	30
Lander <i>et al.</i>	2015	Brasil	Transversal	3-6 anos	358	34
Martens <i>et al.</i>	2015	Brasil	Caso controle	3-5 anos	129	0
Do Nascimento <i>et al.</i>	2014	Brasil	Transversal	8-14 anos	40	20
Rocha <i>et al.</i>	2014	Brasil	Transversal	3-9 anos	42	9
Schulze <i>et al.</i>	2014	Nepal	Ensaio Clínico	6-8 anos	1000	590
Navia <i>et al.</i>	2014	Espanha	Transversal	8-13 anos	483	94
Amare <i>et al.</i>	2012	Etiópia	Transversal	10-14 anos	100	62
Van Nhien <i>et al.</i>	2009	Vietnã	Transversal	11-17 anos	45	7
Van Nhien <i>et al.</i>	2008	Vietnã	Transversal	1-6 anos	239	148
Al-Saleh <i>et al.</i>	2006	Arábia Saudita	Transversal	3-16 anos	513	7

Legenda: *Classificação baseada nos valores de referência adotados em cada estudo.

Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 6 – Metanálise geral de estudos com crianças e adolescentes em todo o mundo

Fonte: Autora.

Para realização da metanálise, os estudos foram agrupados de acordo com a prevalência de DS. A metanálise geral incluiu 19 estudos realizados em nove países do mundo. A prevalência de DS foi elevada (41,7%); mas cabe salientar que a heterogeneidade entre os estudos foi muito grande ($p < 0,0001$; $I^2 = 100\%$) (Figura 6).

A Tabela 4 apresenta os principais estudos realizados no Brasil e a frequência absoluta de crianças e adolescentes com deficiência de selênio.

Tabela 4 – Status nutricional de selênio em lactentes, pré-escolares e escolares brasileiros

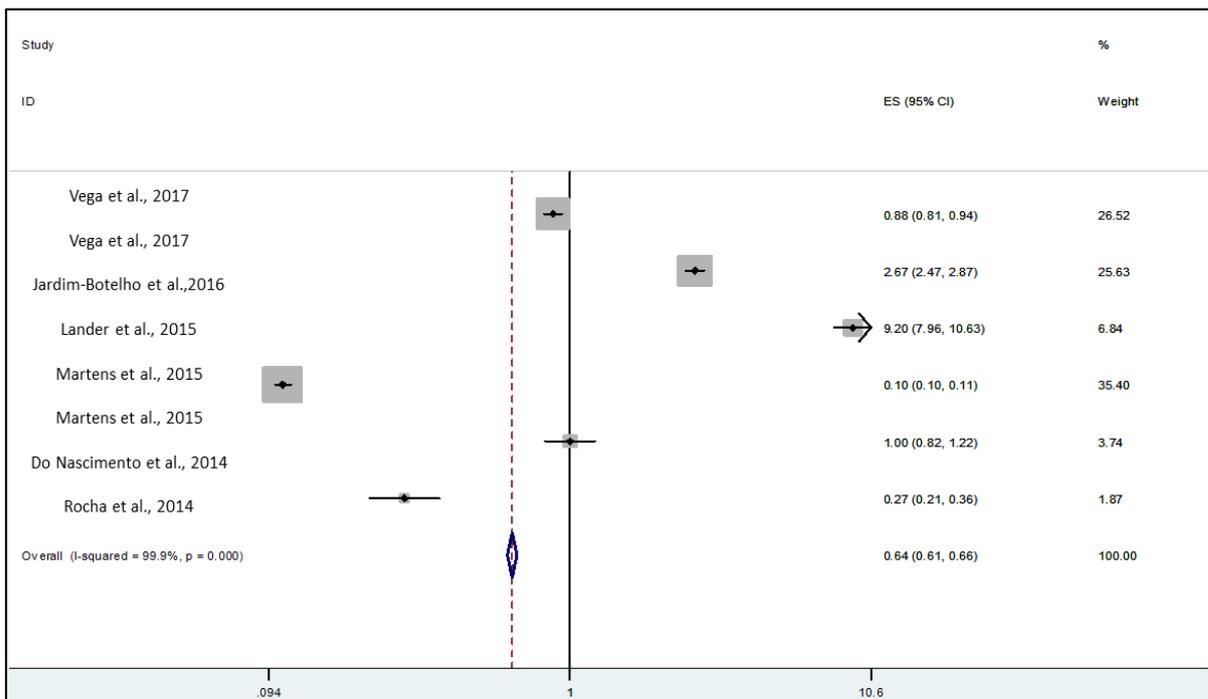
Autor	Ano	Estado	População avaliada	Deficiência de Selênio*	Consumo Adequado*
Vega <i>et al.</i>	2017	Rondônia	107	50	57
Vega <i>et al.</i>	2017	Rondônia	132	96	36
Jardim-Botelho <i>et al.</i>	2016	Sergipe	153	138	15
Lander <i>et al.</i>	2015	Bahia	358	34	324
Martens <i>et al.</i>	2015	Pará	41	0	41
Martens <i>et al.</i>	2015	Amapá	41	0	41
Do Nascimento <i>et al.</i>	2014	Rio Grande do Sul	40	20	0
Rocha <i>et al.</i>	2014	Rondônia	42	9	33

Fonte: Autora.

Legenda: *Classificação baseada nos valores de referência adotados em cada estudo.

Para realização da metanálise com os estudos realizados no Brasil, os trabalhos foram agrupados de acordo com a prevalência de DS. A metanálise geral incluiu seis estudos realizados em seis estados brasileiros (Tabela 4). A prevalência de DS foi elevada (63%); mas cabe salientar que a heterogeneidade entre os estudos foi muito grande ($p < 0,0001$; $I^2 = 99,9\%$) (Figura 7).

Figura 7 – Metanálise de estudos realizados com crianças e adolescentes brasileiros



Fonte: Autora.

As Tabelas 5, 6 e 7 revelam os valores médios de selênio encontrados nos estudos de acordo com o método de avaliação do selênio, a saber: plasmático, sérico ou sanguíneo.

Tabela 5 – Valores médios de selênio plasmático de crianças e adolescentes avaliados em diversos países

Autor	Idade	Ano	País	Desenho do Estudo	Se plasmático
Martens <i>et al.</i>	3-5 anos	2015	Brasil (Macapá)	Caso controle	107,29±27,15 µg/L
Martens <i>et al.</i>	3-5 anos	2015	Brasil (Belém)	Caso controle	83,56±23,32 µg/L
Rocha <i>et al.</i>	3-9 anos	2014	Brasil (DA)	Transversal	41,9±18,77µg/L
Rocha <i>et al.</i>	3-9 anos	2014	Brasil (GRP)	Transversal	189±158,7µg/L
Wasowicz <i>et al.</i>	2-12 meses	2003	Polônia	Transversal	24±9,0 µg/L
Wasowicz <i>et al.</i>	1-3 anos	2003	Polônia	Transversal	28,3±9,3 µg/L
Wasowicz <i>et al.</i>	3-7 anos	2003	Polônia	Transversal	42,43±11,8 µg/L
Wasowicz <i>et al.</i>	7-15 anos	2003	Polônia	Transversal	37,2±8,9 µg/L
Aydin <i>et al.</i>	7-12 anos	2002	Turquia	Transversal	47,76±22,84 µg/L
Bates <i>et al.</i>	4-18 anos	2002	Reino Unido	Transversal	87±0,15 µg/L
Gumusel <i>et al.</i>	13-15 anos	2001	Turquia	Transversal	74,3±15,2 µg/L
Gumusel <i>et al.</i>	13-15 anos	2001	Turquia	Transversal	75,8±14,3 µg/L
Gumusel <i>et al.</i>	13-15 anos	2001	Turquia	Transversal	75,3±12,8 µg/L
Daniels <i>et al.</i>	5 dias de vida	2001	Austrália	Transversal	33±11 µg/L

Fonte: Autora.

Tabela 6 – Valores médios de selênio sérico de crianças e adolescentes avaliados em diversos países

Autor	Idade	Ano	País	Desenho do Estudo	Se sérico
Houghton <i>et al.</i>	12-23 meses	2019	Índia	Transversal	1,09 µmol/L
Skröder <i>et al.</i>	9 anos	2018	Bangladesh	Coorte	84±14 µg/L
Vega <i>et al.</i>	5 -16 anos	2017	Brasil	Transversal	59±35 µg/L
Vega <i>et al.</i>	5-16 anos	2017	Brasil	Transversal	102±90 µg/L
Vega <i>et al.</i>	5 -16 anos	2017	Brasil	Transversal	90±39 µg/L
Vega <i>et al.</i>	5-16 anos	2017	Brasil	Transversal	164±80 µg/L
Al-Daghri <i>et al.</i>	14-16 anos	2015	Arábia Saudita	Transversal	114,93±61,04 µg/L
Al-Daghri <i>et al.</i>	14-16 anos	2015	Arábia Saudita	Transversal	101,09±54,73 µg/L
Błażewicz <i>et al.</i>	6-17 anos	2015	Polônia	Transversal	102,3±7,9 µg/L
Błażewicz <i>et al.</i>	6-17 anos	2015	Polônia	Transversal	111,1±9,5 µg/L
Navia <i>et al.</i>	8-13 anos	2014	Espanha	Transversal	71,1µg/L
Azab <i>et al.</i>	5-10 anos	2014	Egito	Caso controle	78.3±18 µg/L
Amare <i>et al.</i>	10-14 anos	2012	Etiópia	Transversal	6,07±2,47 mg/dL
Tascilar <i>et al.</i>	7-13 anos	2011	Turquia	Transversal	122,10±36,67 mg/dL
Das <i>et al.</i>	6-16 anos	2011	Índia	Caso controle	193,5 µg/L
Stranges <i>et al.</i>	3-18 anos	2011	Finlândia	Coorte	106,6±12,5 ng/mL
Van Nhlen <i>et al.</i>	11-17 anos	2009	Vietnã	Transversal	107,4±34,1 µg/L
Van Nhlen <i>et al.</i>	1-6 anos	2008	Vietnã	Transversal	65,3±18,4 µg/L
Thomson <i>et al.</i>	5-14 anos	2007	Nova Zelândia	Transversal	0,96 µmol/L
Krittaphol <i>et al.</i>	6-12 anos	2007	Tailândia	Transversal	1,46±0,24 µmol/L
Al-Saleh <i>et al.</i>	3-16 anos	2006	Arábia Saudita	Transversal	95,1±20,9 µg/L
Cinaz <i>et al.</i>	6 -12 anos	2004	Turquia	Transversal	58,94±15,42 µg/L
Rubin <i>et al.</i>	4-16 anos	2004	EUA	Transversal	117,3 ng/dL
Muntau <i>et al.</i>	1 mês	2002	Alemanha	Transversal	0,64 µmol/L
Muntau <i>et al.</i>	1-4 meses	2002	Alemanha	Transversal	0,44 µmol/L
Muntau <i>et al.</i>	4-12 meses	2002	Alemanha	Transversal	0,62 µmol/L
Muntau <i>et al.</i>	1-5 anos	2002	Alemanha	Transversal	0,90 µmol/L

Muntau <i>et al.</i>	5 -18 anos	2002	Alemanha	Transversal	0,99 µmol/L
Barany <i>et al.</i>	15 anos	2002	Suécia	Transversal	0,11±0,02 mg/L
Barany <i>et al.</i>	17 anos	2002	Suécia	Transversal	0,12±0,02 mg/L
Barany <i>et al.</i>	15 anos	2002	Suécia	Transversal	0,11±0,02 mg/L
Barany <i>et al.</i>	17 anos	2002	Suécia	Transversal	0,11±0,02 mg/L
Van Biervliet <i>et al.</i>	0-1 ano	2001	Bélgica	Transversal	0,37 µmol/L
Van Biervliet <i>et al.</i>	1-4 anos	2001	Bélgica	Transversal	0,70 µmol/L
Van Biervliet <i>et al.</i>	4 -14 anos	2001	Bélgica	Transversal	0,75 µmol/L
Erdogan <i>et al.</i>	9-11 anos	2001	Turquia	Transversal	54,82±15,73 ng/mL
Erdogan <i>et al.</i>	9-11 anos	2001	Turquia	Transversal	50,99±13,38 ng/mL
Erdogan <i>et al.</i>	9-11 anos	2001	Turquia	Transversal	57,54±14,60 ng/mL
Erdogan <i>et al.</i>	9-11 anos	2001	Turquia	Transversal	52,22±14,30 ng/mL
Tatli <i>et al.</i>	6 -14 meses	2000	Turquia	Transversal	1,07±0,30 µmol/L

Fonte: Autora.

Tabela 7 – Valores médios de selênio sanguíneo de crianças e adolescentes avaliados em diversos países

Autor	Idade	Ano	País	Desenho do Estudo	Se sanguíneo
Gác <i>et al.</i>	5-14 anos	2015	Polónia	Transversal	77,47±12,19 µg/L
Do Nascimento <i>et al.</i>	8-14 anos	2014	Brasil	Transversal	72,33±2,342 µg/L

Fonte: Autora.

6.1.4 Discussão

Esta revisão sistemática da literatura buscou responder à questão principal: “Qual é a prevalência global de deficiência de selênio em crianças e adolescentes?” Para tanto, os resultados de estudos realizados em todo o mundo nos últimos vinte anos foram agrupados (Tabela 2). Entretanto, a análise quantitativa incluiu dados de apenas 9 dos 24 países incluídos neste artigo (Figura 6). Conseqüentemente, uma conclusão abrangente sobre a real prevalência de DS em nível global não pôde ser alcançada.

Limitações referentes ao número de estudos realizados em todos os continentes e a possibilidade de “viés de publicação” identificada nesta investigação ($I^2 = 99,9\%$; $p < 0,0001$) impossibilitaram a realização de uma metanálise por continente (Figura 6). Dez estudos foram excluídos por não apresentarem pontuação suficiente ou devido à ausência de dados sobre a quantidade de indivíduos com deficiência de selênio (Quadro 1). Além disso, a distribuição dos artigos foi heterogênea e observou-se a falta de informações sobre a situação nutricional do mineral em distintos países.

Globalmente, o teor de selênio é altamente variável no meio-ambiente e os níveis do mineral no solo influenciam a concentração de selênio no alimento^{199,200}. Em solos de regiões

onde o mineral é desigualmente disperso como a China, níveis de selênio <0,1 mg/kg podem ser medidos²⁰¹. Por outro lado, solos de países como Índia, Irlanda e EUA contêm níveis mais elevados de selênio que pode atingir 100 mg/kg^{202,203}.

Evidências de baixas ingestões de selênio foram relatadas em partes da Europa Oriental e em partes da Rússia e da África. A deficiência subclínica de selênio parece ser altamente prevalente na Áustria, Bulgária, Chile, China, Cuba, República Checa, Estônia, Alemanha, Grécia, Hungria, Jamaica, Nigéria, Polônia, Espanha, Zâmbia e partes da Venezuela^{204,205}.

A deficiência de selênio também pode afetar números substanciais na Austrália, Bélgica, Dinamarca, Egito, Inglaterra, Finlândia, Índia, Irlanda, Itália, México, Portugal, Arábia Saudita, Suécia, Suíça, Turquia e partes dos EUA. Em contrapartida, países como Canadá, Japão, Noruega e EUA parecem ter consumo suficiente do oligoelemento²⁰⁴.

Há mais de três décadas, a carência de selênio foi relatada na Nova Zelândia e Finlândia como consequência do baixo conteúdo de selênio no solo²⁰⁶. Entretanto, ambos os países apresentaram melhora no status de selênio nos últimos anos, devido ao uso de fertilizantes enriquecidos e à importação de cereais de países como Austrália, que tem um conteúdo de selênio maior no solo^{207,208}.

Thomson e cols.²⁰⁹ encontraram valores médios de selênio séricos em escolares na Nova Zelândia condizentes com a uma nutrição adequada do mineral (0,96 µmol/L). Adicionalmente, Stranges e cols.²¹⁰ ao avaliar 1.235 crianças e adolescentes finlandeses, de 3 a 18 anos de idade, observaram que os níveis séricos de selênio medidos no início e final do estudo aumentaram no seguimento de seis anos.

O continente e o país com o maior número de estudos foram a Europa (34%) e a Turquia (16%). Em 2004, Cinaz e cols. encontraram elevada prevalência de DS (98,7%) em 165 escolares avaliados na Turquia. Posteriormente, no estudo de Tascilar e cols.²¹¹ crianças e adolescentes turcos apresentaram valores médios de selênio sérico compatíveis com uma ingestão adequada (122,10±36,67 mg/dL; 111,01±38,24 mg/dL).

Existe pouca ou nenhuma informação sobre o status nutricional de selênio em várias regiões do mundo, como a maior parte da África, Ásia Central, Sul da Ásia e América do Sul²⁰⁴. Poucos estudos realizados em países africanos foram incluídos nesta metanálise. Na Etiópia, a DS foi significativamente observada em 49,1%, 58,4% e 62% dos escolares avaliados, revelando a necessidade de ações de monitoramento nesta região^{212,213,214}.

No Vietnã foram encontradas prevalências de DS de 62% e 15,9% em crianças e adolescentes do sexo feminino, respectivamente^{215,216}. No Nepal, baixos níveis de selênio plasmático foram observados em 59% das crianças avaliadas (<0,89 mmol/L); entretanto, somente um estudo realizado neste país foi incluído nesta revisão²¹⁷.

Na China, baixos níveis de selênio sérico (< 60µg/L) foram encontrados em escolares com prevalência de 43,8% em 2002 e 25,6% em 2012²¹⁸. Num estudo publicado em 2013, os pesquisadores sugeriram que a DS não é mais um problema nas áreas endêmica de DKB¹⁵⁴.

