

# UFBA

Universidade Federal da Bahia  
Instituto de Ciências da Saúde



LUCIANA SANT'ANA LEONE DE SOUZA

AVALIAÇÃO DO *STATUS* NUTRICIONAL  
DE SELÊNIO EM GESTANTES DE UMA  
MATERNIDADE DE REFERÊNCIA DA  
BAHIA, BRASIL

Salvador – Bahia  
2024



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



**LUCIANA SANT'ANA LEONE DE SOUZA**

**AVALIAÇÃO DO *STATUS* NUTRICIONAL DE SELÊNIO EM  
GESTANTES DE UMA MATERNIDADE DE REFERÊNCIA  
DA BAHIA, BRASIL**

Salvador  
2024



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



**LUCIANA SANT'ANA LEONE DE SOUZA**

**AVALIAÇÃO DO *STATUS* NUTRICIONAL DE SELÊNIO EM  
GESTANTES DE UMA MATERNIDADE DE REFERÊNCIA  
DA BAHIA, BRASIL**

Tese apresentada ao 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  
Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata de Oliveira Campos

Salvador  
2024

S729 Souza, Luciana Sant'Ana Leone de  
Avaliação do *status* nutricional de selênio em gestantes de uma maternidade de referência da Bahia, Brasil/Luciana Sant'ana Leone de Souza. – Salvador, 2024.

153 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Helton Estrela Ramos; Coorientadora: Prof<sup>a</sup>.  
Dr<sup>a</sup>. Renata de Oliveira campos.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências  
Ciências da Saúde/Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos  
dos Órgãos e Sistemas, 2023.

Inclui referências e anexos.

1. Selênio. 2. Deficiência de selênio. 3. Gestação. Alto risco gestacional.  
I. Ramos, Helton Estrela. II. Campos, Renata de Oliveira. III. Universidade  
Federal da Bahia. IV. Título.

CDU 546.23:574:61



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
**Instituto de Ciências da Saúde**



---

**ATA DE DA DEFESA PÚBLICA DE TESE DA DOUTORANDA LUCIANA SANT'ANA LEONE DE SOUZA, DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**

**Aos trinta e um dias do mês de janeiro de dois mil e vinte e quatro, às 08:30h,** reuniu-se o Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, com a finalidade de apreciar a **Defesa Pública de Tese** da Doutoranda **Luciana Sant'Ana Leone de Souza**, através da Comissão Julgadora composta pelos Professores **Dr.<sup>a</sup> Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto, Dr.<sup>a</sup> Fernanda Vaisman Balieiro, Dr.<sup>a</sup> Sandra Santos Valois, Dr. Rone Peterson Cerqueira Oliveira e Dra. Vera Lucia Rodrigues Lobo**. O título da Tese apresentada foi *“Avaliação do Status Nutricional de Selênio em Gestantes de uma Maternidade de Referência da Bahia, Brasil”*, sob a orientação do professor **Dr. Helton Estrela Ramos**

Ao final dos trabalhos, os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Prof. <sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto - Aprovada

Prof. <sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Fernanda Vaisman Balieiro - Aprovada

Prof. <sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Vera Lúcia Rodrigues Lobo – Aprovada

Prof. <sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandra Santos Valois - Aprovada

Prof. Dr. Rone Peterson Cerqueira Oliveira - Aprovada

Prof. Dr. Helton Estrela Ramos - Aprovada

**Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso da mesma, lavrou-se a presente ata, que, após lida e aprovada, foi assinada por todos.**

Salvador/BA, 31 de janeiro de 2024

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** GLAUCIA MARIA FERREIRA DA SILVA MAZETO  
Data: 12/07/2024 14:44:22-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. <sup>a</sup> Dr. <sup>a</sup> Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** FERNANDA VAISMAN BALIEIRO  
Data: 12/07/2024 11:28:19-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. <sup>a</sup> Dr. <sup>a</sup> Fernanda Vaisman Balieiro

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** VERA LUCIA RODRIGUES LOBO  
Data: 17/07/2024 14:44:13-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. <sup>a</sup> Dr. <sup>a</sup> Vera Lúcia Rodrigues Lobo

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** SANDRA SANTOS VALOIS  
Data: 04/07/2024 15:56:11-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. <sup>a</sup> Dr. <sup>a</sup> Sandra Santos Valois

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** RONE PETERSON CERQUEIRA OLIVEIRA  
Data: 10/07/2024 22:41:53-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Rone Peterson Cerqueira Oliveira

Prof. Dr. Helton Estrela Ramos  
Departamento de Biorregulação  
Instituto de Ciências da Saúde  
Universidade Federal da Bahia  
SIAPE 1311305

Prof. Dr. Helton Estrela Ramos

Helton Estrela Ramos

A minha irmã Andréa Leone, que é feita da mesma matéria  
de que se compõem os sonhos. Amo muito você.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por estar sempre me guiando e me fortalecendo diante de todas as dificuldades enfrentadas no dia a dia.

A minha família, que é minha base, meu alicerce! A meus pais, Adilson Leone e Evangivalda Dantas, que sempre estiveram a meu lado, incentivando-me e acreditando em meus sonhos. Vocês são meu tudo!

A minha irmã Andréa Leone, minha alma gêmea, que aprendeu direitinho a ser a “mão firme” de minha vida, que me norteou e me levantou e levanta sempre que dou meus tropeços. Ela é o alicerce desta tese, e, sem ela, realmente nada disso seria possível. Eu a amo muito, e você é meu exemplo, minha inspiração e meu orgulho maior.

A minha filha Letícia, que tornou minha vida muito mais feliz e constitui uma grande razão para que eu seja exemplo e inspiração.

A meu amor Thiago Campos, obrigada pelo companheirismo e amor, por apoiar todas as minhas “loucuras” e por dispensar minhas desculpas nos momentos de ausência.

A meu orientador, Prof. Dr. Helton Estrela Ramos, um excelente mestre e uma pessoa fantástica, de quem sou fã, com o qual tenho o privilégio de conviver. Seu brilhantismo e seu entusiasmo nos levam sempre longe. Obrigada por ser esse exemplo a seguir.

A minhas amigas de berço: Ana Carla Barletta, Elane Bahia, Priscila Vulcão e Roberta Leone. Vocês sempre vão fazer parte de todas as etapas de minha vida.

A meus pacientes e às pacientes do estudo, pois sempre acreditaram em mim e no propósito do estudo.

Aos colegas do Laboratório de Estudo da Tireoide, em especial a Renata Campos. Obrigada por todo apoio e por ser um grande exemplo a seguir.

Aos estudantes de iniciação científica e aos colegas de pós-graduação, pois sozinhos não seríamos nada.

A minhas amigas do Hospital São Rafael, em especial a Ana Luisa Velame e Julia Jones, que me socorreram no trabalho para tornar possível a escrita desta tese.

Aos funcionários da Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Netto pelo carinho e ajuda incondicional na realização deste trabalho. Agradeço a Ana Carolina, Aída, Izadora que me apoiaram durante esse período e estiveram em meu lugar quando não podia estar presente. Agradeço também à Miriam e Loliane, às melhores enfermeiras e parceiras que poderia ter.

Aos colegas do Cedeba, que sempre me mostraram o porquê do caminho de ensino e são grandes exemplos de profissionais e educadores. Agradeço Ana Luisa , Jeane e Alexis pela parceria e compreensão quando precisei ficar ausente. Obrigada também a Sandrinha por tornar possível todas as mudanças e ajustes nas agendas e por toda afeição e todo carinho

Obrigada aos queridos familiares e amigos: Jessy Gomes, Rosita Maria, Livia Campos, Adelson Oliveira, João Frank e, sobretudo, Tatiana Campos, que estiveram a meu lado, me incentivaram, souberam me reerguer e compreenderam algumas ausências inerentes ao trabalho. Amo vocês.

*Talvez, meio caminho andando seja a gente acreditar no que faz. Mas, acima de tudo, o que mais nos incentiva, que nos valoriza e nos torna conscientes de nossas responsabilidades é saber que outros creem em nós. E não há palavras que descrevam o que sentimos ao saber dos sacrifícios que eles se impõem por crerem, não somente em nós, mas também no que cremos."*

*Albert Einstein*

SOUZA, L.S.L. **Avaliação do Status nutricional de Selênio em gestantes de uma maternidade de referência da Bahia, Brasil.** Orientador: Helton Estrela Ramos. 2024. 156 f. il. Tese (Doutorado em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2024.

## RESUMO

O selênio (Se) 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. A deficiência de Selênio (DSe) na gravidez é comum e aumenta o risco de complicações para o binômio materno-fetal. Este estudo apresenta como metodologia a abordagem descritiva e delineamento transversal, desenvolvida a partir de duas estratégias distintas. No artigo 1, dados de 330 gestantes de 15 a 46 anos, que foram divididas em: (1) 226 de alto risco gestacional (GAR) e (2) 104 mulheres grávidas de baixo risco (GBR), provenientes de uma maternidade de referência da Bahia, Brasil. Neste estudo, a dosagem de Se urinário foi medida pelo método ICP-MS. Como resultados, o artigo 1 mostrou mediana da concentração de Selênio Urinário (CseU) de 25 µg/L (percentil 25-75, 17-35,8 µg/L) e a média foi de 28,4 ± 6,79 µg/L, indicando adequação de Se (SA). Baixo CSeU (<15 µg/L) foi detectado em 20% gestantes. Os níveis de mediana da CSeU foram significativamente mais baixos em GAR vs. GBR [ 24 (15,3-33,8) vs. 29,1 (20,2-40,6) µg/L, p=0,0035]. A taxa de DSe foi mais observada em GAR vs. GBR [24,3% vs 10,6%, p=0,0037] [OR: 2,71 IC 1,4-5,7); P=0,0048]. Conclui-se no artigo 1 que existe uma associação entre GAR e baixa CseU. No artigo 2 é apresentada uma revisão narrativa sobre o estado nutricional do selênio e fisiopatologia do metabolismo do hormônio tireoidiano. Assim, a inclusão da mensuração do Se nas ações de monitoramento de micronutrientes pode contribuir para uma maior efetividade dos programas de prevenção de distúrbios, sobretudo em grupos de risco como gestantes.

**Palavras-chave:** Selênio. Deficiência de Selênio. Gestação. Alto risco gestacional

SOUZA, L.S.L. **Assessment of Selenium nutritional status in pregnant women at a reference maternity hospital in Bahia, Brazil.** Advisor: Helton Estrela Ramos. 2024. 156 f. ill. Thesis (Doctorate in Interactive Processes of Organs and Systems) – Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador, 2024.

## ABSTRACT

Selenium (Se) is an essential micronutrient for human health, as it is constituted as selenoproteins that have an antioxidant role and participate in the biosynthesis and activation of thyroid hormones. Selenium deficiency (SeD) during pregnancy is common and increases the risk of complications for the maternal-fetal binomial. This study presents as a methodology a descriptive approach and cross-sectional design, developed from two distinct strategies. In article 1, data from 330 pregnant women (PW) aged 15 to 46 years, who were divided into: (1) 226 at High risk pregnant Women (HRPW) and (2) 104 low-risk pregnant women (LRPW), from a reference maternity hospital from Bahia, Brazil. In this study, urinary Se levels were measured using the ICP-MS method. As, article 1 showed median results of Urinary Selenium Concentration (USeC) of 25 µg/L (25-75 percentile, 17-35.8 µg/L) and the mean was  $28.4 \pm 6.79$  µg/L, indicating Se adequacy. Low USeC (<15 µg/L) was detected in 20% PW. Median USeC levels were significantly lower in HRPW vs. LRPW [24 (15.3-33.8) vs. 29.1 (20.2- 40.6) µg/L,  $p=0.0035$ ]. Selenium Deficiency (SeD) rate was more observed in HRPW vs. LRPW [24.3% vs 10.6%,  $p=0.0037$ ] [OR: 2,71 CI 1,4-5,7);  $P=0.0048$ ]. In article 2, a narrative review is presented on the nutritional status of selenium and the pathophysiology of thyroid hormone metabolism. Thus, the inclusion of Se measurement in micronutrient monitoring actions can contribute to greater effectiveness in disorder prevention programs, especially in risk groups such as PW.

**Keywords:** Selenium. Selenium deficiency. Pregnancy. high risk pregnancy

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>AIT</b>	Autoimunidade tireoidiana
<b>Anti-TPO</b>	Anticorpos peroxidase
<b>aTD</b>	Drogas antitireoidianas
<b>BMI</b>	<i>Body Mass Index</i>
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CHMS</b>	Canadian Health Measures Survey
<b>CI</b>	Intervalo de confiança
<b>CONEP</b>	Comissão Nacional de Ética e Pesquisa
<b>DDI</b>	Distúrbios da deficiência de iodo
<b>DG</b>	Doença de Graves
<b>DIO</b>	Desiodinase
<b>DIT</b>	Diiidotirosina
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DMSe</b>	Dimetil-seleneto
<b>dNTP</b>	Desoxinucleosídeo trifosfato
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>DUOX</b>	Oxidase dual
<b>ESe</b>	Excesso de selênio
<b>GAR</b>	Gravidez de alto risco
<b>GD</b>	<i>Graves Disease</i>
<b>GH</b>	Hormônio do crescimento
<b>GO</b>	Orbitopatia de Graves
<b>GPx</b>	Glutationa peroxidase
<b>GSH</b>	Glutationa reduzida
<b>GSSeSG</b>	Selenodiglutationa
<b>GSSG</b>	Dissulfeto de glutaciona
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de hidrogênio
<b>HAS</b>	Hipertensão arterial sistêmica
<b>HCG</b>	Gonadotrofina coriônica humana
<b>HNO<sub>3</sub></b>	Ácido nítrico
<b>HRP</b>	<i>High Risk Pregnancy</i>

<b>HT</b>	Hormônios tireoidianos
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>ICP-MS</b>	Espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado
<b>IDD</b>	Distúrbios da deficiência de iodo
<b>IGF-1</b>	Fator de crescimento semelhante à insulina 1
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>INA</b>	Inquérito Nacional de Alimentação
<b>INMA</b>	Projeto Espanhol Infância e Meio Ambiente
<b>INMT</b>	Indoetilamina N-Metiltransferase
<b>IQR</b>	Intervalo interquartil
<b>IUGR</b>	Restrição de crescimento intrauterino
<b>LRP</b>	<i>Low Risk Pregnancy</i>
<b>MCT8</b>	Transportador monocarboxilato 8
<b>MIT</b>	Monoiodotirosina
<b>MRPJMMN</b>	Maternidade de Referência José Maria de Magalhães Netto
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>MSRB1</b>	Metionina-R-Sulfóxido Redutase B1
<b>MUSEC</b>	Mediana da concentração urinária de selênio
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NIS</b>	Simportador de sódio/iodeto
<b>NOX4</b>	NADPH oxidase 4
<b>NRF2</b>	Fator nuclear 2-relacionado
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxigênio
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OS</b>	<i>Oxidative Stress</i>
<b>PIG</b>	Pequenas para Idade gestacional
<b>PII</b>	Concentração plasmática de iodeto inorgânico
<b>POF</b>	Pesquisa de orçamentos familiares
<b>PP</b>	Parto prematuro
<b>PW</b>	<i>Pregnancy Women</i>
<b>RDA</b>	<i>Recommended Dietary Allowances</i>
<b>RNs</b>	Recém-nascidos
<b>ROS</b>	Espécies reativas de oxigênio

<b>RPMO</b>	Ruptura prematura de membrana
<b>rT<sub>3</sub></b>	Revertendo triiodotironina
<b>AS</b>	Adequação de selênio
<b>SCH</b>	Hipotireoidismo subclínico
<b>SD</b>	Deficiência de selênio
<b>Se</b>	Selênio
<b>SECISBP2</b>	Proteína ligante ao SECIS 2
<b>SeCys</b>	Selenocisteína
<b>SeD</b>	Selênio deficiência
<b>SELENOP</b>	Selenoproteína de transporte P
<b>SeMet</b>	Selenometionina
<b>Se-MetSec</b>	Selênio-Metilselenocisteína
<b>SePP</b>	Selenoproteína P
<b>SGA</b>	Pequeno para idade gestacional
<b>SH</b>	Hipertensão arterial sistêmica
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SFlt-1</b>	Receptor-1 do fator de crescimento do endotélio vascular solúvel em soro
<b>SOD</b>	Superoxide dismutase
<b>SPS2</b>	Selenofosfato sintetase 2
<b>STROBE</b>	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
<b>T<sub>3</sub></b>	Triiodotironina
<b>T<sub>3r</sub></b>	Triiodotironina reversa
<b>T<sub>4</sub></b>	Tiroxina
<b>TBG</b>	Globulina ligadora de tiroxina
<b>TG</b>	Tireoglobulina
<b>TGI</b>	Trato gastrintestinal
<b>TMSe</b>	Trimetilseleneto
<b>TPO</b>	Peroxidase tireoidiana
<b>TRx</b>	Tiroredoxina redutase
<b>TSH</b>	Hormônio estimulador da tireoide

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Fontes alimentares do selênio .....	34
<b>Quadro 2</b> – Valores de referência para a excreção urinária de selênio .....	78

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Células foliculares da tireoide e selenoproteínas que controlam o dano oxidativo celular e as funções fisiológicas .....	24
<b>Figura 2</b> – Esquema com o metabolismo global do selênio .....	32
<b>Figura 3</b> – Estadiômetro e balança portátil .....	75
<b>Figura 4</b> – Análise dos resultados no ICP-MS .....	78
<b>Figure 5</b> – Flowchart of the study .....	85
<b>Figure 6</b> – Comparison of MUSEc between HRPW and LRPW .....	90
<b>Figure 7</b> – Thyroid follicular cells and selenoproteins that control cellular oxidative damage and physiological functions .....	106

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Valores de referência dietéticos, selecionados para ingestão de selênio ( $\mu\text{g}/\text{dia}$ )..	27
<b>Tabela 2</b> - Selenoproteínas placentárias e suas funções propostas .....	29
<b>Tabela 3</b> - Resumo dos biomarcadores de selênio.....	44
<b>Tabela 4</b> - Síntese dos principais estudos que avaliaram o status nutricional de selênio no mundo, publicados entre 2000 e 2023 .....	47
<b>Tabela 5</b> - Síntese dos principais estudos que avaliaram o status nutricional de selênio em gestantes nos países da América Latina, à exceção do Brasil, publicados entre 2000 a 2023.	56
<b>Tabela 6</b> - Síntese dos principais estudos que avaliaram o status nutricional de selênio em gestantes no Brasil, publicados entre 2000 e 2023 .....	59
<b>Tabela 7</b> - Classificação de peso pelo índice de massa corpórea (IMC) .....	76
<b>Tabela 8</b> - Diretrizes para ganho de peso durante a gravidez para mulheres com fetos únicos ou gemelares .....	76
<b>Table 9</b> - Anthropometric findings, sociodemographic characteristics and multivitamin use between LRPW and HRPW patients .....	88
<b>Table 10</b> - Multivariable regression analyses between .....	90
<b>Table 11</b> - Factors associated with Selenium deficiency disorder among 330 PW from the public maternity hospital in Brazil .....	91
<b>Table 12</b> - Univariable regression analysis (selenium deficiency) between the variables	91
<b>Table 13</b> - Selenium content in foods eaten in Brazil .....	100
<b>Tabela 14</b> - Values for EAR, RDA and UL referring to selenium intake in children, adolescents and <i>adults</i> .....	100
<b>Table 15</b> - Summary of the main selenoproteins expressed in the thyroid gland or involved in hormonal biosynthesis and antioxidant defense and their main function.....	102

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	19
1.1	JUSTIFICATIVA .....	20
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	22
2.1	OBJETIVO GERAL.....	22
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	22
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	23
3.1	ADAPTAÇÕES FISIOLÓGICAS DA TIREOIDE NA GESTAÇÃO .....	23
3.1.1	Aumento nas concentrações da globulina ligadora de tiroxina (TBG) .....	24
3.1.2	Elevação nas concentrações de gonadotrofina coriônica humana (HCG).....	25
3.1.3	Alterações no metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos .....	25
3.1.4	Transferência do selênio materno para o feto.....	26
3.2	PROPRIEDADES DO SELÊNIO .....	28
3.2.1	Absorção, armazenamento, metabolismo e excreção.....	31
3.2.2	Fontes de consumo do selênio.....	34
3.3	MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DO <i>STATUS</i> NUTRICIONAL DE SELÊNIO .	36
3.3.1	Método indireto .....	36
3.3.1.1	<i>Consumo de selênio</i> .....	36
3.3.2	Método direto .....	37
3.3.2.1	<i>Se plasmático</i> .....	37
3.3.2.2	<i>SELENOP e GPx3</i> .....	39
3.3.2.3	<i>Se sangue total</i> .....	40
3.3.2.4	<i>Se eritrócitário</i> .....	40
3.3.2.5	<i>Se ungueal e capilar</i> .....	40
3.3.2.6	<i>Se urinário</i> .....	41
3.3.2.7	<i>Selênio fecal</i> .....	43
3.4	EPIDEMIOLOGIA SOBRE A INGESTÃO DE SELÊNIO EM GESTANTES, NO MUNDO.....	45
3.5	EPIDEMIOLOGIA SOBRE A INGESTÃO DE SELÊNIO EM GESTANTES, NA AMÉRICA LATINA.....	54
3.6	EPIDEMIOLOGIA SOBRE A INGESTÃO DE SELÊNIO EM GESTANTES, NO BRASIL.....	57
3.7	SELÊNIO E DESFECHO MATERNO-FETAL.....	60

3.8	SELÊNIO E ABORTO .....	62
3.9	SELÊNIO E PRÉ-ECLÂMPسيا.....	64
3.10	SELÊNIO E IMPACTO NO PARTO PREMATURO .....	68
3.11	SELÊNIO E CRIANÇAS COM BAIXO PESO AO NASCER.....	69
3.12	SELÊNIO E AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA (AIT) DURANTE A GRAVIDEZ .....	70
3.13	CONSEQUÊNCIA DO EXCESSO DE SELÊNIO NA GESTAÇÃO .....	71
3.14	GESTAÇÃO DE ALTO RISCO E O CONSUMO DE SELÊNIO.....	72
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>73</b>
4.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO .....	73
4.2	PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, NUTRICIONAL E ANTROPOMÉTRICO DAS GESTANTES .....	74
4.2.1	Questionário socioeconômico, demográfico e de saúde.....	74
4.3	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA .....	75
4.4	INDICADORES DO ESTUDO .....	76
4.4.1	Coleta e seleção das amostras urinárias.....	76
4.4.2	Dosagem do selênio urinário .....	77
4.5	ASPECTOS ÉTICOS E FINANCEIROS .....	79
4.6	ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....	79
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>81</b>
5.1	ARTIGO 1. High-risk pregnancy is associated with low urinary selenium concentration .....	81
5.1.1	Introduction .....	82
5.1.2	Material and Methods.....	83
5.1.2.1	<i>Subjects and data collection.....</i>	83
5.1.2.2	<i>Inclusion and exclusion criteria.....</i>	84
5.1.2.3	<i>Outcomes.....</i>	85
5.1.2.4	<i>Procedures.....</i>	85
5.1.2.5	<i>Urinary Selenium Concentration (USeC) Analysis.....</i>	86
5.1.2.6	<i>Data Processing and Statistical Analysis.....</i>	86
5.1.2.7	<i>Ethical Aspects .....</i>	87
5.1.3	Results .....	88
5.1.3.1	<i>Anthropometric, Sociodemographic and Health questionnaire.....</i>	88
5.1.3.2	<i>Urinary Selenium Concentration levels .....</i>	89

5.1.4	Discussion .....	91
5.1.5	Conclusion.....	95
5.1.6	Acknowledgments .....	95
5.2	ARTIGO 2. Selenium Nutritional Status Thyroid dysfunction.....	96
5.2.1	Introduction .....	98
5.2.2	Food sources and selenium recommended intake .....	99
5.2.3	Selenium absorption and excretion .....	100
5.2.4	Physiological function of selenoproteins .....	102
5.2.4.1	<i>Role of glutathione peroxidases</i> .....	103
5.2.4.2	<i>Function of iodothyronine deiodinases and selenium</i> .....	103
5.2.4.3	<i>Selenoproteins and oxidative system in the biosynthesis of thyroid hormones</i> .....	104
5.2.5	Selenium deficiency (SeD).....	106
5.2.6	Selenium toxicity.....	107
5.2.7	Selenium and thyroid diseases .....	107
5.2.7.1	<i>Thyroid Autoimmunity, Hypothyroidism and Selenium</i> .....	108
5.2.7.2	<i>Subclinical hypothyroidism (SCH)</i> .....	109
5.2.7.3	<i>Graves' disease (GD)</i> .....	111
5.2.7.4	<i>Nodular goiter</i> .....	112
5.2.7.5	<i>Thyroid cancer</i> .....	113
5.2.8	Conclusions .....	114
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	118
	<b>ANEXOS</b> .....	142
	<b>ANEXO A</b> .....	143
	<b>ANEXO B</b> .....	147
	<b>ANEXO C</b> .....	149

## 1 INTRODUÇÃO

O selênio (Se) é um micronutriente que desempenha papéis importantes no organismo humano, sendo essencial na manutenção da saúde (1–3). Trata-se de um oligoelemento fundamental para a realização de diversas funções, como: inativação de metais pesados, ação no metabolismo de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, imunomodulação e função de selenoproteínas que agem no sistema de defesa antioxidante, ativação de hormônios tireoidianos (HT), ação no sistema reprodutivo, bem como função na prevenção de doenças crônicas(1,2,4,5).

O Se é encontrado em três tipos de compostos: orgânicos (selenometionina, selenocisteína e selenocistina), inorgânicos (seleneto, selenato e selenito) e voláteis (dimetilseleneto, que é obtido através da metabolização do Se) (6). Sua absorção ocorre em maior proporção no intestino delgado (7). Durante a gravidez, consegue passar pela placenta, e é possível observar sua presença no leite materno (8).

O Se, na forma de selenocisteína (SeCys), é incorporado em proteínas específicas chamadas selenoproteínas, com destaque para as desidases (DIOs), glutatona peroxidases (GPXs), tioredoxina redutases (TRXR), SeCys proteína de ligação à inserção 2 (SECISBP2), e selenoproteína de transporte P (SELENOP) (9 -11) As DIOs agem como catalisadores na conversão de tiroxina ( $T_4$ ) em triiodotironina ( $T_3$ ) e triiodotironina reversa ( $T_{3r}$ ) e tireoidonaminas. (12) Portanto, potencialmente, a deficiência de Se pode resultar em uma diminuição na conversão de tiroxina ( $T_4$ ) em triiodotironina ( $T_3$ ), a forma ativa do hormônio (13). As GPXs e TRXR estão implicadas na proteção da glândula tireoide através da modulação das atividades redox (14).

As deficiências moderada e grave de Se têm sido associadas ao aumento da prevalência de doenças da tireoide, como câncer, distúrbios autoimunes e nódulos (15 -17). Diversos estudos também discutem relação da deficiência de Se com sepse, arteriosclerose, doenças cardiovasculares, câncer, aumento da mortalidade entre idosos e pacientes em hemodiálise, além do declínio cognitivo (18–23).

Durante a gestação, a principal mudança na função da tireoide é a exigência de um aumento da produção de HT em aproximadamente 50%, o que depende diretamente da disponibilidade adequada de oligoelementos essenciais, como o iodo e o Se (24–27). Baixos níveis de Se, durante a gravidez, têm sido associados a desfechos adversos para o binômio

materno-fetal, como abortos, defeitos do tubo neural, parto prematuro, baixo peso ao nascer, hipertensão, pré-eclâmpsia, intolerância à glicose, diabetes e hérnia diafragmática (28-39).

Um estudo realizado em Lagos, na Nigéria, comparando gestantes HIV positivas com e sem deficiência de Se, mostrou risco oito vezes maior de parto prematuro e de parto a termo com recém-nascidos de baixo peso nas gestantes que tinham deficiência do mineral (40). Uma recente coorte, envolvendo 563 mulheres polonesas, revelou que o aumento nos níveis de Se em 1 µg/L reduziu o risco de hipertensão gestacional, retardo de crescimento e de parto prematuro (41). A fim de promover uma nutrição adequada de Se, recomenda-se que as mulheres grávidas tenham uma ingestão de 60 µg/dia do oligoelemento (42, 43).

A castanha do Pará é a principal fonte alimentar de Se. Entretanto, seu consumo não deve ser excessivo, devido ao risco de toxicidade (44). A ingestão excessiva de Se pode resultar em problemas de saúde, incluindo sintomas como alopecia, unhas quebradiças, lesões na pele, distúrbios do sistema nervoso e até paralisia e morte (45). Níveis muito baixos de ingestão de Se (<20 µg) podem levar a graves distúrbios de deficiência, incluindo doença de Keshan (cardiomiopatia) e doença de Kashin-Beck (osteopatia) (46). O Se também pode ser obtido, em menor quantidade, em frutas e vegetais, com 30 a 40% da ingestão dietética encontrada em carnes, peixes e aves (8,42,43,47-49).

A avaliação do *status* nutricional de Se pode ser realizada por meio de diversos marcadores (50). A excreção urinária de Se, em mulheres grávidas, deve variar entre 15 e 50 µg/L (51-53), e é um marcador do estado de ingestão, refletindo suas últimas 24 horas (54). O *status* nutricional de Se também pode ser medido no plasma, no qual o intervalo de referência está entre 70 e 150 ng/mL para adultos (incluindo gestantes) e 45 a 90 ng/mL para recém-nascidos (54).

Embora a suplementação de Se tenha se mostrado importante para desfechos gestacionais, ainda não existe recomendação de suplementação (21,55,56). Vários estudos estão sendo desenvolvidos com o objetivo de avaliar a relevância do Se, usando-se, como forte argumento, seu papel de contribuir para adequada manutenção da função mitocondrial durante o estresse oxidativo que é gerado na placenta de mulheres com complicações na gravidez. Porém não se pode presumir ainda que apenas uma dieta rica em selênio, isoladamente, durante a gravidez, seja suficiente para evitar complicações no binômio materno-fetal no futuro (56-59,2-5).

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A presente pesquisa tem relevância epidemiológica, visto que existe uma escassez de dados sobre o *status* nutricional de selênio, sobretudo em gestantes, no Brasil. Os poucos estudos existentes são de caráter subnacional, e a avaliação do selênio urinário, como marcador, não tinha sido utilizada. Além disso, essa pesquisa avalia um subgrupo de alto risco gestacional às quais são mais propensas a um pior desfecho materno-fetal.

Diante do exposto, estabelecer se o estado nutricional destas gestantes está de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) traz benefícios diretos para a saúde materno-fetal de toda a população, possibilitando propor medidas de saúde pública.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar o *status* nutricional de selênio em gestantes atendidas em uma maternidade de referência na Bahia, Brasil.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o percentual de gestantes com suficiência, deficiência ou excesso de selênio.
- Observar potencial diferença da Excreção Urinária de Se entre gestantes de alto risco *versus* gestantes de baixo risco.
- Investigar associação da Excreção Urinária de Se com aspectos sociodemográficos, antropométricos e nutricionais, como: habitação em zona rural, renda mensal, número de consultas no pré-natal, tipo de moradia, paridade, idade, idade gestacional, escolaridade, IMC (Índice de Massa Corporal) e ingestão de polivitamínicos.

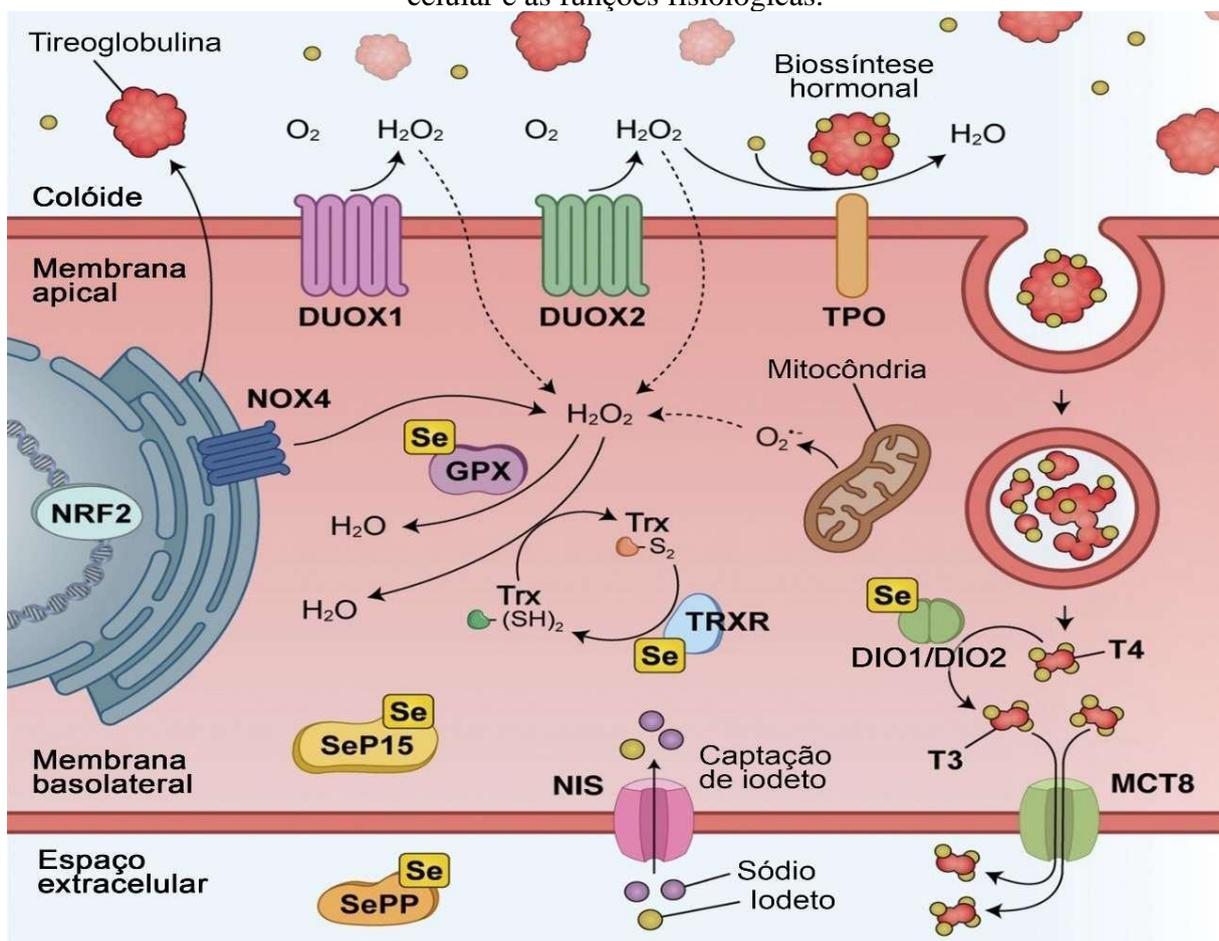
### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 ADAPTAÇÕES FISIOLÓGICAS DA TIREOIDE NA GESTAÇÃO

A gestação é um período marcado por profundas mudanças anatômicas, fisiológicas e metabólicas no corpo da mulher. No que se refere à glândula tireoide, para permitir que essas alterações aconteçam, é necessário um aumento de 50% na produção de HT. Tratando-se de uma mulher grávida saudável, com ingestão adequada de iodo, o objetivo é ajustar a produção hormonal inicialmente e mantê-la até a finalização da gravidez. Tais mudanças correspondem às adaptações fisiológicas da função tireoidiana na gestação (62).

O Se, por sua vez, é um oligoelemento de grande importância para a tireoide, um órgão que apresenta uma das maiores concentrações desse mineral ( $0,72 \pm 0,44 \mu\text{g/g}$ ), devido à presença de grande quantidade de selenoproteínas. As TRxR, GPx e DIO são as de maior destaque nessa glândula (63,64). As TRxR e GPx são enzimas antioxidantes e protegem as células foliculares da tireoide contra o excesso de peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), que é produzido na biossíntese de HT (65). As DIO são capazes de converter o hormônio inativo  $\text{T}_4$  para a forma biologicamente ativa,  $\text{T}_3$  (Figura 1). Dessa forma, a tireoide é sensível às concentrações de Se, e sua deficiência pode resultar em exacerbação dos efeitos da deficiência de iodo (12).

**Figura 1** – Células foliculares da tireoide e selenoproteínas que controlam o dano oxidativo celular e as funções fisiológicas.



Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Abreviações: O<sub>2</sub>, oxigênio; H<sub>2</sub>O, água; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peróxido de hidrogênio; DUOX 1, oxidase dual 1; DUOX 2, oxidase dual 2; TPO, tireoperoxidase; NOX4, NADPH oxidase 4; GPx, *glutathione peroxidase*; NRF2, fator nuclear 2-relacionado; SeP15, 15-kDa selenoprotein; SePP, selenoproteína P; NIS, simportador de sódio/iodeto; Trx, tioredoxina; TRXR, tioredoxina redutase; DIO1, deiodinase tipo I; DIO2, deiodinase tipo II; T<sub>3</sub>, triiodotironina; T<sub>4</sub>, tiroxina; MCT8, transportador monocarboxilato 8.

### 3.1.1 Aumento nas concentrações da globulina ligadora de tiroxina (TBG)

O início da gestação é marcado por um aumento do estrogênio, resultando em maior produção hepática (2 a 3 vezes) da TBG, com pico na 20ª semana e manutenção até a concepção. A TBG se liga na iodotironina, com afinidade ligeiramente maior ao T<sub>4</sub> do que ao T<sub>3</sub>. Dessa forma, ocorre elevação nas frações ligadas de T<sub>4</sub> total e T<sub>3</sub> total, diminuição das frações livres (T<sub>4</sub> livre e T<sub>3</sub> livre) e, assim, há estimulação, por *feedback*, do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, com consequente aumento das concentrações séricas de hormônio

tireoestimulante (TSH). Na fase inicial (1º trimestre), as concentrações de TBG e T<sub>4</sub> estão em permanente ascensão diária (1-3%) (66). O aumento da secreção de TSH leva a um aumento da produção global de HT pela glândula materna, objetivando alcançar um novo equilíbrio das concentrações de hormônios livres durante a gravidez (67).

### 3.1.2 Elevação nas concentrações de gonadotrofina coriônica humana (HCG)

A produção da gonadotropina coriônica humana (HCG), oriunda dos sinciciotrofoblastos em desenvolvimento, inicia-se nos primeiros dias de gestação, com pico por volta da 9ª à 11ª semana, seguido de redução gradual até a 20ª semana, quando permanece estável até o final da gestação (68).

No primeiro trimestre da gestação, a tireoide é estimulada pela subunidade beta da HCG, que, por ter significativa homologia com a molécula de TSH, liga-se a seu receptor (TSHR), promovendo síntese e secreção de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub>. Em seguida, por *feedback*, ocorre diminuição transitória da secreção de TSH hipofisário – o que pode se prolongar até a 14ª semana de gestação. As concentrações séricas de TSH, nessa fase da gravidez, são suprimidas em cerca de 20% das gestações. Na presença de concentrações muito elevadas de HCG (> 50,000 UI/L), por períodos mais extensos, como na gestação gemelar, pode ocorrer supressão excessiva do TSH (69).

### 3.1.3 Alterações no metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos

Os HT também sofrem importantes mudanças em seu metabolismo periférico, durante a segunda metade da gestação, principalmente sob a influência das DIO 2 e DIO3 placentárias (70). A redução dos níveis de T<sub>4</sub> livre estimulam a DIO2 placentária e, dessa forma, garante a produção local de T<sub>3</sub>, enquanto a DIO3 inativa o T<sub>4</sub> em T<sub>3r</sub>, e o T<sub>3</sub> em T<sub>2</sub>, levando a concentrações reduzidas de T<sub>3</sub> e elevadas de T<sub>3r</sub>, importantes para o feto (68).

A expressão de DIO3 na placenta tem grande importância na proteção do feto contra o excesso de HT materno. Devido ao aumento gradual da massa trofoblástica, a atividade da DIO3 placentária é ainda maior no terceiro trimestre. Esse incremento de atividade da DIO3

pode sustentar a crescente exigência de iodeto fetal para a produção de HT endógeno, especialmente no último trimestre da gravidez, independentemente da disponibilidade materna de iodeto (71).

Em resumo, na placenta, devido ao trabalho das DIOs, ocorre maior conversão do T<sub>4</sub> para T<sub>3</sub>, suprimindo as necessidades do concepto, que somente iniciará biossíntese de HT a partir da 14ª semana (68,72).

### 3.1.4 Transferência do selênio materno para o feto

A redução do *pool* de selênio materno é secundária: a) ao incremento do consumo necessário para a elevação da síntese de HT pela glândula materna; b) à elevada depuração renal e fecal de selênio; e c) às transferências de selênio na unidade feto-placentária (70).

Os níveis de Se no cordão umbilical, por sua vez, se mostram elevados, uma vez que ele é transportado ativamente para o feto e, assim, durante a gravidez, há uma diminuição das concentrações de Se no sangue total, no plasma, bem como redução da glutathione peroxidase nos eritócitos maternos (54).

Assim, para explicar uma maior necessidade durante a gravidez e a lactação, cerca de 5-20 µg/dia de Se são acrescentados ao valor de referência da população geral, mas os valores de normalidade variam conforme a fonte (Tabela 1). No entanto, ingestão diária superior à recomendada não é necessária, não devendo ultrapassar 400 µg/dia. Ingestão superior a essa está relacionada com toxicidade (73).

**Tabela 1** - Valores de referência dietéticos, selecionados para ingestão de selênio ( $\mu\text{g}/\text{dia}$ ).

Fonte de dados/ano	Gênero	Adultos	Lactação	Gravidez	Nível máximo seguro (adultos)
OMS/FAO 1998/2004	Masculino	19 – 65anos 34 $\mu\text{g}$	–	–	400 $\mu\text{g}$
	Feminino	19 – 65anos 26 $\mu\text{g}$	0–6m pp* 35 $\mu\text{g}$ 7– 12m pp* 42 $\mu\text{g}$	2º trimestre 28 $\mu\text{g}$ 3º trimestre 30 $\mu\text{g}$	400 $\mu\text{g}$
Nórdico/2004	Masculino	18 – 30anos 50 $\mu\text{g}$ 31 – 60anos 50 $\mu\text{g}$ 61 – 74anos 50 $\mu\text{g}$	–	–	300 $\mu\text{g}$
	Feminino	18 – 30anos 40 $\mu\text{g}$ 31 – 60anos 40 $\mu\text{g}$ 61 – 74anos 40 $\mu\text{g}$	55 $\mu\text{g}$	55 $\mu\text{g}$	300 $\mu\text{g}$
Austrália/ NZ/2005	Masculino	19 – 30anos 70 $\mu\text{g}$ 31 – 50anos 70 $\mu\text{g}$	–	–	400 $\mu\text{g}$
	Feminino	51 – 70anos 70 $\mu\text{g}$ 19 – 30anos 60 $\mu\text{g}$	75 $\mu\text{g}$	65 $\mu\text{g}$	400 $\mu\text{g}$
Japão/2005	Masculino	31 – 50anos 60 $\mu\text{g}$ 51 – 70anos 60 $\mu\text{g}$ 18 – 29anos 30 $\mu\text{g}$ 30 – 49anos 35 $\mu\text{g}$ 50 – 69anos 30 $\mu\text{g}$	–	–	450 $\mu\text{g}$
	Feminino	18 – 29anos 25 $\mu\text{g}$ 30 – 49anos 25 $\mu\text{g}$ 50 – 69anos 25 $\mu\text{g}$ $\geq 18$ anos 55 $\mu\text{g}$	+20 $\mu\text{g}$	+4 $\mu\text{g}$	350 $\mu\text{g}$
EC/1993	Masculino	$\geq 18$ anos 55 $\mu\text{g}$	–	–	300 $\mu\text{g}$
	Feminino		70 $\mu\text{g}$	55 $\mu\text{g}$	300 $\mu\text{g}$
FESNAD/2010	Masculino	20 – 69anos 55 $\mu\text{g}$	–	–	–
	Feminino	20 – 69anos 55 $\mu\text{g}$	70 $\mu\text{g}$	55 $\mu\text{g}$	–
Reino Unido/1991	Masculino	19 – 50anos 75 $\mu\text{g}$	–	–	450 $\mu\text{g}$
	Feminino	19 – 50anos 60 $\mu\text{g}$	+ 15 $\mu\text{g}$	–	450 $\mu\text{g}$
Instituto de Medicina (EUA, Canadá) /2000	Masculino	19 – 30anos 55 $\mu\text{g}$	–	–	400 $\mu\text{g}$
	Feminino	31 – 50anos 55 $\mu\text{g}$ 51 – 70anos 55 $\mu\text{g}$ 19 – 30anos 55 $\mu\text{g}$ 31 – 50anos 55 $\mu\text{g}$ 51 – 70anos 55 $\mu\text{g}$	70 $\mu\text{g}$	60 $\mu\text{g}$	400 $\mu\text{g}$

Fonte: Hurst *et al.*, 2013 (73).

### 3.2 PROPRIEDADES DO SELÊNIO

O Se é um oligoelemento essencial, que foi descoberto pelo químico sueco Jons Jacob Berzelius, no ano de 1817, e recebeu o nome da antiga palavra grega *selenē* que se refere à Lua. Trata-se de um não metal reativo ou metaloide, localizado no bloco P, período IV e Grupo 16 da tabela periódica dos elementos de Mendeleev. Esse micronutriente é originário do minério sulfeto, que possui propriedades físicas e químicas semelhantes às do enxofre, podendo substituí-lo em certas reações (74).

Na natureza, se apresenta em duas formas diferentes, orgânica e inorgânica. Formas orgânicas de Se estão presentes como selenocisteína, selenometionina e selênio metilselenocisteína no corpo humano. Formas inorgânicas, como selenito e selenato, se acumulam nas plantas através do solo (75).

O Se é micronutriente essencial, com funções biológicas importantes para a saúde humana. A distribuição desse micronutriente é heterogênea (8,76), e se estima que cerca de 45 a 77% do Se existente no planeta é proveniente dos oceanos e se deposita na terra por via úmida ou seca, através dos gases dimetilselenido e dimetilselenilsulfido, produzidos sazonalmente por alguns fitoplânctons. Dessa forma, áreas próximas de oceanos possuem solos com maior concentração desse mineral (8,77).

A concentração desse micronutriente nos solos e sua forma química são dependentes de vários aspectos: pH, bioflora bacteriana, espécies iônicas altamente reativas, temperatura do solo, tipo de rocha originária, irrigação, manejo, fertilização, condições climáticas e potencial de oxirredução do solo (8,78,79).

Nos solos ácidos, encontramos o Se, principalmente, na forma de selenito, composto de baixa solubilidade e disponibilidade para plantas. Em solos alcalinos, o Se é oxidado a selenato, o qual é mais solúvel e mais disponível para absorção pelas plantas (79).

Em relação ao tipo de rocha originária, as denominadas ígneas, de origem vulcânica, ricas em granito e basalto são pobres em Se, enquanto as rochas de origem sedimentar possuem altas concentrações desse mineral (8).

Os teores de Se nos solos, dessa forma, podem variar de 0,1 µg/g até 1 mg/kg. De modo geral, os solos considerados com boa concentração de Se apresentam concentrações entre 1,0 e 1,5 µg/g. Solos que apresentam concentrações menores que 0,1 µg/g são considerados pobres, e contribuem com uma baixa ingestão desse mineral. No entanto, na presença de concentrações

maiores que 5µg/g de Se, podem ocorrer sintomas de toxicidade por meio do consumo excessivo desse nutriente (8).

O Se se encontra biologicamente ativo na forma de um aminoácido denominado selenocisteína. Dessa forma, proteínas que apresentam quantidades expressivas de Se são denominadas de selenoproteínas, e elas são responsáveis pelas principais funções biológicas desse micronutriente no organismo humano (8,75,80).

Em mamíferos, 25 selenoproteínas já foram caracterizadas, e elas apresentam uma grande variedade de distribuição e funções nos tecidos. Dentre elas, podemos citar: as GPx, TrxR, DIO, selenofosfato sintetase 2 (SPS2), a metionina-R-sulfóxido redutase B1 (MSRB1), a SELENOP, Selenoproteína W, Selenoproteína H, Selenoproteína M, Selenoproteína R, Selenoproteína N e Selenoproteína S. Dessas, muitas foram identificadas na placenta humana, onde desempenham papéis essenciais na manutenção da função e da viabilidade celular (Tabela 2). A deficiência de Se, durante a gravidez, pode levar a baixos níveis de expressão de selenoproteínas, comprometendo a função placentária e levando a complicações na gravidez (81).

**Tabela 2** - Selenoproteínas placentárias e suas funções propostas.

Selenoproteína	Abreviação	Função	Localização subcelular
Glutathione Peroxidase 1	GPx1	É a enzima GPx mais abundante. Proteção antioxidante, evitando o acúmulo de peróxidos de hidrogênio. Importante na função reprodutiva feminina, biologia do câncer, doenças cardiovasculares e pré-eclâmpsia [16,35].	Citosol, mitocôndrias
Glutathione Peroxidase 2	GPx2	Enzima antioxidante principal no TGI e também expressa na placenta. Proteção antioxidante em embriões e tecidos extraembrionários.	Citosol
Glutathione Peroxidase 3	GPx3	Principal antioxidante em fluidos extracelulares e plasma. Papel na manutenção do estado redox celular. Na gestação e parto saudáveis, está envolvida na implantação no endométrio e em mecanismos de transferência de selênio entre mãe e feto. Em um processo de pré-eclâmpsia, age na prevenção da apoptose celular induzida pelo estresse oxidativo.	Plasma extracelular
Glutathione Peroxidase 4	GPx4	Presente em altas concentrações nos espermatozoides [16]. Papel na desintoxicação de hidroperóxidos lipídicos, antioxidação de membranas; proteína estrutural no esperma e apoptose. Encontrada na placenta, é vital para o desenvolvimento embrionário.	Citosol, mitocôndria, núcleo
Glutathione Peroxidase 6	GPx6	A depleção de Gpx4 em camundongos leva à morte celular em embriões, testículos, cérebro, coração e células fotorreceptoras por peroxidação lipídica e estresse oxidativo relacionado à ativação da expressão de NF-kB.	Desconhecido
Tiorredoxina Redutase 1	TrxR1	Localizada no epitélio olfativo e em tecidos embrionários, mas com função desconhecida. Encontrada apenas em humanos.	Citosol, núcleo
Tiorredoxina Redutase 2	TrxR2	Papel importante na embriogênese, com expressão no tecido placentário. Faz parte do sistema tiorredoxina e é um antioxidante envolvido na regulação redox e sinalização celular. Também controla a atividade de fatores de transcrição, proliferação celular e apoptose.	Citosol

Tiorredoxina Redutase 3	TrxR3	Crucial na embriogênese, com expressão no tecido placentário. Faz parte do sistema tiorredoxina e é um antioxidante envolvido na regulação redox e na sinalização celular.	Mitocôndrias (testículos específicos)
desiodinase 1	DIO1	Importante na geração do T3 plasmático por desiodação de T4 nos tecidos periféricos, sobretudo fígado e rim.	Membrana de plasma
desiodinase 2	DIO2	Maior responsável pelo T3 intracelular em tecidos como cérebro, hipófise e tecido adiposo marrom. Atividade enzimática descrita na placenta humana e em citotrofoblastos vilosos no primeiro trimestre.	Membrana ER
desiodinase 3	DIO3	Inativa o HT, catalisando a desiodação do anel interno de T4 em T3r e de T3 em T2. Encontrada em sinciotrofoblastos no primeiro e terceiro trimestre de gestação.	Membrana plasmática
Metionina sulfóxido redutase B1	MSRB1	Enzima de reparo, que protege as proteínas do estresse oxidativo, catalisando a redução de metionina-R-sulfóxidos em metioninas. Altamente expressa em macrófagos imunoativados, contribuindo para moldar as respostas imunes celulares e do organismo.	Citosol
Selenofosfato sintetase 2	SPS2	Catalisa a produção de monoselenofosfato (MSP) a partir de seleneto e ATP.	Citosol
Selenoproteína F	15kDA Selenoprotein, Sep15, SelF	Regula apoptose e o estresse celular, aumentando a atividade enzimática de UGGT e pode estar envolvida no controle de qualidade de dobramento de glicoproteínas, reorganizando ou reduzindo as ligações dissulfeto de proteínas mal dobradas reconhecidas por UGGT. Homologia de sequência para isomerases de dissulfeto de proteína (PDI). Expressão na placenta. Tem uma tiorredoxina CXXU conservada	RE Núcleo e aparelho
Selenoproteína H	SelH, C11orf31	como motivo e demonstrou ter atividade oxidorreductase. Papel no <i>status</i> redox, atividade antioxidante e estresse oxidativo.	de Golgi
Selenoproteína P	SELENOP, SEPP1, SeP, SelP	Implicada no transporte de selênio e defesa antioxidante. É um dos principais contribuintes para o selênio plasmático e bom indicador do <i>status</i> nutricional de selênio. Potencial implicação na gravidez e na pré-eclâmpsia.	Secretada
Selenoproteína S	SEPS1, Sel S, Tanis ou VIMP (proteína de membrana de interação com proteína contendo Valosina)	Remoção de proteínas mal dobradas do RE para o citosol, proteção contra dano oxidativo, regulação da inflamação e apoptose induzida pelo estresse do RE. Relação com doenças metabólicas e cardiovasculares, pré-eclâmpsia e parto prematuro espontâneo.	RE e membrana plasmática
Selenoproteína T	SelT	Homologia de sequência com a dobra tiorredoxina e motivo cys XX sec conservado encontrado em várias proteínas ativas redox. Estudos em camundongos indicam um papel crucial para esse gene na proteção dos neurônios dopaminérgicos contra o estresse oxidativo na doença de Parkinson e no controle da homeostase da glicose nas células beta pancreáticas.	Membrana ER
Selenoproteína V	SelV	Homologia de sequência com a dobra tipo tiorredoxina. Possível papel na regulação redox, com expressão específica do testículo de roedores. Experimentos de hibridização <i>in situ</i> mostraram altos níveis de mRNA de SELENOV em túbulos seminíferos de camundongos, mas seu papel na espermatogênese não está esclarecido. Potencial papel na regulação do metabolismo do selênio corporal em camundongos.	oxidativo durante o desenvolvimento neuronal.
Selenoproteína W	SelW, SEPW1	Possível antioxidante. Alta expressão no músculo esquelético, coração e cérebro. Possui dobra semelhante à tiorredoxina e motivo CxxU conservado, sugerindo função redox. Estudos em camundongos mostram envolvimento no crescimento, diferenciação muscular e proteção dos neurônios contra o estresse	

---

**Fonte:** Figura adaptada de Hogan, Perkins, 2022 (81)

Abreviações: GPx1, Glutathione Peroxidase 1; GPx2, Glutathione Peroxidase 2; TGI, Trato gastrointestinal; GPx3, Glutathione Peroxidase 3; GPx4, Glutathione Peroxidase 4; GPx6, Glutathione Peroxidase 6; TrxR1, Tiorredoxina Redutase 1; TrxR2, Tiorredoxina Redutase 2; TrxR3, Tiorredoxina Redutase 3; DIO1, Iodotironina desiodase 1; DIO2, Iodotironina desiodase 2; DIO3, Iodotironina desiodase 3; MSRB1, Metionina sulfóxido redutase B1; SPS2, Selenofosfato sintetase 2; SELENOP, Selenoproteína P

### 3.2.1 Absorção, armazenamento, metabolismo e excreção

O Se pode ser encontrado nos alimentos e suplementos tanto nas formas orgânicas (selenometionina, selenocisteína e Se-metilselenocisteína) quanto nas formas inorgânicas (selenito e selenato), e a principal via para a assimilação de sua ingestão consiste na redução das diferentes espécies a seleneto de hidrogênio. Esse composto representa a porta de entrada principal tanto para a utilização quanto para excreção de Se. A desintoxicação do excesso de Se ocorre através de um mecanismo de metilação sequencial em dimetilseleneto (DMSe), excretado na respiração, e seleno-açúcar e trimetilseleneto (TMSe), que são excretados na urina (82).