A DS foi observada em 20,3% dos escolares avaliados e não houve diferença estatisticamente significativa entre áreas endêmicas e não endêmicas de DKB²¹⁹. No estudo de Du e cols.²²⁰ crianças residentes em áreas endêmicas de DKB apresentaram menores concentrações de selênio.

Apenas três países da América foram incluídos neste trabalho, a saber: Brasil, EUA e Canadá. Houve predominância de estudos realizados no Brasil.

O Brasil tem sido apontado como um país com solos seleníferos²²¹. Contudo, Ferreira e cols.⁵⁷ observaram que os alimentos consumidos no país apresentaram concentrações significativamente baixas de selênio.

A região Sudeste brasileira é reconhecida como deficiente em selênio^{157,222}; em contrapartida, a região Norte detém as áreas de cultivo da castanha-do-brasil que é a fonte alimentar mais rica em selênio⁴⁴. Entretanto, a concentração de selênio da oleaginosa varia consideravelmente (0,03 a 512 mg/kg), provavelmente refletindo o teor do mineral no solo²²³.

Embora a região Norte do Brasil seja reconhecida por ter solos seleníferos, foram identificadas diferenças entre os estados de Amapá, Pará e Rondônia. Pesquisadores que avaliaram o status nutricional relativo ao selênio em 41 pré-escolares nas cidades de Macapá e Belém perceberam que a concentração média de selênio plasmático e eritrocitário foram condizentes com uma nutrição adequada do micronutriente (> 84-100 µg/L)²⁴. Por outro lado, Vega e cols.²² encontraram concentrações plasmáticas baixas do mineral em 47% e 73% dos escolares avaliados em Rondônia.

Rocha e cols.²⁶ determinaram os níveis de selênio plasmático e eritrocitário de 42 crianças, de 3 a 9 anos de idade, procedentes de Demarcação (DA) e Gleba do Rio Preto (GRP), dois distritos de Porto Velho, Rondônia. Todas as crianças de GRP apresentaram níveis elevados de selênio no plasma. Entretanto, 84% das crianças de DA apresentaram DS,

confirmando dados de estudos que demonstram que diferenças nas concentrações de selênio no solo podem ser aparentes mesmo quando há uma distância de apenas 20 km²⁰³.

Na região Nordeste, elevada prevalência de DS (>90%) foi observada no grupo de 153 lactentes, de 2 a 11 meses de idade, do município de Laranjeiras, Sergipe²³. Lander e cols.²²⁴ ao avaliar 358 pré-escolares, de 3 a 6 anos de idade em Salvador, no estado da Bahia, verificaram, aproximadamente, 10% de DS na população avaliada.

Do Nascimento e cols.²²⁵, ao mensurar o selênio plasmático de crianças e adolescentes, de 8 a 14 anos de idade, no Rio Grande do Sul, encontraram um valor médio de selênio sérico abaixo dos valores de referência para a normalidade ($72,33 \pm 2,342$ µg/L) e a DS esteve presente em todos os escolares da zona rural.

Em contrapartida, Silva e cols.²²⁶ (2010) ao avaliar 66 pré-escolares institucionalizados de São Paulo, observaram que o consumo médio de selênio/dia foi de 18,7 µg/dia para crianças de 2 a 3 anos e 29,5 µg/dia para crianças de 4 a 6 anos. As concentrações médias de selênio ungueal foram de 0,50 µg/g e 0,48 µg/g para crianças de 2 a 3 anos e 4 a 6 anos, respectivamente. Os resultados sugerem que as crianças tinham uma alimentação adequada com relação ao mineral há pelo menos seis meses; porém, os resultados não podem ser extrapolados para a população pré-escolar de São Paulo²²⁶.

A diversidade de fontes alimentares, a variação regional e as diferenças culturais dificultam a extensão dos resultados desta metanálise a toda população brasileira (Figura 7). Tornam-se necessárias novas pesquisas para determinar o status nutricional do mineral em outras regiões do país e definir exigências aceitáveis para a ingestão de selênio na infância e adolescência.

Ao investigar as diferenças encontradas entre o sexo, idade e estado nutricional, observou-se que alguns estudos correlacionaram essas variáveis com o status nutricional de selênio. Diversas pesquisas forneceram evidências de aumento progressivo das concentrações de selênio no plasma e no soro com o aumento da idade. Isto ocorre mais rapidamente em crianças muito pequenas e continua ao longo da infância e adolescência. Tal situação parece ser uma tendência fisiológica normal, presumivelmente associada a maturação do tecido.

Num estudo realizado na Bélgica, as concentrações médias de selênio sérico foram mais baixas em crianças menores em comparação às mais velhas, sendo o valor médio 0,37 µmol/L para crianças de até 1 ano de idade e 0,75 µmol/L para as crianças de 4 a 14 anos de idade²²⁷.

Al-Daghri e cols.²²⁸, ao avaliar 259 adolescentes, de 14 a 16 anos de idade, na Arábia Saudita verificaram que os meninos tiveram um nível médio significativamente mais elevado de selênio em comparação com as meninas ($p < 0,05$).

Em relação ao estado nutricional, quatro estudos verificaram níveis mais baixos de selênio sérico em crianças obesas em comparação com as eutróficas^{229,230}. Por outro lado, Tatli e cols.²³¹ encontraram níveis séricos de selênio mais baixos em crianças desnutridas quando comparadas às eutróficas.

O biomarcador mais utilizado para determinação do status de selênio nesta revisão foi o selênio sérico. Esse marcador é capaz de refletir a ingestão ao longo das últimas semanas²³². Concentrações abaixo de 60 $\mu\text{g/L}$ são indicativas de carência, embora os sintomas de deficiência clínica ocorram quando os níveis do oligoelemento estão abaixo de 20-40 $\mu\text{g/L}$ ³⁷.

Não existem valores de referência bem estabelecidos para os diferentes grupos etários. Em crianças, as concentrações plasmáticas/séricas são menores desde o nascimento até os 2 a 4 meses de idade e aumentam ao decorrer dos anos até atingir os níveis dos indivíduos adultos em torno dos 18 anos de idade²³³.

Na pesquisa de Muntau e cols.²³³, na Alemanha, a mediana de selênio sérico foi 0,64 $\mu\text{mol/L}$ em crianças de 1 mês, 0,44 $\mu\text{mol/L}$ em crianças de 1 aos 4 meses de idade, 0,62 $\mu\text{mol/L}$ na faixa etária entre 4 e 12 meses, 0,90 $\mu\text{mol/L}$ em crianças de 1 a 5 anos e 0,99 $\mu\text{mol/L}$ em crianças e adolescentes de 5 a 18 anos²³³.

O baixo status de selênio pode ocorrer em decorrência do consumo insuficiente no mineral ou de estresse adicional tais como exposição a produtos químicos tóxicos, infecções ou traumatismos^{234,235}. A DS tem sido associada à etiologia de várias doenças como DKB, DK, doenças tireoidianas autoimunes, hipotireoidismo, cretinismo endêmico e diversos tipos de câncer^{87,236}.

Por outro lado, a toxicidade do selênio depende do tempo de exposição, estado fisiológico, idade e interação com outros compostos. As manifestações clínicas sugestivas de selenose incluem fragilidade e perda de unhas e cabelos, alterações gastrointestinais, erupções cutâneas, fadiga, irritabilidade, alterações do sistema nervoso e na síntese de hormônios tireoidianos e outros hormônios relacionados ao crescimento¹⁴¹. Níveis plasmáticos acima de 5 $\mu\text{mol/L}$ (400 $\mu\text{g/L}$) indicam consumo excessivo do micronutriente¹³⁵. Nesta metanálise, nenhum estudo revelou indícios de selenose em crianças e adolescentes.

A relação entre o status nutricional de selênio e a saúde da população infantil requer elucidação dos mecanismos envolvidos na deficiência ou excesso do mineral para otimizar a prática clínica, refinar as recomendações nutricionais e desenvolver políticas públicas de saúde eficazes³⁷.

6.1.5 Considerações Finais

A prevalência da deficiência global de selênio em crianças e adolescentes é complexa devido à heterogeneidade dos estudos (número de indivíduos avaliados, marcadores bioquímicos utilizados, classificação de indivíduos, país do estudo, entre outros) e à insuficiência no número de países incluídos nas análises.

O conhecimento sobre a associação entre a concentração do mineral no solo e teor de selênio nos alimentos revela que algumas regiões do mundo são mais susceptíveis aos impactos decorrentes da carência do oligoelemento. Entretanto, de modo geral, houve uma melhora no status nutricional de selênio devido a estratégias como biofortificação agrônômica e suplementação dietética.

No Brasil, a preocupação com a nutrição adequada de selênio na população infantil vem aumentando nos últimos anos, considerando o acréscimo de pesquisas relacionadas ao status nutricional do mineral. Entretanto, não existem políticas públicas associadas ao monitoramento do consumo de selênio de abrangência nacional.

Embora os baixos níveis do mineral não se constituam como um problema de saúde pública no país, estudos demonstram que há relação entre a nutrição de selênio e condições como anemia ferropriva, doenças tireoidianas, cretinismo endêmico, DK, DKB e diversos tipos de câncer. Outras pesquisas também correlacionam os baixos níveis séricos de selênio com o excesso de peso em crianças e adolescentes.

6.2 ARTIGO 2. Status nutricional de selênio e iodo em escolares e adolescentes: um estudo transversal no brasil aponta a ingestão adequada

Renata de Oliveira Campos, Helton Estrela Ramos

6.2.1 Introdução

O selênio e o iodo são micronutrientes importantes para o adequado funcionamento da glândula tireoide²³⁷. O iodo é componente essencial dos hormônios tireoidianos (HT), triiodotironina (T₃) e tiroxina (T₄); o selênio, por sua vez, é essencial para a atividade da glutatona peroxidase (GPx), enzima que desempenha papel importante na prevenção de danos oxidativos nas membranas celulares, além de constituir uma parte essencial das desidases iodotironinas (DI), enzimas que catalisam a ativação e inativação hormonal. Assim, a deficiência de selênio pode resultar em diminuição da conversão de T₄ para o T₃²³⁸.

A recomendação dietética para ingestão de selênio (RDA) é de 30 µg/dia para crianças de 4-8 anos e de 40 µg/dia para crianças de 9-12 anos⁴. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a ingestão diária de iodo de 50 µg para recém-nascidos (até 12 meses), 90 µg para crianças de 13 meses a 6 anos, 120 µg para crianças (7-12 anos), 150 µg para os adultos (após os 12 anos) e 250 µg para as mulheres grávidas e lactantes²³⁹.

A ingestão inadequada de iodo prejudica a função da tireoide e tem como consequência o surgimento dos distúrbios por deficiência de iodo (DDI). A iodação do sal de consumo humano é uma estratégia global de intervenção eficaz e bem estabelecida para a prevenção de DDI devido à conveniência e ao baixo custo^{240,241}. Além de ser um item alimentar adquirido regularmente em áreas iododeficientes²⁴².

O monitoramento do status nutricional de iodo a nível populacional é importante em todo o mundo. No Brasil, o Ministério da Saúde, por meio do Manual Técnico e Operacional Pró-Iodo, preconiza que o monitoramento ocorra em crianças com idade entre 6 a 14 anos³⁴. Os resultados da última Pesquisa Nacional para Avaliação do Impacto da Iodação do Sal (PNAISAL) revelaram um consumo mais do que adequado de iodo, com concentração de iodo

urinário (CIU) mediana de $276,75 \pm 194,07 \mu\text{g/L}$ para a população geral de escolares brasileiros e CIU excessiva em escolares do estado da Bahia (mediana de $305,98 \pm 219,28 \mu\text{g/L}$)³⁵.

Apesar da deficiência de iodo (DI) não ser endêmica, Campos e cols.¹⁸⁶ verificaram, numa metanálise, que a nutrição de iodo no território nacional é heterogênea, devido à coexistência de DI e consumo excessivo do mineral em algumas regiões, com provável influência de fatores dietéticos, geográficos, sociodemográficos, entre outros.

A DI concomitante com a deficiência de selênio (DS) foi relatada no estudo realizado em crianças, com idade entre 6 e 12 anos, em duas escolas na província de Hatay, em regiões iodossuficiente e iododeficiente da Turquia²⁴³. As excreções de selênio e iodo também foram significativamente correlacionadas no estudo de Aydin e cols.¹⁷¹.

Os mecanismos pelos quais a carência de selênio leva à DI estão associados com a redução da enzima GPx, enzima selenodependente que detoxifica o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) substância que existe em abundância na glândula tireoide e funciona como substrato para a tireoperoxidase (TPO). A TPO catalisa a oxidação do iodeto para que ocorra a ligação com a tireoglobulina (TG) e acoplamento oxidativo de iodotirosinas em iodotironinas^{19,244}.

Tendo em vista a importância do selênio e iodo na biossíntese hormonal e homeostase tireoidiana e os impactos do consumo inadequado desses micronutrientes na população infantil, os objetivos deste estudo foram: a) determinar os níveis de selênio urinário, b) correlacionar o status nutricional de selênio com o status de iodo e c) correlacionar os níveis de selênio urinário com o estado nutricional em crianças e adolescentes, de 6 a 14 anos de idade, de escolas públicas da Bahia, Brasil.

6.2.2 Métodos

6.2.2.1 População do estudo

O presente estudo é parte integrante do projeto intitulado “Avaliação do Status Nutricional de Iodo como Ferramenta para a Prevenção de Distúrbios Relacionados ao Excesso e/ou Deficiência de Iodo”. Trata-se de um estudo de corte transversal, no qual se empregou uma técnica de amostragem probabilística por conglomerados. A amostra do estudo incluiu crianças saudáveis, com idade de 6 a 14 anos, residentes em quatro microrregiões da Bahia, Brasil (Alagoinhas, Salvador, Santo Antônio de Jesus e Santa Maria da Vitória).

O recrutamento foi realizado em escolas públicas do ensino fundamental entre outubro de 2013 e setembro de 2014. Os critérios de exclusão foram: 1) idade < 6 ou > 14 anos, 2) doenças crônicas, 3) uso regular de medicações ou suplementos iodados e 4) gestantes.

Dezessete escolas foram selecionadas aleatoriamente para representar áreas geográficas específicas do estado (costa, região nordeste e oeste), incluindo áreas urbanas e rurais. Em todos os municípios, as fontes de iodo na dieta eram alimentos locais e quantidades variáveis de sal iodado. O cálculo amostral compreendeu um total de 1.314 escolares, destes 982 foram incluídos neste estudo.

6.2.2.2 Dosagem do selênio e iodo urinário

As amostras de urina foram coletadas em recipientes universais e transferidas para tubos monovettes para transporte e armazenamento a -20 °C até o momento da análise. As amostras foram transportadas em tubos criogênicos para o Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas onde foram realizadas as análises.

As análises dos oligoelementos foram realizadas em triplicata e o resultado obtido foi o valor médio encontrado no software acoplado ao ICP-MS (espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado). Os resultados extremos (elevados/baixíssimos) e semelhantes aos encontrados na dosagem da amostra imediatamente anterior foram repetidos. Não houve repetição da dosagem de todas as amostras deficientes e com excesso de selênio e iodo; devido à confiabilidade do método e ao quantitativo de amostras, tal procedimento torna-se oneroso.

Os níveis de selênio e iodo nas amostras de urina foram analisados por ICP-MS, um procedimento analítico usado para determinações elementares capaz de identificar múltiplos

oligoelementos com concentrações significativamente reduzidas. Os parâmetros foram lidos pelo equipamento ICP-MS (PerkinElmer, NexION® 2000, Waltham EUA) acoplado com *Syngistix™ Software (PerkinElmer)* e os resultados foram expressos em $\mu\text{g/L}$. A classificação do estado nutricional de iodo foi estabelecida pela OMS, definindo a CIU mediana abaixo de $20 \mu\text{g/L}$ como deficiência grave, entre 20 e $49 \mu\text{g/L}$ como deficiência moderada, entre 50 e $99 \mu\text{g/L}$ como deficiência leve, entre 100 e $199 \mu\text{g/L}$ como nutrição adequada, entre 200 e $299 \mu\text{g/L}$ como ingestão acima das necessidades e, finalmente, acima de $300 \mu\text{g/L}$ como consumo excessivo de iodo²⁴⁵. Uma vez que não há classificação universal para a CSU de crianças em idade escolar, consideramos neste estudo os valores de referência estabelecidos para a população adulta (10 - $110 \mu\text{g/L}$)¹²¹.

6.2.2.3 Avaliação antropométrica

A classificação do estado nutricional das crianças e adolescentes foi feita a partir dos resultados obtidos na avaliação antropométrica. As medidas foram realizadas após padronização dos equipamentos e procedimentos a serem utilizados de acordo com as técnicas descritas por Roche¹⁸⁸.

Para aferição do peso e estatura foram utilizados balança eletrônica portátil com capacidade para 200 kg , com sensibilidade de 50g , Marte, modelo LC200PP e estadiômetro portátil de montagem, de precisão, com coluna desmontável, escala bilateral de 35 a 213cm e resolução de $0,1 \text{ cm}$, Alturaexata. Os escolares foram pesados e medidos descalços e sem roupas secundárias como coletes, jaquetas ou casacos.

As medidas foram realizadas no ambiente escolar, após consentimento anteriormente informado. As variáveis do estado nutricional utilizadas foram: peso, estatura e idade. Para realização do diagnóstico antropométrico, utilizou-se o software Antrho Plus²⁴⁶, obtendo os resultados em escore Z, considerando os seguintes indicadores: Peso por idade (P/I), Estatura por Idade (E/I) e Índice de Massa Corporal por Idade (IMC/I). Para interpretação dos dados, foram utilizados os critérios estabelecidos pela OMS¹⁸⁹.