A absorção das espécies de Se ocorre, principalmente, na parte inferior do intestino delgado por diferentes vias e mecanismos, e, usualmente, tanto as formas inorgânicas quanto as orgânicas, na presença de ingestão normal e condições fisiológicas, são absorvidas de uma forma eficiente e praticamente completa (70 a 90%). O selenito (uma das formas inorgânicas) é uma exceção, pois sua absorção não ultrapassa 60%. No entanto, na presença de glutathione reduzida (GSH), como ocorre no fluido gastrointestinal, sua absorção aumenta de forma significativa ao reagir de forma não enzimática com grupos tiol e formar a selenodiglutathione (GSSESG). (Figura 1, path a), As proteínas envolvidas na absorção direta ou indireta do selenito ainda permanecem desconhecidas (82).

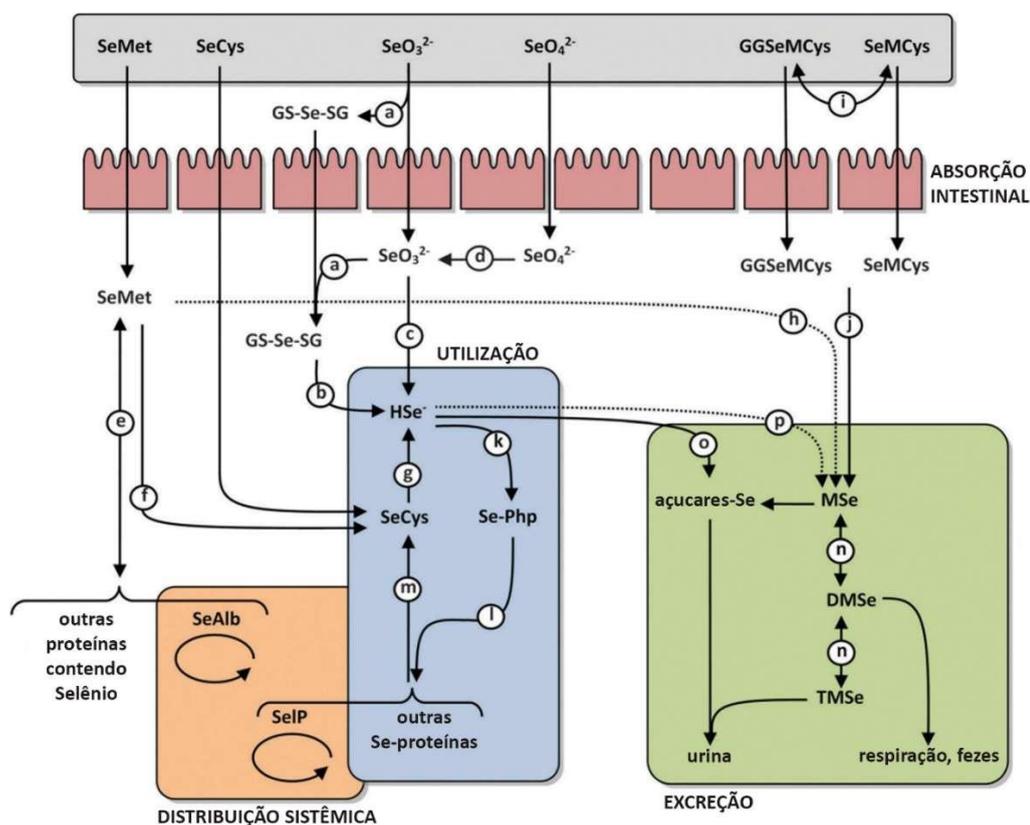
O selenato (outra forma inorgânica) é absorvido paracelularmente, com elevada eficiência (cerca de 90%), via um processo de difusão passiva. Após a absorção, é reduzido a selenito (Figura 1, path d), como na redução de sulfato, mediado pela ATPase sulfurilase (82).

A selenometionina (SeMet) e a selenocisteína (SeCys), formas orgânicas, são absorvidas através de vias transcelulares mediadas por transportadores que são basicamente compartilhados com seus análogos com enxofre. SeMet é absorvido através de um processo dependente de Na<sup>+</sup>, porém a identidade e afinidade das proteínas de transporte ainda não foi esclarecida. A SeMet também pode ser incorporada de forma não específica em proteínas, como

albumina sérica e hemoglobina, aleatoriamente, substituindo a metionina (enxofre) (Figura 1, caminho e). Outra forma de incorporação da SeMet é sua transformação em SeCys (Figura 1, caminho f) e, a partir daí, em seleneto (Figura 1, caminho g), através da via de trans-selenação. O SeMet liberado através de processos catabólicos de proteínas entra na via de trans-selenação da mesma maneira, e seu excesso parece sofrer metilação direta por g-liase (Figura 1, caminho h) (82).

A absorção do SeMCys se assemelha com a SeMet no que se refere ao mecanismo de transporte, mas algumas distinções ainda não estão claramente compreendidas. Advoga-se que o GGSeMCys desempenhe o papel de portador de SeMCys. Após ingestão dessa substância na dieta, a maior parte de GGSeMCys é hidrolisado pela g-glutamil transpeptidase no trato gastrointestinal (Figura 1, caminho i), liberando SeMCys para absorção e distribuição sistêmica para outros tecidos. GGSeMCys é absorvido quantitativamente pelo trato gastrointestinal como SeMCys. SeMCys e GGSeMCys, que são diretamente metilados por b-liase para MSe (Figura 1, caminho j) de modo que a principal via para eliminar o excesso de Se dessas espécies é a excreção urinária (82). O metabolismo global do Se em mamíferos é esquematicamente representado na Figura 2.

**Figura 2** – Esquema com o metabolismo global do selênio.



**Fonte:** Adaptado de Marco Roman, Petru Jitarub e Carlo Barbante (82).

Outra via separada de metabolização é seguida pelo composto orgânico *c*-glutamilmethylselenocisteína, encontrado em brássicas (brócolis) e vegetais *allium* (alho e cebola), pela qual é primeiramente convertido em Se-methylselenocisteína e depois transformado pela b-liase em methylselenol, que é principalmente excretado via respiração e urina, mas podendo também entrar no *pool* do seleneto para síntese de selenoproteínas (83).

O Se pode ser acumulado em muitos órgãos. As maiores concentrações são encontradas no rim, no fígado e no pâncreas, seguidas pelo músculo cardíaco e esquelético. Por causa de suas incorporações não específicas em proteínas, fontes alimentares de selenometionina suportam maior acúmulo de Se nos tecidos do que ingestões comparáveis de Se em formas inorgânicas (84,85).

O fígado recebe destaque na metabolização do Se, pois a grande maioria do Se ingerido é metabolizado nesse órgão. Uma vez no fígado, os compostos orgânicos de Se seguem pela veia porta para o sangue, ou são removidos no próprio fígado pela transulfuração do Se. O novo Se será utilizado para síntese de outras selenoproteínas, ou será degradado e excretado pelas diversas vias. A SELENOP, produzida e excretada pelo fígado, funciona como o principal transportador de Se para os tecidos periféricos e compreende de 40% a 60% do Se plasmático (85).

A excreção de Se ocorre, principalmente, através das fezes e da urina, na forma de produtos metilados. Na urina, estima-se que cerca de 15 a 20% do Se absorvido é liberado ao longo de vários dias, e os principais metabólitos excretados são o íon trimethylselenônio e o seleno-açúcar (85). O Se fecal, por sua vez, compreende, principalmente, a porção não absorvida do Se ingerido, uma vez que apenas uma pequena porção da circulação entero-hepática de Se é retida. O principal metabólito excretado nas fezes é o seleno-açúcar. Assim, em uma ingestão nutricional adequada, a retenção de Se no organismo pode ser determinada pela diferença entre a quantidade de Se ingerida e a soma de Se urinário e fecal. Para os humanos, isso requer coletas totais de urina e fezes, idealmente, ao longo de alguns dias (85).

Em situações de alta ingestão de Se, a enzima que produz o íon trimethylselenônio, por meio da metilação do dimethylselenido, se torna saturada, e a respiração passa a ser a forma de excreção do dimethylselenido, que é responsável pelo odor característico de alho nessas condições. Quando a ingestão de Se está reduzida, o metabolismo do selenido é modificado, e ele é excretado na urina, na forma de SeMetilNacetylgalactosamina. Outra forma de eliminação de Se é por meio da perda de cabelos e de células da pele. Durante a gravidez, o Se consegue passar pela placenta, e é possível observar a sua presença no leite materno (8).

### 3.2.2 Fontes de consumo do selênio

O Se entra na cadeia alimentar humana em grande parte através de plantas, frutos do mar (através de algas) e alimentos para animais suplementados com Se (84). Nesse sentido, é importante considerar que o nível de Se em cada dieta sofre variações de seus teores nos solos de diferentes regiões (8,19,84).

A concentração de Se é mais alta nos alimentos ricos em proteína, como carnes, peixes, frango e ovos (8,42,43,48,49,73). Alimentos de origem vegetal, como frutas e hortaliças, são considerados fontes alimentares com baixo teor de Se, pelo fato de apresentarem uma menor fração proteica, com exceção de vegetais que são considerados grandes “acumuladores” desse mineral, como o brócolis, a cebola e a castanha do Brasil (8). Outros alimentos que contribuem para fontes de Se são cereais, pães e trigo, mas em menor proporção (8,86). As concentrações de Se em vários alimentos são detalhadas no Quadro 1.

**Quadro 1 – Fontes alimentares do selênio**

<b>Alimento</b>	<b>Se µg/100g</b>
<b>Frutas</b>	
Manga	0,9
Maracujá amarelo	0,8
Ameixa seca	0,6
Melancia	0,6
Goiabada vermelha	0,4
<b>Verduras e legumes</b>	
Couve, folhas	3,1
Almeirão	1,3
Moranga japonesa	1,1
Salsa	0,7
Couve-flor	0,6
<b>Cereais e farinha</b>	
Farinha de trigo integral	13,6
Farinha de trigo	6,4
Fubá integral	4,4
Fubá	3,6
Arroz integral	2,7
Alimento achocolatado Nescau®	2,7
<b>Leguminosas</b>	
Feijão-preto	11,9
Feijão-vermelho	3,2
Feijão-branco	2,6
<b>Alimento</b>	<b>Se µg/100g</b>

<b>Carne de boi</b>	
Contrafilé	9,7
Fígado	7,3
Filé mignon	5,2
Chã de dentro	4,9
Patinho	2,8
<b>Carne de ave</b>	
Fígado	44
Coxa	12
<b>Carne de porco</b>	
Linguiça defumada	9
Pernil	8
Lombo	7,6
<b>Peixes</b>	
Sardinha enlatada em molho de tomate	80,9
Atum sólido em lata	52,5
Sardinha enlatada em óleo	46
<b>Ovos</b>	
Gema de ovo de galinha	34
Ovo de galinha inteiro	15
Clara de ovo de galinha	5,2
<b>Leite e derivados</b>	
Requeijão cremoso	13

**Fonte:** Cozzolino, 2005(8)

A *Bertholletia excelsa*, espécie popularmente denominada de castanheira – castanheira do Brasil ou castanheira do Pará ou castanheira da Amazônia –, produz a castanha do Brasil, muito conhecida e apreciada na Europa desde 1633. Esse fruto é considerado uma ótima fonte alimentar de Se, por apresentar altas concentrações e biodisponibilidade desse mineral (87–89).

No entanto, é sabido que a concentração de Se, na castanha do Brasil, varia de acordo com a região do país e pode fornecer valores de 11% da concentração de Se diária para um homem adulto (estado do Mato Grosso) a 288% (estado do Amazonas). Na região amazônica, a concentração de Se é ampla em toda a sua extensão, com a concentração mediana de Se nas castanhas dos estados do Amapá (50,93 mg/kg) e Amazonas (68,15mg/kg), sendo mais de 20 vezes superior à observada para castanhas do Acre (2,52 mg/kg) e Mato Grosso (2,07 mg/kg) e cerca de 5 vezes superior ao observado para o estado de Roraima, por exemplo (9,96 mg/kg/dia) (90).

Estudo nacional publicado em 2013 e 2017 por Tureck *et al.* (42,43) analisou os dados relativos ao primeiro dia de registro alimentar de 34.003 indivíduos com 10 anos ou mais, de todas as regiões do país, do Inquérito Nacional de Alimentação (INA), que constituiu um módulo da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008 – 2009, desenvolvida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Nessa pesquisa, não existiu referência à presença de gestantes, e a maior concentração de Se esteve presente no grupo das carnes e ovos (52,08 µg/dia), especialmente a carne bovina (16,3% de ingestão diária), e o grupo das farinhas, massas, panificados e biscoitos, especialmente o pão de sal (12,9% da contribuição diária). A ingestão média diária de Se dentro da população estudada foi de 107, µg (42,43). Não foram encontrados dados específicos referentes às gestantes ou lactantes.

Em relação à forma química, de um modo geral, a absorção de compostos orgânicos (selenometionina e selenocisteína) pelo organismo humano é melhor quando comparada com a de inorgânicos (selenito e selenato). Outros fatores dietéticos influenciam a biodisponibilidade do Se, a saber: (a) a quantidade de gordura; (b) presença de metais pesados (79), (c) presença de doença no trato gastrointestinal do indivíduo que consome o nutriente; (d) quantidade de proteína consumida (8,79)<sup>8,74</sup>, e (e) consumo de álcool e tabagismo (54).

Os efeitos do processamento dos alimentos (cozinhar, assar ou grelhar) ainda é controverso (8). Evidências mostram que, durante o cozimento, o Se pode ser perdido por volatilização em até 50%, sobretudo, quando o sal e componente de baixo pH, como vinagre, são adicionados (93,94). Os alimentos fritos parecem sofrer menores perdas (93). Outros estudos não observaram diminuição da concentração de Se nos alimentos após processos de cocção, liofilização ou aeração (79).

### 3.3 MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DO *STATUS* NUTRICIONAL DE SELÊNIO

O *status* nutricional de um oligoelemento é um produto da ingestão, retenção e metabolismo desse nutriente, incluindo o que é metabolicamente funcional e, portanto, o mais nutricionalmente relevante, bem como aquele conjunto que pode ser prontamente mobilizado para formas funcionais. Dessa forma, o *status* de Se tem quatro componentes: ingestão de Se, Se nos tecidos, excreção de Se e função de Se (85).

A avaliação do *status* de selênio pode ser utilizada para vários objetivos: determinar o risco de deficiência nutricional de Se, estimar o potencial de prevenção do risco de câncer e monitorar o risco de efeitos adversos associados ao excesso de Se. Essas análises, podem ser realizadas para pesquisa e atendimento clínico; elas também podem informar o desenvolvimento ou promover a avaliação de programas de saúde pública, devendo-se, no entanto, atentar para as diversas possibilidades de interpretação desses biomarcadores (85).

Os métodos de avaliação do estado nutricional relativo ao Se de indivíduos pode ser categorizado em métodos indiretos de consumo alimentar e diretos de detecção biológica das diversas formas disponíveis de Se (8,85).

#### 3.3.1 Método indireto

##### 3.3.1.1 Consumo de selênio

A avaliação do consumo alimentar é um método indireto de avaliação do *status* nutricional de Se, e pode ser feita por meio de questionários de frequência alimentar, recordatórios alimentares de 24 horas ou registros alimentares (8,85).

Sabe-se que o teor de Se dos alimentos varia de acordo com o teor de Se solúvel dos solos e a capacidade de as plantas absorverem esse Se. Assim, alimentos de todos os tipos apresentam padrões geográficos de variação no teor de Se, refletindo, em geral, as condições locais de Se do solo, conforme sua origem. Conseqüentemente, a ingestão média diária de Se por adultos varia entre as diferentes regiões, sendo a mais baixa em áreas de doenças endêmicas por deficiência de Se (73,85).

Esse método de avaliação é considerado impreciso, pois, além da variação da concentração dos alimentos, existe falta de dados referentes aos alimentos regionais nas tabelas de composição de alimentos, o que pode levar a dados superestimados ou subestimado (8,85). Alguns estudos sugerem que esses métodos são mais precisos em indivíduos com deficiência, uma vez que, neles, ocorre uma resposta mais imediata à reposição do mineral (85).

### 3.3.2 Método direto

A avaliação direta do *status* nutricional de Se no corpo pode ser obtida por vários marcadores, a saber: Se plasmático, eritrocitário, no sangue total, na urina, nas fezes, nas unhas e no cabelo. A atividade e (ou) a concentração de determinadas selenoproteínas (como a SELENOP no plasma e a GPX no sangue total) também podem ser utilizadas para avaliação do estado nutricional dos indivíduos no que se refere a esse micronutriente (8,50).

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 fluorimetria (95).

#### 3.3.2.1 Se plasmático

A avaliação da concentração plasmática de Se é o método mais utilizado para avaliar o *status* de Se em estudos experimentais (96). É considerada um bom biomarcador e reflete o estado nutricional em curto prazo, embora, em circunstâncias razoavelmente estáveis, também fornece um biomarcador de ingestão a longo prazo (97).

Trata-se de um método sensível às alterações de ingestão, mesmo quando os indivíduos apresentam estado nutricional adequado a esse micronutriente, e é um método comumente usado em estudos de suplementação (85,96,98).

A ingestão de selênio é o principal determinante do nível plasmático do nutriente, mas a concentração plasmática de Se também pode ser afetada por fatores como sexo, idade, etnia, tabagismo, estado nutricional (desnutrição ou obesidade) e inflamação (99–102).

Outro aspecto relevante sobre o selênio plasmático é que a força da correlação de seu nível sérico com a ingestão dietética vai depender da forma química do selênio na dieta (103). Usualmente, é a SeMet, que é absorvida de forma eficiente. No entanto, 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 plasmático (97).

O Se é um micronutriente estável no plasma desde que o crescimento microbiano seja evitado; pode ser determinado com muita boa sensibilidade e precisão por espectrofotometria de absorção atômica automatizada ou espectrofotometria de absorção atômica eletrotérmica (85).

O Se plasmático consiste principalmente em Se que foi incorporado de forma específica e não específica em várias proteínas. A selenocisteína (SeCys) ocorre em apenas duas selenoproteínas plasmáticas, SELENOP e GPX3, que contêm 10 e 4 resíduos SeCys, respectivamente. A selenoproteína P pode ser medida por imunoensaio (104). Os GPXs foram avaliados por sua atividade enzimática, que normalmente foi medida usando-se um ensaio espectrofotométrico cinético acoplado à glutathione redutase (105). O *pool* específico de Se pode ser calculado a partir da atividade de GPX3 e da massa de SELENOP (106).

No que se refere aos valores de normalidade do selênio plasmático, existe uma grande variabilidade das concentrações encontradas ao redor do mundo, e, assim, não há um consenso sobre o melhor valor de referência para esse biomarcador (8,85). Desse modo, foram propostos pontos de corte para o selênio plasmático, de acordo com a literatura disponível, em quatro faixas de concentrações associadas com efeitos biológicos: 20 µg/L – necessidade mínima para prevenção da doença de Keshan; 78,96 a 94,75 µg/L – necessários para maximização da GPx plasmática e SELENOP; 64,74 µg/L – nível usado para otimização da atividade das DIOs; e 118,44 µg/L – redução do risco de alguns tipos de câncer (107). Alguns estudos nacionais utilizam pontos de corte adotados para a população americana: 60 a 120 µg/L para o selênio plasmático (103). Outros, 70 a 150 ng/mL para adultos (incluindo gestantes) e 45 a 90 ng/mL para recém-nascidos (54).

### 3.3.2.2 SELENOP e GPx3

A despeito da grande quantidade de biomarcadores da função de Se existentes, poucos são disponíveis para estudo em humanos, limitando-se àqueles que ocorrem em tecidos acessíveis: (1) GPX3, que compreende 10% a 25% do Se plasmático (níveis mais baixos estão associados a maiores concentrações plasmáticas de Se); (2) SELENOP, que compreende 20% a 70% do Se plasmático (porcentagens mais baixas estão associadas a maiores concentrações plasmáticas de Se); (3) GPX1, que pode ser analisado em eritrócitos, linfócitos, células bucais e amostras de biópsia de tecido (85).

A expressão dessas selenoproteínas depende da ingestão de Se, e alguns estudos demonstram que a atividade de GPX3 e a concentração plasmática de SELENOP estão diretamente relacionadas à concentração plasmática de Se em faixas de cerca de 8 a 80 ng Se/mL (85,108).

Esses marcadores são de grande valia na identificação da deficiência nutricional de Se e no rastreamento das respostas de indivíduos deficientes ao tratamento com Se (85). Nève, em 1995, observou que indivíduos com concentrações plasmáticas de Se >70 ng/mL não apresentam respostas GPX3 à suplementação de Se (109). Outros estudos demonstraram respostas negativas de GPX3 e SELENOP à suplementação de Se em ensaios conduzidos em coortes com maior ingestão de Se, não se mostrando, dessa forma, de grande utilidade em situações em que não encontramos deficiência de Se (110–112). A avaliação da atividade da GPx1 nos eritrócitos também é considerada um biomarcador do *status* de selênio e bastante utilizada nos estudos (85).

É possível, no entanto, que a obesidade afete a expressão da SELENOP e da GPX3, mostrando-se, assim, como limitador, nesses casos (85). Estudo realizado por Méplan *et al.*, demonstrou que indivíduos com Se relativamente baixo (Se médio plasmático 90 ng/mL) com IMC > 30 tinham concentrações plasmáticas basais mais baixas de Se do que indivíduos não obesos; mulheres obesas também apresentaram atividade de GPX3 mais baixas em comparação com as não obesas (113). Em uma coorte de indivíduos não deficientes, foi demonstrado que a expressão plasmática de SELENOP estava diminuída naqueles com índice de massa corporal (IMC) superior a 30 (85).

Outros estudos, por sua vez, têm demonstrado concentrações mais baixas de SELENOP em afro-americanos em comparação com americanos brancos (99).

### 3.3.2.3 *Se sangue total*

O sangue total para a avaliação do *status* de Se mostra boas correlações com biomarcadores funcionais em coortes com *status* relativamente baixo de Se, bem como demonstra capacidade de resposta à suplementação com fontes alimentares de Se (principalmente SeMet). Amostras de sangue devem ser secas e, posteriormente, analisadas por análise de fluorescência de raios X (114). No entanto, as medidas de Se no sangue total podem ser difíceis de interpretar, uma vez em que compreendem constituintes celulares e não celulares, ambos com componentes específicos e não específicos (108,115).

### 3.3.2.4 *Se eritrócitário*

A avaliação de Se nos eritrócitos é bom biomarcador para análise de longo prazo, pois apresenta uma resposta mais lenta às variações, em comparação ao plasma. Essa análise está relacionada ao tempo de meia-vida das hemácias, que é de, usualmente, 120 dias (116,117). É um método que requer digestão, após a qual pode ser determinado por espectrofotometria de absorção atômica automatizada ou espectrofotometria de absorção atômica eletrotérmica. Usualmente, os eritrócitos são coletados com sangue e, dessa forma, raramente oferecem vantagens sobre o plasma na avaliação do *status* de Se (85). Alguns estudos nacionais utilizam pontos de corte adotados para a população americana, de 90 a 190 µg/L para o selênio eritrocitário (103).

### 3.3.2.5 *Se ungueal e capilar*

A avaliação do Se em cabelos e unhas indica uma exposição entre 6 a 12 meses antes da análise e, dessa forma, é usado para avaliar o *status* de Se a longo prazo, em estudos epidemiológicos. Esse método também é usado para avaliar possíveis riscos de intoxicação, já que esses tecidos o acumulam e oferecem a vantagem do armazenamento simples das amostras e são de baixo custo (85). No entanto, o uso de selênio para cabelos e unhas como marcador do

*status* de selênio tem sido limitado, porque fatores como a forma de selênio consumido, o conteúdo de metionina da dieta e a cor do cabelo afetam a deposição de selênio nesses tecidos (118). Além disso, esse método pode sofrer contaminação por produtos químicos (poluição atmosférica, shampoos, entre outros), o que pode resultar em variações na concentração desse micronutriente (85,98).

A análise, dessa forma, exige uma limpeza cuidadosa para remover detritos superficiais e depois secagem ao ar ambiente (119). Uma preocupação especial ocorre com o cabelo, pois os indivíduos podem ter usado shampoo anticaspa contendo sulfeto de selênio, comuns em países como EUA e Canadá (96,119).

O selênio pode ser determinado, nesse contexto, por análise de ativação de nêutrons ou por espectrofotometria de absorção atômica, com geração de hidreto após digestão ácida. Com procedimentos padronizados para a coleta dessas amostras, os níveis de Se no cabelo e nas unhas se correlacionam bem com a concentração de Se no sangue ou plasma (115,120). Seu uso para avaliar o *status* de Se baseia-se na suposição implícita de que seu conteúdo de Se reflete algum componente metabolicamente relevante do Se corporal, uma suposição que nunca foi validada. Na verdade, o Se do cabelo ou da unha não está em equilíbrio dinâmico com nenhum componente do Se circulante; na verdade, é uma forma excretora do elemento. Como tal, amostras de cada um representam porções que foram secretadas em algum momento passado, presumivelmente refletindo o *status* de Se naquele momento, o que as torna mais úteis em estudos de populações com práticas alimentares estáveis. Essas contribuições são muito pequenas em comparação com a produção urinária de Se, e podem ser ignoradas na estimativa da retenção de Se (85).

### 3.3.2.6 Se urinário

A avaliação da concentração de selênio urinário (CSeU) é um método muito utilizado em estudos epidemiológicos como NHANES III e CHMS (121). Além disso, é muito usado em estudos de biomonitoramento para avaliar exposição ao metal (96). Em grávidas, apresenta um intervalo de referência de 15 a 50 µg/L. A excreção diária <15 µg/L indica nutrição de Se insuficiente, e valores acima de 50 µg/L indicam ingestão excessiva (31,51–53).

Trata-se de um método estreitamente correlacionado com o Se sérico e corresponde a, aproximadamente, 50 a 60% do total excretado, sendo usado para avaliar o estado de ingestão

do mineral refletida, sobretudo, nas últimas 24 horas (97). Sua mensuração pode ser feita em amostras isoladas e amostras de 24 horas. Ambas as formas de avaliação podem apresentar variações de concentração de selênio entre diferentes pessoas, apesar da mesma ingestão de Se, simplesmente atribuíveis a variações no volume de urina coletada. Assim, amostras de 24 horas e as amostras isoladas de selênio na urina devem ser interpretadas com cautela, para análise individual, sendo de maior utilidade para estudos populacionais (96). A coleta de 24 horas, por sua vez, se torna inviável em estudos com muitos pacientes, principalmente devido a erros frequentes na coleta de urina (122).

Adicionalmente, amostras de urina devem ser relacionadas à concentração de creatinina para reduzir o erro associado à variação do débito urinário (85), e o fato de a excreção de selênio estar diretamente correlacionada com a excreção de creatinina demonstra que a massa muscular influencia a CSeU (123).

A CSeU está relacionada tanto ao *status* de Se quanto à disponibilidade da S-adenosilmetionina do doador de metila e, dessa forma, a excreção urinária de Se está associada negativamente à concentração plasmática de homocisteína, mas positivamente associada às concentrações plasmáticas de folato e vitamina B12 (124).

Estudos sugerem ainda que existe uma diferença da CSeU entre homens e mulheres, possivelmente associadas à biossíntese de selenoproteínas sexualmente dimórficas, como foi constatado em roedores (8). Em uma coorte de americanos saudáveis e sem deficiência, foi observado que a CSeU das mulheres, dependente da dose, era 74% maior do que a dos homens, apesar de ambos terem apresentado níveis plasmáticos semelhantes, o que indica que as mulheres não retêm selênio tão bem quanto os homens (125).

A CSeU também tem um determinante genético (85). O aumento no Se urinário de humanos não deficientes com o aumento da ingestão de Se é 59% maior para indivíduos com o genótipo GPX1 679 T/T, em comparação com aqueles com o genótipo GPX1 679 C/C (126). Como o GPX1 é responsável por cerca de 60% do Se tecidual (127), é provável que diferenças em sua renovação afetem a retenção de Se e se manifestem como diferenças na excreção urinária de Se (85).

A CSeU é considerada um bom biomarcador, uma vez que é a principal rota de excreção de Se no organismo, e sua concentração varia de acordo com a quantidade e a natureza química do Se ingerido na dieta, sendo, dessa forma, um indicador de casos de intoxicação e (ou) deficiência de selênio (97,124).

Hawkes WC *et al.*, em 2003, demonstraram mudanças significativas na CSeU em resposta a dietas controladas, ricas (297 µg/dia) ou pobres (14 µg/dia) em selênio (128). 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 importante até 18 dias). Resultado semelhante foi visto em outro estudo, porém foram necessárias duas semanas para a estabilidade da CSeU na vigência de deficiência de selênio (82).

O excesso de Se absorvido pode ser eliminado na urina por meio do metabolismo em produtos metilados, incluindo o íon trimetilselenônio ( $[\text{CH}_3]_3\text{Se}^+$ ) e um seleno-açúcar 1 $\beta$ -metilseleno-N-acetil-D-galactosamina. A forma química dominante do Se urinário varia entre as espécies e, em humanos, a forma predominante é o seleno-açúcar (85). A caracterização de metabólitos excretados de selênio na urina humana, no entanto, é difícil devido a questões metodológicas e analíticas na separação e identificação de compostos urinários de selênio sendo pouco utilizada na prática clínica (129).

Todos esses marcadores apresentados exibem alguma heterogeneidade nas respostas à suplementação, e mais pesquisas são necessárias para otimizá-los como testes-padrão para *status* de Se (54).

### 3.3.2.7 Selênio fecal

O selênio absorvido é transportado para o fígado e entra novamente na circulação como um componente da SELENOP 1, 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 ingerido (85). Em animais alimentados com níveis adequados de selenito, o selênio fecal compreendeu cerca de um quinto da excreção de selênio. O selênio fecal aumenta com maiores ingestões de Se. Dessa forma, a retenção de selênio no organismo pode ser determinada pela diferença entre a quantidade de selênio ingerida e a soma do selênio urinário e fecal. Para isso, são necessárias coletas totais de urina e fezes, de preferência durante alguns dias, o que dificulta sua análise (130). Um resumo com as principais características sobre os biomarcadores de selênio pode ser visto na tabela 3 a seguir:

Tabela 3 - Resumo dos biomarcadores de selênio.

Componente do status Se	Amostra	Se Biomarcador	Valor informativo	Limitações
Se Ingerido	Alimentos	Se forma e quantidade; quantidade de alimentos consumidos	Aproxima o total de Se consumido.	O uso de bases de dados de nutrientes alimentares não aborda a variação regional ou digestibilidade e tem o viés de ser um recordatório da lembrança sujeita a erro.
Se do tecido	<u>Humanos</u> : sangue total, plasma/soro; eritrócitos, células bucais, linfócitos, unhas, cabelo;	Se total	Indica a porção de Se ingerida absorvida e retida. Mais útil em estudos com animais nos quais grandes reservatórios de Se do corpo (fígado, músculo) podem ser amostrados.	<u>Unha, cabelo</u> : Amostras representam <i>status</i> de Se passado; a coleta deve ser padronizada; amostras sujeitas a contaminação
		Proteína não específica-SeMet	Indica a porção de Se retido que pode se tornar disponível para fins funcionais a médio e longo prazo.	Deve ser imputado a partir dos teores de Se e selenoproteínas dos tecidos. Pode ser aproximado por albumina-Se (poucos dados de apoio).
Função Se	Sangue total, plasma/soro; eritrócitos, células bucais, linfócitos	<i>Nutricional: selenoproteínas</i>	Indica a função Se, porção de Se retido em formas funcionais GPX3, GPX1 e SELENOP são mais úteis – podem ser medidos no plasma e no sangue/células bucais.	Ensaio estabelecidos para GPXs, SELENOP. Dificuldade de análise. Maior custo. Obesidade pode interferir no resultado. Melhor avaliação na deficiência de Se
Se excreção	Urina	Se total	Indica a maior parte de Se absorvido não retido.	
		Se-sugar	A principal forma de Se excretada em humanos.	Componente menor de Se excretado em animais (roedores).
		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Se <sup>+</sup>	Forma principal de Se excretado em animais (roedores).	Componente menor do Se excretado em humanos.
	Fezes	Se total	Indica a quantidade de Se disponível para o microbioma do intestino posterior.	Não informa efeitos refuncionais no microbioma.
Respiração		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Se	(Indicaria exposição a níveis potencialmente intoxicantes de Se.) *	Critérios diagnósticos de selenose não estabelecidos. Fatores de confusão: baixo estado de metilo, folato, vit. B12; exposição ao metilmercúrio.

Fonte: Tabela adaptada de Combs, 2015 (85).

### 3.4 EPIDEMIOLOGIA SOBRE A INGESTÃO DE SELÊNIO EM GESTANTES, NO MUNDO

A ingestão de Se varia substancialmente de uma região do mundo para outra, podendo atingir níveis muito baixos (7 µg/dia), ou até valores em excesso e considerados tóxicos (4.990 µg/dia). Essas variações acontecem devido a diferenças no teor de Se do solo em que as culturas e forragens são produzidas, especiação de Se, pH do solo, teor de matéria orgânica, dentre outros fatores já referidos (19,84,131).

Países como Estados Unidos, Canadá, Colômbia, Venezuela, China (em partes) e Japão são conhecidos como seleníferos (84). Entretanto, em uma grande parte dos países europeus, os indivíduos não atingem os níveis recomendados de ingestão diária, por exemplo 55 µg/dia, recomendado pelo Instituto de Medicina dos EUA, e 70 µg/dia, pela Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (132,133). Merecem ainda destaque as regiões de deficiência conhecidas do Se, que ocupam extensa área que vai do nordeste ao sudoeste da China, onde os quadros de maior deficiência de Se se manifestam, como a Doença de Keshan, resultando em cardiomiopatia congestiva (19).

A avaliação da ingestão calculada de Se a partir de vários países europeus – incluindo Dinamarca, Finlândia, Itália, Polônia, Reino Unido e Holanda – variou de ingestão média de 34 a 67 µg/dia em mulheres adultas e 43 a 85 µg/dia para homens adultos (91). A Finlândia tem a maior faixa de ingestão, em comparação com outros países europeus, devido ao uso obrigatório de fertilizantes de Se desde 1995 (73).

Mensink *et al.*, 2013, buscando avaliar a ingestão de micronutrientes em toda a Europa, demonstraram que a percentagem de crianças com idade de 1 a 3 anos, com ingestão abaixo das recomendações europeias, foram de 3% no Reino Unido, 25% na Bélgica; 54% estavam abaixo desse valor na França e 68% na Holanda; para os meninos, 38% estavam abaixo nível de recomendação na França e 52% na Holanda. Em adultos, segundo essa publicação, a prevalência da ingestão de Se abaixo do recomendado foi alta em todos os países: 55% das mulheres na França e 75% na Holanda, 59% dos homens na França e 63% no Reino Unido (135).

A tabela 4 a seguir traz uma síntese dos principais estudos que investigaram o estado nutricional de selênio em mulheres grávidas, abrangendo o período de 2000 a 2023, nos diversos continentes. Com o objetivo organizacional, os estudos nacionais e latino americanos serão demonstrados em tópicos seguintes.

Para identificar a literatura relevante durante esse intervalo, foram implementadas estratégias de busca específicas nas bases de dados eletrônicas do PubMed, Lilacs e SciELO. Utilizamos as palavras-chave: "selenium" AND "status" AND "deficiency" AND "pregnancy" AND "pregnant women" AND "high-risk pregnancy" AND "excess".

Os critérios de inclusão abarcaram estudos que examinaram o estado nutricional de selênio em mulheres grávidas, enquanto os critérios de exclusão delimitaram a exclusão de revisões literárias, mesmo as sistemáticas, relatos de caso, estudos in vitro, capítulos de livros e estudos publicados até 1999.

Os dados coletados foram organizados em tabelas no Microsoft Word, considerando variáveis de interesse, como a população avaliada (número de participantes do estudo), tipo de estudo, métodos empregados para a dosagem de selênio/indicadores do estudo, resultados principais alcançados e conclusões.

**Tabela 4 - Síntese dos principais estudos que avaliaram o status nutricional de selênio no mundo, publicados entre 2000 e 2023.**

Estudo	Autor	População avaliada	Tipo de estudo	Métodos/Indicadores do estudo	Resultados principais	Conclusão
The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage.	Al-Kunani AS, 2001	44 mulheres	Caso-controle	Amostra de sangue e do couro cabeludo	Redução significativa no nível médio de selênio no cabelo no grupo de aborto recorrente em comparação com o grupo controle (0,14 mcg/g vs 0,34 mcg/g).	Os níveis pré-natais de Zn e Se foram significativamente associados às habilidades psicomotoras infantis nos primeiros anos de vida.
Serum zinc, selenium, copper, and lead levels in women with second-trimester induced abortion resulting from neural tube defects: a preliminary study.	Cengiz B, 2004	14 pacientes e 14 controle	Caso-controle	Os níveis de Se foram medidos com geração de hidreto AAS.	Os casos apresentaram níveis séricos significativamente baixos de zinco e selênio. Houve correlação negativa entre os níveis séricos de zinco e selênio e os níveis séricos de cobre.	A ingestão pré-natal de selênio se correlacionou com o comprimento e a largura do cerebelo medidos pela ultrassonografia craniana. Assim, o cerebelo pode ser utilizado como um potencial biomarcador para a detecção precoce de possíveis efeitos adversos do estado pré-natal a vários micronutrientes.
Reduced selenium concentrations and glutathione peroxidase activity in preeclamptic pregnancies.	Mistry HD, 2008	27 mulheres grávidas normais, 25 pré-eclâmpticas e 22 mulheres saudáveis, de mesma idade, não grávidas.	Caso-controle	Amostra de sangue	Observou-se reduções altamente significativas nas concentrações séricas de selênio e na atividade plasmática da glutathione peroxidase na gravidez per se, em comparação com controles não grávidas. Além disso, esses níveis diminuíram ainda mais nas mães e bebês com pré-eclâmpsia em comparação com gestações normais. O selênio venoso umbilical foi particularmente baixo.	O feto pode ser vulnerável à neurotoxicidade do Se
Reduced serum selenium concentration in miscarriage incidence of Indonesian subjects.	Abdulah R, 2013	46 mulheres com gestação normal e 25 indivíduos com aborto espontâneo	Caso-controle	Amostra de sangue	As concentrações séricas totais de selênio em indivíduos com gestações normais foram significativamente maiores do que aquelas em indivíduos com aborto espontâneo; entretanto, as atividades da glutathione peroxidase foram semelhantes em ambos os grupos.	Observamos um efeito no quartil inferior (valor de corte superior 1,18 µmol/l no sangue total) do status de Se em mulheres grávidas no Reino Unido. Isso pode equivaler aproximadamente a 1,07 µmol/l (84,5 µg/l) em soro/plasma.
Maternal hair selenium levels as a possible long-term nutritional indicator of recurrent pregnancy loss.	Thomas, 2013	24 pacientes e 24 controles.	Caso-controle	Amostras de cabelo - espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado.	Não houve diferença significativa na ingestão de alimentos ricos em selênio entre os dois grupos.	A suplementação de baixas doses de selênio em mulheres grávidas com deficiência leve a moderada não teve efeito na concentração de TPO-Ab, mas tendeu a

alterar a função da tireoide em  
mulheres Thy-Ab+ve.

Maternal serum concentrations of selenium, copper, and zinc during pregnancy are associated with risk of spontaneous preterm birth: a case-control study from Malawi.	Chiudzu G, 2020	181 mulheres (90 gestantes a termo e 91 gestantes prematuras)	Caso-controle	Amostra de sangue	Para parto prematuro, a concentração sérica média de selênio foi de 79,7, DP +/-21,6 µg/L; para o cobre foi 2,61, DP 0,57 mg/L; e para o zinco foi de 0,81, DP 0,20 mg/L em comparação com nascimentos a termo: selênio (74,2; DP 16,5 µg/L; p = 0,058), cobre (2,39; DP 0,43 mg/L; p = 0,004) e zinco (0,73; DP 0,19 mg/L; p = 0,006), respectivamente.	A suplementação de Se durante a gravidez e no período pós-parto reduziu a atividade inflamatória da tireoide e a incidência de hipotireoidismo.
Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth.	Rayman MP, 2011	1129 mulheres	Coorte prospectiva	Amostra de sangue	A concentração sérica de selênio às 12 semanas de gestação foi significativamente menor entre as mulheres que tiveram parto prematuro do que entre aquelas que tiveram parto a termo. As mulheres no quartil mais baixo de selênio sérico tiveram duas vezes mais risco de parto prematuro do que as mulheres nos três quartis superiores, mesmo após ajuste para a ocorrência de pré-eclâmpsia	O estudo SERENA demonstrou um efeito benéfico da suplementação de L-Se-Met no título de autoanticorpos durante a gravidez e na recorrência de tireoidite pós-parto.
The role of early pregnancy maternal selenium levels on the risk for small-for-gestational age newborns.	Lewandowska M, 2019	750 mulheres	Coorte prospectiva	Espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS)	As concentrações médias maternas de Se foram menores nas mães do grupo PIG em comparação ao grupo AIG. Mulheres no quartil Q1 mais baixo de Se ( $\leq 56,60$ µg/L) apresentam risco cerca de três vezes maior de PIG em comparação com mulheres nos quartis superiores (Q2 ou Q4).	O Se inadequado pode acelerar a OS placentária e ter um efeito negativo na viabilidade do trofoblasto quando exposto à hipóxia.
Serum selenium level in early healthy pregnancy as a risk marker of pregnancy induced hypertension.	Lewandowska M, 2019	Grupo de estudo (n = 121) e grupo controle (n = 363)	Coorte prospectiva	Amostra de sangue	Em toda a coorte, o nível médio de microelementos na 10ª a 14ª semana de gravidez foi menor nas mulheres que desenvolveram posteriormente hipertensão induzida pela gravidez do que nas mulheres normotensas pareadas.	Nesta área de baixa ingestão habitual de Se, uma elevada proporção de mulheres desenvolveu um grave deficit de Se durante a gravidez, independentemente do estado de AITD. Este declínio deve ser considerado como um factor de risco evitável para complicações na gravidez relevantes tanto para o nascituro como para a mãe grávida.
First trimester microelements and their relationships with pregnancy outcomes and complications.	Lewandowska M, 2020	563 mulheres	Coorte prospectiva	Amostra de sangue - espectrometria de massa	Um aumento de Se de 1 µg/L reduz o risco de GH em 6%, o risco de RCIU em 11%, e o risco de nascimento <34ª semana em 7% (mas próximo da significância).	Devido à falta de marcadores suficientemente sensíveis que avaliem a homeostase do Se no organismo humano a recomendação para a suplementação de Se

não é atualmente possível.

Prenatal maternal low selenium, high thyrotropin, and low birth weights.

Guo X, 2021

1931 mulheres

Coorte prospectiva

Amostra de sangue

Observamos uma associação não linear entre o nível de selênio materno e os níveis de TSH.

As reduções subsequentes nos defeitos do tubo neural e na espinha bífida pós-suplementação de folato foram notáveis e

						uma das descobertas mais importantes na biologia reprodutiva nos últimos 50 anos.
Low serum selenium in pregnancy is associated with reduced T3 and increased risk of GDM.	Hofstee P, 2021	206 mulheres	Corte transversal	Amostra de sangue	Mulheres com baixas concentrações séricas de selênio demonstraram níveis reduzidos de ft3 e aumento de tpo-ab. O selênio sérico foi positivamente correlacionado com ft3 e negativamente correlacionado com tpoab. O ft4 sérico e o hormônio estimulador da tireoide (TSH) não foram diferentes entre todos os grupos, embora a relação ft4/TSH tenha aumentado na coorte com baixo teor de selênio.	O baixo nível sérico de selênio durante o início da gravidez pode não ser um forte preditor do risco de DMG e parto prematuro.
Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial	Rayman MP 2014	230 mulheres grávidas	Duplo-cego, controlado por placebo	Amostra de sangue	O receptor-1 do fator de crescimento endotelial vascular solúvel (sflt-1) -marcador de risco de pré-eclâmpsia- foi significativamente menor às 35 semanas no grupo tratado com Se em comparação com o grupo placebo em participantes no quartil mais baixo do status de Se no início do estudo (p= 0,039).	A presente descoberta de que a suplementação de Se tem potencial para reduzir o risco de pré-eclâmpsia em mulheres grávidas com baixo status de Se precisa ser validada em um ensaio com poder adequado
Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency	Mao JJ, 2016	230 gestantes.	Duplo-cego, controlado por placebo	Amostra de sangue	No thyab+ o TSH diminuiu (p = 0,050) vs. Placebo. O TSH no thyab- aumentou e o T4L diminuiu significativamente durante a gestação (p < 0,001).	As associações significativas observadas entre a deficiência materna de selênio e os resultados adversos da gravidez podem ter implicações para o futuro tratamento do HIV durante a gravidez.
Genetic polymorphisms that affect selenium status and response to selenium supplementation in United Kingdom pregnant women.	Mao J, 2016	227 mulheres grávidas	Estudo de coorte	Amostra de sangue	Os resultados mostraram que DMGDH rs921943 foi significativamente associado à concentração de selênio no sangue total às 12 semanas de gestação, o que explicou $\leq 2,0\%$ da variância. Essa associação foi replicada com o uso de selênio nas unhas. Em mulheres suplementadas, o SEPP1 rs3877899 foi significativamente associado à mudança percentual na atividade gpx3 de 12 a 35 semanas de gestação, o que explicou 5,3% da variância. O status de selênio não foi associado a gpx1, gpx4 ou SEPP1 rs7579.	Este estudo mostra fortes relações entre níveis mais baixos de selênio no início da gravidez e o desenvolvimento de hipertensão induzida pela gravidez (HIP), incluindo hipertensão gestacional isolada (GH). As relações mais fracas entre níveis mais baixos de microelementos (Se, Fe ou Cu) e PIH, pré-eclâmpsia, parto prematuro, RCIU e diabetes mellitus gestacional (DMG) também foram encontradas.
Association between maternal urinary selenium during pregnancy and newborn telomere	Wang L, 2021	746 mulheres	Estudo de coorte	Amostra de urina	As concentrações de selênio em todos os três trimestres foram significativamente associadas ao comprimento dos telômeros do recém-nascido. A duplicação das	Embora o status do Se possa desempenhar um papel importante nos resultados adversos da gravidez, provavelmente devido à sua participação no sistema de

length: results from a birth cohort study.

concentrações de selênio na urina materna foi associada a 6,44%, 6,54% e 6,02% maior comprimento dos telômeros do recém-nascido no primeiro, segundo e terceiro trimestres, respectivamente.

defesa antioxidante como gpx, até o momento não foram produzidas evidências suficientes para formar uma compreensão abrangente do papel do Se.

Maternal selenium intake and selenium status during pregnancy in relation to preeclampsia and pregnancy-induced hypertension in a large Norwegian Pregnancy Cohort Study.

Holmquist E, 2021

2.572 mulheres

Estudo de coorte

Amostra de sangue

A ingestão dietética de selênio não foi significativamente associada com PIHD, pré-eclâmpsia ou PIH. Nem a ingestão de suplemento de selênio inorgânico ou orgânico ou o status sanguíneo de selênio foi significativamente associado com PIHD ou Subgrupos de PIHD.

Estes dados sugerem que o selênio tem um papel ativo nos sistemas de defesa da mãe contra a toxicidade dos poluentes ambientais e dos constituintes do fumo do cigarro.

Selenium status during pregnancy and child psychomotor development-polish mother and child cohort study.

Polanska K, 2016

410 pares mãe-filho

Estudo de coorte

Amostra de sangue - espectrometria de absorção atômica em forno de grafite.

Uma associação positiva estatisticamente significativa entre os níveis de Se no primeiro trimestre da gravidez e o desenvolvimento motor aos 1 ano de idade e o desenvolvimento da linguagem aos 2 anos de idade foi observado.

O nível de selênio pré-natal foi associado às habilidades psicomotoras infantis nos primeiros anos de vida. Mais estudos epidemiológicos e pré-clínicos são necessários para confirmar a associação e elucidar os mecanismos subjacentes a estes efeitos.

Maternal prenatal fish consumption and cognition in mid

Oken E, 2016

1.068 pares (872 com sangue)

Estudo de coorte

Amostra de sangue

As exposições médias (DP) foram: ingestão materna de peixe 1,7 (1,5) porções/semana,

Nesta população não vimos qualquer evidência de uma associação entre a

childhood: mercury, fatty acids, and selenium.

mercúrio 4,0 (3,6) ng/g, DHA + EPA 98,4 (41,8) mcg/ml, selênio 205,6 (34,6)ng/ml. As pontuações verbais KBIT das crianças (média 112,2, DP 15,0) não foram relacionadas a nenhuma exposição.

ingestão materna pré-natal de peixe, ou de mercúrio, DHA + EPA, ou status de selênio, com informações verbais ou não-verbais. Inteligência, função visual motora ou memória visual em média de 7,7 anos de idade.

Associations of serum selenium levels in the first trimester of pregnancy with the risk of gestational diabetes mellitus and preterm birth: a preliminary cohort study

Liu PJ, 2020

398 mulheres

Estudo prospectivo

Amostra de sangue

Não houve um menor risco de DMG ou parto prematuro entre mulheres com níveis séricos normais X deficientes de selênio após ajuste para covariáveis .

Os mecanismos bioquímicos exatos de ação deste elemento único permanecem em grande parte desconhecidos, especialmente em fases críticas de crescimento e desenvolvimento, como na gestação.

Selenium status and infant birth

Makwe CC, 2015

240 participantes

Estudo transversal

Amostra de sangue - método de

As mulheres soropositivas apresentaram

A diminuição das atividades das enzimas

weight among HIV-positive and

espectrometria de massa com

concentrações médias de selênio sérico

antioxidantes, glóbulos vermelhos e

HIV-negative pregnant women in

plasma indutivamente acoplado

significativamente mais baixas quando

glutaciona-Px plasmática, pode

Lagos, Nigeria.

(ICP-MS)

comparadas com as mulheres seronegativas. Em comparação com

mulheres seronegativas, o peso médio à nascença dos bebês de mulheres

seropositivas  
foi  
significativame  
nte inferior.

de  
se  
m  
pe  
n  
ha  
r  
u  
m  
pa  
pe  
l  
i  
m  
p  
or  
ta  
nt  
e  
na  
ae  
tr  
ol  
o  
gi  
a  
d  
o  
ab  
or  
to  
es  
p  
o  
nt  
ân  
eo  
.

Selenium deficiency and pregnancy outcome in pregnant women with HIV in Lagos, Nigeria.	Okunade KS, 2018	113 pacientes	Estudo transversal descritivo	Amostra de sangue	Mulheres com deficiência de selênio tiveram um risco aproximadamente oito vezes maior de parto prematuro e de dar à luz um recém-nascido a termo com baixo peso ao nascerem comparação com mulheres com concentração normal de selênio.	Baixos níveis séricos de selênio estão associados ao aborto espontâneo e que o selênio desempenha um papel importante na manutenção da gravidez.
Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the "SERENA study", a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Mantovani G 2019	45 mulheres grávidas (estudo SERENA)	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Amostra de sangue	Efeito benéfico do tratamento com semente no título de thy-ab em comparação ao placebo	Embora tenha havido diferenças significativas nos 2 grupos no que diz respeito aos recursos, educação e dieta, os nossos resultados mostram que as concentrações de selênio no cabelo e a ingestão de selênio na dieta foram baixas nos dois grupos..
Blood selenium and glutathione peroxidases in miscarriage.	Zachara BA, 2001	36 mulheres grávidas e 28 controles saudáveis, não grávidas.	Observacional	Amostra de sangue e plasma	As concentrações de selênio no sangue total e no plasma das mulheres após o aborto foram as mesmas que nas gestações viáveis, mas foram significativamente mais baixas em comparação com os controles. Os níveis de glutathione foram significativamente mais elevados em mulheres com aborto espontâneo em comparação com gestações viáveis e com mulheres não grávidas. As atividades de glutathione-Px nos glóbulos vermelhos e no plasma de mulheres que tiveram um aborto espontâneo foram significativamente mais baixas do que em gestações normais e no grupo de controle.	As patologias hipertensivas que ocorrem em uma em cada dez mulheres grávidas, especialmente durante a segunda parte do período de gestação, são em grande parte devidas à deficiência de selênio.
Selenium in pregnancy: is selenium an active defective ion against environmental chemical stress?	Kantola M, 2004	216 mães	Observacional	Tecidos ou sangue	Independentemente da ingestão de selênio pelas mães, foram encontradas concentrações mais elevadas no sangue do cordão umbilical do que no sangue da mãe, refletindo o transporte ativo de selênio para o feto. O tabagismo ativo foi associado a concentrações mais elevadas de selênio na placenta.	As glutathione peroxidases reduzidas podem estar associadas ao aumento da geração de peróxidos lipídicos tóxicos,
Selenium concentrations in maternal and umbilical cord blood at 24–42 weeks of gestation: basis for optimization of selenium supplementation to premature	Makhoul IR, 2004	Mães parturientes e seus recém-nascidos nascidos após 24–42 semanas de infants.	Observacional	Espectrometria de absorção atômica, em amostras de sangue	As concentrações séricas de UC Se aumentaram à medida que a gestação avançava. Uma relação linear estatisticamente significativa foi encontrada	De acordo com estudos anteriores, mostramos que a variante genética rs921943 no DMGDH está significativamente associada ao status de entre as concentrações séricas de UC Se e iIG,

peso ao nascer e índice de Apgar de 5 minutos. Usando análise de regressão múltipla, apenas o GA foi

selênio em mulheres grávidas no Reino Unido. Notavelmente, nosso estudo mostra que as mulheres que carregam o alelo SEPP1 rs3877899 A são mais capazes de

					significativamente associado à concentração sérica de Se na UC. A concentração sérica materna de Se permaneceu estável durante toda a gestação, e a diferença materno-umbilical de Se foi correlacionada negativamente com a IG e o peso ao nascer.	manter o nível de selênio durante a gravidez, e sua atividade gpx3 aumenta mais com a suplementação, o que sugere melhor proteção contra o baixo nível de selênio.
Micronutrients during pregnancy and child psychomotor development: Opposite effects of Zinc and Selenium	Polanska K, 2017	539 pares mãe-filho	Observacional	Amostra de sangue	O status de Se no 1º trimestre foi associado às habilidades motoras e de linguagem da criança com um ano de idade	Se for administrada suplementação de ácido fólico, a suplementação adicional de Zn deve ser considerada para diminuir ainda mais a recorrência e ocorrência de dtms.
Severe selenium deficits in pregnant women irrespective of autoimmune thyroid disease in an area with marginal selenium intake.	Ambroziak, 2017	Mulheres grávidas (n = 74)	Observacional	Amostra de sangue e selenoproteína P (SELENOP).	As concentrações séricas de Se e SELENOP foram relativamente baixas tanto nas mulheres controle quanto nas mulheres com AITD. O declínio no TPO- e induzida pela gravidez e apresentaramTG-aab não estava relacionado ao status de indicadores prognósticos elevados. Se.	Os níveis séricos mais baixos de selênio no início da gravidez saudável foram associados ao maior risco de hipertensão
Selenium status during pregnancy: Influential factors and effects on neuropsychological development among Spanish infants	Amoros R 2018	650 pares mãe-filho	Observacional	Se sérico	Foram encontradas associações lineares inversas não significativas entre as concentrações de Se e os escores padronizados de desenvolvimento mental e psicomotor. A associação entre Se e desenvolvimento neuropsicológico foi em forma de U invertido para crianças com genótipo AG+AA para rs6970396 INMT, mas uma curva descendente foi sugerida para o genótipo GG.	Ter níveis baixos de selênio sérico no final do primeiro trimestre estava relacionado ao nascimento prematuro e era independente da mãe ter pré-eclâmpsia. O baixo nível de selênio materno durante o início da gestação pode aumentar o risco de ruptura prematura das membranas, que é uma das principais causas de parto prematuro.
Prenatal selenium status, neonatal cerebellum measures and child neurodevelopment at the age of 18 months	Mocenic I, 2019	205 pares mãe-filho	Observacional	Amostra de sangue materno e do cordão umbilical	Os níveis de selênio no sangue materno foram moderada e negativamente correlacionados com o comprimento do cerebelo, enquanto os níveis de selênio no sangue do cordão umbilical foram positivamente correlacionados com a largura do cerebelo no grupo de crianças do sexo feminino. Os níveis de selênio no sangue materno correlacionaram-se fraca e positivamente com as habilidades cognitivas da criança.	Os resultados mostram que não houve deficiência de selênio e zinco e houve altas concentrações séricas de cobre na gravidez. O nascimento prematuro foi associado a maiores concentrações séricas maternas de cobre e zinco.
Selenium Status and Supplementation Effects in Pregnancy—A Study on Mother–	Child Pairs from a Single-Center Cohort.					Filipowicz D, 2022 Observacional 101 pares mãe-filho Amostra de sangue No grupo de mães,

o Se sérico total

c  
o  
r  
r  
e  
l  
a  
c  
i  
o  
n  
o  
u  
-  
s  
e  
P  
o  
s  
i  
t  
i  
v  
a  
m  
e  
n  
t  
e  
c  
o  
m  
S  
E  
L  
E  
N  
O  
P  
e  
c  
o  
m  
a  
t  
i  
v  
i  
d  
a  
d  
e  
d  
e  
G  
P  
X  
3  
.  
O  
m

esmo se aplica aos recém-nascidos,  
confirmando um estado relativamente

O nível sérico de selênio materno no início da gravidez pode ser um marcador de risco de recém-nascidos PIG, mas são necessárias mais pesquisas em grupos maiores.