6.2.2.4 TSH no papel-filtro

Os participantes selecionados para o estudo foram voluntários na coleta de sangue em papel-filtro para a mensuração do hormônio tireoestimulante (TSH). O sangue foi coletado com lancetas dos digitais das crianças. O TSH foi medido por ensaio imunofluorimétrico - Luminex. Para a dosagem de TSH em papel-filtro, utiliza-se um anticorpo monoclonal de captura ligado à fase sólida e reconhecimento monoclonal de corpo inteiro.

Este método tem sensibilidade de 0,1 mUI/L e coeficientes intra e interensaio de variação de 5% e 10%, respectivamente. No estado da Bahia, existe um sistema estruturado de triagem para o hipotireoidismo congênito, credenciado pelo Ministério da Saúde, com sede na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), onde foram realizadas as medições. Participaram nesta etapa do estudo apenas os alunos que consentiram com a coleta.

Os valores de referência adotados neste estudo foram de 0,72-6,0 $\mu\text{UI/mL}$ ²⁴⁷. As amostras foram armazenadas sob refrigeração e o transporte para o laboratório da APAE foi realizado com as amostras em temperatura ambiente.

6.2.2.5 Análises estatísticas

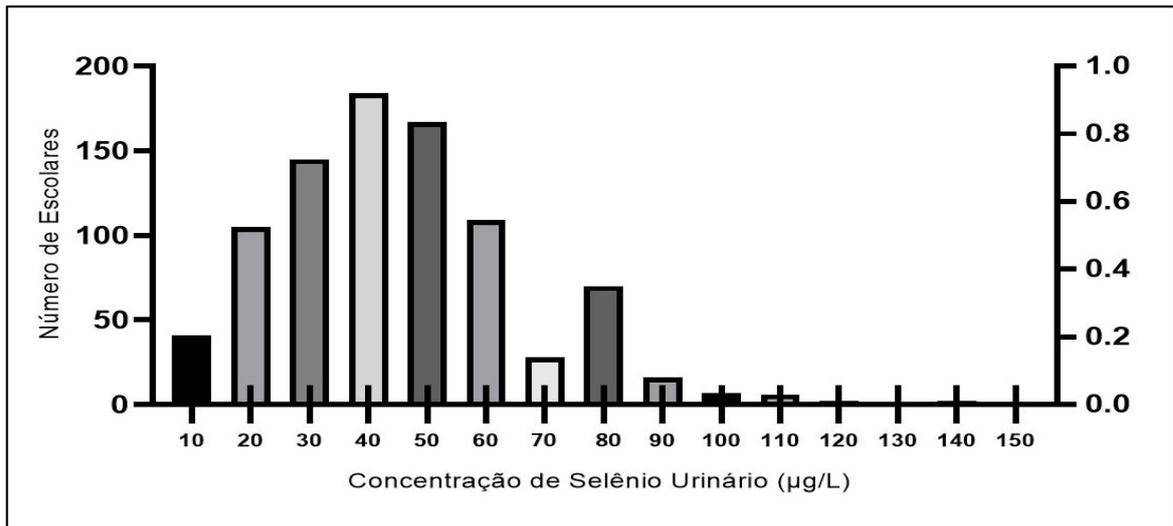
O processamento dos dados e as análises clínicas foram realizados utilizando os pacotes de *software* estatístico SPSS versão 13.0 (*SPSS Inc., Chicago Illinois Software*). Inicialmente foi realizada análise univariada a partir de medidas de frequência das variáveis categóricas e estatísticas descritivas (média, desvio padrão, mínimo e máximo, mediana e intervalo interquartil) das variáveis contínuas, teste de Dunn, teste de *Kruskal-Wallis* e correlação de *Spearman e Pearson*.

6.2.3 Resultados

6.2.3.1 Determinação do selênio urinário

No presente estudo foram avaliados os níveis de selênio urinário de 982 escolares da rede pública de ensino do estado da Bahia. A CSU mediana foi 38,7 $\mu\text{g} / \text{L}$ (intervalo interquartil 26,8-52,9 $\mu\text{g} / \text{L}$), sugerindo ingestão suficiente de selênio entre crianças em idade escolar, uma vez que é semelhante ao relatado como adequado para adultos (10-110 $\mu\text{g} / \text{L}$). O Gráfico 1 mostra a CSU em intervalos de 10 $\mu\text{g} / \text{L}$. Em relação à prevalência, 95,9% (n = 977) tinham CSU > 10 $\mu\text{g} / \text{L}$, 4,1% (n = 41) tinham CSU < 10 $\mu\text{g} / \text{L}$ e 0,5% (n = 5) teve CSU maior que 110 $\mu\text{g} / \text{L}$. Nenhuma criança em idade escolar com mais de 12 anos tinha deficiência de iodo ou CSU abaixo de 10 $\mu\text{g} / \text{L}$. A Tabela 1 revela que a CSU foi significativamente associada à idade dos escolares. Utilizou-se o teste de Dunn para verificar se os grupos etários diferem uns dos outros em relação à CSU. Os resultados indicam que: (a) os níveis de CSU diferem entre as crianças de 6 a 8 anos e de 9 a 11 anos ($p = 0,00$), (b) os níveis de CSU diferem entre crianças de 6 a 8 anos e de 12 a 14 anos anos ($p = 0,00$) e (c) os níveis de CSU não parecem diferir entre crianças de 9-11 anos e 12-14 anos ($p = 0,05$).

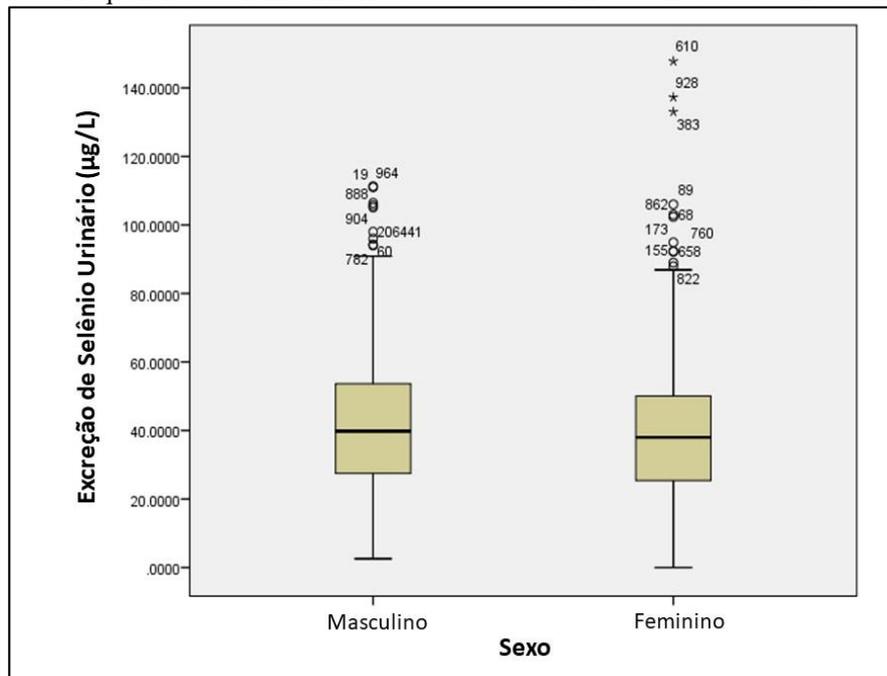
Gráfico 1 – Frequência de selênio urinário, em intervalos de 10 µg/L, de todas as crianças e adolescentes avaliados



Fonte: Autora.

A Figura 8 revela os resultados das concentrações urinárias de selênio de acordo com o sexo. Não foram observadas diferenças na CSU de meninos e meninas.

Figura 8 – Frequência de selênio urinário de todos os escolares avaliados de acordo com o sexo



Fonte: Autora.

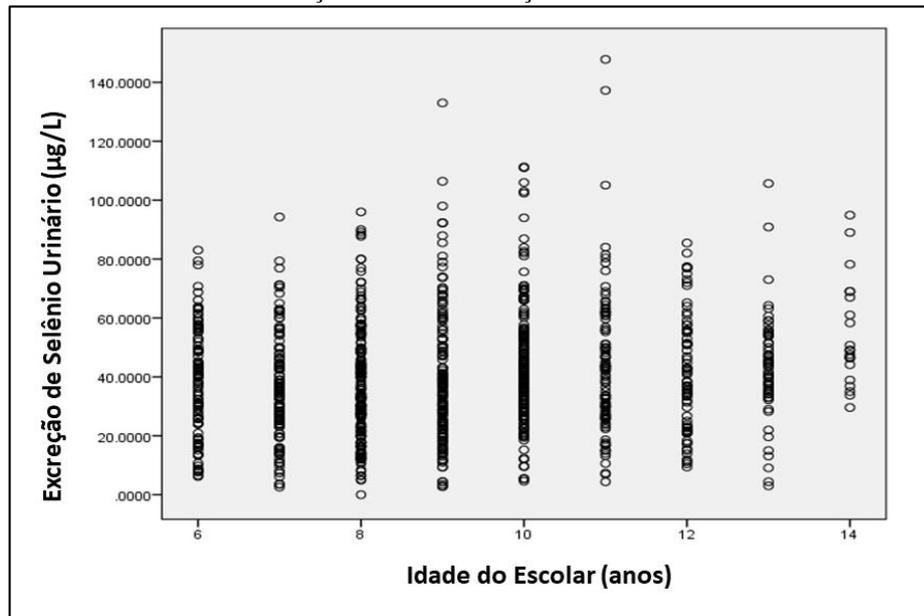
A Tabela 8 revela a CSU média, mediana, valor mínimo e máximo dos escolares avaliados de acordo com a faixa etária.

Tabela 8 – Concentração de selênio urinário em crianças e adolescentes de acordo com a idade

Faixa etária	Escolares	Concentração Urinária de Selênio ($\mu\text{g/L}$)			
		Anos	N (%)	Média (DP)	Mediana (Intervalo interquartil)
6 a 8	398 (40,5)		37,5 (18,8)	36,2 (23,9 – 49,4)	0 – 96,0
9 a 11	432 (44,0)		42,3 (21,7)	39,2 (27,8 – 53,3)	2,7 – 147,8
12 a 14	152 (15,5)		44,1 (19,2)	43,5 (33,2 – 55,4)	3 – 105,6

Fonte: Autora.

O Gráfico 2 revela que não houve correlação de *Spearman* importante entre a CSU e a idade das crianças e adolescentes avaliados ($r= 0,101$; $p=0,001$).

Gráfico 2 – Correlação entre concentração urinária de selênio e idade

Fonte: Autora.

6.2.3.2 Análise do iodo urinário

A CIU mediana foi 210 $\mu\text{g/L}$, com um intervalo interquartil entre 129,3 e 334,1 $\mu\text{g/L}$. Dentre os escolares, 51,8% ($n = 508$) tinham CIU adequada, enquanto 30,9% ($n = 303$) tinham CIU excessiva e 17,1% ($n = 168$) foram considerados iododeficientes. Destes últimos, 10,2% ($n = 100$) apresentaram valores de CIU entre 50 e 99 $\mu\text{g/L}$ indicando deficiência leve, 5,8% ($n = 57$) apresentaram deficiência moderada (CIU entre 20 e 49 $\mu\text{g/L}$) e 1,1% ($n = 11$)

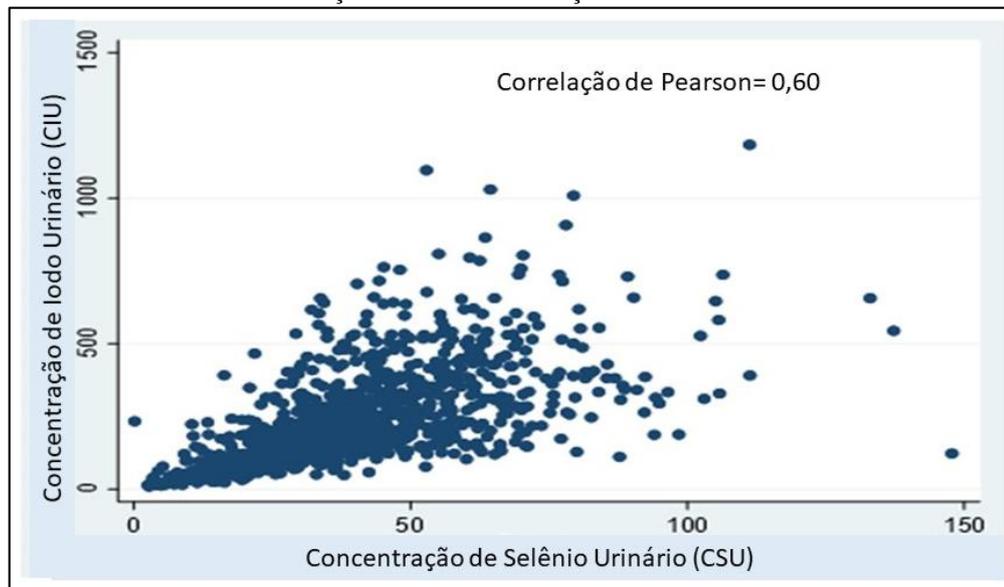
Tabela 10 – Valores mínimo e máximo, média, mediana e intervalo interquartil de CSU e CIU em todas as crianças e adolescentes avaliados

	Selênio (µg/L)	Iodo (µg/L)
Média±DP	40,6±20,4	249,3±168,5
Mediana (Intervalo interquartil)	38,7 (26,8 – 52,9)	210,0 (129,3 – 334,1)
Mínimo – máximo	0 - 147,8	9,9 – 1184,0

Fonte: Autora.

Ao realizar correlação de Pearson, observou-se correlação positiva entre as concentrações urinárias de selênio e iodo das crianças e adolescentes avaliados ($r=0,60$; $p=0,000$), conforme revela o Gráfico 3.

Gráfico 3 – Correlação entre as concentrações urinárias de selênio e iodo



Fonte: Autora.

6.2.3.3 Avaliação antropométrica

Todos os participantes desta pesquisa foram convidados para a avaliação antropométrica. Os indicadores utilizados para a classificação do estado nutricional foram E/I e IMC/I. Dentre os 658 escolares incluídos, 76,3% (N=502) estavam eutróficos, 0,9% (N=6) tiveram diagnóstico de magreza acentuada, 3,5% (N=23) de magreza, 12,8% (N=84) de sobrepeso, 4,7% (N=31) de obesidade e 1,8% (N=12) de obesidade grave. Quanto à estatura, 95,6% (N=629) dos escolares

apresentaram E/I adequada, 3,3% (N=22) baixa estatura e 1% (N=7) muito baixa estatura para idade. As Tabelas 11 e 12 apresentam os valores médios em escore Z do IMC por idade frente à CSU e CIU de acordo com a classificação do estado nutricional.

Tabela 11 – Valores médios e desvio-padrão de CSU e CIU de acordo com o estado nutricional de 413 crianças com idade entre 6 a 10 anos

Diagnóstico Nutricional	N (%)	IMC/I (Escore Z)	Selênio (µg/L)	Iodo (µg/L)
Magreza acentuada	2 (0,5)	-4,88	16,18±4,72	56,23±33,27
Magreza	14 (3,4)	-2,33	32,90± 13,48	217,29±156,46
Eutrofia	329 (79,7)	-0,37	36,18±30,60	223,04±274,63
Sobrepeso	47 (11,3)	1,37	37,48±28,78	233,67±233,08
Obesidade	15 (3,6)	2,49	43,19±11,96	307,34±217,88
Obesidade grave	6 (1,5)	3,41	37,94± 41,58	221,45±142,90

Fonte: Autora.

Legenda: IMC/I: Índice de Massa Corporal por idade.

Tabela 12 – Valores médios de CSU e CIU de acordo com o estado nutricional de 245 adolescentes com idade entre 10 a 14 anos

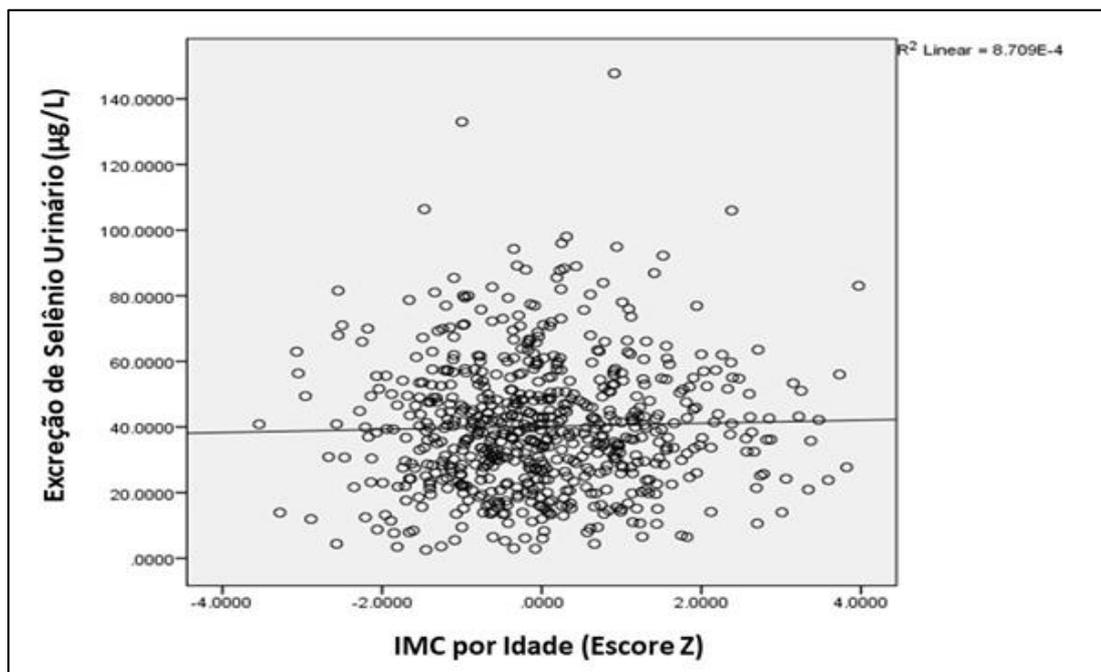
Diagnóstico Nutricional	N (%)	IMC/I (Escore Z)	CSU (µg/L)	CIU (µg/L)
Magreza acentuada	4 (1,6)	-3,24	43,51±15,64	290,16±284,22
Magreza	9 (3,7)	-2,38	46,78±43,81	253,37±215,73
Eutrofia	173 (70,6)	-0,33	42,85±18,88	267,69±221,34
Sobrepeso	37 (15,1)	1,48	40,74±7,02	263,23±59,12
Obesidade	16 (6,5)	2,40	44,55±13,97	252,84±51,20
Obesidade grave	6 (2,4)	3,42	42,22±9,84	336,52±31,01

Fonte: Autora.

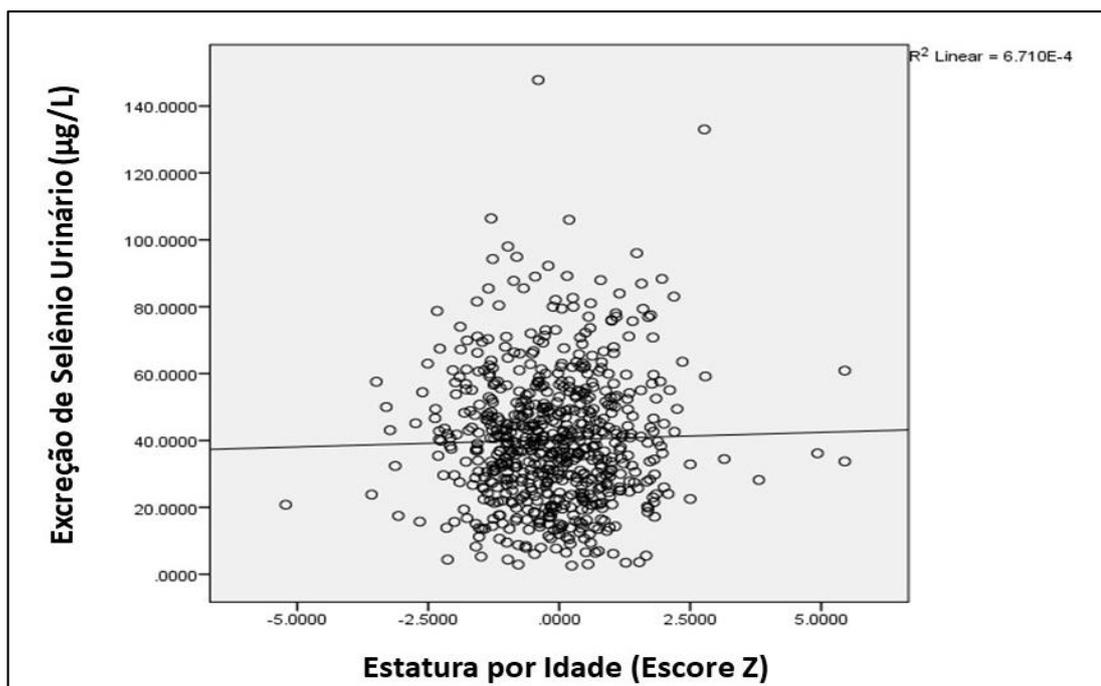
Legenda: IMC/I: Índice de Massa Corporal por idade.

Ao avaliar a relação da DS com o estado nutricional dos escolares, verificou-se que 66,6% (100/150) das crianças e adolescentes estavam eutróficos, de acordo com os principais indicadores antropométricos para a população infantil (E/I e IMC/I). Por outro lado, 11,3% (17/150) dos escolares selenodeficientes tinham diagnóstico de sobrepeso ou obesidade. Em contrapartida, 6% (8/150) dos escolares com DS estavam desnutridos. Vinte e três por cento (35/150) dos escolares não participaram da avaliação antropométrica.

Foram realizadas correlações de Spearman entre os níveis de selênio urinário e os indicadores IMC/I e E/I. Os Gráficos 4 e 5 revelam que não houve correlação ($r=0,101$; $p=0,001$, $r=0,019$; $p=0,546$, respectivamente).

Gráfico 4 – Correlação entre concentração urinária de selênio e IMC/Idade

Fonte: Autora.

Gráfico 5 – Correlação entre concentração urinária de selênio e estatura por idade

Fonte: Autora.

6.2.3.4 Dosagem do TSH em papel-filtro

Foram analisadas 717 amostras de sangue em papel-filtro com intuito de correlacionar os dados com os resultados de selênio e iodo urinário. O valor médio de TSH encontrado foi de 1,06 $\mu\text{UI/L}$ e mediana de 0,98 $\mu\text{UI/L}$. Ao comparar os níveis de TSH com os valores médios de iodo e selênio não se observaram diferenças estatisticamente significantes (Tabela 13).

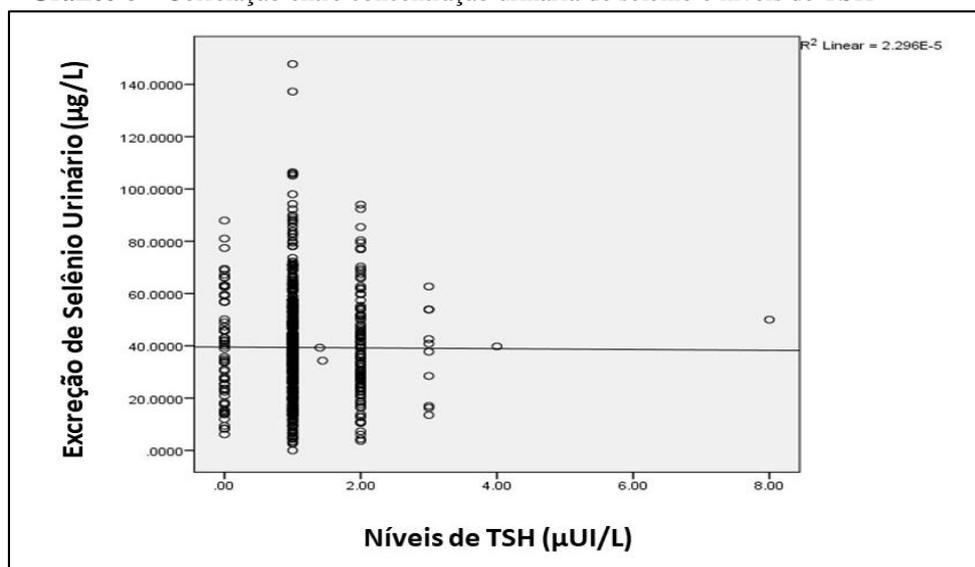
Tabela 13 – Intervalo de referência do TSH, significado clínico, distribuição das 717 amostras analisadas e comparação com os valores médios de CIU e CSU

Níveis de TSH	Escolares	Iodo	Selênio
	N (%)	Média+DP	Média+DP
<0,72	61 (8,6)	236,6±179,2	39,4±20,9
0,72-2,4	644 (89,8)	245,3±158,9	38,1±19,7
2,5-6,0	11 (1,6)	236,5±125,1	39,4±16,2
p valor		0,93	0,90

Fonte: Autora.

Ao realizar correlação de Spearman entre CSU e TSH não se verificou correlação ($r=0,08$; $p=0,01$) (Gráfico 6).

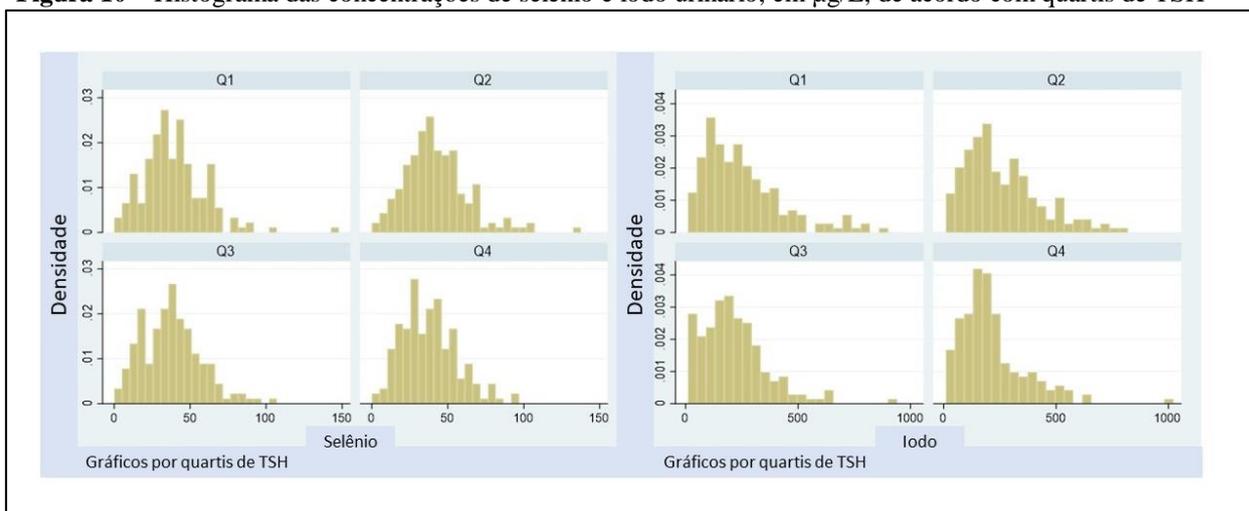
Gráfico 6 – Correlação entre concentração urinária de selênio e níveis de TSH



Fonte: Autora.

A Figura 10a mostra que os valores de distribuição CSU têm a mesma forma para os quartis de TSH. O teste Kruskal-Wallis indica que não há significância estatística e, portanto, não há diferença na mediana de CSU para quartis de TSH ($p=0,11$). A Figura 10b mostra que a distribuição dos valores CIU não parece ter a mesma distribuição para quartis de TSH. O resultado do teste de Kruskal-Wallis para CIU indicou que há significância estatística e, portanto, a distribuição de CIU difere entre os quartis de TSH ($p=0,01$).

Figura 10 – Histograma das concentrações de selênio e iodo urinário, em $\mu\text{g/L}$, de acordo com quartis de TSH



Fonte: Autora.

6.2.4 Discussão

O número de estudos que utilizaram o selênio urinário como um biomarcador do status nutricional é bastante limitado^{24,243,248,249}. O método mais utilizado para a avaliação nutricional referente ao selênio é a sua concentração no tecido sanguíneo, considerando que a ingestão de selênio é o principal determinante do nível plasmático do nutriente^{121,250,251}; entretanto, esse método tem a desvantagem de ser invasivo, além de exigir profissional habilitado e maior tempo para a coleta; por outro lado, a coleta de amostra urinária é simples, prática e menos invasiva¹²¹. Por isso, a CSU é amplamente usada em estudos epidemiológicos, como o *National Health e Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) e a *Canadian Health Measures Survey* (CHMS), e também em estudos de biomonitoramento que avaliam a exposição a metais^{121,124}.

Estimativas sugerem que 50-70% do selênio dietético e 90% de iodo são excretados pela urina. A determinação da CIU é o método padrão-ouro para avaliar o estado nutricional desse mineral^{252,253}. Em estudos populacionais, a CIU e CSU refletem a ingestão de micronutrientes na dieta e a melhor maneira de determinar a ingestão de iodo e selênio é por meio de amostra de urina de um período de 24 horas. No entanto, isso se torna impraticável em estudos com um grande número de participantes, principalmente, por causa de erros frequentes na coleta de urina²⁵⁴. Por esses motivos, o uso de uma amostra isolada de urina tornou-se factível no estudo atual.

No presente estudo, as concentrações medianas de selênio e iodo revelam a ingestão adequada de ambos os micronutrientes. A elevada prevalência de CIU excessiva (30,9%) está de acordo com os resultados da PNAISAL, revelando que o Brasil é um país com nutrição excessiva de iodo³⁵. A prevalência de DS (4,1%) e DI (17,1%) mostra que a carência e o excesso desses micronutrientes podem coexistir na população escolar, mesmo em uma região com consumo adequado. No entanto, deve-se destacar que apenas 1,1% dos escolares tinha DI grave. Está bem estabelecido na literatura que o estado nutricional de selênio e iodo pode estar relacionado a fatores biológicos, como idade e sexo, e fatores sociais, como pobreza e estado de insegurança alimentar^{187,213}. Esta pesquisa corrobora estudos anteriores, pois a prevalência de DS e DI foi maior em escolares mais jovens; e as meninas tiveram maior prevalência de deficiência de ambos os micronutrientes em comparação com os meninos.

A DS foi significativamente associada à situação de insegurança alimentar e nutricional, enfatizando que o acesso à alimentação adequada é um fator crítico para a saúde da população. Assim, além dos aspectos associados à disponibilidade de micronutrientes, como o conteúdo de minerais no solo e em produtos alimentícios, as políticas de alimentação e nutrição devem considerar formas de proteger as populações vulneráveis socialmente²⁵⁵.

Çelik e cols.²⁴³ observaram uma correlação positiva entre DI e DS ao investigar o estado nutricional de selênio e iodo em amostras urinárias de 214 crianças e adolescentes da Turquia. Esses pesquisadores notaram que a DS deve ser investigada em indivíduos com DI, especialmente em regiões endêmicas que têm uma maior risco de DDI²⁴³. Foi sugerido que a DS afeta negativamente a glândula tireoide. Assim, a combinação da DS com a DI pode causar e agravar o bócio, hipotireoidismo, retardo mental, além de comprometer o crescimento e o desenvolvimento infantil²⁵⁶; no entanto, este é o primeiro estudo que avaliou a deficiência concomitante de selênio e iodo na saúde de crianças brasileiras. Os efeitos adversos da DI estão

bem estabelecidos na literatura. Entretanto, o número de estudos que investigaram a relação entre o status nutricional de iodo e selênio em indivíduos brasileiros é limitado.

Na Região Norte do Brasil, pesquisadores avaliaram o status nutricional relativo ao selênio em 41 pré-escolares nas cidades de Macapá e Belém. Os níveis médios de selênio plasmático e eritrocitário foram condizentes com uma nutrição adequada do micronutriente ($> 84-100 \mu\text{g/L}$). Entretanto, foram observadas diferenças nas concentrações de selênio urinário, com média de $0,27 \pm 0,12$ vs. $0,04 \pm 0,01 \mu\text{g/mL}$ para crianças de Macapá e Belém, respectivamente. A CSU média encontrava-se adequada para as crianças de Macapá; entretanto, abaixo dos valores de referência no grupo de Belém²⁴.

Rocha e cols.²⁶ determinaram os níveis de selênio plasmático e eritrocitário de 42 crianças, de 3 a 9 anos de idade, procedentes de Demarcação (DA) e Gleba do Rio Preto (GRP) em Rondônia. Os valores médios de selênio plasmático foram $41,9 \pm 18,7 \mu\text{g/L}$ vs. $189 \pm 158,7 \mu\text{g/L}$ e $97,6 \pm 26,3 \mu\text{g/L}$ vs. $235 \pm 105,6 \mu\text{g/L}$ para as crianças de DA e GRP, respectivamente. Todas as crianças de GRP apresentaram níveis elevados de selênio no plasma ($> 84-100 \text{mg/L}$). Entretanto, 84% das crianças de DA apresentaram DS²⁶.

Elevada prevalência de DS foram observadas em países pobres como o Nepal e na Etiópia entre crianças e adolescentes, com idade de 6 a 14 anos, em 59% (selênio plasmático $< 0,89 \text{mmol/L}$) e 62% (selênio sérico $< 7 \mu\text{g/dL}$) dos escolares, respectivamente^{214,217}. Entretanto, a DS também pode ser encontrada em países desenvolvidos em regiões onde o consumo do mineral é insuficiente, conforme demonstrado nos estudos de Chen e cols.²¹⁹ que encontram DS em 20,3% dos 155 escolares chineses e Navia e cols.²⁵⁷ que observaram a carência de selênio em 19,5% dos 483 escolares avaliados em Madri, Espanha.

Neste estudo, a avaliação antropométrica revelou magreza acentuada em 0,9% dos escolares avaliados, magreza em 3,5%, eutrofia em 76,3%, sobrepeso em 12,8%, obesidade em 4,7% e obesidade grave em 1,8% (Tabelas 12 e 13). Nesta pesquisa não se observaram diferenças estatisticamente significantes entre status nutricional de selênio e excesso de peso, sendo a variável utilizada o IMC por idade ($r= 0,09$; $p=0,01$).

A relação entre deficiência de micronutrientes como o selênio e obesidade tem sido estabelecida, tendo em vista que indivíduos com excesso de peso tendem a apresentar uma menor proteção antioxidante^{258,259,260,261}.

Os mecanismos pelos quais a obesidade pode levar à DS envolvem alterações metabólicas, dispersão desequilibrada de compostos lipofílicos e estresse oxidativo específico do tecido adiposo bem como consumo insuficiente de alimentos fontes de selênio^{262,263}.

Num estudo de caso controle realizado com 160 crianças egípcias (80 obesas e 80 não obesas), os pesquisadores verificaram que os níveis séricos de selênio, zinco, cobre e ferro foram significativamente menores em crianças obesas comparados ao grupo controle ($p < 0,01$). Além disso, os níveis séricos de selênio mostraram correlações positivas significativas com resistência insulínica nas crianças obesas ($p < 0,01$)²³⁰.