The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies	Negro R, 2007	2.143 mulheres grávidas eutireoidianas	Prospectivo, randomizado, controlado por placebo	Amostra de sangue	pobre de Se em ambos os grupos, insuficiente para saturar a expressão da selenoproteína.	O hipotireoidismo pós-parto e permanente foram menores em mulheres tratadas com semet 200 µg/dia.	Houve evidência de deficiência de selênio em mulheres com abortos recorrentes em comparação com um grupo controle de mulheres com bom desempenho reprodutivo. Esta diferença foi observada em amostras de cabelo, mas não em amostras de soro e, portanto, pode não representar uma simples deficiência nutricional.
---	---------------	--	--	-------------------	--	---	--

---

**Fonte:** Elaborado pela autora, 2024.

### 3.5 EPIDEMIOLOGIA SOBRE A INGESTÃO DE SELÊNIO EM GESTANTES, NA AMÉRICA LATINA

A América Latina exibe notável heterogeneidade na concentração de selênio nos solos e, por conseguinte, nos alimentos. Essa variabilidade geográfica impacta diretamente na composição nutricional dos alimentos cultivados localmente, refletindo-se na ingestão dietética da população residente. Embora a relação entre a disponibilidade de selênio e sua importância, especialmente durante o período gestacional, tenha sido previamente estabelecida na literatura, é importante destacar a escassez de pesquisas dedicadas a essa área específica.

Países considerados seleníferos, como a Venezuela, apresentam médias elevadas de ingestão de selênio, atingindo valores de até 205 µg/dia e, em certas regiões, podendo alcançar até 552 µg/dia. Contudo, um estudo conduzido por León *et al.* (2003), envolvendo 863 gestantes, sendo 124 adolescentes (10-19 anos) e 739 adultas (20-46 anos), categorizadas como "malnutridas por déficit", "eutróficas" e "malnutridas por excesso", revelou deficiência na concentração sérica de selênio. Entre as adolescentes malnutridas por déficit, 88,9% apresentaram essa deficiência, enquanto, nas adolescentes eutróficas e malnutridas por excesso, os percentuais foram de 86,9% e 92,3%, respectivamente. Nas adultas, a deficiência na concentração de selênio atingiu 91,8% das malnutridas por déficit, 88,7% das eutróficas e 92,1% das malnutridas por excesso (136).

Já a Argentina exibe importante variação interregional quanto ao *status* nutricional de selênio. Em se tratando de estudos baseados na avaliação direta desse micronutriente, destaca-se o trabalho conduzido por Xu *et al.* (2022) em duas regiões distintas desse país, Salta (n=498) e Ushuaia (n=198), que buscou avaliar a concentração sérica de selênio em mulheres 36 e 48 horas do pós-parto. Os resultados revelaram uma média de 80,06 µg/l (intervalo de confiança: 78,26-81,91 µg/l; variação de 51,28-125,06 µg/l) na região de Ushuaia e 129,25 µg/l (intervalo de confiança: 127,23-131,30 µg/l; variação de 75,36-240,57 µg/l) em Salta (137). De forma semelhante, um estudo conduzido por Vahter *et al.* (2020) na região de Salta, na Argentina, obteve uma média de 84,9±14,4 µg/l para a concentração sérica de selênio em 89 gestantes (138).

Por outro lado, entre os estudos que abordam a avaliação do *status* nutricional do selênio no Chile, destaca-se o desenvolvido em 2007 por Durán *et al.*, que avaliou 241 gestantes da cidade de Concepción entre 20 a 43 anos (idade média de 27±5,2 anos) e idade gestacional entre 5 a 40 semanas (média de 23,9±8,9 semanas). Optou-se pela avaliação indireta, através

do uso de um recordatório de 24 horas, por 2 dias, com intervalos de 2 a 7 dias, sendo obtida uma medida de 92,5 µg/l para a concentração de selênio sérico e não sendo observadas gestantes com níveis séricos de selênio abaixo da ingestão recomendada (considerada > 60 µg/l)(139).

Além disso, em outro trabalho, conduzido na região de Santiago (Chile) por Reyes *et al.* (2001), foram comparados os níveis plasmáticos de selênio em gestantes com colestase intra-hepática da gestação (ICP, n=21), gestantes sem comorbidades (n=98), e mulheres não gestantes (n=29). Os resultados mostraram concentrações médias de 1,43±0,34 µmol/l para o grupo de não gestantes (n=29), 1,27±0,21 µmol/l para as gestantes sem comorbidades entre 27 e 32 semanas (n=34), 1,15±0,20 µmol/l para as gestantes sem comorbidades entre 33 e 35 semanas (n=47), 1,08±0,25 µmol/l para as gestantes sem comorbidades com mais de 36 semanas (n=45), 1,01±0,13 µmol/l para as gestantes com ICP entre 27 e 32 semanas (n=14), 1,03±0,16 µmol/l para as gestantes com ICP entre 33 e 35 semanas (n=22), e 0,94±0,12 µmol/l para as gestantes com ICP com mais de 36 semanas (n=14). Esses resultados apontam para a redução da concentração plasmática de selênio em gestantes durante o terceiro trimestre, possivelmente relacionada à hemodiluição e ao consumo fetoplacentário (140).

Na tabela 5 a seguir, está registrada uma síntese dos principais estudos que avaliaram o *status* nutricional de selênio em gestantes, na América Latina, à exceção do Brasil, no período de 2000 a 2023.

**Tabela 5** - Síntese dos principais estudos que avaliaram o status nutricional de selênio em gestantes nos países da América Latina, à exceção do Brasil, publicados entre 2000 a 2023.

Referencia	Região	Desenho do estudo	Método de avaliação	Amostra	Resultados/Conclusão
Reyes et al. (2001)	Chile (Santiago)	Coorte Corte transversal	Se sérico	Gestantes com ICP (n=21), gestantes sem ICP (n=98) e mulheres não gestantes (n=29)	Evidenciou concentrações médias de 1,43±0,34 µmol/l para o grupo de não gestantes (n=29), 1,27±0,21 µmol/l para as gestantes sem comorbidades entre 27 e 32 semanas (n=34), 1,15±0,20 µmol/l para as gestantes sem comorbidades entre 33 e 35 semanas (n=47), 1,08±0,25 µmol/l para as gestantes sem comorbidades com mais de 36 semanas (n=45), 1,01±0,13 µmol/l para as gestantes com IGP entre 27 e 32 semanas (n=14), 1,03±0,16 µmol/l para as gestantes com IGP entre 33 e 35 semanas (n=22), e 0,94±0,12 µmol/l para as gestantes com IGP com mais de 36 semanas (n=14)
León et al. (2003)	Venezuela	Corte transversal	Recordatório de 7 dias	Gestantes adolescentes (n=124) e gestantes adultas (n=739)	Foi observada deficiência na ingestão diária de selênio em 88,9% das adolescentes malnutridas por déficit, 86,9% nas adolescentes eutróficas e 92,3% nas adolescentes malnutridas por excesso. Nas adultas, a ingestão diária de selênio foi deficitária foi de 91,8% nas malnutridas por déficit, 88,7 nas eutróficas e 92,1% nas malnutridas por excesso
Vahter et al. (2020)	Argentina (Salta)	Corte transversal	Se plasmático	Gestantes (n=89)	Média de 84,9±14,4 µg/l para a concentração sérica de selênio nas gestantes
Xu et al. (2022)	Argentina (Ushuaia e Salta)	Corte transversal	Se sérico (36 e 48 horas pós parto)	Gestantes de Salta (n=498) e gestantes de Ushuaia (n=198)	Média de 80,06 µg/l (intervalo de confiança: 78,26-81,91 µg/l; variação de 51,28-125,06 µg/l) na região de Ushuaia e 129,25 µg/l (intervalo de confiança: 127,23-131,30 µg/l; variação de 75,36-240,57 µg/l) em Salta

**Fonte:** Elaborado pela autora, 2024.

### 3.6 EPIDEMIOLOGIA SOBRE A INGESTÃO DE SELÊNIO EM GESTANTES, NO BRASIL

O Brasil se destaca pela presença de solos seleníferos ao Norte, ao passo que as regiões Sul e Sudeste são caracterizadas por uma carência de selênio (141). As menores concentrações de Se foram observadas nos estados de São Paulo, Minas Gerais e Goiás; por outro lado, as mais elevadas foram encontradas no Ceará, no Pará e em Amazonas (142). Em conformidade com esse apontamento, sugere-se que a ingestão estimada de selênio seja menor na Região Sudeste, com um consumo de  $99,40 \pm 3,76$   $\mu\text{g}/\text{dia}$ , em contraste com a Região Norte, que apresenta a maior ingestão do país, atingindo  $148,33 \pm 5,03$   $\mu\text{g}/\text{dia}$  (143).

Nesse sentido, destaca-se que, em 2005, Pinheiro *et al.* aplicaram uma avaliação direta do *status* nutricional de selênio, utilizando a concentração de Se em amostras de cabelo em mulheres gestantes (n=19, idade média de  $23,8 \pm 6,92$ ) e não gestantes (n=21, idade média de  $26,6 \pm 9,6$  anos) de comunidades ribeirinhas amazônicas. Os autores concluíram que as não gestantes exibiam maior concentração de selênio (média de  $2,46$   $\mu\text{g}/\text{g}$ , no intervalo de  $0,92$ - $5,74$   $\mu\text{g}/\text{g}$ ), quando comparadas às não gestantes (média de  $0,61$   $\mu\text{g}/\text{g}$ , no intervalo de  $0,40$ - $2,33$   $\mu\text{g}/\text{g}$ ) (144). Contudo, essas concentrações se encontravam dentro da faixa considerada normal, ao contrário do que foi observado em outras regiões (145).

Em um estudo desenvolvido por Oliveira *et al.* (2015) no Nordeste do país (Maceió, Alagoas), foram analisadas 90 gestantes com pré-eclâmpsia (idade média  $25,8 \pm 6,7$  anos, idade gestacional  $23,2 \pm 9,1$ ) e 90 gestantes sem essa condição (idade média  $24,1 \pm 6,2$  anos, idade gestacional  $30,1 \pm 8,3$ ), usando-se a avaliação indireta do *status* nutricional de Se: dois recordatórios alimentares de 24 horas e um Questionário de Frequência de Consumo Alimentar. Concluiu-se que as gestantes com pré-eclâmpsia tinham um consumo médio de selênio de  $37,4 \pm 18,6$   $\mu\text{g}/\text{dia}$ , com apenas 17,8% atingindo a ingestão adequada desse micronutriente, enquanto as gestantes sem pré-eclâmpsia apresentaram um consumo médio de  $40,1 \pm 31,9$   $\mu\text{g}/\text{dia}$ , com 23,3% categorizadas como consumo adequado (146).

De forma semelhante, e, também, utilizando a avaliação indireta do *status* nutricional de selênio, Silva Neto *et al.* (2018) desenvolveram um trabalho que incluiu 388 gestantes com idade média de  $24,06 \pm 5,92$  anos e residentes da cidade de Maceió. Foram aplicados dois recordatórios alimentares de 24 horas, sendo o primeiro na aplicação do questionário e o segundo em até 01 mês da coleta inicial. Os autores apresentaram uma concentração sérica de

Se média de  $48,3 \pm 42,9 \mu\text{g/l}$  (variando de  $8,4$ - $477,5 \mu\text{g/l}$ ), com 60,8% sendo consideradas como ingestão insuficiente (conforme recomendação de  $> 49 \mu\text{g/l}$ ) (147).

Em um trabalho realizado no Rio Grande do Sul desenvolvido por Silva *et al.* (2016), foram incluídas gestantes com idade gestacional que variava de 20 a 41 semanas e que foram, posteriormente, distribuídas nos grupos de normotensas ( $n=32$ ), hipertensas ( $n=20$ ) e com pré-eclâmpsia ( $n=38$ ). Aplicou-se uma avaliação direta do *status* nutricional através da concentração plasmática desse mineral, sendo obtidas médias de  $56,4 \pm 15,3 \mu\text{g/l}$  no grupo de controle,  $53,2 \pm 15,2 \mu\text{g/l}$  no grupo hipertenso e  $53,3 \pm 16,8 \mu\text{g/l}$  no grupo com pré-eclâmpsia, não sendo observadas diferenças significativas ( $p=0,67$ ) nos níveis séricos de selênio. Destacou-se que, nesse estudo, a concentração média de selênio plasmático em todos os grupos foi considerada insuficiente(148).

Por fim, é importante ressaltar que, em um estudo desenvolvido por Vienna (2016), realizado na região de São Paulo, avaliou-se o perfil nutricional de Se em gestantes ( $n=126$ ), com idade entre 20 e 40 anos, divididas em peso normal (CG), sobrepeso (OWG) e obesidade (OG). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, sendo que todos exibiram valores inferiores à recomendação plasmática (referência:  $60$ - $120 \mu\text{g/l}$ ; CG:  $45 \pm 12 \mu\text{g/l}$ ; OWG:  $48 \pm 12 \mu\text{g/l}$ ; OG:  $43 \pm 6 \mu\text{g/l}$ ) e eritrocitária (referência:  $95 \mu\text{g/l}$ ; CG:  $64 \pm 17 \mu\text{g/l}$ ; OWG:  $63 \pm 17 \mu\text{g/l}$ ; OG:  $60 \pm 13 \mu\text{g/l}$ ). Além disso, a partir da análise de registro alimentar em três dias alternados, foi observado que os três grupos exibiram ingestão diária inadequada de selênio, quando comparada à ingestão diária recomendada (referência:  $49 \mu\text{g/dia}$ ; CG:  $21 \pm 16 \mu\text{g/dia}$ ; OWG:  $25 \pm 15 \mu\text{g/dia}$ ; OG:  $25 \pm 13 \mu\text{g/dia}$ )(149).

Na tabela 6 a seguir, está registrada uma síntese dos principais estudos que avaliaram o *status* nutricional de selênio em gestantes no Brasil, no período de 2000 a 2023.

**Tabela 6 - Síntese dos principais estudos que avaliaram o status nutricional de selênio em gestantes no Brasil, publicados entre 2000 e 2023.**

Referencia	Região	Desenho do estudo	Método de avaliação	Amostra	Resultados/Conclusão
Pinheiro et al. (2005)	Brasil (Amazônas)	Caso controle	Amostra de cabelo	Gestantes (n=21) e não gestantes (n=21)	As não gestantes exibiram maior concentração de selênio (média de 2,46 µg/g, no intervalo de 0,92-5,74 µg/g) quando comparadas às não gestantes (média de 0,61 µg/g, no intervalo de 0,40-2,33 µg/g)
Oliveira et al. (2015)	Brasil (Alagoas)	Caso-controle	2 R24hs e 1 QFCA	Gestantes com pré-eclâmpsia (n=90) e gestantes sem pré-eclâmpsia (n=90)	Gestantes com pré-eclâmpsia tinham um consumo médio de selênio de 37,4±18,6 µg, com apenas 17,8% atingindo a ingestão adequada desse micronutriente, enquanto as gestantes sem pré-eclâmpsia apresentaram um consumo médio de 40,1±31,9 µg, com 23,3% consideradas com consumo adequado
Silva et al. (2016)	Brasil (Rio Grande do Sul)	Caso controle	Se plasmático	Gestantes normotensas (n=32), hipertensas (n=20) e com pré-eclâmpsia (n=38)	Não se observaram diferenças significativas (p=0,67) nos níveis séricos de selênio. As médias foram de 56,4±15,3 µg/l no grupo controle, 53,2±15,2 µg/l no grupo hipertenso e 53,3±16,8 µg/l no grupo com pré-eclâmpsia. A concentração média de selênio plasmático em todos os grupos foi considerada insuficiente
Silva-Neto (2018)	Brasil (Alagoas)	Corte transversal	2 R24hs	Gestantes (n=388)	Ingestão de Se média de 48,3±42,9 µg (variando de 8,4-477,5 µg), com 60,8% sendo considerados como insuficiente (conforme recomendação de > 49 µg)
Vienna (2016)	Brasil (São Paulo)	Observacional Corte transversal	Se plasmático, eritrócitário, 3 R24hs em dias alternados	Gestantes com peso normal (CG, n =42), sobrepeso (OWG, n =42) e obesidade (OG, n =42)	Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, sendo que todos os grupos exibiram valores inferiores à recomendação plasmática (referência: 60-120 µg/l; CG: 45±12 µg/l; OWG: 48±12 µg/l; OG: 43±6 µg/l) e eritrócitaria (referência: 95 µg/l; CG: 64±17 µg/l; OWG: 63±17 µg/l; OG: 60±13 µg/l). Além disso, os três grupos exibiram ingestão diária inadequada de selênio quando comparado à ingestão diária recomendada (referência: 49 µg/dia; CG: 21±16 µg/dia; OWG: 25±15 µg/dia; OG: 25±13 µg/dia)

**Fonte:** Elaborado pela autora, 2024.

### 3.7 SELÊNIO E DESFECHO MATERNO-FETAL

Estudos atuais vêm demonstrando que o *status* baixo de Se tem sido associado com resultados adversos na gravidez, como abortos espontâneos, defeitos do tubo neural, nascimento prematuro, baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia, intolerância à glicose, diabetes gestacional e até hérnia diafragmática (30,29,28,150).

Na gestação, a principal mudança na função da tireoide é a exigência de um aumento da produção de HT em cerca de 50%, o que depende diretamente da disponibilidade adequada de oligoelementos essenciais, como o Se (24–27). Há alguma evidência, na literatura, sugerindo que a ingestão subótima de Se, durante a gravidez, é bastante frequente (24), e que a ingestão inadequada desse micronutriente pode resultar em crescimento e desenvolvimento fetal deficiente (11,28-34,36-39,60).

O papel preciso do Se na etiologia dessas complicações, no entanto, ainda não está bem esclarecido (26). A avaliação de relações causais encontra dificuldade devido diversas limitações dos estudos, como a variabilidade das populações, os grupos não homogêneos, o tamanho da amostra não especificado, diferentes métodos analíticos empregados e os mecanismos de transporte de Se para o feto (27).

Apesar da escassez de estudos que avaliem os benefícios *versus* a toxicidade do Se durante o período da gestação, uma possível ligação entre Se e o neurodesenvolvimento, no início da vida, tem sido proposto (11).

Estudo espanhol publicado em 2017 objetivou avaliar a associação entre as concentrações maternas de Se e o desenvolvimento neuropsicológico infantil, incluindo a modificação do efeito genético de um polimorfismo do gene metabolizador de Se, o indometilamina N-metiltransferase (*INMT*). A pesquisa envolveu 650 pares de mãe e filho pertencentes ao Projeto Espanhol Infância e Meio Ambiente (INMA, 2003-2005). O Se foi medido em amostras de soro no primeiro trimestre por ICPMS. As características sociodemográficas e alimentares foram coletadas por questionário no primeiro e terceiro trimestre de gestação, e a avaliação do desenvolvimento neuropsicológico infantil ocorreu por volta dos 12 meses de idade pelas Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (EBDI) (151). As EBDI são compostas pela escala mental (163 itens) e a escala psicomotora (81 itens) e avaliam a idade apropriada para o desenvolvimento mental e psicomotor, incluindo habilidades de desempenho, memória, habilidades iniciais de linguagem, habilidades psicomotoras e coordenação. A avaliação genética, por sua vez,

ocorreu pela extração do DNA do sangue do cordão umbilical (genótipo infantil), conforme hipótese formulada de que o genótipo infantil para *INMT* seria o mais influente para concentrações de Se no feto.

Foi selecionado um polimorfismo de nucleotídeo único no *INMT* (rs6970396), que, juntamente com outros dois polimorfismos de nucleotídeo único em *INMT*, explicam amplamente a variabilidade interindividual da concentração Se em duas populações diferentes (151). Neste estudo de coorte, a concentração sérica média de Se foi de 79,7 (desvio padrão=7,9) µg/L e, em modelos aditivos generalizados, foi observada uma relação em formato de U invertido entre o *status* materno de Se e o desenvolvimento neuropsicológico infantil avaliado por volta dos 12 meses de idade. Uma redução dessa relação entre as escalas mental e psicomotora e as concentrações de Se foi observada em crianças cujas mães tinham concentrações de Se acima de 86 µg/L no primeiro trimestre de gravidez. Na análise multivariada, foram encontradas associações lineares inversas não significativas entre concentrações de Se e escores padronizados de desenvolvimento mental e psicomotor. Observou-se, ainda, uma associação entre Se e o desenvolvimento neuropsicológico em forma de U invertido para crianças com o genótipo AG+AA para rs6970396 *INMT*, mas foi sugerida uma curva descendente para o genótipo GG(151).

Em 2015, uma coorte populacional polonesa, que envolvia 539 pares de mãe e filho, quantificou os níveis de Se plasmático em cada trimestre de gravidez, no parto e no sangue do cordão umbilical, objetivando avaliar o desenvolvimento da psicomotricidade nas crianças com 1 ano e 2 anos de idade. Os níveis plasmáticos de Se, no referido estudo, se reduziram ao longo da gravidez, de 48,3±10,6 µg/L no primeiro trimestre para 38,4±11,8 µg/L no terceiro trimestre. Foi observada uma associação estatisticamente significativa entre os níveis de Se plasmático no primeiro trimestre da gravidez e o desenvolvimento motor com 1 ano de idade, bem como no desenvolvimento da linguagem aos 2 anos de idade. Os resultados apresentados demonstram uma associação entre níveis de Se no primeiro trimestre e neurodesenvolvimento motor, embora nenhuma causalidade tenha sido deduzida até o momento (38).

Uma recente publicação croata envolveu 205 pares de mãe e filho, e avaliou a associação dos níveis de Se no sangue total materno e no sangue total do cordão umbilical, com medidas neonatais do cerebelo e do neurodesenvolvimento infantil aos 18 meses. A avaliação do sangue materno e do sangue do cordão umbilical foi obtida no parto, e o nível de selênio foi analisado por espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado. A avaliação das medidas de comprimento e largura do cerebelo foram

realizadas em 49 recém-nascidos, através de um exame ultrassonográfico craniano. A análise do neurodesenvolvimento cognitivo, das habilidades de linguagem e motoras foi realizada em 154 crianças, usando-se EBDI aos 18 meses de idade (152). Os níveis médios de selênio no sangue materno e no sangue do cordão umbilical foram 92,6 ng/g e 97,0 ng/g, respectivamente, e considerados adequados.

Os níveis de selênio no sangue do cordão umbilical foram positivamente correlacionados com a largura do cerebelo ( $r=0,613$ ;  $p=0,007$ ) no grupo de crianças do sexo feminino, e os níveis de selênio no sangue materno foram moderada e negativamente correlacionados ( $r = -0,372$ ;  $p = 0,008$ ) com o comprimento do cerebelo. Os níveis de selênio no sangue materno foram fracos e positivamente correlacionados com as habilidades cognitivas da criança ( $r=0,176$ ;  $p=0,029$ ). Esse estudo traz a possibilidade de que parâmetros radiológicos de avaliação do cerebelo possam ser usados como um potencial biomarcador para detecção de possíveis efeitos adversos devido à insuficiência de Se durante a gestação (152).

Em contraste, estudo realizado nas cidades de Boston e New York, que envolvia 1.068 pares (mães e filhos), objetivou avaliar associações entre a ingestão materna de peixe no pré-natal e o neurodesenvolvimento infantil, contabilizando biomarcadores. As grávidas incluídas no estudo apresentavam uma mediana de 27,9 semanas de gestação, e a ingestão materna de peixes foi determinada por meio de questionários de frequência alimentar (método indireto) e coleta de sangue com análise de Se eritrocitário. Na metade da infância (média de 7,7 anos), foram aplicados testes cognitivos, incluindo o Teste Breve de Inteligência Kauffman. Nos resultados, entre 1.068 pares (872 com sangue), as médias (DP) das exposições foram: ingestão materna de peixe 1,7 (1,5) porções por semana e selênio eritrocitário no valor de 205,6 (34,6) ng/ml. Porém não houve evidência de associação de ingestão pré-natal materna de peixe ou do *status* de Se com inteligência verbal ou não verbal, função motora visual ou memória visual, em mediana de 7,7 anos de idade (153).

### 3.8 SELÊNIO E ABORTO

Estudo pioneiro publicado em 1996, no País de Gales, objetivou avaliar associação entre níveis de Se sérico e aborto, envolvendo três grupos: (1) 40 mulheres com com

passado de aborto espontâneo, não recorrente, no primeiro trimestre; (2) 40 voluntárias saudáveis, não grávidas, da mesma idade; e (3) 40 gestantes atendidas na clínica pré-natal, sem passado de aborto e no primeiro trimestre gestacional. Foram realizadas medições de Se, albumina e proteína total séricas. Observou-se uma redução no selênio sérico no primeiro trimestre das gestantes que evoluíram para o termo. No entanto, foi observada uma redução ainda maior e estatisticamente significativa na dosagem de Se sérico nas mulheres que abortaram durante esse período, o que sugere a possibilidade de uma ligação biológica de baixos níveis de Se com aborto. Não houve diferença entre as concentrações de albumina e proteína total sérica nos três grupos estudados e, para os autores, isso poderia excluir a hemodiluição como causa da aparente deficiência observada (154).

Em 2001, na Polônia, um estudo observacional objetivou investigar os níveis de Se no sangue total e no plasma, os níveis de glutatona nos eritrócitos e a atividade da GPX nos eritrócitos e no plasma de 40 mulheres que sofreram aborto espontâneo, no primeiro e segundo trimestres. Os resultados foram comparados com 36 mulheres no mesmo período de gravidez, com gestação viável e 28 controles saudáveis, não grávidas, da mesma idade. O nível médio de Se utilizado como valor de referência no sangue total foi  $81,7 \pm 2,5$  ng/mL e no soro de  $84,5 \pm 2,4$  ng/mL (155). A glutatona nos eritrócitos foi avaliada pelo método de Beutler, e a atividade da GPX nos eritrócitos e no plasma foi medida espectrofotometricamente pelo método de Paglia (27).

Como resultado, o estudo mostrou que as concentrações de Se no sangue total e no plasma de mulheres após o aborto foram as mesmas que na gravidez viável, mas foram significativamente mais baixas em comparação com as dos controles. Os níveis de glutatona foram significativamente mais elevados em mulheres com aborto espontâneo em comparação com gestações viáveis e com mulheres não grávidas. As atividades da GPX eritrocitária e sérica, nas mulheres que tiveram um aborto espontâneo, foram significativamente mais baixas do que nas com gestações normais e no grupo de controle. Assim, os autores sugerem que a diminuição das atividades das enzimas antioxidantes, GPX eritrocitária e sérica, pode desempenhar um papel importante na etiologia do aborto espontâneo (155).

Na Indonésia, em 2013, foi realizado um estudo de caso-controle para avaliar as correlações entre *status* de selênio, atividade da GPX e aborto espontâneo. Um total de 46 grávidas com gestações normais e 25 gestantes com passado de aborto espontâneo foram recrutadas, e suas concentrações séricas de Se e atividades da GPX sérica foram

analisadas. A pesquisa demonstrou que as concentrações séricas totais de Se, em mulheres com gestações normais, foram significativamente maiores do que as de sujeitos com aborto espontâneo. No entanto, as atividades da GPX foram semelhantes em ambos grupos. Nesse estudo, foi observado um grande número de fumantes, tanto no grupo do aborto quanto no grupo de controle. Dessa forma, foi avaliado também o efeito do tabagismo em cada grupo estudado, e não foram observadas diferenças significativas nas concentrações de Se de não fumantes do grupo de aborto, em comparação com o controle.

Mas, entre os fumantes, a concentração de Se no grupo de aborto espontâneo foi significativamente menor ( $p=0,022$ ) do que no grupo de controle. Não houve significativas diferenças na atividade GPx entre o aborto espontâneo e o grupo de controle em indivíduos não fumantes ou fumantes. Uma correlação entre concentração de Se e atividade GPx também foi analisada por meio de análise de regressão logística, e, em indivíduos não fumantes, a concentração de Se correlacionou-se positivamente com a atividade da GPx ( $p=0,002$ ). No entanto, essa correlação não foi encontrada nos tabagistas ( $p=0,621$ ). O presente estudo reafirma, portanto, que baixos níveis séricos de selênio estão associados ao aborto espontâneo e que o selênio desempenha um papel importante na manutenção da gravidez (156).

Outro estudo, publicado no mesmo ano e realizado na África do Sul, no entanto, não demonstrou qualquer diferença no teor de Se do cabelo entre grávidas com história reprodutiva bem sucedida, mulheres que abortaram e os controles (119). Nesse estudo, um questionário foi preenchido, que incluía informações demográficas, sociais e histórico alimentar. Amostras de cabelo foram coletadas e analisadas quanto ao conteúdo de Se por espectrometria de massa, com plasma indutivamente acoplado. Embora houvesse diferenças significativas nos dois grupos, no que diz respeito a recursos, educação e dieta, os resultados mostram que as concentrações de Se no cabelo e a ingestão de Se na dieta foram semelhantes em ambos (119).

### 3.9 SELÊNIO E PRÉ-ECLÂMPسيا

A pré-eclâmpسيا é um distúrbio específico da gravidez, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna e perinatal em todo o mundo. Essa patologia é responsável por 50.000 a 60.000 mortes anualmente, com predominância nos países de

baixa e média renda (157). As patologias hipertensivas ocorrem particularmente durante o final do segundo e do terceiro trimestres, e a deficiência de Se parece estar fortemente implicada nelas (60).

Em 2014, foi realizado, no Reino Unido, país considerado selenio-deficiente, um estudo duplo-cego, controlado por placebo, realizado com 230 grávidas, que objetivou avaliar se o aumento da ingestão de Se em gestantes com baixo teor desse micronutriente as protegeria contra o risco de pré-eclâmpsia. Para tanto, foram randomizadas gestantes para suplementação de Se (60 µg/d, na forma de levedura) ou tratamento com placebo, que seriam acompanhadas até o parto. Os critérios de inclusão foram primeira gravidez e 12-14 semanas de gestação na randomização (29).

Inicialmente, o estudo objetivava recrutar mulheres apenas na metade inferior do *status* de Se, mas, para facilitar a triagem das pacientes, a seleção era feita com todas as mulheres, independentemente do *status* de Se, e a análise dos dados primários seria apenas com mulheres que apresentassem dosagem de Se baixa (29). A avaliação nutricional do Se foi realizada no sangue total, no início da gestação e em 35 semanas, associada com a avaliação da concentração plasmática de SELENOP, com 35 semanas, apenas. A concentração mediana geral de Se no início do estudo foi de 1,31 mmol/l (intervalo 0,84–3,33). Após 35 semanas, a concentração de Se no sangue total aumentou significativamente no grupo tratado com suplementação de Se, enquanto houve uma redução significativa (12%) no grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). A concentração plasmática de SELENOP também foi significativamente maior, em 35 semanas, no grupo tratado com Se, do que no grupo placebo ( $p < 0,0001$ ).

Dentre os marcadores de risco de pré-eclâmpsia avaliados, o receptor-1 do fator de crescimento do endotélio vascular solúvel em soro (sFlt-1) se mostrou diminuído no grupo tratado com Se na semana 35, particularmente naquelas que apresentavam um quartil mais baixo de *status* de Se na linha de base, em comparação com o grupo placebo ( $p = 0,039$ ). O sFlt-1 é um marcador da disfunção da placenta, bloqueia as ações do endotélio vascular, fator de crescimento e impede a manutenção de integridade endotelial. Outros marcadores de risco de pré-eclâmpsia foram avaliados como objetivo secundário, mas não foram significativamente afetados pelo tratamento. Assim, segundo esse estudo, a suplementação de Se pode potencialmente reduzir o risco de biomarcadores relacionados à pré-eclâmpsia em gestantes com baixos níveis de Se (29).

Em 2019, estudo realizado na Polônia, país considerado selenio-deficiente, objetivou determinar se o nível sérico de Se no início de uma gravidez saudável pode ser

um marcador de risco para hipertensão induzida pela gravidez. Os critérios de inclusão foram primeira gravidez e 10 a 14 semanas de gestação saudável. Nessa análise, foram incluídas 121 mulheres que posteriormente desenvolveram hipertensão induzida pela gravidez, e o grupo de controle foi formado por 363 mulheres que permaneceram normotensas. Foram avaliados os níveis de Se sérico (usando a técnica ICP-MS) nas semanas 10 a 14 da gravidez. As razões de probabilidade de hipertensão induzida pela gravidez (95% intervalos de confiança) foram calculadas por meio de regressão logística multivariada e, como resultado, foi observado que a média do nível de Se sérico foi menor no grupo das pacientes hipertensas, em comparação às do controle (57,51 vs. 62,89  $\mu\text{g/L}$ ;  $p = 2,6 \times 10^{-10}$ ). O índice de massa corporal (IMC) excessivo e o tabagismo influenciaram as odds ratio (OR) estimadas. No subgrupo de mulheres que nunca fumaram e que apresentavam IMC normal antes da gravidez, a OR de hipertensão induzida pela gravidez foi de 15,34 (IC 95%: 2,73–86,31,  $p = 0,002$ ) para níveis de Se no quartil mais baixo ( $\leq 57,68 \mu\text{g/L}$ ), em comparação ao quartil mais alto ( $> 66,60 \mu\text{g/L}$ ), após ajuste para todos os confundidores aceitos. Assim, de acordo com esse estudo, pode-se considerar o papel do Se como marcador de risco da hipertensão induzida pela gravidez (32).

Estudo de 2018, com pacientes sauditas, objetivou avaliar as atividades e os níveis dos principais antioxidantes e oxidantes ou pró-oxidantes em pacientes com pré-eclâmpsia. Para tanto, as dosagens foram realizadas no plasma e tecidos placentários de pacientes não grávidas, grávidas saudáveis e com pré-eclâmpsia. Os antioxidantes mensurados foram: glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione-S-transferase, superóxido dismutase, catalase, glutathione reductase, selênio, zinco, cobre e manganês. Os marcadores oxidantes ou pró-oxidantes foram peróxido de hidrogênio, ânions superóxido, malondialdeído, proteínas carbonilas e glutathione oxidada. Nos resultados, observou-se que todos os antioxidantes plasmáticos sofreram reduções moderadas, mas significativas ( $p < 0,05$ ) em mulheres grávidas saudáveis, e muito mais significativas ( $p < 0,0001$ ) naquelas com pré-eclâmpsia, quando ambas foram comparadas com as não grávidas.

Além disso, embora todos os antioxidantes plasmáticos tenham sofrido reduções significativas ( $p < 0,001$ ) em pacientes com pré-eclâmpsia, em comparação com gestantes saudáveis, suas atividades e níveis placentários diminuíram significativamente ( $p < 0,0001$ ). Não houve, no entanto, alterações nos níveis de cobre plasmáticos e placentário em todos os grupos de estudo. Em contraste, houve aumentos semelhantes em magnitude e significância de todos os oxidantes ou pró-oxidantes plasmáticos e placentários, comparados entre os três grupos de estudo, levando a reduções igualmente

significativas nas proporções de glutathiona reduzida ou oxidada. Além disso, os transcritos genéticos de todas as enzimas antioxidantes sofreram uma regulação negativa acentuada ( $p < 0,0001$ ) no tecido placentário de pacientes com pré-eclâmpsia, em comparação com gestantes saudáveis. Dessa forma, os dados indicaram uma mudança metabólica em favor do estresse oxidativo mais pronunciada no tecido placentário de pacientes com pré-eclâmpsia, em comparação com indivíduos saudáveis, grávidas ou não grávidas (158).

Grande análise genética, coorte caso-controle, norueguesa, objetivou testar uma associação entre o polimorfismo do promotor G-105A do mediador inflamatório selenoproteína S1e pré-eclâmpsia. O resultado do estudo mostrou que mulheres com pré-eclâmpsia tiveram 1,34 vezes mais chance de ter o genótipo GA ou AA e 1,22 vezes mais propensas a carregar o alelo A. Assim, o alelo A do polimorfismo SEPS1-105G A é um fator de risco significativo para pré-eclâmpsia nessa população (159).

Estudo do Reino Unido, publicado em 2016, demonstrou que a variante genética rs921943 na dimetilglicina O gene da desidrogenas está associada ao *status* de Se em mulheres grávidas. Notavelmente, o estudo mostrou que as mulheres que carregam o alelo SELENOP rs3877899 A são mais capazes de manter o *status* de Se durante a gravidez, e sua atividade GPx3 aumenta mais com a suplementação, o que sugere uma melhor proteção contra o baixo *status* de Se (160).

Coorte prospectiva recrutou mulheres com 15 semanas de gravidez e objetivou avaliar concentrações de micronutrientes plasmáticos maternos, enzimas antioxidantes associadas e os nucleotídeo com polimorfismos únicos em seus genes codificadores, nas grávidas que posteriormente desenvolveram pré-eclâmpsia. Não foi observada relação entre genótipo para nucleotídeo com polimorfismos únicos e atividade de enzimas antioxidantes. Ocorreu, no entanto, uma modesta elevação do cobre e da ceruloplasmina nas grávidas com pré-eclâmpsia. Esse fato, segundo os autores, pode ter contribuído com o estresse oxidativo em um estágio mais avançado da gravidez, mas ainda faltam estudos para embasar essa hipótese (161). Estudo de 2004 também demonstrou que o Se foi negativamente correlacionado com Cobre em mulheres com abortos no segundo trimestre, resultantes de defeitos do tubo neural. Ao esgotar o Se, o Cu pode aumentar o estresse oxidativo e, portanto, o risco de pré-eclâmpsia (162).

Faltam estudos para melhor elucidação dos fatores causais envolvidos na pré-eclâmpsia, porém é concebível que a indução e as consequências do estresse oxidativo

envolvido sejam devidas não apenas a um único mecanismo, mas a uma associação entre oligoelementos e vitaminas, juntamente com fatores étnicos e genéticos (11).

### 3.10 SELÊNIO E IMPACTO NO PARTO PREMATURO

O parto prematuro (PP) ocorre em 5% a 13% das gestações. É uma das principais causas de mortalidade e morbidade perinatal e tem consequências em longo prazo para a saúde da criança. A deficiência de Se vem sendo associada ao PP(162).

Estudo holandês realizou medições de Se com 1.197 mulheres primíparas, que foram acompanhadas prospectivamente a partir da 12ª semana gestacional até o parto. Como resultado, um total de 60 mulheres (5,3%) tiveram PP, 21 mulheres tiveram ruptura prematura de membrana (RPMO), enquanto 13 apresentaram pré-eclâmpsia. A menor concentração de Se na 12ª semana foi observada nas mulheres que cursaram com PP. Com 12 semanas de gestação, as mulheres foram agrupados por quartil, conforme as concentrações séricas de Se. Mulheres no quartil mais baixo de Se sérico tiveram o dobro do risco de parto prematuro do que as mulheres nos três quartis superiores. No entanto, níveis séricos baixos de Se, no final do primeiro trimestre, ao serem associados ao parto prematuro, não tiveram correlação com a ocorrência de pré-eclâmpsia (162).

Resultados diferentes foram apresentados em estudo de caso-controle, publicado em 2020, conduzido no Malawi, incluindo 181 mulheres; 90/181 (49,7%) tiveram parto a termo, e 91/181 (50,3%) foram gestantes prematuras. Além do Se, foram analisados zinco e Cobre. O nível sérico médio de Se foi de 77,0 (47–142 µg/L), de Cobre foi de 2,50 (0,76–1,59 mg/L); e de Zinco foi de 0,77, (0,59–1,11 mg/L). Nenhuma diferença entre Se e Zinco foi observada entre o termo e partos prematuros. Esses achados podem sugerir ausência de qualquer deficiência de Se, mas presença de altas concentrações séricas de Cobre e Zinco, as quais podem estar associadas aos casos de parto prematuro. As possíveis causas das deficiências podem ser diferenças geográficas em microelementos durante a gravidez e (ou) etnia (163).

### 3.11 SELÊNIO E CRIANÇAS COM BAIXO PESO AO NASCER

Em 2019, estudo de coorte prospectivo envolvendo 750 mulheres objetivou investigar se o Se sérico materno, medido entre a 10<sup>a</sup> e a 14<sup>a</sup> semana de gestação, pode ser um marcador de risco para as crianças nascidas pequenas para idade gestacional (PIG). Foi demonstrado que concentrações de Se foram menores nas mães do grupo PIG, em comparação com as mães de bebês normais para a idade gestacional (59,60 vs. 62,54 µg/L,  $p = 0,020$ ). Além disso, mulheres no quartil mais baixo de Se ( $\leq 56,60$  µg/L) tiveram um risco aproximadamente três vezes maior de PIG, em comparação com as mulheres nos quartis superiores (OR= 3,02;  $p = 0,019$ ). Assim, esse estudo indica que os níveis séricos maternos de Se, no início gravidez, podem ser um marcador de risco de recém-nascidos PIG (36).

Estudo realizado em Xangai, coorte prospectiva, envolvendo 1.931 mulheres gestantes entre 28 e 36 semanas, demonstrou que os níveis de selênio  $< 103,7$  µg/L (P25th) foram significativamente associados com uma diminuição de  $0,014$  µIU/mL nos níveis de TSH, enquanto os níveis de Se  $\geq 103,7$  µg/L não foram significativamente associados com TSH. Ademais, os valores maternos de TSH foram negativamente associados ao peso do recém-nascido ( $p=0,058$ ), o que implica que baixos níveis de Se, durante a gravidez, podem estar relacionados aos recém-nascidos PIG e à baixa função tireoidiana (164).

Com esse objetivo, um estudo experimental demonstrou que a deficiência moderada de Se reduziu a expressão do RNA mensageiro da selenoproteína N, uma selenoproteína de fundamental importância na embriogênese inicial, e de SELENOP. Nessa pesquisa, a DIO1 não mudou, enquanto DIO2 e DIO3 se mostraram reduzidas. Assim, segundo os autores, pode-se hipotetizar que a DIO1 inalterada aumenta os níveis de T<sub>3</sub> na circulação materna, enquanto níveis reduzidos de DIO2 e DIO3, na placenta, podem não sustentar concentrações adequadas de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub>. Dessa forma, uma concentração de HTs reduzida pode resultar em crescimento retardado do feto, uma vez que eles estão envolvidos no transporte de nutrientes. A deficiência de Se pode, portanto, afetar o crescimento fetal por desregulação do transporte placentário de nutrientes (33).

### 3.12 SELÊNIO E AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA (AIT) DURANTE A GRAVIDEZ

Gestantes com positividade para anticorpos peroxidase (anti-TPO) são propensas a desenvolver disfunções tireoidianas pós-parto e hipotireoidismo permanente. Um estudo italiano, publicado em 2007, objetivou avaliar se a suplementação de Se, durante e após a gravidez, influencia o padrão autoimune da tireoide e sua função. Esse estudo foi prospectivo, randomizado, controlado por placebo, e envolveu 2.143 gestantes eutireoidianas, das quais 7,9% eram anti-TPO positivo. Durante a gravidez e o período pós-parto, 77 mulheres eram anti-TPO positivas e receberam 200 µg/dia de selenometionina (grupo A); 74 mulheres eram anti-TPO positivas e receberam placebo (grupo B); e 81 mulheres eram anti-TPO negativas, da mesma idade, e formaram o grupo de controle (grupo C). A ocorrência de disfunções tireoidianas pós-parto e hipotireoidismo permanente foi significativamente menor no grupo A, em comparação com o grupo B, demonstrando que a suplementação de Se, durante a gravidez e no pós-parto, reduziu a atividade inflamatória da tireoide e a incidência de hipotireoidismo. No entanto, a suplementação de Se não exerceu um efeito maior do que o placebo na redução das concentrações de anti-TPO (165).

O estudo SERENA, publicado em 2019, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, objetivou avaliar o efeito da suplementação de Se sobre a AIT durante e após a gravidez. Foi observada uma redução significativa dos títulos de anti-TPO e da anti-tireoglobulina no pós-parto, naquelas pacientes tratadas com Se (83 µg/dia), quando comparadas ao grupo placebo. Nenhuma diferença foi encontrada em volume da tireoide, ecogenicidade, qualidade de vida ou complicações materno-fetais, demonstrando que a suplementação de Se, em uma dosagem de 83mcg/dia, durante a gravidez e no pós-parto, é segura e eficaz na diminuição dos títulos de auto-anticorpos (166).

Em um estudo realizado na Polônia, área de baixa ingestão de Se, os níveis séricos de Se e SELENOP foram relativamente baixos, tanto nas grávidas saudáveis quanto nas grávidas com AIT (extenso). O déficit de Se, de acordo com a definição da OMS (<45 µg/l), foi observado em 0%, 3,4%, 28,6% e 4,5%; e 18,2%, 35,5% das mulheres no grupo AIT e gestantes saudáveis, respectivamente, durante o 1º, 2º, e 3º trimestres. Após a análise dessa concentração em cada trimestre, foi observada uma redução de anti-TPO e

anti-tireoglobulina em 71% das gestantes com AIT e em 60% das gestantes do grupo de controle. O declínio em anti-TPO e anti-tireoglobulina, nesse estudo, não foi relacionado ao *status* de Se (167). O Se, dessa forma, pode ser considerado um fator de risco evitável para complicações durante a gravidez(11).

O estudo SPRINT, por sua vez, objetivou avaliar o efeito de dose baixa de Se na autoimunidade e na função da tireoide em mulheres grávidas do Reino Unido, com deficiência leve a moderada de iodo. Trata-se de um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, que recrutou 230 grávidas com 12 semanas de gestação. As participantes foram randomizadas para receber 60 µg/dia de Se ou placebo até o parto. Não existiu mudança estatisticamente significativa nos níveis de anti-TPO ou de anti-tireoglobulina. Os níveis de TSH aumentaram e de T<sub>4</sub> livre diminuíram no decorrer da gestação em mulheres com anti-TPO e anti-tireoglobulinas negativos ( $p < 0,001$ ). Nas mulheres com anticorpos positivos, os níveis de TSH diminuíram e foram menores do que os do grupo placebo no parto ( $p = 0,050$ ). Os resultados sugerem que a suplementação de baixa dose de Se, em gestantes com deficiência de leve a moderada de iodo, não teve efeito na concentração de anti-TPO, mas tendeu a mudar a função tireoidiana em mulheres com anticorpos positivos (168).

### 3.13 CONSEQUÊNCIA DO EXCESSO DE SELÊNIO NA GESTAÇÃO

A sobrecarga de selênio, ou selenose, resulta do excesso de selênio no solo e o consequente aumento da ingestão de selênio nessas áreas (169). As manifestações clínicas de selenose incluem hálito de alho, desconforto gastrointestinal, perda de cabelo e alterações nas unhas, fadiga e irritabilidade (32,54). O excesso de selênio por um longo período, cerca de 300 µg/dia, pode resultar em aumento inesperado da mortalidade após 5 anos (170). Especula-se que a alta ingestão crônica de Se orgânico induz o estresse oxidativo, gerando superóxidos radicais (29,171).

A selenose também pode causar danos leves nos nervos e o *Nutritional Prevention of Cancer Trial* avaliou que a ingestão de suplementos de selênio, na dosagem de 200 µg/dia, associada a uma ingestão dietética habitual, por um período de quase 8 anos, foi relacionada a um risco aumentado de diabetes tipo 2, em comparação com o selênio (170).

Os efeitos da supernutrição de selênio na prole são desconhecidos. Estudo publicado em 2017 sugere que ela pode reduzir o risco de hipertireoidismo materno e tireoidite linfocítica. Estudo publicado em 2021, no entanto, aponta que níveis mais altos de selênio durante a gravidez podem proteger os bebês de futuras hipertensões (172).

### 3.14 GESTAÇÃO DE ALTO RISCO E O CONSUMO DE SELÊNIO

Aproximadamente, 10 a 20% das gestações podem ser rotuladas como de alto risco, e são responsáveis por 50% da mortalidade perinatal. A classificação de risco baseia-se na presença de um grande espectro de fatores ou patologias que podem comprometer a evolução da gestação: a) na fase de pré-concepção: idade > 35 anos, obesidade; histórico de abortamento, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e cardiopatia; b) durante a gestação: ganho ponderal inadequado, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, DM gestacional, e hemorragias da gestação. A HAS e (ou) cardiopatias representam as principais causas de alto risco (10%)(173).

Há pouca informação disponível sobre a associação de gravidez de alto risco (GAR) com a concentração de selênio na urina e variáveis como fatores socioeconômicos ou o uso de suplementos.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo, analítico, de corte transversal, com amostragem não probabilística e não intencional, realizado a partir de um projeto maior intitulado “**Avaliação do *Status* nutricional de Iodo em Gestantes de alto e baixo risco na MRPJMMN (Maternidade de referência Professor José Maria de Magalhães Netto)**”, realizado entre maio de 2015 e julho de 2016 (174).

O presente trabalho envolveu dois grupos: 1) gestantes de alto risco (GAR) = 259 indivíduos; e 2) gestantes de baixo risco (GBR)= 113 indivíduos.

O grupo GAR foi constituído de pacientes matriculadas no pré-natal da MRPJMMN. O grupo GBR foi composto por gestantes provenientes de 03 mutirões na MRPJMMN, do distrito de São Caetano, subdivisão de Salvador.

Para o Ministério da Saúde considera-se gestação de alto risco aquela que ameaça a vida da mãe ou do feto e requerem cuidados especializados de profissionais de saúde especialmente treinados (173,174). Os critérios de inclusão para mulheres do grupo GAR foram os seguintes: (i) pacientes atendidas na MRPJMMN, (ii) idade entre 13 e 50 anos, (iii) gravidez única e (IV) apresentarem os critérios previamente definidos para definição de alto risco gestacional através do manual do Ministério da Saúde (173). Os critérios de exclusão para o grupo GAR foram: (i) doença crônica ou níveis de creatinina superiores a 1,0 mg/dl; (ii) doença grave no momento do estudo (por exemplo, sangramento, sepse, doenças cardíacas complexas, esteatose hepática aguda, síndromes de aspiração, infecções, síndrome de hiperestimulação ovariana, edema pulmonar induzido por tocolítico, trauma, asma, doenças autoimunes, doenças cardíacas congênitas, doenças valvares reumáticas e não reumáticas, hipertensão pulmonar e insuficiência renal); e (iii) pacientes cujas amostras de urina eram insuficientes para análise e (ou) apresentavam dados incompletos no questionário sociodemográfico. Mulheres com baixo risco gestacional foram utilizadas como grupo de controle e não apresentaram nenhuma característica de GAR. Amostras de urina insuficientes para análise e (ou) dados do questionário sociodemográfico incompletos foram critérios de exclusão.

O cálculo do tamanho amostral baseou-se no percentual estimado de DI de 27%, encontrado em 119 gestantes, após análise de única amostra de urina isolada, e observado no último estudo realizado no país, na cidade do Rio de Janeiro (SARAIVA *et al.*, 2016). O número encontrado foi de 303 gestantes, tendo em vista o intervalo de confiança de 95%. Para tanto, foram consideradas 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): 27%+/-5; limites de confiança como % de 100 (absoluto +/-%) (d): 5%; efeito de desenho (para inquéritos em grupo-EDFF): 1.

## 4.2 PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, NUTRICIONAL E ANTROPOMÉTRICO DAS GESTANTES

### 4.2.1 Questionário socioeconômico, demográfico e de saúde

A população estudada tinha sido submetida ao questionário semiestruturado de coleta de dados socioeconômicos, demográficos e de saúde (ANEXO B e C). Nestes questionários foram avaliados: a) dados socioeconômicos: localização do domicílio (zona rural ou urbana), grau de instrução (nível de escolaridade), raça, profissão, situação de trabalho, renda em salários mínimos, tipo de moradia (própria ou alugada), número de pessoas na residência onde mora e estado civil; b) dados biológicos e de saúde: motivo de encaminhamento à maternidade, número de gestações, paridade, número de cesarianas e partos normais prévios, presença de intervalo interpartal < 2 anos ou > 5 anos, idade da menarca, data da última menstruação, trimestre gestacional, número de consultas de pré-natal. Foram questionadas ainda sobre a presença de HAS, uso de anti-hipertensivo, cardiopatias, alterações renais, tireoidopatias, uso de medicamentos para tireoide, presença de DM, uso de cigarro ou bebidas alcoólicas, drogas e uso crônico de medicamentos (propiltiuracil, tapazol, levotiroxina, amiodarona e suplementos com iodo).

Foram feitos também questionamentos sobre história reprodutiva anterior, comorbidades relacionadas aos RNs e fetos nas gestações anteriores, alterações referidas que estejam presentes na gestação atual (macrossomia, crescimento uterino restrito, polidrâmnio, oligodrâmnio, malformação e etc.), antecedentes familiares, dados sobre internação, peso pré-gestacional e ganho de peso durante a gestação.

Os dados dos questionários foram colhidos pela pesquisadora principal, residentes e internos do curso de Medicina da UFBA e Escola Bahia de Medicina e Saúde Pública, que faziam parte do grupo de pesquisa no período.

#### 4.3 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

O estado nutricional foi avaliado por: peso pré-gestacional (informação autorreferida pelas gestantes), peso atual, índice de massa corporal (IMC) e ganho de peso durante a gestação. Os equipamentos e procedimentos obedeceram a critérios descritos por Gordon, Chumlea & Roche (1988). Para a aferição do peso, foi utilizada balança eletrônica portátil com capacidade para 200 kg, com sensibilidade de 50g, marca Marte, modelo LC200PP. A aferição da altura foi feita através de um estadiômetro portátil de montagem, de precisão, com coluna desmontável, escala bilateral de 35 a 213 cm e resolução de 0,1cm, da marca Altura exata (Figura 3). As grávidas foram pesadas e medidas descalças e sem roupas secundárias (agasalhos, jaquetas, etc.).

As avaliações antropométricas foram realizadas pela pesquisadora, residentes e internos do curso de Medicina da Universidade Federal da Bahia e Escola Bahia de Medicina e Saúde Pública, que faziam parte do grupo de pesquisa no período.

**Figura 3** – Estadiômetro e balança portátil.



**Fonte:** Imagem fornecida por Campos *et al*, 2019(178)

O cálculo do IMC foi realizado pela fórmula: peso (quilogramas) ÷ altura<sup>2</sup> (metros), e os pontos de corte adotados como referência para a avaliação do IMC pré-gestacional foram definidos pela OMS, conforme pode ser visto na Tabela 7, a seguir.