Ortega e cols.²⁶⁴ avaliaram a associação entre excesso de peso e status nutricional de selênio em 573 escolares de Madri, com idade entre 8 e 13 anos. Os indicadores do estudo foram concentração sérica de selênio, atividade da GPx, consumo alimentar de selênio (registro alimentar de três dias) e IMC. Os resultados revelaram que crianças com excesso de peso (IMC $> P85$) apresentaram menores concentrações séricas de selênio do que aquelas com peso normal ($64,6 \pm 6,8 \mu\text{g/L}$ vs. $75,3 \pm 12,2 \mu\text{g/L}$; $p < 0,001$). A ingestão de selênio também foi menor no grupo de obesos ($1,99 \pm 0,62 \mu\text{g/kg}$ vs. $2,73 \pm 0,88 \mu\text{g/kg}$; $p < 0,001$). Uma correlação positiva foi encontrada entre o selênio sérico e o selênio alimentar ($r = 0,338$, $p < 0,05$) e correlação negativa entre o selênio sérico e IMC ($r = -0,390$, $p < 0,05$)²⁶⁴.

Na Polônia, pesquisadores encontraram resultados semelhantes ao avaliar 80 crianças obesas, com idade entre 6 a 17 anos, que, independentemente do sexo, apresentaram menores níveis de selênio sérico e urinário²²⁹.

Uma prevalência de 4,3% de baixa estatura foi encontrada nos escolares avaliados; sendo que destes, 1% apresentou muito baixa estatura para idade e 3,3% apresentaram baixa estatura para idade. A baixa estatura e/ou baixa velocidade de crescimento em crianças e adolescentes podem refletir risco de disfunção tireoidiana²⁶⁵.

Diversos estudos têm demonstrado que a DS pode provocar um atraso no crescimento em humanos²⁶⁶. Embora os mecanismos não estejam bem elucidados, tem sido aceito que a DS pode reduzir a atividade da GPx, e o estresse oxidativo decorrente pode explicar, parcialmente, o retardo de crescimento associado à carência do mineral²⁶⁷. Entretanto, neste trabalho a CSU não se correlacionou com a E/I.

Uma forte correlação entre níveis urinários de selênio e iodo também foi observada no estudo de Wang e cols.²⁶⁸. Szybinski e cols.²⁶⁹ confirmaram que há correlação estatisticamente significativa entre a CIU e CSU em gestantes, além de menor iodúria.

Pesquisadores têm sugerido que a DS potencializa os efeitos adversos da carência de iodo; entretanto, a associação entre o selênio e o iodo no metabolismo tireoidiano é complexa²⁷⁰. Estudos sugerem ainda que a alta ingestão de iodo na presença de DS pode causar danos ao tecido tireoidiano como resultado da baixa atividade da GPx tireoidiana²⁷¹.

Um estudo realizado na década de 1990 com escolares da República Democrática do Congo revelou deficiência combinada de selênio e iodo, com concentração média de selênio sérico de $27,1 \pm 13,9$ µg/L e CIU mediana de 25,4 µg/L, indicando DS grave e DI moderada. Após dois meses de suplementação com 50 µg/dia, as concentrações de selênio aumentaram significativamente no grupo intervenção. Os níveis médios de T₄, T₄ livre e T₃ reverso diminuíram sem aumento concomitante do TSH e só retornaram aos valores normais após oferta de óleo iodado para as crianças; porém, a mesma não foi capaz de reverter a diminuição do T₄ decorrente da suplementação de selênio²⁷².

Zimmermann e cols.²⁷³ (2000) avaliaram o impacto da oferta de óleo iodado em crianças com bócio, DI e DS. Embora, os resultados tenham sido favoráveis em relação à melhora do funcionamento tireoidiano após suplementação, os autores verificaram que a DS grave diminuiu parcialmente a resposta da tireoide à oferta de iodo. Os dados desses estudos sugerem que em situações de deficiência de ambos os minerais, a suplementação deve ser conjunta^{272,273}.

A DS em interação com a DI pode exacerbar o bócio e o hipotireoidismo. Estudos demonstraram que o peso da tireoide, o tamanho e os níveis de TSH plasmático foram significativamente aumentados em animais com dieta deficiente em ambos os elementos^{274,275}.

Gashu e cols.²¹² avaliaram a CSU, CIU e TSH séricos concentrações em 624 crianças, com idades entre 6 meses a 5 anos, na Etiópia. Eles encontraram DS e DI em 49,1% e 26,4% das crianças, respectivamente, e 35,1% apresentaram elevada concentração sérica de TSH (> 4,2 mU/L). Em contraste, Kawai e cols.²⁷⁶ observaram que a DS grave em crianças e adolescentes foi associada ao aumento nos níveis de T₄ livre, mas não alterações significativas nos níveis de T₃ e TSH livres.

Conquanto esteja bem estabelecido na literatura que a deficiência grave simultânea de iodo e selênio pode levar a um aumento dos níveis de TSH²⁷⁷, no presente estudo não foram observadas diferenças significativas nos valores de TSH entre indivíduos com deficiência e nutrição adequada de ambos os minerais. Os valores de referência para normalidade adotados nesta pesquisa (0,72 a 6,0µUI/L) foram baseados no estudo realizado em Jerusalém, que está inserida numa região iodossuficiente²⁴⁷.

Embora a preocupação com a nutrição de selênio ainda não pareça ser um problema de saúde pública no Brasil³³, diversos estudos mostraram que a DS está associada ao aumento da prevalência de doenças crônicas, provavelmente relacionadas à redução da defesa antioxidante e/ou ativação inadequada de HT. Tais dados revelam que as possíveis interações entre o status de selênio e a deficiência ou excesso de iodo e outros oligoelementos é muito relevante.

6.2.5 Considerações Finais

O presente estudo demonstrou que escolares do Estado da Bahia, Brasil, em geral, dispõem de nutrição adequada de selênio e iodo e a CSU casual é um bom biomarcador para avaliar o status nutricional de selênio; entretanto, mais estudos são necessários para estabelecer valores de referência de CSU para a população infantil. Apesar da ingestão média adequada, um subgrupo significativo de escolares apresentou deficiência de ambos os minerais. A correlação entre CIU e CSU aponta para a importância da ingestão adequada de selênio e iodo na infância, levantando a questão de se medir selênio devem ser incluídos nos programas de monitoramento que abordam o prevenção de distúrbios nutricionais.

7 DISCUSSÃO GERAL

Está bem consolidado na literatura científica que o selênio é imprescindível em diversas funções biológicas essenciais para a saúde humana; entretanto, ainda existem questões que precisam ser elucidadas em relação ao *status* nutricional de selênio da população infantil. Existe pouca ou nenhuma informação sobre o *status* nutricional de selênio em várias regiões do mundo, como na maior parte da África, Ásia Central, Sul da Ásia e América do Sul, revelando a necessidade de ações de monitoramento nestas regiões (Artigo 1).

Estudos revelam que a nutrição subótima de selênio está presente em grande parte da Europa, África e Ásia, incluindo a China, e também Austrália, Nova Zelândia e grande parte da América do Sul. Essa “fome oculta” pode se traduzir em maior incidência de infecções (África), osteopatias (China), câncer e doenças tireoidianas (continente europeu) ^{144,204,278}.

A nutrição de selênio depende do conteúdo do mineral no solo e da biodisponibilidade deste para as culturas; desse modo, a deficiência nutricional de selênio acontece, basicamente, por duas razões: 1) baixa concentração do micronutriente nos solos, que são afetados pelo pH e composição mineral e 2) efeito da diluição dos micronutrientes e vitaminas essenciais para a saúde humana nas variedades agrícolas mais produtivas. Enquanto as concentrações de selênio nos alimentos dependem, principalmente, de suas concentrações nos solos, a variação genotípica também pode influenciar a capacidade de absorção de selênio das plantas ^{278,279}.

O Brasil é reconhecido como um país com solos seleníferos ²⁰². Contudo, existem diferenças entre as regiões brasileiras. Pesquisadores verificaram que a região Sudeste tem solos deficientes em selênio; por outro lado, a região Norte tem solos com elevados níveis de selênio e detém as áreas de cultivo da castanha-do-brasil que é a fonte alimentar com o maior teor do

micronutriente. Adicionalmente, ainda podem existir diferenças entre as concentrações de selênio em solos da mesma região (Artigo 1).

Silva Junior *et al.*²⁸⁰ avaliaram amostras de solos e de castanhas-do-Brasil coletadas em diferentes áreas de cinco estados brasileiros, a saber: Acre, Mato Grosso, Amazonas, Roraima e Amapá. Os resultados do estudo revelaram que os solos do estado do Amazonas apresentam as maiores concentrações de selênio em comparação com os solos dos outros estados. A maioria dos solos analisados encontravam-se dentro da faixa normal de concentração de selênio (<500 mg kg⁻¹), enquanto alguns no estado do Amazonas estão no nível tóxico moderado (500 e 2000 mg kg⁻¹)²⁸⁰.

Em relação à variação na concentração de selênio da castanha-do-brasil, os autores verificaram que as concentrações medianas de selênio no Amapá (50,93 mg kg⁻¹) e Amazonas (68,15 mg kg⁻¹) são 20 vezes maior do que aquelas observadas nas castanhas do Acre (2,52 mg kg⁻¹) e Mato Grosso (2,07 mg kg⁻¹), e cerca de 5 vezes maior do que a concentração mediana de selênio das castanhas de Roraima (9,96 mg kg⁻¹). Desse modo, as recomendações de ingestão dietética de castanha-do-brasil devem levar em consideração a sua origem²⁸⁰.

A elevada concentração de selênio apresentada pela castanha-do-brasil chama a atenção para o seu uso como principal fonte alimentar do oligoelemento; sendo uma estratégia eficaz para aumentar o *status* nutricional de selênio em indivíduos selenodeficientes. Além disso, o seu consumo tem vantagens em relação ao uso de suplementos e alimentos fortificados, porque é sustentável, tem menor custo e oferece menor risco de toxicidade²⁸⁰.

A mensuração do *status* nutricional de selênio compreende a determinação da sua concentração no tecido sanguíneo, urina, cabelos e unhas. No Brasil, a maior parte dos estudos que avaliou o *status* nutricional de selênio de crianças e adolescentes utilizou o selênio plasmático como indicador e nenhum artigo revelou indícios de selenose na população pediátrica (Artigo 1).

O plasma é considerado o melhor material biológico para avaliar a deficiência de selênio, por causa da sensibilidade da SeP, que tem um tempo de vida média no plasma de apenas quatro horas. Uma dieta deficiente em selênio reflete em curto prazo a redução da concentração plasmática da Se P^{59,124}.

Em contrapartida, a urina é usada, desde 1930, para avaliar a toxicidade relativa ao selênio e reflete o *status* nutricional atual do mineral¹⁴¹; além disso, a excreção urinária é o método padrão-ouro para a avaliação do *status* nutricional do iodo, pois cerca de 90% do iodo da dieta

é eliminado na urina. Neste estudo, verificou-se a correlação entre selênio e iodo na mesma amostra urinária (Artigo 2).

As excreções de selênio e iodo na urina estão relacionadas à taxa de filtração glomerular. Desse modo, a utilização de marcadores de função renal como a excreção e clearance de creatinina torna-se relevante ²⁸¹. Devido à existência de diferenças na hidratação entre os indivíduos, há variabilidade na CSU e CIU de dia para dia; portanto, a mediana das concentrações das amostras apresenta boa correlação com as coleções urinárias de 24 horas ²⁵⁴.

Recomenda-se, a utilização da dosagem de creatinina para estimar a concentração diária de selênio e iodo, especialmente em indivíduos desnutridos, nos quais a concentração de creatinina é baixa ^{281, 282}. A impossibilidade da dosagem de creatinina foi uma limitação deste estudo; entretanto, a prevalência de magreza nos escolares avaliados foi muito baixa (Artigo 2).

Em estudos epidemiológicos, os níveis de CIU e CSU refletem o consumo alimentar dos micronutrientes e a melhor forma de se determinar a ingestão de iodo e selênio é por meio da coleta de amostra urinária de 24 horas. Entretanto, torna-se impraticável em estudos com número elevado de participantes, pois ficam susceptíveis a erros na coleta de urina por parte dos sujeitos ²⁸². Por esse motivo, a utilização de amostra de urina isolada mostrou-se factível no estudo atual.

A utilização de marcadores bioquímicos em combinação com inquéritos alimentares, como questionário de frequência alimentar, recordatório alimentar de 24 horas e/ou registro alimentar de três dias é uma excelente forma de se obter um diagnóstico mais confiável do *status* nutricional de selênio. Entretanto, cabe salientar que os métodos de avaliação do consumo alimentar apresentam limitações como viés de memória, necessidade de entrevistador treinado, bem como possíveis erros sistemáticos e aleatórios ¹²⁰. A proposta original deste trabalho não incluiu a utilização de inquéritos alimentares, por isso não houve validação prévia de questionário específico para a população investigada (Artigo 2).

A principal dificuldade encontrada neste estudo foi a inexistência de pontos de corte para selênio urinário na população pediátrica, revelando a necessidade da realização de novos estudos epidemiológicos para o estabelecimento de critérios de referência, de acordo com a faixa etária e o sexo, em crianças e adolescentes brasileiros (Artigo 2).

8 CONCLUSÃO GERAL

A população escolar está exposta ao risco de deficiência de micronutrientes, principalmente, devido ao aumento das necessidades nutricionais decorrente do crescimento e desenvolvimento, hábitos alimentares e fatores sociais como a situação de insegurança alimentar e nutricional.

A determinação da prevalência global da deficiência de selênio em crianças e adolescentes é complexa devido à heterogeneidade dos estudos e a insuficiência no número de publicações em distintas regiões do mundo e do Brasil.

Embora a deficiência de selênio não seja considerada um problema de saúde pública no Brasil, os resultados deste estudo revelaram a associação entre os níveis de selênio e iodo urinário, destacando a importância das ações de monitoramento em escolares, visto que a deficiência conjunta dos micronutrientes guarda relação com a redução dos mecanismos de defesa contra o dano oxidativo e aumenta o risco de distúrbios no funcionamento da glândula tireoide e outras doenças crônicas.

REFERÊNCIAS

1. Wang Y, Zhao F, Rijntjes E, Wu L, Wu Q, Sui J, *et al.* Role of Selenium Intake for Risk and Development of Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):568–80.
2. Méplan C. Selenium and chronic diseases: a nutritional genomics perspective. *Nutrients.* 2015;7(5):3621–51.
3. Kurokawa S, Berry MJ. Selenium. Role of the essential metalloid in health. *Met Ions Life Sci.* 2013;13:499–534.
4. World Health Organization, Agency IAE, Nations F and AO of the U. Trace elements in human nutrition and health. World Health Organization; 1996.
5. Bodnar M, Szczyglowska M, Konieczka P, Namiesnik J. Methods of Selenium Supplementation: Bioavailability and Determination of Selenium Compounds. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(1):36–55.
6. Santos MD, Flores Soares MC, Martins Baisch PR, Muccillo Baisch AL, Rodrigues da Silva Júnior FM. Biomonitoring of trace elements in urine samples of children from a coal-mining region. *Chemosphere.* 2018;197:622–6.
7. Stoffaneller R, Morse NL. A Review of Dietary Selenium Intake and Selenium Status in Europe and the Middle East. *Nutrients.* 2015;7(3):1494–537.
8. Liu H, Yu F, Shao W, Ding D, Yu Z, Chen F, *et al.* Associations Between Selenium Content in Hair and Kashin-Beck Disease/Keshan Disease in Children in Northwestern China: a Prospective Cohort Study. *Biol Trace Elem Res.* 2018;184(1):16–23.

9. Yang L, Zhao G, Yu F, Zhang R, Guo X. Selenium and Iodine Levels in Subjects with Kashin-Beck Disease: a Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2016;170(1):43–54.
10. Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynol Pol.* 2017;68(4):440–65.
11. Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(5):392–401.
12. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(1):34–44.
13. Popkin BM. Contemporary nutritional transition: determinants of diet and its impact on body composition. *Proc Nutr Soc.* 2011;70(1):82–91.
14. Jaime PC, Delmuè DCC, Campello T, Silva DO e, Santos LMP. Um olhar sobre a agenda de alimentação e nutrição nos trinta anos do Sistema Único de Saúde. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2018;23:1829–36.
15. Popkin BM, Reardon T. Obesity and the food system transformation in Latin America. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2018;19(8):1028–64.
16. Pedraza DF, Rocha ACD, Sales MC. Deficiência de micronutrientes e crescimento linear: revisão sistemática de estudos observacionais. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2013;18:3333–47.
17. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(2):155–64.
18. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(3):160–71.