**Tabela 7** - Classificação de peso pelo índice de massa corpórea (IMC).

<b>Classificação</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Risco de comorbidades</b>
Baixo peso	<18,5	Baixo
Peso normal	18,5 – 24,9	Médio
Sobrepeso	≥ 25 a 29,9	Aumentado
Obesidade grau I	30 a 34,9	Moderado
Obesidade grau II	35 a 39,9	Grave
Obesidade grau III	≥ 40	Muito grave

**Fonte:** adaptado de Organization WHO (2000) (175).

A avaliação do aumento de peso durante a gestação foi definida como adequada, excessiva ou abaixo do recomendado, seguindo orientações de diretrizes internacionais, conforme pode ser observado na tabela 8 (176).

**Tabela 8** - Diretrizes para ganho de peso durante a gravidez para mulheres com fetos únicos ou gemelares

<b>Categoria de IMC pré-gestacional (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Mães de feto único</b>
	<b>Total de peso ganho até o termo (kg)</b>
Baixo peso (<18,5)	12,5-18
Peso normal (<18,5 - 24,9)	11,5-16
Sobrepeso (≥ 25)	7-11
Obesidade grau III (≥ 30)	5-9

**Fonte:** adaptado de Rasmussen, Catalano e Yaktine, 2009.

#### 4.4 INDICADORES DO ESTUDO

##### 4.4.1 Coleta e seleção das amostras urinárias

As amostras casuais de urina foram coletadas pela própria gestante no ambiente da MRJMMN, 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 *Biological Trace Element Research* (174), foram analisadas iodúria em 241 amostras urinárias de GAR. Entretanto, no presente estudo, foram analisadas 226 amostras urinárias de GAR, representando perda de 6,2%. A análise das GBR não foi publicada anteriormente e envolveu 113 amostras de urina. Porém, no presente estudo, foram analisadas 104 amostras urinárias, representando perda de 8% no total. O principal motivo que explica tais perdas se deve ao fato de que algumas amostras de urina não apresentavam quantidades suficientes para análise do selênio e (ou) apresentavam dados incompletos no questionário. Além disso, no grupo GAR, ocorreu exclusão de dois pacientes com doença valvar reumática e de um paciente com hipertensão pulmonar.

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.

#### 4.4.2 Dosagem do selênio urinário

Para análise do selênio, realizou-se uma diluição 1:20 em ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ) 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-se urina base (*matrix-matched calibration curves*). O isótopo monitorado foi o Se 82. Todo material utilizado foi previamente descontaminado com  $\text{HNO}_3$  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 helicoidal (177).

A ICP-MS é uma técnica analítica usada 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 laboratórios <sup>177)</sup>

Para a leitura dos parâmetros foi utilizado o equipamento ICP-MS (PerkinElmer, NexION® 2000, Waltham EUA) Syngistix™ Software (PerkinElmer) (Figura 4). Os resultados do selênio urinário foram expressos em µg/L. Para a determinação do selênio urinário foram utilizados os pontos apresentados a seguir (Quadro 2).

**Figura 4** – Análise dos resultados no ICP-MS.



**Fonte:** Imagem fornecida por Campos *et al*, 2019(178).

**Quadro 2** – Valores de referência para a excreção urinária de selênio.

Valores da excreção urinária	Nutrição de selênio
<15 µg/L	Deficiência de selênio
15-50 µg/L	Nutrição adequada de selênio
>50µg/L	Nutrição excessiva de selênio

**Fonte:** Adaptado de McKeating DR, *et al.*, 2019 (31).

#### 4.5 ASPECTOS ÉTICOS E FINANCEIROS

Este trabalho foi executado de acordo com a Resolução CNS 466/12 da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP). O projeto foi submetido à Plataforma Brasil sob o número CAAE: 72860223.0.0000.5662 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia, através do parecer nº: 6.317.734 (ANEXO A). Para a presente análise, foi solicitada dispensa do TCLE.

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de nenhuma agência de financiamento do setor público, comercial ou sem fins lucrativos.

#### 4.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Todos os dados são expressos como média – desvio padrão, mediana, intervalo ou distribuição de frequência, conforme apropriado. Os dados foram estratificados por nível de USEC, idade e diversas características sociodemográficas e geográficas para explorar fatores de influência. Para determinar a diferença estatística entre os grupos, um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo nos cálculos do teste t, teste qui-quadrado de Pearson, teste exato de Fisher e teste U de Mann-Whitney. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o IBM SPSS Statistics for Windows v22.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Uma análise de poder estatístico foi realizada para estimar o tamanho da amostra, selecionando um tamanho de efeito conservador de  $f^2 = 0,10$  para este estudo. Com alfa de 0,05 e poder de 0,95, o tamanho amostral projetado necessário para uma análise de regressão linear com dois preditores e tabelas de contingência (teste qui-quadrado) com esse tamanho de efeito, utilizando o software GPower 3.1.9.7 (Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Alemanha), é aproximadamente  $N = 225$ . Os dados foram apresentados como mediana  $\pm$  intervalo interquartil. Foram utilizados testes não paramétricos, nomeadamente o teste de Mann-Whitney para análise quantitativa, o teste

qui-quadrado de Pearson e o teste de Fisher para análises qualitativas não paramétricas. Os dados foram estratificados por nível de USeC, idade e diversas características sociodemográficas e geográficas para explorar fatores de influência, e um nível de significância de  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Para avaliação do risco relativo de gravidez de alto risco (odds ratio [OR]), foram utilizadas análises de regressão logística univariada e multivariada, com nível de significância de  $P < 0,05$  considerado estatisticamente significativo.

Para avaliar os factores de risco individualizados, particularmente a deficiência de selênio, que podem ter impacto num maior risco de gravidez de alto risco, foram desenvolvidos três modelos de regressão logística multivariada. No modelo inicial (Modelo 1) foram feitos ajustes para idade, IMC, paridade e idade gestacional. O Modelo 2 abordou ajustes para assistência pré-natal, residência em área rural, renda, uso de polivitamínicos e alcoolismo. Por fim, o Modelo 3 incorporou todas as variáveis dos modelos analisados.

Para a realização dos testes estatísticos foi utilizado o *software* estatístico GraphPad Prism, versão 7.00 (2016).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 ARTIGO 1. High-risk pregnancy is associated with low urinary selenium concentration

Artigo não submetido.

Luciana Sant'Ana Leone de Souza<sup>1,2</sup>, Renata de Oliveira Campos<sup>1,2,3</sup>, Fernando Barbosa Júnior<sup>5</sup>, Vanessa Cristina de Oliveira Souza<sup>5</sup>, Bruno Alexander França dos Santos<sup>1</sup>, Sara Moreira Anunciação<sup>1</sup>, Pedro Resende Ferreira Rende<sup>1</sup>, Fabyan Esberard de Lima Beltrão<sup>6</sup> and Helton Estrela Ramos<sup>1,2,4</sup>.

<sup>1</sup> *Bioregulation Department, Health and Science Institute, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.*

<sup>2</sup> *Postgraduate Program in Interactive Processes of Organs and Systems, Health & Science Institute, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil*

<sup>3</sup> *Health and Science Center, Federal University Reconcavo of Bahia, Santo Antonio de Jesus, Bahia, Brazil.*

<sup>4</sup> *Post-Graduate Program in Medicine and Health, School of Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.*

<sup>5</sup> *Laboratory of Toxicology and Essentiality of Metals, School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.*

<sup>6</sup> *Lauro Wanderley University Hospital, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil.*

**Abbreviated title:** HRP increases susceptibility to SeD

**Abbreviations:** Se: Selenium; GPx: glutathione peroxidase; DIO: Iodothyronine Deiodinases; TH: Thyroid Hormones ; SeD: Selenium Deficiency PW: Pregnant women; MUSEC: Median Urinary Selenium Concentration; SA: Selenium Adequacy; USEC: Urinary Selenium Concentration; HRP: High-Risk Pregnancy; HRPW: High-Risk Pregnancy Women; LRPW: Low-Risk Pregnancy Women; ESe: Excess Selenium; Maternity Professor José Maria de Magalhães Netto: MPJMMN; BMI: Body Mass Index; ICP-MS: Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry; SH: Systemic Hypertension; NHANES III: the National Health and Nutrition Examination Survey III; CHMS: Canadian Health Measures Survey; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; IUGR Intrauterine Growth Restriction; SGA: Small for Gestational Age; OS: oxidative stress; OR: odds ratio; CI: confidence interval; IQR: interquartile range; TAD: thyroid autoimmune disease.

Word count: 3172, 04 tables, 02 Figure

**Keywords:** Pregnancy, selenium, selenium deficiency, high risk pregnancy

**Abstract (249 words)**

**Introduction:** Selenium (Se) is a fundamental trace element during pregnancy and its deficiency is associated with negative maternal-fetal outcomes. Little is known about Se nutritional status in High-risk pregnancy women (HRPW).

**Objective:** To analyze the nutritional status of Se in pregnant women (PW) screened in an important public maternity hospital in Brazil.

**Methods:** In This cross-sectional study (May 2015- July 2016), 330 PW were investigated for Urinary Selenium Concentration (USeC) using the inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method. Socio-demographic, anthropometric data were collected and PW were classified by gestational risk according to the Ministry of Health

**Results:** 330 PW [median age: 29 (15–46) years] were divided into: (i) 226 HRPW and (ii) 104 Low risk pregnancy women (LRPW). The median USeC (MUSeC) was 25 µg/L (25th-75th percentile, 17-35.8 µg/L) and the mean was  $28.4 \pm 6.79$  µg/L, indicating Se adequacy (SA). Low USeC (<15 µg/L) was detected in 20% PW. MUSeC levels were significantly lower in HRPW vs. LRPW [MUSeC: 24 (15.3-33.8) vs. 29.1 (20.2-40.6) µg/L,  $p=0.0035$ ]. Selenium Deficiency (SeD) rate was more observed in HRPW vs. LRPW [24.3% vs 10.6%,  $p=0.0037$ ] [OR: 2,71 CI 1,4-5,7);  $P=0.0048$ ]. The adjusted odds ratio (OR) of HRP induced SeD was 3.38 (95% CI: 1.56 – 8.06,  $p = 0.003$ ) after being adjusted for all the accepted confounders in multivariate logistic regression.

**Conclusion:** This study reports USeC data on the largest number of HRPW, demonstrating an association between HRP and low USeC. This situation highlights the need for continuous nutritional monitoring of HRPW.

### 5.1.1 Introduction

Selenium (Se) is a trace element responsible for several vital homeostatic processes (179). Low Se levels during pregnancy have been associated with adverse maternal-fetal outcomes, including miscarriages, neural tube defects, premature birth, low birth weight, hypertension, preeclampsia, glucose intolerance, diabetes, and diaphragmatic hernia (11).

To promote adequate Se nutrition, it is recommended that pregnant women (PW) have an intake of 60 µg/day of this trace element (42,180). Brazil nuts are the primary dietary source of Se; however, their consumption should not be excessive due to the risk of toxicity. Se can also be obtained in smaller quantities from fruits and vegetables, with 30 to 40% of dietary intake found in meats, fish, and poultry (42, 180, 48, 49). Although Se supplementation has shown promise for pregnancy outcomes, there is currently no

official recommendation for supplementation (45, 55, 21). Several studies are being conducted with this goal, driven by the importance of maintaining mitochondrial function during oxidative stress generated in the placenta of women experiencing pregnancy complications. However, it cannot be assumed yet that only a proper and well-balanced diet during pregnancy will suffice to prevent future maternal-fetal complications (56, 28, 55, 58).

In Brazil, there is a scarcity of studies about selenium nutritional status and its impacts in pregnant women (PW). The last Family Budget Survey by the Ministry of Health (2008-2009) demonstrated that the Brazilian population consumes approximately 107.6  $\mu\text{g}$  of selenium per day, more than adequate, with higher consumption observed in males and the northern region of the country. However, PW were not included in this assessment (42,180). Recently, a cross-sectional study of 388 PW in the state of Alagoas, Brazil, showed a mean selenium intake of 48.3 $\pm$  42.9 (range 8.4-477.5) with 60.8% considered insufficient (147) Martins-Costa et al. (2016), in a case-control study conducted on 90 PW noted that the study population was extremely deficient in Se (148).

High-Risk Pregnancy Women (HRPW) account for 10-20% of pregnancies, are responsible for 50% of perinatal mortality. This, in turn, further increases maternal mortality rates, miscarriages, stillbirths, and neurocognitive deficits (181). At present, there is limited available information regarding the association of HRPW with USEC levels. Although the risk of maternal mortality in Brazil remains high, the details of the clinical features of HRPW remain poorly understood (181). Awareness of contributing factors associated with HRPW is important to improve outcomes. Here we investigated USEC in HRPW and Low-Risk Pregnant women (LRPW) who attended to prenatal consultation an important public maternity hospital in Brazil.

## **5.1.2 Material and Methods**

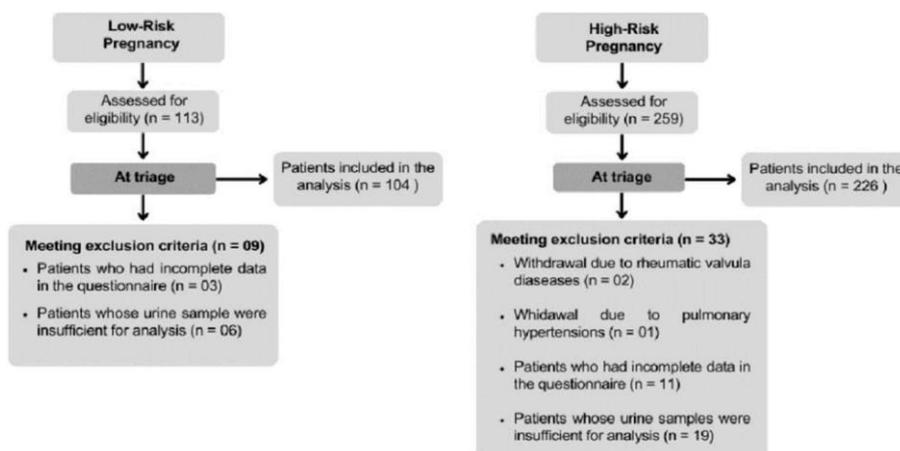
### *5.1.2.1 Subjects and data collection*

A cross-sectional study was conducted between May 2015 and July 2016, enrolling 330 consecutive patients who were admitted to the ambulatory prenatal care at

Maternity Professor Jose Maria de Magalhaes Neto (MPJMMN), an important public maternity hospital in Bahia, Brazil,

#### *5.1.2.2 Inclusion and exclusion criteria*

All cases were divided into two clinical classifications: (i) High-risk PW, and (ii) Low-risk PW. HRP were considered those that threaten the life of the mother or the fetus and require specialized care from specially trained healthcare providers. The inclusion criteria for HRP women were as follows: (i) patients attending MPJMMN, (ii) age between 13 and 50 years, and (iii) single pregnancy. High-risk gestation was based on previously defined criteria using the Ministry of Health manual (181). The exclusion criteria for the HRP group were: (i) chronic disease or creatinine levels higher than 1.0 mg/dl, (ii) severely ill at the time of the study (e.g., bleeding, sepsis, complex heart diseases, acute fatty liver, aspiration syndromes, infections, ovarian hyperstimulation syndrome, tocolytic-induced pulmonary edema, trauma, asthma, autoimmune diseases, congenital heart diseases, rheumatic and non-rheumatic valvular diseases, pulmonary hypertension, and kidney failure), and (iii) patients whose urine samples were insufficient for analysis and/or had incomplete data in the sociodemographic questionnaire. LRP women were used as a control group and did not exhibit any characteristics of HRP. Insufficient urine samples for analysis and/or had incomplete sociodemographic questionnaire data were exclusion criteria (Figure 5).

**Figure 5** – Flowchart of the study

**Source:** Prepared by the author, 2024.

### 5.1.2.3 Outcomes

Primary Objective: To determine the median USEC (MUSEC) and Se deficiency (SeD) rates by in HRP and LRP women patients admitted to a tertiary maternity.

Exploratory analyses: To study the association of low USEC with high-risk pregnancy.

### 5.1.2.4 Procedures

The detailed clinical information of each patient was obtained by physicians using a standard questionnaire. Weight and body mass index (BMI) were measured using standard anthropometric techniques (182). Weight gain during pregnancy was also recorded and categorized according to international guidelines (176). For patients who met the inclusion criteria, single spot urine samples were collected before interventions or therapy that could potentially interfere or alter urine Se levels.

#### 5.1.2.5 Urinary Selenium Concentration (USeC) Analysis

Casual urine samples were collected in sterile universal containers by the PW themselves, following instructions provided by the research team, and placed in Monovette® tubes for transportation and storage at -20 °C until analysis. All samples were transported in cryogenic tubes to the Clinical and Toxicological Analysis Laboratory of the School of Pharmaceutical Sciences at the University of São Paulo in Ribeirão Preto, Brazil, where the analyses were conducted.

USeC was analyzed by ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry), an analytical procedure capable of identifying element concentrations with significant precision. Research parameters were read by the ICP-MS equipment (Perkins Elmer, NexION® 2000, Waltham, USA) coupled with Syngistix™ software (PerkinElmer), and the analyses were performed in duplicate, with results expressed in µg/L. The classification of the selenium nutritional status in PW considered values of 15-50 µg/L as SA nutrition, values <15 µg/L as SeD, and values >50 µg/L as Selenium Excess (SeE) (31).

#### 5.1.2.6 Data Processing and Statistical Analysis

All data are expressed as mean - standard deviation, median, range, or frequency distribution, as appropriate. Data were stratified by USeC level, age, and various sociodemographic and geographical characteristics to explore influencing factors. To determine the statistical difference between groups, a p-value of <0.05 was considered significant in the t-test, Pearson's chi-squared test, Fisher's exact test, and Mann-Whitney U test calculations. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows v22.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

A statistical power analysis was conducted to estimate the sample size, selecting a conservative effect size of  $f^2 = 0.10$  for this study. With an alpha of 0.05 and power of 0.95, the projected sample size required for a linear regression analysis with two predictors and contingency tables (chi-squared test) with this effect size, using GPower 3.1.9.7 software (Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany), is approximately N

= 225. Data were presented as median  $\pm$  interquartile range. Nonparametric tests, namely the Mann–Whitney test for quantitative analysis, and Pearson's chi-squared test and Fisher's test for nonparametric qualitative analyses, were employed. The data were stratified by USeC level, age, and various sociodemographic and geographical characteristics to explore influencing factors, and a significance level of  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

For the assessment of the relative risk of high-risk pregnancy (odds ratio [OR]), both univariate and multivariate logistic regression analyses were utilized, with a significance level of  $P < 0.05$  considered statistically significant.

To assess individualized risk factors, particularly selenium deficiency, that may impact a higher risk of high-risk pregnancy, three multivariate logistic regression models were developed. In the initial model (Model 1), adjustments were made for age, BMI, parity, and gestational age. Model 2 underwent adjustments for prenatal care, residence in rural areas, income, polyvitamin use, and alcoholism. Finally, Model 3 incorporated all variables from the analyzed models.

The statistical software GraphPad Prism, version 7.00 (2016), was employed to conduct the statistical tests.

#### *5.1.2.7 Ethical Aspects*

This study was approved by the Federal University of Bahia - Ethics Committee for Research Projects and conducted in accordance with the Helsinki Declaration (183) of the World Medical Association. Participation was voluntary with written consent obtained. Data were reported following the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines for observational research (184).

A written consent form was obtained from the participants. The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Bahia (CAAE: 72860223.0.0000.5662).

### 5.1.3 Results

A total of 372 PW (259 HRPW and 113 LRPW) were eligible to participate in the study. After applying the inclusion and exclusion criteria, 226 HRPW and 104 LRPW women were enrolled in the study (Figure 5). Thus, the study comprised a total of 330 PW, predominantly from urban areas (91.5%). Their ages ranged from 15 to 46 years, with a mean of  $28.4 \pm 6.79$  years and a median of 29 (interquartile range [IQR]: 23-34 years). Only 5.4% of the PW were in the first trimester, with 27.3% in the second trimester, and the majority (67.3%) in the third trimester of pregnancy. Of the PW studied, 73.3% were multiparous. The main characteristics presented for HRPW categorization included: (i) systemic hypertension (30.5%), pre-gestational obesity (19.5%), diabetes (16.4%), and age > 35 years (20.3%). A summary of the main sociodemographic and health findings can be found in Table 9.

**Table 9** - Anthropometric findings, sociodemographic characteristics and multivitamin use between LRPW and HRPW patients

Variables	Total (n =330)	Low Risk (n = 104)	High Risk (n = 226)	p-value
Age (y). median (IQR)	29 (23 – 34)	28 (23.2 – 32)	29 (23 – 34)	0.869
Age > 35 anos. n (%)	67 (20.3)	20 (19.2)	47 (20.8)	0.742
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	28 (25 – 31.6)	27 (25 – 29.4)	29 (25 – 32.4)	0.0018
Se (µg/L). median (IQR)	25 (17 – 35.8)	29.1 (20.2 – 40.6)	24 (15.3 – 33.8)	0.0035
Deficiency of Se (%)	66 (20)	11 (10.6)	55 (24.3)	0.0037
Overweight	243 (73.6)	72 (75.8)	171 (76.7)	0.863
Obesity n (%)	115 (34.8)	20 (21)	95 (42.6)	0.0003
Alcohol n (%)	51 (15.6)	12 (11.6)	39 (17.4)	0.182
Multivitamin n (%)	69 (21.4)	31 (30.4)	38 (17.3)	0.0076
Pregnancy . n (%)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.496
Inadequate weight	135 (40.9)	49 (52.7)	86 (41.1)	0.06
Weight loss	36 (10.9)	14 (15.0)	22 (10.5)	0.26
IG (Third trimester ). n (%)	223 (67.6)	67 (64.4)	156 (69)	0.448
Income (< 2 salaries ). n (%)	278 (84.2)	98 (94.2)	180 (79.6)	0.0005
Prenatal care visit (yes). n (%)	309 (93.6)	100 (96.1)	209 (92.4)	0.235
Urban . n (%)	302 (91.5)	99 (95.2)	203 (89.8)	0.136

Source: Prepared by the author, 2024.

#### 5.1.3.1 Anthropometric, Sociodemographic and Health questionnaire

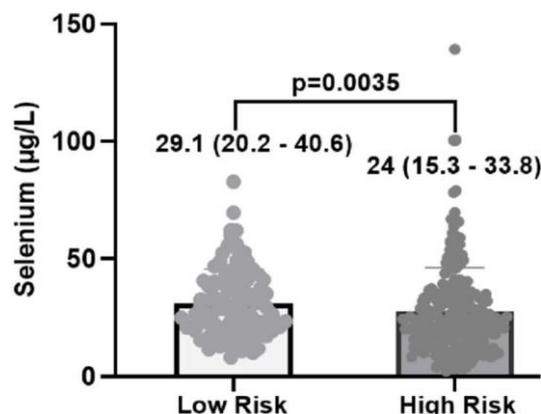
Table 9 summarizes the main findings. A total of 93.6% PW had prenatal consultations: 92.4% HRPW and 96.1% LRPW,  $p=0,235$ . As previously cited, 19.5% of HRPW were classified as obese before pregnancy, 23.5% were overweight, 45.6% had a

healthy weight, and only 5.3% were considered underweight. 6.2% were not anthropometrically analyzed. Among LRPW, 38.5% were overweight, 46.2% had a healthy weight, and 4.8% were considered underweight while 10.6% of the patients were not analyzed. A total of 41.1% HRPW had weight gain status above expected range vs. 52.7% of LRPW group.

79.6% of HRPW had monthly family income less than two minimum wages vs. 94.2% LRPW,  $p=0.0005$ . A total of 70.8% HRPW had at least a high school diploma vs. 73.1% LRPW. Furthermore, 17.3% of HRPW were taking multivitamins vs. 30.4% of LRPW ( $p=0.0076$ ).

#### *5.1.3.2 Urinary Selenium Concentration levels*

Among 330 PW: (i) MUSEC was 25  $\mu\text{g/L}$  (IQR: 17-35.8  $\mu\text{g/L}$ ), and (ii) the mean was  $28.4 \pm 6.79$   $\mu\text{g/L}$ , indicating SeA. However, SeD (USEC  $<15$   $\mu\text{g/L}$ ) was detected in 20% samples. SeA was present in 69.7%, SeD was present in 20% and ESe was detected in 10.3%. HRPW had lower MUSEC (24  $\mu\text{g/L}$ ) (IQR of 15.3-33.8  $\mu\text{g/L}$ ) vs. MUSEC of 29.1  $\mu\text{g/L}$  (IQR 20.2-40.6  $\mu\text{g/L}$ ) for LRPW subgroup ( $p=0.0035$ ) (Figure 6). HRPW had a higher rate (24.3%) of SeD vs. 10.6% for LRPW ( $p=0.0037$ ). Table 10 presents a multivariable regression analysis, demonstrating a 3.38 times higher risk of SeD in the HRPW group, independent of the variables used, such as age, BMI, parity, gestational age, prenatal care, rural area, income, alcoholism and multivitamin use (OR: 3.38 [ CI: 1.56-8.06];  $p=0.003$ ).

**Figure 6** – Comparison of MUSEC between HRPW and LRPW.

Source: Prepared by the author, 2024.

**Table 10** - Multivariable regression analyses between:

		Selenium deficiency and high-risk pregnancy		
		OR*	CI 95%	P
Model 1	Selenium deficiency	2.71	1.40 – 5.71	0.0048
	Age	2.72	1.40 – 5.71	0.0048
	BMI	3.68	1.78 – 8.45	0.0009
	Parity	2.75	1.42 – 5.79	0.004
	Gestational age	2.79	1.44 – 5.88	0.004
	<b>Model 1</b>	<b>3.82</b>	<b>1.83 – 8.82</b>	<b>0.0007</b>
Model 2	Whether she had prenatal care	2.60	1.33 – 5.49	0.007
	Rural area	2.66	1.37 – 5.59	0.006
	Income	2.94	1.50 – 6.21	0.002
	Multivitamins	2.45	1.25 – 5.18	0.012
	Alcoholism	2.74	1.41 – 5.75	0.004
	<b>Model 2</b>	<b>2.56</b>	<b>1.28 – 5.53</b>	<b>0.011</b>
	<b>Model 3</b>	<b>3.38</b>	<b>1.56 – 8.06</b>	<b>0.003</b>

Source: Prepared by the author, 2024.

Multivariate regression analysis – Model 1: adjusted for age, BMI, parity, and gestational age; Model 2: adjusted for prenatal care, rural area, income, multivitamin use, and alcoholism; Model 3: adjusted for all variables.

Taking multivitamins and absence of prenatal care were significantly associated with SeD. Only 7.6% PW who had SeD used multivitamins vs. 24.2% PW with SeA who used them ( $p=0.003$ ). When prenatal care was analyzed, 84.8% PW of SeD patients received prenatal care x 95.8% of PW with SeA who received prenatal care,  $p=0.003$ . Other variables analyzed individually did not show a statistically significant association with SeD. A summary can be found in Table 11. Indeed, we performed a univariate

logistic regression that revealed correlation between protection against SeD and same variables: (i) use of multivitamins (odds ratio [OR]= 0.25 [CI: 0.09-0.6]; p=0.005), and (ii) prenatal care (OR: 0.24 [ CI 0.09-0.61]; p=0.002) (Table 12).