19. Zimmermann MB, Köhrle J. The Impact of Iron and Selenium Deficiencies on Iodine and Thyroid Metabolism: Biochemistry and Relevance to Public Health. *Thyroid*. 2002;12(10):867–78.
20. Saldanha Tschinkel PF, Bjørklund G, Conón LZZ, Chirumbolo S, Nascimento VA. Plasma concentrations of the trace elements copper, zinc and selenium in Brazilian children with autism spectrum disorder. *Biomed Pharmacother*. 2018;106:605–9.
21. Pires L, Siviero-Miachon A, Spinola e Castro A, Pimentel J, Nishimura L, Maia C, *et al*. Selenium Status in Patients with Turner Syndrome: a Biochemical Assessment Related with Body Composition. *Biol Trace Elem Res*. 2017;176:1–8.
22. Vega C, Godoy J, Barrocas P, Gonçalves R, Oliveira B, Jacobson L, *et al*. Selenium Levels in the Whole Blood of Children and Teenagers from Two Riparian Communities at the Madeira River Basin in the Western Brazilian Amazon. *Biol Trace Elem Res*. 2017;175.
23. Jardim-Botelho A, Gurgel R, Henriques G, Santos C, Jordao A, Faro F, *et al*. Micronutrient deficiencies in normal and overweight infants in a low socio-economic population in north-east Brazil. *Paediatr Int Child Health*. 2015;36:2046905515Y0000000035.
24. Martens IBG, Cardoso BR, Hare DJ, Niedzwiecki MM, Lajolo FM, Martens A, *et al*. Selenium status in preschool children receiving a Brazil nut-enriched diet. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2015;31(11–12):1339–43.
25. Leite HP, Nogueira PCK, Iglesias SB de O, de Oliveira SV, Sarni ROS. Increased plasma selenium is associated with better outcomes in children with systemic inflammation. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2015;31(3):485–90.
26. Vieira Rocha A, Cardoso BR, Cominetti C, Bueno RB, de Bortoli MC, Farias LA, *et al*. Selenium status and hair mercury levels in riverine children from Rondônia, Amazonia. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2014;30(11–12):1318–23.
27. Pugliese C, Patin RV, Palchetti CZ, Claudio CC, Gouvêa FTBA, Menezes Succi RC, *et al*. Assessment of antioxidants status and superoxide dismutase activity in HIV-infected children. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(5):481–6.

28. Almondes KGS, Oliveira TF, Siviero-Miachon AA, Lee MLM, Rondó PHC, Loureiro APM, *et al.* Selenium inadequacy is not associated with oxidative stress in child and adolescent acute lymphocytic leukemia survivors. *Nutrition*. 2014;30(5):563–8.
29. Bueno MB, Fisberg RM, Maximino P, Rodrigues GP, Fisberg M. Nutritional risk among Brazilian children 2 to 6 years old: a multicenter study. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2013;29(2):405–10.
30. Alves MRA, Starling ALP, Kanufre VC, Soares RDL, Norton RC, Aguiar MJB, *et al.* Selenium intake and nutritional status of children with phenylketonuria in Minas Gerais, Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(5):396–400.
31. Carneiro MFH, Rhoden CR, Amantéa SL, Barbosa Júnior F. Low concentrations of selenium and zinc in nails are associated with childhood Asthma. *Biol Trace Elem Res*. 2011;144(1–3):244–52.
32. Barretto JR, Silva LR, Leite ME, Boa-Sorte N, Pimentel H, Purificação AC, *et al.* Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil. *Nutr Res N Y N*. 2008;28(3):208–11.
33. Tureck C, Locateli G, Corrêa VG, Koehnlein EA. Avaliação da ingestão de nutrientes antioxidantes pela população brasileira e sua relação com o estado nutricional. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20:30–42.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual Técnico e Operacional do Pró-Iodo: Programa Nacional para a Prevenção e Controle dos Distúrbios por Deficiência de Iodo / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional para avaliação do impacto da iodação do sal (PNAISAL). Relatório técnico final. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas; Universidade Federal do Rio Grande, 2016.

36. Ortuño J, Ros G, Periago MJ, Martínez C, López G, Rodrigo J. Nutritional importance of selenium. *Arch Latinoam Nutr.* 1997;47(1):6–13.
37. Fairweather-Tait SJ. Bioavailability of selenium. *Eur J Clin Nutr.* 1997;51 Suppl 1:S20-3.
38. Schwarz K, Foltz CM. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Am Chem Soc.* 1957;79(12):3292–3.
39. Kipp AP, Strohm D, Brigelius-Flohé R, Schomburg L, Bechthold A, Leschik-Bonnet E, *et al.* Revised reference values for selenium intake. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;32:195–9.
40. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de Nutrientes. 2016. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/002761172>
41. Kieliszek M, Błażej S. Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. *Mol Basel Switz.* 2016;21(5):E609.
42. Dumont E, Vanhaecke F, Cornelis R. Selenium speciation from food source to metabolites: a critical review. *Anal Bioanal Chem.* 2006;385(7):1304–23.
43. Philippi ST. Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional. 2018.
44. Gonzaga IB. Avaliação nutricional relativa ao selênio em crianças com dieta enriquecida de castanha-do-brasil (*Bertholletia axcelsa*, L.). Universidade de São Paulo. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo; 2002. 157 p.
45. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:1297658.
46. Waegeneers N, Thiry C, Temmerman L, Ruttens A. Predicted dietary intake of selenium by the general adult population in Belgium. *Food Addit Contam Part Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2012;30.

47. Martens IBG, Martens A, Cozzolino SMF. Selênio. In: Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de Nutrientes. 4. ed. Barueri: Manole, 2012. cap. 30.
48. Fordyce FM, Brereton N, Hughes J, Luo W, Lewis J. An initial study to assess the use of geological parent materials to predict the Se concentration in overlying soils and in five staple foodstuffs produced on them in Scotland. *Sci Total Environ*. 2010;22(408):5295–305.
49. O’Kane SM, Pourshahidi LK, Mulhern MS, Weir RR, Hill S, O’Reilly J, *et al*. The Effect of Processing and Seasonality on the Iodine and Selenium Concentration of Cow’s Milk Produced in Northern Ireland (NI): Implications for Population Dietary Intake. *Nutrients*. 2018;10(3):287.
50. Yaroshenko FA, Dvorsaka YE, Surai P, Sparks NHC. Selenium-enriched eggs as a source of selenium for human consumption. *Appl Biotechnol Food Sci Policy*. 2003;1:13–23.
51. Alfthan G, Eurola M, Ekholm P, Venäläinen E-R, Root T, Korkalainen K, *et al*. Effects of nationwide addition of selenium to fertilizers on foods, and animal and human health in Finland: From deficiency to optimal selenium status of the population. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. 2015;31:142–7.
52. Suchý P, Straková E, Herzig I. Selenium in poultry nutrition: a review. *Czech J Anim Sci*. 2014;59(No. 11):495–503.
53. Fisinin V, Papazyan T, Surai P. Producing selenium-enriched eggs and meat to improve the selenium status of the general population. *Crit Rev Biotechnol*. 2009;29:18–28.
54. Finley J. Bioavailability of Selenium from Foods. *Nutr Rev*. 2006;64:146–51.
55. Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: a review. *Sci Total Environ*. 2008;400(1–3):115–41.
56. Lyons G. Biofortification of Cereals With Foliar Selenium and Iodine Could Reduce Hypothyroidism. *Front Plant Sci*. 2018;9.

57. Ferreira KS, Gomes JC, Bellato CR, Jordão CP. Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. *Rev Panam Salud Pública*. 2002;11:172–7.
58. Castro WM. Selenio en los pacientes críticos con Respuesta Inflamatoria Sistémica. *Nutr Hosp*. :12.
59. Thomson CD. Selenium: Its role in health and disease. *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2006;15(suppl 3):25-30.
60. Thiry C, Ruttens A, De Temmerman L, Schneider Y-J, Pussemier L. Current knowledge in species-related bioavailability of selenium in food. *Food Chem*. 2012;130(4):767–84.
61. Yang R, Liu Y, Zhou Z. Selenium and Selenoproteins, from Structure, Function to Food Resource and Nutrition. *Food Sci Technol Res*. 2017;23(3):363–73.
62. Weeks BS, Hanna MS, Cooperstein D. Dietary selenium and selenoprotein function. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2012;18(8):RA127–32.
63. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(7):775–806.
64. Kubachka KM, Hanley T, Mantha M, Wilson RA, Falconer TM, Kassa Z, *et al*. Evaluation of selenium in dietary supplements using elemental speciation. *Food Chem*. 2017;218:313–20.
65. Niedzielski P, Rudnicka M, Wachelka M, Kozak L, Rzany M, Wozniak M, *et al*. Selenium species in selenium fortified dietary supplements. *Food Chem*. 2016;190:454–9.
66. Fairweather-Tait SJ. Bioavailability of selenium. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51 Suppl 1:S20-3.

67. Fox TE, Van den Heuvel EGHM, Atherton CA, Dainty JR, Lewis DJ, Langford NJ, *et al.* Bioavailability of selenium from fish, yeast and selenate: a comparative study in humans using stable isotopes. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(2):343–9.
68. Dodig S, Cepelak I. The facts and controversies about selenium. *Acta Pharm Zagreb Croat.* 2004;54(4):261–76.
69. Suzuki KT, Tsuji Y, Ohta Y, Suzuki N. Preferential organ distribution of methylselenol source Se-methylselenocysteine relative to methylseleninic acid. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;227(1):76–83.
70. Beilstein MA, Whanger PD. Glutathione peroxidase activity and chemical forms of selenium in tissues of rats given selenite or selenomethionine. *J Inorg Biochem.* 1988;33(1):31–46.
71. Schrauzer GN. Selenomethionine: a review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *J Nutr.* 2000;130(7):1653–6.
72. Letavayová L, Vlcková V, Brozmanová J. Selenium: from cancer prevention to DNA damage. *Toxicology.* 2006;227(1–2):1–14.
73. Meuillet E, Stratton S, Prasad Cherukuri D, Goulet A-C, Kagey J, Porterfield B, *et al.* Chemoprevention of prostate cancer with selenium: An update on current clinical trials and preclinical findings. *J Cell Biochem.* 2004;91(3):443–58.
74. Jackson M, Lunøe K, Gabel-Jensen C, Gammelgaard B, Combs G. Metabolism of selenite to selenosugar and trimethylselenonium in vivo: Tissue dependency and requirement for S-adenosylmethioine-dependent methylation. *J Nutr Biochem.* 2013;24.
75. Steinbrenner H, Sies H. Protection against reactive oxygen species by selenoproteins. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(11):1478–85.
76. Ducros V, Favier A. Métabolisme du sélénium. *Emc - Endocrinol.* 2004;1:19–28.

77. Kobayashi Y, Ogra Y, Ishiwata K, Takayama H, Aimi N, Suzuki KT. Selenosugars are key and urinary metabolites for selenium excretion within the required to low-toxic range. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(25):15932–6.
78. Reilly C. *Selenium in Food and Health*. Springer Science & Business Media; 2013. 353 p.
79. Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5180–8.
80. Aaseth, J. *et al*. Selenium concentrations in the human thyroid gland. *Biological Trace Element Research*. 1990;24:147–52.
81. Rasmussen LB, Schomburg L, Köhrle J, Pedersen IB, Hollenbach B, Hög A, *et al*. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):585–90.
82. Van Zuuren EJ *et al*. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013;6:1-74.
83. Schmutzler C *et al*. Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. *Biol Chem*. 2007;388(10):1053–9.
84. Schweizer U, Chiu J, Köhrle J. Peroxides and Peroxide-Degrading Enzymes in the Thyroid. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(9):1577–92.
85. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*. 1973;179(4073):588–90.
86. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol*. 2005;184(3):455–65.
87. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr*. 2001;4(2B):593–9.

88. Ursini F, Heim S, Kiess M, Maiorino M, Roveri A, Wissing J, *et al.* Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science*. 1999;285(5432):1393–6.
89. Dentice M, Salvatore D. Deiodinases: The balance of thyroid hormone: Local impact of thyroid hormone inactivation. *J Endocrinol*. 2011;209:273–82.
90. Wolmarans DW. Maintaining euthyroidism: fundamentals of thyroid hormone physiology, iodine metabolism and hypothyroidism. *South Afr Fam Pract*. 2017;59(4):11–21.
91. Maia AL, Goemann IM, Meyer ELS, Wajner SM. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *The Journal of endocrinology*. 2011;209:283–97.
92. Bates JM, Spate VL, Morris JS, St Germain DL, Galton VA. Effects of selenium deficiency on tissue selenium content, deiodinase activity, and thyroid hormone economy in the rat during development. *Endocrinology*. 2000;141(7):2490–500.
93. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *Endocr Rev*. 2002;23(1):38–89.
94. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2006;116(10):2571–9.
95. St Germain DL, Galton VA, Hernandez A. Minireview: Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges. *Endocrinology*. 2009;150(3):1097–107.
96. Arrojo e Drigo R, Bianco AC. Type 2 deiodinase at the crossroads of thyroid hormone action. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(10):1432–41.
97. Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology*. 2009;150(3):1091–6.

98. Silva JE, Larsen PR. Comparison of Iodothyronine 5'-Deiodinase and Other Thyroid-Hormone-dependent Enzyme Activities in the Cerebral Cortex of Hypothyroid Neonatal Rat: evidence for adaptation to hypothyroidism. *J Clin Invest*. 1982;70(5):1110–23.
99. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of Thyroid Hormone. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, *et al*. *Endotext*. 2017.
100. Esfandiari A, Gagelin C, Gavaret JM, Pavelka S, Lennon AM, Pierre M, *et al*. Induction of type III-deiodinase activity in astroglial cells by retinoids. *Glia*. 1994;11(3):255–61.
101. Rundlöf A-K, Arnér ESJ. Regulation of the mammalian selenoprotein thioredoxin reductase 1 in relation to cellular phenotype, growth, and signaling events. *Antioxid Redox Signal*. 2004;6(1):41–52.
102. Mustacich D. Thioredoxin reductase. *Biochemical Journal*. 2000;346:1–8.
103. Holmgren A. Antioxidant function of thioredoxin and glutaredoxin systems. *Antioxid Redox Signal*. 2000;2(4):811–20.
104. Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis*. 1999;20(9):1657–66.
105. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2003;57(3–4):134–44.
106. Santos LR, Neves C, Melo M, Soares P. Selenium and Selenoproteins in Immune Mediated Thyroid Disorders. *Diagn Basel Switz*. 2018;8(4):E70.
107. Federige MAF, Romaldini JH, Miklos ABPP, Koike MK, Takei K, Portes E de S. Serum selenium and selenoprotein-P levels in autoimmune thyroid diseases patients in a select center: a transversal study. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61:600–7.
108. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P: An Extracellular Protein with Unique Physical Characteristics and a Role in Selenium Homeostasis. *Annu Rev Nutr*. 2005;25(1):215–35.

109. Westermarck HW. Selenium in long term feeding and the frequency of White Muscle Disease in cattle in Finland during the years 1978–1985. *Agric Food Sci.* 1987;59(1):47–50.
110. Ishihara H, Kanda F, Matsushita T, Chihara K, Itoh K. White muscle disease in humans: myopathy caused by selenium deficiency in anorexia nervosa under long term total parenteral nutrition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(6):829–30.
111. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica.* 12. ed. São Paulo: Elsevier, 2011.
112. Bizhanova A, Kopp P. Controversies Concerning the Role of Pendrin as an Apical Iodide Transporter in Thyroid Follicular Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2011;28(3):485–90.
113. Vaisman M, Rosenthal D, Carvalho DP. Enzimas envolvidas na organificação tireoideana do iodo. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:9–15.
114. Massart C, Hoste C, Virion A, Ruf J, Dumont JE, Van Sande J. Cell biology of H₂O₂ generation in the thyroid: Investigation of the control of dual oxidases (DUOX) activity in intact ex vivo thyroid tissue and cell lines. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;343(1):32–44.
115. Ekholm R, Björkman U. Glutathione peroxidase degrades intracellular hydrogen peroxide and thereby inhibits intracellular protein iodination in thyroid epithelium. *Endocrinology.* 1997;138(7):2871–8.
116. Howie AF, Walker SW, Akesson B, Arthur JR, Beckett GJ. Thyroidal extracellular glutathione peroxidase: a potential regulator of thyroid-hormone synthesis. *Biochem J.* 1995;308(Pt 3):713–7.
117. Köhrle J, Jakob F, Contempéré B, Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev.* 2005;26(7):944–84.
118. Quintana-Cabrera R, Bolaños JP. Glutathione and γ -glutamylcysteine in hydrogen peroxide detoxification. *Methods Enzymol.* 2013;527:129–44.

119. Combs GF. Biomarkers of selenium status. *Nutrients*. 2015;7(4):2209–36.
120. Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:617–24.
121. Hays SM, Macey K, Nong A, Aylward LL. Biomonitoring Equivalents for selenium. *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. 2014;70(1):333–9.
122. Cavalcante, D. Estratégias analíticas para determinação de arsênio e selênio em amostras de alimentos utilizando a espectrometria de fluorescência atômica com geração de hidretos. 2014.
123. Combs GF, Watts JC, Jackson MI, Johnson LK, Zeng H, Scheett AJ, *et al*. Determinants of selenium status in healthy adults. *Nutr J*. 2011;10(1):75.
124. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(3):391–402.
125. Tanaka M, Saito Y, Misu H, Kato S, Kita Y, Takeshita Y, *et al*. Development of a Sol Particle Homogeneous Immunoassay for Measuring Full-Length Selenoprotein P in Human Serum. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(2):114–22.
126. Hollenbach B, Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A, Köhrle J, *et al*. New assay for the measurement of selenoprotein P as a sepsis biomarker from serum. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. 2008;22(1):24–32.
127. Lawrence RA, Burk RF. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 1976;71(4):952–8.
128. Hargreaves MK, Liu J, Buchowski MS, Patel KA, Larson CO, Schlundt DG, *et al*. Plasma Selenium Biomarkers in Low Income Black and White Americans from the Southeastern United States. *PLOS ONE*. 2014;9(1):e84972.

129. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(7):705–43.
130. Vogt TM, Ziegler RG, Patterson BH, Graubard BI. Racial Differences in Serum Selenium Concentration: Analysis of US Population Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2007;166(3):280–8.
131. Lloyd B, Lloyd RS, Clayton BE. Effect of smoking, alcohol, and other factors on the selenium status of a healthy population. *J Epidemiol Community Health*. 1983;37(3):213–7.
132. Hambidge M. Biomarkers of trace mineral intake and status. *J Nutr*. 2003;133(3):948S-955S.
133. Burk RF, Levander OA. Selenium. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*, p. 265–276, 1999. Williams & Wilkins, Baltimore, MD.
134. Stefanowicz FA, Talwar D, O'Reilly DSJ, Dickinson N, Atkinson J, Hursthouse AS, *et al*. Erythrocyte selenium concentration as a marker of selenium status. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2013;32(5):837–42.
135. Burtis CA, Bruns DE. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 7th ed. *Indian J Clin Biochem*. 2015;2(30):243–243.
136. Alfthan G, Aro A, Arvilommi H, Huttunen JK. Selenium metabolism and platelet glutathione peroxidase activity in healthy Finnish men: effects of selenium yeast, selenite, and selenate. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(1):120–5.
137. Nève J. Methods in determination of selenium states. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*. 1991;5(1):1–17.
138. Valentine JL, Kang HK, Spivey GH. Selenium levels in human blood, urine, and hair in response to exposure via drinking water. *Environ Res*. 1978;17(3):347–55.

139. Rodríguez EM, Sanz Alaejos MT, Díaz Romero C. Urinary selenium status of healthy people. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1995;33(3):127–33.
140. Alaejos M, Díaz C. Urinary selenium concentrations. *Clin Chem.* 1993;39:2040–52.
141. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids.* Washington (DC): National Academies Press (US), 2000.
142. Chen C, Hedstrom O, Whanger PD. Effect of vitamin B12 on performance and tissue selenium content in rats fed sub-toxic levels of selenite. *Toxicology.* 1993;85(2–3):101–15.
143. Stoedter M, Renko K, Hög A, Schomburg L. Selenium controls the sex-specific immune response and selenoprotein expression during the acute-phase response in mice. *Biochem J.* 2010;429(1):43–51.
144. Combs GF. Selenium in global food systems. *Br J Nutr.* 2001;85(5):517–47.
145. Hawkes WC, Alkan FZ, Oehler L. Absorption, distribution and excretion of selenium from beef and rice in healthy North American men. *J Nutr.* 2003;133(11):3434–42.
146. Levander OA, Sutherland B, Morris VC, King JC. Selenium balance in young men during selenium depletion and repletion. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(12):2662–9.
147. Swanson CA, Patterson BH, Levander OA, Veillon C, Taylor PR, Helzlsouer K, *et al.* Human [74Se]selenomethionine metabolism: a kinetic model. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(5):917–26.
148. Wastney ME, Combs GF, Canfield WK, Taylor PR, Patterson KY, Hill AD, *et al.* A Human Model of Selenium that Integrates Metabolism from Selenite and Selenomethionine. *J Nutr.* 2011;141(4):708–17.

149. Gammelgaard B, Bendahl L. Selenium speciation in human urine samples by LC- and CE-ICP-MS—separation and identification of selenosugars. *J Anal At Spectrom.* 2004;19(1):135–42.
150. Pedrosa LFC, Motley AK, Stevenson TD, Hill KE, Burk RF. Fecal selenium excretion is regulated by dietary selenium intake. *Biol Trace Elem Res.* 2012;149(3):377–81.
151. Duntas LH, Benvenega S. Selenium: an element for life. *Endocrine.* 2015;48(3):756–75.
152. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet Lond Engl.* 2012;379(9822):1256–68.
153. Lyons G, Stangoulis J, Graham R. High-selenium wheat: biofortification for better health. *Nutr Res Rev.* 2003;16(1):45–60.
154. Ning Y, Wang X, Ren L, Xiong G. Effects of Dietary Factors on Selenium Levels of Children to Prevent Kashin–Beck Disease During a High-Prevalence Period in an Endemic Area: a Cohort Study. *Biol Trace Elem Res.* 2013;153.
155. Sun H. Association of soil selenium, strontium, and magnesium concentrations with Parkinson’s disease mortality rates in the USA. *Environ Geochem Health.* 2018;40(1):349–57.
156. Nascimento CQ do, Barros-Neto JA, Vieira NFL, Menezes-Filho JA, Neves SJF, Lima SO. Concentrações de selênio em idosos com doença de Alzheimer: um estudo transversal com grupo controle. *Rev Bras Enferm.* 2021;74(2).
157. Cardoso RB *et al.* Selenium status in elderly: relation to cognitive decline. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS.* 2014;28(4):422–6.
158. Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA, Sabbà C, Resta F, Licchelli B, *et al.* Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2009;9(3):277–94.

159. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Selenium. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids: Washington D.C.: National Academy Press, 2000. p. 284-324.

160. Knobel M, Medeiros-Neto G. Moléstias associadas à carência crônica de iodo. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:53–61.

161. Maciel LMZ *et al.* Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(3):184–92.

162. Foster HD. Cretinism: The Iodine-Selenium Connection. *Journal of Orthomolecular Medicine.* 1995;10(3).

163. Contempre B, Vanderpas J, Dumont JE. Cretinism, thyroid hormones and selenium. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 1991;81:193–195.

164. Brenta G *et al.* Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57:265–91.

165. Sgarbi JA *et al.* Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57:166–83.

166. Andrade GRG *et al.* Dietary Selenium Intake and Subclinical Hypothyroidism: A Cross-Sectional Analysis of the ELSA-Brasil Study. *Nutrients.* 2018;10(6):E693.

167. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(4):357–73.

168. Liu Y, Huang H, Zeng J, Sun C. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2013;13(1):1153.
169. Keshteli AH *et al*. Selenium deficiency as a possible contributor of goiter in schoolchildren of Isfahan, Iran *Biological Trace Element Research*, v. 129, p.70-7, 2009.
170. Hashemipour M, Siavash M, Amini M, Aminorroaya A, Rezvanian H, Kachuei A, *et al*. Goiter persistence after iodine replenishment, the potential role of selenium deficiency in goitrous schoolchildren of Semrom, Iran. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. 2008;
171. K. Aydın, M. Kendirci, S. Kurtoğlu, E. İ. Karaküçük, A. Kırış. Iodine and Selenium Deficiency in School-children in an Endemic Goiter Area in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(7):1027–32.
172. Sakız D, Kaya A, Kulaksizoglu M. Serum Selenium Levels in Euthyroid Nodular Thyroid Diseases. *Endocr Abstr*. 2016;174.
173. Brauer VFH, Schweizer U, Köhrle J, Paschke R. Selenium and goiter prevalence in borderline iodine sufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(6):807–12.
174. Gumusel B, Hincal F, Teziç T, Okten A, Gedik Y. Status of Selenium and Antioxidant Enzymes of Goitrous Children Is Lower Than Healthy Controls and Nongoitrous Children with High Iodine Deficiency. *Biol Trace Elem Res*. 2001;82:35–52.
175. Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2017;27(5):597–610.
176. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012;42(2):252–65.
177. Guastamacchia E, Giagulli VA, Licchelli B, Triggiani V. Selenium and Iodine in Autoimmune Thyroiditis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(4):288–92.

178. Winther KH, Wichman JEM, Bonnema SJ, Hegedüs L. Insufficient documentation for clinical efficacy of selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis, based on a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(2):376–85.
179. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2016;26(12):1681–92.
180. Marinò M *et al*. Selenium in Graves Hyperthyroidism and Orbitopathy. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2018;34:105–10.
181. Marinò M *et al*. Selenium in the Treatment of Thyroid Diseases. *Eur Thyroid J*. 2017;6(2):113–4.
182. Moncayo R, Kroiss A, Oberwinkler M, Karakolcu F, Starzinger M, Kapelari K, *et al*. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. *BMC Endocr Disord*. 2008;8(1):2.
183. Shen F, Cai W-S, Li J-L, Feng Z, Cao J, Xu B. The Association Between Serum Levels of Selenium, Copper, and Magnesium with Thyroid Cancer: a Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2015;167(2):225–35.
184. Jonklaas J, Danielsen M, Wang H. A pilot study of serum selenium, vitamin D, and thyrotropin concentrations in patients with thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2013;23(9):1079–86.
185. Lacka K, Szeliga A. Significance of selenium in thyroid physiology and pathology. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek*. 2015;38(228):348–53.
186. Campos R, Dos I, Barreto S, Rejane L, Maia J, Cristina S, *et al*. Iodine nutritional status in Brazil: a meta-analysis of all studies performed in the country pinpoints to an insufficient evaluation and heterogeneity. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59:13.

187. Campos R de O, Reboucas SCL, Beck R, de Jesus LRM, Ramos YR, Barreto IDS, *et al.* Iodine Nutritional Status in Schoolchildren from Public Schools in Brazil: A Cross-Sectional Study Exposes Association with Socioeconomic Factors and Food Insecurity. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2016;26(7):972–9.
188. Roche: Anthropometric methods: new and old, what they tell us. *International journal of obesity*, v.8, p.509-523, 1984.
189. OMS. Organização Mundial da Saúde. Curvas de Crescimento da Organização Mundial da Saúde – OMS, 2007 Disponível em: <http://www.who.int/growthref/en>. Acesso em: 10 set. 2018.
190. Batsala M, Chandu B, Sakala B, Nama S, Domatoti S. INDUCTIVELY COUPLED PLASMA MASS SPECTROMETRY (ICP-MS). 2012;10.
191. Ward LS, Maciel RMB, Kunii IS, Kurazawa GK, Matsumura LK, Vieira JGH. Comparação entre duas estratégias para a detecção precoce do hipotireoidismo congênito. *Rev Assoc Médica Bras.* 1998;44(2).
192. Polanska K, Hanke W, Krol A, Gromadzinska J, Kuras R, Janasik B, *et al.* Micronutrients during pregnancy and child psychomotor development: Opposite effects of Zinc and Selenium. *Environ Res.* 2017;158:583–9.
193. Chanoine J-P. Selenium and thyroid function in infants, children and adolescents. *BioFactors Oxf Engl.* 2003;19(3–4):137–43.
194. Shreenath AP, Ameer MA, Dooley J. Selenium Deficiency. *StatPearls.* 2018.
195. Welch V, Petticrew M, Tugwell P, Moher D, O’Neill J, Waters E, *et al.* PRISMA-Equity 2012 Extension: Reporting Guidelines for Systematic Reviews with a Focus on Health Equity. *PLOS Med.* 2012;9(10):e1001333.

196. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg Lond Engl*. 2010;8(5):336–41.
197. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1–12.
198. GA Wells, B Shea, D O’Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000.
199. Shaltout AA, Castilho INB, Welz B, Carasek E, Martens IBG, Martens A, *et al*. Method development and optimization for the determination of selenium in bean and soil samples using hydride generation electrothermal atomic absorption spectrometry. *Talanta*. 2011;85(3):1350–6.
200. Lymbury R, Tinggi U, Griffiths L, Rosenfeldt F, Perkins AV. Selenium status of the Australian population: effect of age, gender and cardiovascular disease. *Biol Trace Elem Res*. 2008;126 Suppl 1:S1-10.
201. Cai Y, Cabañas M, Fernandez-Turiel JL, Ábalos M, Bayona Termens JM. On-line preconcentration of selenium(IV) and selenium(VI) in aqueous matrices followed by liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry determination. *Analytica Chimica Acta*. 1995;314:183–192.
202. Dhillon K, Dhillon S, Pareek N. Distribution and bioavailability of selenium fractions in some seleniferous soils of Punjab, India. *Arch Agron Soil Sci*. 2005;51:633–43.
203. Fordyce F. Selenium geochemistry and health. *Ambio*. 2007;36(1):94–7.
204. Combs GF Jr. Current Evidence and Research Needs to Support a Health Claim for Selenium and Cancer Prevention. *J Nutr*. 2005;135(2):343–7.

205. Kvíčala J, Zamrazil V, Jiránek V. Characterization of selenium status of inhabitants in the region Usti nad Orlici, Czech Republic by INAA of blood serum and hair and fluorimetric analysis of urine. *Biol Trace Elem Res.* 1999;71–72:31–9.
206. Thomson CD, Robinson MF. The changing selenium status of New Zealand residents. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50(2):107–14.
207. Bates CJ, Thane CW, Prentice A, Delves HT, Gregory J. Selenium status and associated factors in a British National Diet and Nutrition Survey: young people aged 4–18 y. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(9):873–81.
208. Watkinson JH. Changes of blood selenium in New Zealand adults with time and importation of Australian wheat. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(5):936–42.
209. Thomson CD, McLachlan SK, Parnell WR, Wilson N, Wohlers M, Scragg R, *et al.* Serum selenium concentrations and dietary selenium intake of New Zealand children aged 5–14 years. *Br J Nutr.* 2007;97(2):357–64.
210. Stranges S, Tabák AG, Guallar E, Rayman MP, Akbaraly TN, Laclaustra M, *et al.* Selenium status and blood lipids: the cardiovascular risk in Young Finns study. *J Intern Med.* 2011;270(5):469–77.
211. Tascilar ME, Ozgen IT, Abaci A, Serdar M, Aykut O. Trace Elements in Obese Turkish Children. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143(1):188–95.
212. Gashu D, Marquis GS, Bougma K, Stoecker BJ. Selenium inadequacy hampers thyroid response of young children after iodine repletion. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS.* 2018;50:291–5.
213. Gashu D, Stoecker BJ, Bougma K, Adish A, Haki GD, Marquis GS. Stunting, selenium deficiency and anemia are associated with poor cognitive performance in preschool children from rural Ethiopia. *Nutr J.* 2016;15:38.

214. Amare B, Moges B, Fantahun B, Tafess K, Woldeyohannes D, Yismaw G, *et al.* Micronutrient levels and nutritional status of school children living in Northwest Ethiopia. *Nutr J.* 2012;11:108.
215. Van Nhien N, Yabutani T, Khan NC, Khanh LNB, Ninh NX, Chung LTK, *et al.* Association of low serum selenium with anemia among adolescent girls living in rural Vietnam. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2009;25(1):6–10.
216. Van Nhien N, Khan N, Ninh N, Huan P, Hop L, Lam N, *et al.* Micronutrient deficiencies and anemia among preschool children in rural Vietnam. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17:48–55.
217. Schulze KJ, Christian P, Wu LSF, Arguello M, Cui H, Nanayakkara-Bind A, *et al.* Micronutrient deficiencies are common in 6- to 8-year-old children of rural Nepal, with prevalence estimates modestly affected by inflammation. *J Nutr.* 2014;144(6):979–87.
218. Liu X, Piao J, Li M, Zhang Y, Yun C, Yang C, *et al.* Assessment of selenium nutritional status of school-age children from rural areas of China in 2002 and 2012. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(3):405–8.
219. Chen Z, Li H, Yang L, Wang W, Li Y, Gong H, *et al.* Hair Selenium Levels of School Children in Kashin–Beck Disease Endemic Areas in Tibet, China. *Biol Trace Elem Res.* 2015;168.
220. Du B, Zhou J, Zhou J. Selenium status of children in Kashin-Beck disease endemic areas in Shaanxi, China: assessment with mercury. *Environ Geochem Health.* 2018;40(2):903–13.
221. Dhillon K, Dhillon SK. Distribution and Management of Seleniferous Soils. *Adv Agron.* 2003;79:119–84.
222. Faria LA. Levantamento sobre selênio em solos e plantas do Brasil e sua aplicação em plantas forrageiras. 2009. 74 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2009.

223. Rayman MP, Infante HG, Sargent M. Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation. *Br J Nutr.* 2008;100(2):238–53.
224. Lander RL, Williams SM, Costa-Ribeiro H, Mattos AP, Barreto DL, Houghton LA, *et al.* Understanding the complex determinants of height and adiposity in disadvantaged daycare preschoolers in Salvador, NE Brazil through structural equation modelling. *BMC Public Health.* 2015;15(1):1086.
225. do Nascimento SN, Charão MF, Moro AM, Roehrs M, Paniz C, Baierle M, *et al.* Evaluation of toxic metals and essential elements in children with learning disabilities from a rural area of southern Brazil. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(10):10806–23.
226. Silva CR, Pereira AC, Miyasaka CK. Concentrações de selênio na dieta e nas unhas de pré-escolares de um centro de educação infantil de São Paulo-SP. *Alimentos e Nutrição*, v. 21, n. 4, p. 573-577, 2010.
227. Van Biervliet S, Van Biervliet J-P, Bernard D, Matthys M, Vercaemst R, Blaton V. Serum α -tocopherol and selenium in Belgian infants and children. *Biol TRACE Elem Res.* 2001;79(2):115–20.
228. Al-Daghri NM, Al-Attas O, Yakout S, Aljohani N, Al-Fawaz H, Alokail MS. Dietary products consumption in relation to serum 25-hydroxyvitamin D and selenium level in Saudi children and adults. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):1305–14.
229. Błażewicz A, Klatka M, Astel A, Korona-Glowniak I, Dolliver W, Szwerc W, *et al.* Serum and urinary selenium levels in obese children: A cross-sectional study. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;29.
230. Azab SF, Saleh SH, Elsaeed WF, Elshafie MA, Sherief LM, Esh AM. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case–control study. *Ital J Pediatr.* 2014;40:20.
231. Tatli MM, Vural H, Koc A, Kosecik M, Atas A. Altered anti-oxidant status and increased lipid peroxidation in marasmic children. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2000;42(3):289–92.

232. Nève J. Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem.* 1995;
233. Munteau AC, Streiter M, Kappler M, Röschinger W, Schmid I, Rehnert A, *et al.* Age-related reference values for serum selenium concentrations in infants and children. *Clin Chem.* 2002;48(3):555–60.
234. Wiehe L, Cremer M, Wisniewska M, Becker N-P, Rijntjes E, Martitz J, *et al.* Selenium status in neonates with connatal infection. *Br J Nutr.* 2016;116(3):504–13.
235. Zaĭnudinov ZM, Shabanov AK, Zorin SN, Kuzovlev AN, Mal'tsev GI, Azarov IB, *et al.* [Selenium metabolism in patients with severe multiple trauma]. *Anesteziol Reanimatol.* 2014;(3):68–71.
236. Nourbakhsh M, Ahmadpour F, Chahardoli B, Malekpour-Dehkordi Z, Nourbakhsh M, Hosseini-Fard SR, *et al.* Selenium and its relationship with selenoprotein P and glutathione peroxidase in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS.* 2016;34:10–4.
237. O'Kane SM, Mulhern MS, Pourshahidi LK, Strain JJ, Yeates AJ. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review. *Nutr Rev.* 2018;76(6):418–31.
238. Larsen PR, Zavacki AM. The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *Eur Thyroid J.* 2012;1(4):232–42.
239. Andersson M, de Benoist B, Rogers L. Epidemiology of iodine deficiency: Salt iodisation and iodine status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):1–11.
240. Sullivan KM. The challenges of implementing and monitoring of salt iodisation programmes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):101–6.
241. Skeaff SA, Lonsdale-Cooper E. Mandatory fortification of bread with iodised salt modestly improves iodine status in schoolchildren. *Br J Nutr.* 2013;109(6):1109–13.

242. Andersson M, Thankachan P, Muthayya S, Goud RB, Kurpad AV, Hurrell RF, *et al.* Dual fortification of salt with iodine and iron: a randomized, double-blind, controlled trial of micronized ferric pyrophosphate and encapsulated ferrous fumarate in southern India. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(5):1378–87.
243. Çelik T, Savaş N, Kurtoğlu S, Sangün Ö, Aydın Z, Mustafa D, *et al.* Iodine, copper, zinc, selenium and molybdenum levels in children aged between 6 and 12 years in the rural area with iodine deficiency and in the city center without iodine deficiency in Hatay. *Turk Pediatri Arsivi.* 2014;49(2):111–6.
244. Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulos N, Danezis GP. Selenium-Dependent Antioxidant Enzymes: Actions and Properties of Selenoproteins. *Antioxid Basel Switz.* 2018;7(5):E66.
245. WHO. World Health Organization. United Nations Childrens Fund. International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3. ed. Geneva, 2007.
246. ANTRHO PLUS. WHO, Geneva, 2009.
247. Strich D, Edri S, Gillis D. Current normal values for TSH and FT3 in children are too low: evidence from over 11,000 samples. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2012;25(3–4):245–8.
248. Phiri FP, Ander EL, Lark RM, Bailey EH, Chilima B, Gondwe J, *et al.* Urine selenium concentration is a useful biomarker for assessing population level selenium status. *Environ Int.* 2020;134:105218.
249. Skröder H, Kippler M, De Loma J, Raqib R, Vahter M. Predictors of selenium biomarker kinetics in 4-9-year-old Bangladeshi children. *Environ Int.* 2018;121(Pt 1):842–51.
250. Khorasani E, Mirhafez SR, Niroumand S. Assessment of the Selenium Status in Hypothyroid Children from North East of Iran. *J. Biol. Today's World* 6, 21–26 (2017).

251. Gać P, Pawlas N, Poręba R, Poręba M, Markiewicz-Górka I, Januszewska L, *et al.* Interaction between blood selenium concentration and a levels of oxidative stress and antioxidative capacity in healthy children. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015;39(1):137–44.
252. Milhoransa P, Vanacor R, Weber Furlanetto T. Intra- and interindividual iodine excretion in 24 hours in individuals in southern Brazil: a cross-sectional study. *Ann Nutr Metab.* 2010;57(3–4):260–4.
253. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Andersen S, Rasmussen LB, *et al.* Estimation of iodine intake from various urinary iodine measurements in population studies. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2009;19(11):1281–6.
254. Andersen S, Karmisholt J, Pedersen KM, Laurberg P. Reliability of studies of iodine intake and recommendations for number of samples in groups and in individuals. *Br J Nutr.* 2008;99(4):813–8.
255. El Bilali H, Callenius C, Strassner C, Probst L. Food and nutrition security and sustainability transitions in food systems. *Food Energy Secur.* 2019;8(2):e00154.
256. Zimmermann MB. The role of iodine in human growth and development. *Semin Cell Dev Biol.* 2011;22(6):645–52.
257. Navia B, Ortega RM, Perea JM, Aparicio A, López-Sobaler AM, Rodríguez-Rodríguez E, *et al.* Selenium status in a group of schoolchildren from the region of Madrid, Spain. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* 2014;27 Suppl 2:239–46.
258. Błażewicz A, Klatka M, Astel A, Partyka M, Kocjan R. Differences in trace metal concentrations (Co, Cu, Fe, Mn, Zn, Cd, And Ni) in whole blood, plasma, and urine of obese and nonobese children. *Biol Trace Elem Res.* 2013;155(2):190–200.
259. García OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutr Rev.* 2009;67(10):559–72.
260. Bouglé DL, Bureau F, Laroche D. Trace element status in obese children: Relationship with metabolic risk factors. *E-SPEN Eur E-J Clin Nutr Metab.* 2009;4(2):e98–100.

261. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes* 2005. 2006;30(3):400–18.
262. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L. Obesity-Associated Oxidative Stress: Strategies Finalized to Improve Redox State. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):10497–538.
263. Damms-Machado A, Weser G, Bischoff SC. Micronutrient deficiency in obese subjects undergoing low calorie diet. *Nutr J*. 2012;11:34.
264. Ortega M, Rodríguez-R, Aparicio, Jiménez-Ortega I, Palmeros, Perea M, *et al*. Young Children with Excess of Weight Show an Impaired Selenium Status. *Int J Vitam Nutr Res*. 2012;82(2):121–9.
265. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, *et al*. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):591–7.
266. Moreno-Reyes R *et al*. Selenium deficiency-induced growth retardation is associated with an impaired bone metabolism and osteopenia. *Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, v. 16, p. 1556-63, 2001.
267. Nogales F, Ojeda ML, Fenutría M, Murillo ML, Carreras O. Role of selenium and glutathione peroxidase on development, growth, and oxidative balance in rat offspring. *Reprod Camb Engl*. 2013;146(6):659–67.
268. Wang Y, Ou Y-L, Liu Y-Q, Xie Q, Liu Q-F, Wu Q, *et al*. Correlations of Trace Element Levels in the Diet, Blood, Urine, and Feces in the Chinese Male. *Biol Trace Elem Res*. 2012;145(2):127–35.
269. Szybiński Z, Walas S, Zagrodzki P, Sokołowski G, Gołkowski F, Mrowiec H. Iodine, Selenium, and Other Trace Elements in Urine of Pregnant Women. *Biol Trace Elem Res*. 2010;138:28–41.

270. Hess SY. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):117–32.
271. Hotz CS, Fitzpatrick DW, Trick KD, L'Abbé MR. Dietary Iodine and selenium interact to affect thyroid hormone metabolism of rats. *J Nutr.* 1997;127(6):1214–8.
272. Vanderpas JB, Contempré B, Duale NL, Goossens W, Bebe N, Thorpe R, *et al.* Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in northern Zaire. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(6):1087–93.
273. Zimmermann MB, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell RF. Effect of oral iodized oil on thyroid size and thyroid hormone metabolism in children with concurrent selenium and iodine deficiency. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(3):209–13.
274. Arthur JR, Beckett GJ, Mitchell JH. The interactions between selenium and iodine deficiencies in man and animals. *Nutr Res Rev.* 1999;12(1):55–73.
275. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ. Selenium deficiency, thyroid hormone metabolism, and thyroid hormone deiodinases. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(2):236S–239S.
276. Kawai M, Shoji Y, Onuma S, Etani Y, Ida S. Thyroid hormone status in patients with severe selenium deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2018;27(2):67–74.
277. Bellisola G, Brätter P, Cinque G, Francia G, Galassini S, Gawlik D, *et al.* The TSH-Dependent Variation of the Essential Elements Iodine, Selenium and Zinc within Human Thyroid Tissues. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS.* 1998;12:177–82.
278. Dos Reis AR, El-Ramady H, Santos EF, Gratão PL., Schomburg L. Overview of Selenium Deficiency and Toxicity Worldwide: Affected Areas, Selenium-Related Health Issues, and Case Studies. *In: Pilon-Smiths EAH, Winkel L, Lin ZQ. Selenium in Plants, Plant Ecophysiology.* Springer, Cham, Switzerland. 2017;11:209–230.

279. Jones GD, Droza B, Greveb P, Gottschalk P, Poffet D, McGrath SP *et al.* Selenium deficiency risk predicted to increase under future climate change. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017 Mar. 14;114(11):2848–2853.
280. Silva Junior EC, Wadt L, Silva KE, Lima RMB, Batista K, Guedes M, Carvalho GS, Carvalho TS, Reis AR, G. Lopes G, Guilherme L. Natural variation of selenium in Brazil nuts and soils from the Amazon region. *Chemosphere*. 2017;188:650–658.
281. Oster O, Prellwitz W. The renal excretion of selenium. *Biological trace element research*. 1990;24:119–146.
282. Catarino RM *et al.* Avaliação do efeito do uso de conservante e dos diferentes momentos de coleta para a determinação de iodo na urina. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*. 2012;71:392-399.

ANEXO

ANEXO A. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO STATUS NUTRICIONAL DE IODO EM ESCOLARES DA BAHIA COMO FERRAMENTA PARA A PREVENÇÃO DE DISTÚRBIOS RELACIONADOS AO EXCESSO OU DEFICIÊNCIA DE IODO

Pesquisador: Helton Estrela Ramos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 11859113.8.0000.5531

Instituição Proponente: Universidade Federal da Bahia - UFBA

Patrocinador Principal: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 268.654

Data da Relatoria: 03/04/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo que tem como proposta avaliar o status nutricional de iodo em escolares da Bahia como ferramenta para a prevenção de distúrbios relacionados ao excesso ou deficiência de iodo. De acordo com os autores, situações de carência ou excesso de iodo podem levar a doenças como retardo mental, hipotireoidismo, hipertireoidismo, bócio endêmico e cretinismo. O consumo de iodo e nível de iodação do sal de cozinha deve ser monitorado e é regulamentado pela organização mundial de saúde (OMS).

Objetivo da Pesquisa:

Coletar informações que permitam a elaboração de indicadores que reflitam o estado nutricional de iodo na população de diferentes microrregiões da Bahia, bem como informações que subsidiem a avaliação do nível de adequação da iodação do sal, visando a prevenção e controle dos distúrbios relacionados a carência ou excesso de iodo, minimizando o risco de ocorrência de doenças associadas ao consumo inadequado deste micronutriente.

Endereço: Rua Augusto Viana S/N 3º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 41.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-7615 **Fax:** (71)3283-7615 **E-mail:** cepes.ufba@ufba.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



Continuação do Parecer: 268.654

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Os autores destacam os riscos envolvidos na pesquisa como de natureza física, quando os participantes poderão apresentar um pequeno desconforto ou dor na coleta de sangue com lanceta de digital com risco de contaminação, sangramento e infecção; de natureza psicológica, quando os colaboradores poderão ter suas emoções modificadas ou manifestar constrangimento durante a realização dos procedimentos de antropometria, coleta de urina e sangue, e/ou ao fornecer dados pessoais, de saúde ou socioeconômicos; de natureza social - decorrentes de eventual quebra de sigilo das informações obtidas. Os autores salientam que a probabilidade de ocorrência do dano será minimizada através da atuação de equipe de pesquisa competente, com condutas baseadas nos critérios da biossegurança, e acompanhamento ético, garantindo inclusive proteção da confidencialidade.

Benefícios

De acordo com os autores esse estudo permitirá avaliar se a lodação do sal oferecido à população é capaz de fornecer a quantidade necessária de iodo para prevenir e controlar os Distúrbios de Deficiência de Iodo sem risco de ocorrência de doenças associadas ao consumo excessivo deste micronutriente. E ainda, que o resultado da investigação tem relevância epidemiológica e política, uma vez que permitirá ao Estado atualizar as bases de dados nacionais e internacionais, no âmbito dos pactos firmados, e ainda ajudará a credenciar o país para receber o Certificado Internacional de Eliminação Virtual dos Distúrbios por Deficiência de Iodo de seu território. Para os autores estas informações, em conjunto com dados de disponibilidade de alimentos, são fundamentais para o planejamento e monitoramento de ações de saúde e nutrição na Bahia e no Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa relevante com projeto cuidadosamente bem elaborado, exequível e com possibilidades de proporcionar benefícios futuros para a população escolar quanto a prevenção e controle de enfermidades associadas ao consumo inadequado de iodo na alimentação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os termos obrigatórios com destaque para a clareza do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e os aspectos éticos da pesquisa com seres humanos.

Recomendações:

Aprovado

Endereço: Rua Augusto Viana S/N 3º Andar
Bairro: Canela CEP: 41.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-7615 Fax: (71)3283-7615 E-mail: cepee.ufba@ufba.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



Continuação do Parecer: 268.654

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto atende as exigências da Resolução sobre pesquisa com seres humanos. Não foram identificadas pendências ou inadequações

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

A plenária homologa o parecer de APROVAÇÃO emitido pelo relator

SALVADOR, 10 de Maio de 2013

Assinador por:

DARCI DE OLIVEIRA SANTA ROSA
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana S/N 3º Andar
Bairro: Canela CEP: 41.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-7615 Fax: (71)3283-7615 E-mail: cepee.ufba@ufba.br

APÊNDICE

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Prof. Dr. Helton Estrela Ramos e Nutricionista Renata de Oliveira Campos, responsáveis pela pesquisa intitulada: “Avaliação do status nutricional de iodo em escolares da Bahia como ferramenta para a prevenção de distúrbios relacionados ao excesso ou deficiência de iodo”, convidamos você e seu filho (a) para participarem como voluntários do nosso estudo. A pesquisa se justifica pela inexistência de informações acerca da deficiência ou excesso de iodo na região, visando assim, prevenir e controlar doenças da tireoide. Antes de iniciar o projeto, serão apresentados a você e seu filho os instrumentos utilizados durante a avaliação que constará de doação de uma pequena quantidade do sal de cozinha que está sendo consumido na sua casa e preenchimento de um questionário. Caso você não queira responder alguma pergunta e/ou se sinta constrangido em algum momento da avaliação, sua participação na pesquisa poderá ser interrompida a qualquer momento. Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato com a pesquisadora responsável. A participação do seu filho (a) inclui a disponibilidade para avaliação de peso e altura, descalço e com roupa leve; (b) doação de amostra de urina; (c) doação de amostra de saliva; (d) disposição para coleta de uma gota de sangue em papel-filtro (semelhante ao teste do pezinho realizado ao nascer) com uma lanceta (furadinha no dedo), que poderá causar um pequeno desconforto no momento da furada, mas que será minimizado por meio da atuação de equipe qualificada para a realização dos procedimentos, evitando inclusive, riscos de contaminação, sangramento ou infecção. Você não contará com nenhum benefício financeiro ao participar da pesquisa, mas estará contribuindo para a identificação e prevenção de doenças da tireoide na população da sua cidade, além de saber se seu filho está consumindo iodo de forma adequada, o que é fundamental para o desenvolvimento dele. Colocamo-nos à disposição para o esclarecimento de qualquer dúvida, antes, durante e após a realização deste estudo. É importante esclarecer que, caso você decida não participar, será garantido seu direito à assistência e que esta pesquisa não trará nenhum tipo de benefício pessoal. Está garantido, também, o seu direito de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo pela sua decisão. Garantimos que sua identidade e a do seu filho (a) serão preservadas e que os dados obtidos nesta pesquisa serão manipulados exclusivamente pelos pesquisadores envolvidos. Será mantido sigilo e o anonimato quanto aos dados que possam identificar você e/ou seu filho, evitando qualquer tipo de constrangimento quanto aos resultados coletados. Os resultados serão divulgados apenas em eventos ou publicações científicas e na Secretaria de Saúde e Educação dos municípios participantes não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. Todos os dados desta pesquisa ficarão arquivados durante o período de cinco (5) anos após o início da pesquisa, sob guarda da pesquisadora responsável e os gastos necessários para a sua participação na pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores. Caso seja diagnosticado algum problema nos resultados, iremos informá-lo (a) e orientá-lo (a) para receber adequada investigação complementar e tratamento.

Autorização:

Eu, _____, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todas as minhas dúvidas, acredito estar suficientemente informado, ficando claro para mim que minha

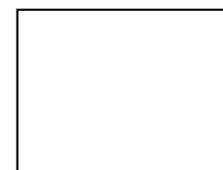
participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de sigilo, anonimato e esclarecimentos sempre que desejar. Diante do exposto, expressei minha concordância de espontânea vontade em participar deste estudo e atesto recebimento de uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), Ministério da Saúde.

Assinatura do voluntário (representante legal)



(polegar direito)

Assinatura do voluntário (menor)



(polegar direito)

Assinatura da Nutricionista responsável pela obtenção do TCLE

COORDENADOR RESPONSÁVEL: Helton Estrela Ramos

ENDEREÇO: Instituto de Ciências da Saúde (ICS). Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela - CEP 40110-100, Salvador, Bahia, Brasil.

E-MAIL: tireoideufba@gmail.com

TELEFONE: Coordenador responsável: (71) 3283-8959/ Universidade Federal da Bahia (UFBA)/ Instituto de Ciências da Saúde - ICS (Departamento de Biorregulação).

EQUIPE EXECUTORA: Renata de Oliveira Campos, Helton Estrela Ramos, Clotilde Assis Oliveira e Leonardo Sena Gomes Teixeira.

_____, ____ de _____ de 2013.