**Table 11** - Factors associated with Selenium deficiency disorder among 330 PW from the public maternity hospital in Brazil

Variables	Total (n= 330)	No selenium deficiency (n=264)	Selenium deficiency (n=66)	p-value
Age (y). median (IQR)	29 (23 – 34)	28 (23 – 34)	29 (22.7 – 33)	0.843
Age > 35 anos. n (%)	67 (20.3)	53 (20.1)	14 (21.2)	0.205
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	28 (25 – 31.6)	28 (25.3 – 31.5)	27.2 (24.1 – 31.7)	0.199
Se (µg/L). median (IQR)	25 (17 – 35.8)	29 (21 – 39)	10 (7.75 – 12)	< 0.0001
Deficiency of Se (%)	66 (20)	-	-	-
Overweight	243 (73.6)	200 (78.7)	43 (67.2)	0.051
Obesity n (%)	115 (34.8)	94 (37)	21 (32.8)	0.532
Alcohol n (%)	51 (15.6)	41 (15.6)	10 (15.4)	0.958
Multivitamin n (%)	69 (21.4)	64 (24.2)	5 (7.6)	0.003
Pregnancy . n (%)	2 (1-3)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0.784
Inadequate weight	135 (40.9)	111 (46)	24 (39.3)	0.346
Weight loss	36 (10.9)	27 (11.2)	9 (14.7)	0.444
HAS. n (%)	69 (20.9)	53 (20.1)	16 (24.4)	0.498
Diabetes. n (%)	37 (11.2)	31 (11.7)	6 (9.1)	0.665
IG (Third trimester ). n (%)	223 (67.6)	183 (69.3)	40 (60.6)	0.187
Income (< 2 salaries ). n (%)	278 (84.2)	220 (83.3)	58 (87.9)	0.451
Prenatal care visit (yes). n (%)	309 (93.6)	253 (95.8)	56 (84.8)	0.003
Urban . n (%)	302 (91.5)	244 (92.4)	58 (87.9)	0.225

**Source:** Prepared by the author, 2024.

**Table 12** - Univariable regression analysis (selenium deficiency) between the variables

	Univariable logistic regression		
	OR	CI 95%	P
High risk	2.71	1.40 – 5.71	0.0048
Multivitamin	0.25	0.09 – 0.60	0.005
Prenatal care (yes)	0.24	0.09 – 0.61	0.002
Diabetes	0.75	0.25 – 1.76	0.542
HAS	1.27	0.65 – 2.37	0.457
Overweight	0.55	0.30 – 1.02	0.053
Obesity	0.84	0.46 – 1.49	0.571
Alcoholism	0.97	0.43 – 1.91	0.939
Multipara	0.73	0.42 – 1.30	0.291
Income (< 2 salaries)	0.68	0.28 – 1.47	0.366
Rural area	0.59	0.25 – 1.49	0.240
Gestational age (3rd trimester)	0.68	0.39 – 1.20	0.177
Age > 35 years	1.07	0.53 – 2.03	0.837

**Source:** Prepared by the author, 2024.

### 5.1.4 Discussion

As far as we know, this is the first study to assess the Se nutritional status in PW, taking into consideration their gestational risk characteristics (High vs. Low), and

providing socioeconomic, anthropometric and demographic data as well as information on the use of multivitamins in a referral public health center at Brazil (31).

The present study demonstrated that HRPW showed a higher susceptibility to SeD compared to LRPW and Multivariate regression analysis showed a 3.2 times higher risk of SeD in the HRPW group, independent of the variables used. These data are further supported by Duntas, 2020, who reminds us that Se plays a fundamental role in antioxidant defense mechanisms, redox regulation, and thyroid hormone metabolism. During pregnancy, oxidative stress (OS) is caused by the intense fetal growth activity, and in the presence of SeD, there can be an acceleration of OS, which has a negative effect on trophoblast viability when exposed to hypoxia (11). However, the study design was observational, making it not possible to deduce causal effects and it is not possible to discern whether SeD caused gestational complications in the group evaluated or whether SeD was a consequence of high-risk pregnancy.

Indeed, we found no significant association between systemic hypertension and SeD corroborating with Holmquist et al, 2021, in their cohort involving 69,972 PW, that did not find a significant association between reported selenium intake or total blood selenium status and gestational hypertensive disorders in general or preeclampsia specifically (203) Martins-Costa et al. (2016), who conducted a case-control study conducted on 90 PW (32 normotensive, 20 with chronic or gestational hypertension and 38 with pre-eclampsia), in southern Brazil, that found that the Se Serum levels were not significantly different between groups (148). Stephen et al. (2020), however, demonstrated that SeD occurred significantly more among the preeclamptic PW compared to the normotensive controls (281) and Oliveira et al. (2016) evaluated 90 pregnant women with pre-eclampsia and 90 pregnant women without pre-eclampsia and found a greater selenium consumption in pregnant women without pre-eclampsia (282).

Some studies outside of pregnancy advocate that SeD is associated with impaired TH metabolism and reduced uncoupling protein levels, causing lower thermogenesis and higher susceptibility to obesity (283).

However, in our study we found no significant association between BMI and SeD. Likewise, a study from Sao Paulo/Brazil, Vianna et al. (2016) evaluated the dosage of Se in plasma and erythrocytes of obese, overweight and normal weight pregnant women and there was no significant difference between the three groups (149).

Our study evaluated the nutritional status of Se using USeC, a direct measurement method, excluding patients with renal anomalies and SeA was demonstrated in the total

PW studied. These data corroborate a previous study that evaluated an isolated urine sample corrected for creatinine, evaluated in each trimester of pregnancy (52). On the other hand, a study carried out in Alagoas, Brazil, used an indirect method to analyze nutritional status, based on a 24-hour dietary recall, demonstrating an average intake of Selenium considered insufficient (147). However, this method is considered inaccurate due to variations in food concentrations and the lack of regional dietary data in nutrient composition tables, which can lead to overestimations or underestimations (85,8). Pinheiro et al. (2005) evaluated capillary Se concentrations in women of reproductive age from riverside communities in the Tapajós river basin, Amazonas, Brazil and observed a lower Se concentration in pregnant women than in non-pregnant women, but using a method that assesses the status of Selenium from the past and the samples were contaminated (144).

It is known that 50-70% of dietary selenium is excreted in urine (187) and a single urine collection is simple, practical and less invasive. Thus, USeC is widely used in epidemiological studies such as the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) and the Canadian Health Measures Survey (CHMS), as well as in biomonitoring studies that assess exposure to metals. (96, 107). In population studies, USeC levels reflect the previous day's selenium intake, and the best way to determine this is through a 24-hour urine sample. However, this becomes impractical in studies with many patients, mainly due to frequent errors in urine collection (122). For these reasons, the use of a single urine sample was considered more feasible in this study. Serum Se assessment, in turn, the most commonly used method, has the disadvantage of being invasive, requires qualified professionals for analysis and takes longer (85).

It is known from the literature that SeD during pregnancy is associated with an increased risk of maternal-fetal complications, which reinforces the significance of the finding that 20% of PW in our study exhibited SeD. Our research also shows that 10.3% of PW had ESe levels, which is noteworthy. These findings show that a deficiency and an excess of these micronutrients can coexist in a population of PW, even in a region with adequate mean intake and reinforces the need for monitoring pregnant women, especially HRPW.

Some studies show an association between SeD, age, sex, and social factors such as poverty and food insecurity (193, 194). In our research, however, family income based on less than 2 minimum wages was not a standalone risk factor for SeD. In Brazil, especially in the northern and northeastern regions, we have Brazil nuts, with one unit

containing up to 400 mcg of selenium. However, acquiring this food can be difficult for the poorer population due to its cost. However, chicken, eggs, fish, and, if possible, red meat are rich in protein and contain significant amounts of this element, being the main sources of Se consumption in the diets of various countries and can be an explanation of our results.

It is worth noting that in our case series, the lack of prenatal care was found to be an additional risk factor for SeD. These data are significant, as they concern an underprivileged population, and access to prenatal care is not easily available in our region, which explains why 67.3% of the PW were in the third trimester at the time of the assessment, with only 5.4% in the first trimester. During the obstetric consultation, the patient can access information on pregnancy care, including guidance on consuming quality foods, and supplementation with multivitamins when necessary, which may have corroborated this association.

Regarding the gestational age of our study's patients, the evaluation of USEC in the third trimester showed no association with SeD. This finding does not support some literature findings that indicate lower maternal blood levels in the third trimester, reflecting a greater transfer of the mineral to the fetus during this period (195,196). Mask et al., Amin et al., and Smith et al. also suggested that low selenium levels found in premature infants may be related to a lack of mineral accumulation during pregnancy (197–199). This difference can be justified by the fact that our population is predominantly in the third trimester, with a very small number of PW at the beginning of pregnancy.

In our study, a lower percentage of SeD was observed in PW who used multivitamins compared to those who did not. This result is noteworthy, as it reports that HRPW used multivitamins less frequently compared to LRPW, however in our study we had no way of knowing the composition of each multivitamin and the information was acquired through a single medical interview; therefore, the risk of underreporting or incorrect information must be considered.

### 5.1.5 Conclusion

The present study demonstrates that PW from the public maternity hospital in Bahia, Brazil, in general, have adequate nutrition of Se. Despite adequate median intake, a significant subgroup of individuals had SeD. Furthermore, this study reports USeC data on the largest number of HRPW, demonstrating an association between HRP and low USeC. This situation emphasizes that achieving ideal and sustainable selenium nutrition requires continuous and effective monitoring of pregnant women's nutrition, especially HRPW.

### 5.1.6 Acknowledgments

We gratefully acknowledge the contributions and efforts of all patients who participated in this study and the physicians, residents, students and healthcare professionals involved in data collection and patient care. We thank the hospital management of Reference Maternity Hospital Professor José Maria de Magalhães Netto and the partnership of the Laboratory of Toxicology and Essentiality of Metals, Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo for the analysis of urinary selenium.

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

#### **Author Disclosure Statement**

The other authors declare no relevant disclosures.

#### **Joint corresponding authors**

Luciana S. L. de Souza. Department of Bioregulation, Federal University of Bahia, Avenida Reitor Miguel Calmon, S/N. Vale do Canela. Room 325. Salvador-BA, Brazil. 40110-102. Tel. +55-071-3283-8908 FAX. +55-071-3283-8908.

**E-mail:** dralucianaendocrinologia@gmail.com.

## 5.2 ARTIGO 2. Selenium Nutritional Status Thyroid dysfunction

Archives of Endocrinology and Metabolism

**Archives of  
Endocrinology and Metabolism**  
OFFICIAL JOURNAL OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

**Selenium nutritional status and thyroid dysfunction**

Journal:	<i>Archives of Endocrinology and Metabolism</i>
Manuscript ID:	AEM-2023-0348.R4
Manuscript Type:	REVIEW ARTICLES
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Campos, Renata; Federal <del>University of Recanuso</del> da Bahia, 3Health & Science Center, <del>Recanuso of Bahia Federal University</del> de Souza, Luciana; Universidade Federal da Bahia, Bioregulação, Braga Filho, Jair; Federal <del>University of Bahia, Bioregulação</del> de Jesus, Joice; Federal University of Bahia Salvador, Department of Bioregulation Anuncição, Sara; Federal University of Bahia Salvador, Department of Bioregulation <del>Cassiano</del> Jessica; Federal University of Bahia Salvador, Department of Bioregulation Rende, Pedro; Federal University of Bahia Salvador, Department of Bioregulation Hecht, Fabio; Universidade Federal do Rio de Janeiro, <del>Institute of Biophysics</del> , Carlos Chagas Filho Ramos, Helton; Federal University of Bahia Salvador, Department of Bioregulation
Keyword:	selenium, thyroid, selenium deficiency

SCHOLARONE™  
Manuscripts

**Abbreviated title:** Selenium and Thyroid pathophysiology

Renata de Oliveira Campos<sup>1,2,3</sup>, Luciana Sant'Ana Leone de Souza<sup>1,2</sup>, Jair de Souza Braga Filho<sup>1</sup>, Joice dos Santos de Jesus<sup>1</sup>, Sara Moreira Anunciação<sup>1</sup>, Jéssica Fernanda Cassemiro<sup>1</sup>, Pedro Resende Ferreira Rende<sup>1</sup>, Fábio Hecht<sup>4</sup>, Helton Estrela Ramos<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>*Department of Bioregulation, Health & Science Institute, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil*

<sup>2</sup>*Post-Graduate Program in Interactive Processes of Organs and Systems. Health & Science Institute, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil*

<sup>3</sup>*Health & Science Center, Reconcavo of Bahia Federal University, Santo Antonio de Jesus, Brazil*

<sup>4</sup>*Institute of Biophysics Carlos Chagas Filho, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil*

<sup>5</sup>*Post-Graduate Program in Medicine and Health, Medical School of Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil*

**Corresponding author:** Helton E. Ramos, M.D., Ph.D. Department of Bioregulation, Federal University of Bahia, Avenida Reitor Miguel Calmon, S/N. Vale do Canela. Room 301. Salvador-BA, Brazil. 40110-102. Tel. +55-071-3283-8908 FAX. +55-071-3283-8908 18. E-mail: [ramoshelton@gmail.com](mailto:ramoshelton@gmail.com). ORCID: 0000-0002-2900-2099.

**Abbreviations:** AA: aminoacids, AI: autoimmune thyroiditis, aTD: antithyroid drugs, CNS: central nervous system, D1: type I deiodinase, D2: type II deiodinase, D3: type III deiodinase, DIT: diiodotyrosine, DIO: iodothyronine deiodinase, dNTP: deoxynucleoside triphosphate, DUOX1: dual oxidase 1, DUOX2: dual oxidase 2, IDD: iodine deficiency disorders, GD: Grave's disease, GH: growth hormone, GO: Grave's orbitopathy, GPx: glutathione peroxidase, GSH: reduced glutathione, GSSG: glutathione disulfide, HT: Hashimoto thyroiditis, IGF-1: insulin-like growth factor 1, MIT: monoiodotyrosine, NIS: sodium-iodide symporter, RDA: recommended dietary allowance, ROS: reactive oxygen species, SCH: subclinical hypothyroidism, Se: selenium, Se-MetSec: selenium-methylselenocysteine, SOD: superoxide dismutase, NOX4: NADPH oxidase 4, SeD: selenium deficiency, SeMet: selenomethionine, SeCys: selenocysteine, SePP: selenoprotein P, T3: triiodothyronine, T4: thyroxine, TG: thyroglobulin, TH: thyroid hormones, SePP: peroxidase, TRx: thyroreductase, TSH: thyroid-stimulating hormone.

**Word count:** 4,739, 1 figure, 3 tables

**Keywords:** selenium, thyroid, selenium deficiency

**Abstract (194 words)**

Selenium (Se) is an essential micronutrient for the performance of several immune and regulatory functions in the body. In thyroid tissue, Se contributes to the antioxidant system and constitutes an essential part of deiodinases (DI) enzymes, selenoproteins that participate in the thyroid hormones (TH) metabolism. Also, this micronutrient has an important influence on thyroid pathophysiology, since low levels of Se lead to low glutathione peroxidase (GPx) activity, a selenoprotein involved in antioxidative processes, thus leading to increased oxidative stress and damage to thyroid tissue. Selenium deficiency (SeD) produces growth retardation and reproductive failure, and in women and children it can result in Keshan's disease and Kashin-Beck's disease. An excess of Se causes impaired synthesis of TH. Studies have shown an inverse correlation between Se serum levels and autoimmune thyroiditis in regions with mild SeD. In Graves' disease, Se supplementation has been associated with a faster attainment of euthyroidism and improvement in quality of life, reduced orbital involvement and ocular progression of the disease. Research shows that Se appears to affect thyroid volume in situations of iodine insufficiency. Also, some studies have demonstrated an association between serum Se deficiency and the development of thyroid cancer.

**5.2.1 Introduction**

Selenium (Se) is fundamental for the performance of several immune and regulatory functions in the human body: inactivation of heavy metals, protection against the action of xenobiotics and organic carcinogens, immunomodulation and metabolism of prostaglandins, prostacyclin and thromboxane. Also, Se is an essential component in the correct functioning of selenoproteins, which are related to the antioxidant immune system and act in the prevention of chronic diseases (2).

The human body can store about 10 to 20 mg of Se. Of these, 50% are stored in the muscles, kidneys, liver, skeleton and testicles (204, 205). The thyroid gland is one of the organs with the highest Se content ( $0.72 \pm 0.44 \mu\text{g/g}$ ) due to the presence of several selenium-dependent enzymes that are important in the maintenance of hormonal metabolism, namely: glutathione peroxidase (GPx), thioredoxins (TRxs), and iodothyronine deiodinase (DIO) (205, 63).

In the thyroid tissue, Se contributes to the antioxidant defense system protecting the thyroid follicular cells against excess hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) produced by the biosynthesis of thyroid hormones (THs) (206). In addition, Se is an essential part of DIO, an enzyme that catalyze THs, promoting their activation or inactivation (14). Therefore, potentially, Se deficiency may result in a decrease in the conversion of Thyroxine ( $\text{T}_4$ ) to

Triiodothyronine (T3), the active form of the hormone (207). In this sense, it is important to note that a moderate to severe Se deficiency (SeD) has been associated with an increased prevalence of thyroid diseases, such as cancer, autoimmune disorders, and nodules (17, 16).

In this review, practical aspects of the influence of Se on the pathophysiology of the thyroid are addressed, as well as food sources, nutritional recommendations, and metabolism.

### 5.2.2 Food sources and selenium recommended intake

Se can be available both in organic compounds, as selenomethionine (SeMet) and selenocysteine (SeCys), and inorganic compounds, as selenite (SeO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) and selenate (SeO<sub>4</sub><sup>2-</sup>). In the form of sodium selenite (Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>), SeO<sub>3</sub><sup>2-</sup> is the main substrate for hepatic synthesis of selenoproteins (208). The concentration of Se in the soil influences its quantity in food and, in addition to this fact, the availability of Se in food is influenced by other soil biophysical-chemical parameters, including predominant conditions of pH and redox potential, Se speciation, texture, mineralogy, microbial activity, organic matter content and the presence of competitive ions (202, 201, 200).

The richest food in Se is the Brazil nut (*Bertholletia excelsa*, *Lecythidaceae* family) with a concentration of around 29.60 µg per gram of nuts (209). Foods such as yeast, mushrooms, meat, fish, alfalfa, seafood, liver, kidneys, cereals, and cruciferous species are also considered to be good sources of Se. However, the bioavailability of Se that these foods contain is very variable: from 20 to 50% for seafood and more than 80% for cereals or yeasts (15).

SeMet has been identified as one of the main components of cereals, yeast and meat<sup>210</sup>. On the other hand, SeCys is mainly found in animal-derived foods<sup>211</sup>. Selenium-methylselenocysteine (Se-MetSec) is the main organic compound of Se in vegetables such as garlic, onion, stems and broccoli<sup>76</sup>. Inorganic Se has been identified in drinking water in small quantities and it can also be found in dietary supplements, such as sodium selenite, which has good bioavailability (212, 213, 177, 178, 177). However, supplements containing SeMet have better bioavailability and absorption (15, 214). Table 13 shows the Se concentrations of the main products consumed in Brazil.

The recommended dietary allowance (RDA) for adults is 55 µg/day, calculated according to the amount of Se needed to maximize the synthesis of GPx. The dose of 1600 µg/day is the maximum tolerable level, determined by the occurrence of adverse events (selenosis). In pregnancy and during lactation, the RDA increases to 60 µg and 70 µg, respectively (215). Table 14 shows the RDA and maximum tolerable levels of Se by age.

**Table 13** - Selenium content in foods eaten in Brazil.

Food (100g)	Se (µg)
Brazil nuts	2,960.00
French bread	0.25
Rice	0.04
Eggs (yolk)	0.20
Beef	0.03
Beef liver	7.30
Canned solid tuna	52.50
Canned sardines in oil	46.00
Beans	0.03
Whole milk	0.01
Cheese	0.06
Chicken	0.07
Orange	0.01
Banana	0.01
Minas frescal cheese	9.90
Yogurt	1.70
Brazilian cream cheese	13.00

**Source:** Prepared by the author, 2024.

**Table 14** - Values for EAR, RDA and UL referring to selenium intake in children, adolescents and *adults*.

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

**Source:** Prepared by the author, 2024.

Abbreviations: EAR, Estimated Average Requirement; RDA, Recommended Dietary Intake; UL, Tolerable Upper Ingestion Level

### 5.2.3 Selenium absorption and excretion

Organic and inorganic Se is well absorbed by the intestinal epithelium (70-95%) (7). The absorption of SeO<sub>4</sub><sup>2-</sup> is greater than 90% and depends on a gradient created by Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase. However, a significant fraction of SeO<sub>4</sub><sup>2-</sup> is lost in the urine, before

being incorporated into the tissues.  $\text{SeO}_3^{2-}$ , in turn, is well absorbed (80%) in the duodenum by simple diffusion and better retained by the body than  $\text{SeO}_4^{2-}$  (216, 217). SeMet is absorbed around 95 to 98% in the small intestine, through an active co-transport of neutral sodium amino acids (AA). SeCys, on the other hand, is absorbed by active transport with basic AA (217).

Nutrients that facilitate the absorption of Se are methionine, vitamins E, A, and C, and other antioxidants (217). After their absorption, Se species are translocated, by transport proteins (mainly albumin), to organs and tissues where they will be used for the synthesis of selenoproteins (mainly Selenoprotein P, SePP). The liver and kidneys are the main sites of synthesis of most selenoproteins, especially SePP and glutathione peroxidase (cellular GPx in the liver and extracellular GPx in the kidneys). After being produced, SePP is released into the bloodstream, becoming an important conductor of selenium from the liver to other organs and tissues (217). Tissues with a high rate of protein synthesis, such as skeletal muscle, can also be sites of Se storage in the form of SeMet (212, 217).

The distribution and bioavailability of Se in tissues depends on its chemical form. The organic and inorganic forms of the mineral are converted to hydrogen selenite ( $\text{H}_2\text{Se}$ ). This compound can be used in the synthesis of selenoproteins or methylated by thiol S-methyltransferase, generating methylselenol, dimethyl selenite and trimethylselenon (218). SeMet, on the other hand, follows different routes, which may supply the need for methionine in case of a poor diet or be converted into SeCys by enzymes (217, 98).

The amount of Se ingested can be assessed by measuring its urinary concentration in 24 hours, with 50-60% of the ingested element excreted in the urine (219). This excretion varies depending on intake and aims to maintain the supply of minerals to priority organs (brain, reproductive and endocrine organs, such as the thyroid), which can reduce the GPx of the rest of the body if there is little intake (220). Other routes of excretion of Se are breathing, hair and nails, lactating milk and feces (221).

### 5.2.4 Physiological function of selenoproteins

Most of the biological effects of Se are mediated by at least 30 selenoproteins containing a selenocysteine residue at the catalyst site<sup>2</sup>. Its physiological functions were gradually revealed and they are generally related to cell protection from oxidative damage, deoxynucleoside triphosphate (dNTP) biosynthesis for DNA and TH metabolism (207, 76, 212).

Selenoproteins biosynthesis is mediated by a well-preserved mechanism of cis-acting elements and trans-acting factors. The incorporation of Se into proteins is accomplished by an unusual mechanism, in which the UGA stop codon is recoded for reading as a sense codon. In some conditions, and especially in inflammatory diseases, Se concentrations decrease, and selenoproteins biosynthesis is impaired (76). The main selenoproteins necessary for homeostasis of the thyroid gland are described in Table 15.

**Table 15** - Summary of the main selenoproteins expressed in the thyroid gland or involved in hormonal biosynthesis and antioxidant defense and their main function.

Selenoproteins	Main function
Glutathione Peroxidase (GPx)	Catalyzes the reduction of H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> and provides protection against oxidative stress
Cytosolic GPx1 (cGPx)	Antioxidant defense
Extracellular GPx (pGPx-3)	Anti-inflammatory action
Phospholipid GPx (GPx-4)	Reduces phospholipid hydroperoxides, moderates apoptosis
Iodothyronine deiodinases (DIs)	Catalyzes the conversion of T <sub>4</sub> a T <sub>3</sub> and reverse T <sub>3</sub>
Type 1 deiodinase (D1)	Production of systemic T <sub>3</sub>
Type 2 deiodinase (D2)	Synthesis of intracellular T <sub>3</sub>
Type 3 deiodinase (D3)	Synthesis of T <sub>3</sub> from T <sub>4</sub>
Thyroxine reductases (TRx)	Oxidoreductase system with NADPH as a cofactor, modulation of transcription factors and transduction signals
Cytosolic TRx (TRx-1)	Regulates cell proliferation and development
Mitochondrial TRx (TRx-2)	Regulates cell proliferation, tissue development
Selenoprotein P (SePP)	Selenium transport, antioxidant defense
Selenoprotein N (SeP15)	Degradation of H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

**Source:** Prepared by the author, 2024.

#### 5.2.4.1 Role of glutathione peroxidases

The classic GPx (GPx1) is the most abundant and was the first to be identified (222). It is present in the cytosol, functioning as an antioxidant, reducing H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and free organic hydroperoxides to alcohol and water (219). Particularly, GPx intervenes in the metabolism of very low levels of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (100 μmol/L), whereas the action of catalase is necessary in concentrations of the order of mmol/L (208). Oxidative damage to thyroid tissue is more severe in iodine deficiency, which leads to increased TSH stimulation and excessive production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the thyrocytes in the presence of a reduced amount of iodide for oxidation (2).

#### 5.2.4.2 Function of iodothyronine deiodinases and selenium

Iodothyronine deiodinases are involved in several functions against the background of thyroid hormone homeostasis. Such enzymes, by removing an iodine atom in the TH molecule, promote its activation or inactivation. In humans, three different deiodinases have been described: iodothyronine deiodinase 1 (D1), D2 and D3. While D1 and D2 are related to a hormonal activation pathway, D3, on the other hand, participates in the opposite process, the hormonal inactivation pathway (223, 224). The proper functioning of the three deiodinases, however, depends on the presence of SeCys in the catalytic active center, in a way that its replacement by Cys reduces the affinity of the enzyme to its preferred substrate (225).

D1 is the most abundant and best characterized of the three deiodinases and, most of the active T<sub>3</sub> produced circulating derives from the deiodination of T<sub>4</sub> by the action of this enzyme. In this sense, it is noteworthy that, although the action occurs mostly in the thyroid, it can also be found in other organs, such as the liver and kidneys (224). In adult mammals, D1 transcripts can also be identified in the following regions: pituitary, intestine, placenta and gonads (224, 226).

D2 is responsible for the intracellular generation of T<sub>3</sub>. This enzyme can be found in the brain, pituitary gland, brown adipose tissue, muscle and heart. It has a high affinity

for T4 when compared to D1. T3 generated intracellularly is essential to control hypothalamic-pituitary-thyroid feedback (227).

D3 is the main physiological inactivator of TH. D3 catalyzes the conversion of T3 and T4 to their inactive derivatives, 3,3'- diiodothyronine and rT3. This enzyme is believed to control TH homeostasis, protecting tissues from excess active TH (223). It is expressed in a selective and temporally determined way in different tissues, predominantly in the placenta, central nervous system (CNS) and skin. In the CNS, it contributes to the maintenance of T3. On the other hand, in the placenta, it prevents the transplacental passage of excess T4 e T3, protecting the tissues against early exposure to TH during embryogenesis (223).

#### *5.2.4.3 Selenoproteins and oxidative system in the biosynthesis of thyroid hormones*

The main steps involved in hormonal biosynthesis are: (1) iodide transport, (2) iodide oxidation, (3) iodide organization, (4) coupling reactions and (5) T3 and T4 hydrolysis of TG by lysosomal enzymes. In the first stage, iodide is actively transported from the blood into the thyroid follicle by the Sodium-Iodide Symporter (NIS), with energy expenditure, against an electrochemical gradient<sup>227</sup>. Inside the cell, the iodide is conducted through the apical membrane to the follicular lumen by the Pendrin and other unknown systems, in a process called iodide efflux. Then, the iodide is oxidized to iodine by a peroxidase (TPO) in the apical membrane of the thyrocytes (13).

Hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) is essential as an oxidant in the iodide oxidation reaction catalyzed by TPO. The main control of the production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in thyrocytes is given by the supply of iodine and TSH. The system responsible for the generation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is NADPH oxidase (ThOx). The synthesis of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> at the apical pole of the thyrocytes is catalyzed by dual oxidases 1 and 2 (DUOX1 and DUOX2), using NADPH<sub>2</sub> as a coenzyme, being stimulated by TSH together with oxidative activities of NADPH oxidase 4 (NOX4) and inhibited by iodine (228). Intracellular concentration of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> serves for signaling purposes. As a result, its content is strictly regulated, aiming at protection against the high concentration in the colloid, necessary for the iodination of tyrosyl residues in TG producing residues of monoiodotyrosine (MIT) and diiodotyrosine (DIT). The best spatial arrangement of the DUOX 1 and DUOX 2 complexes, together

with superoxide dismutase (SOD), improves the extracellular use of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and limits its diffusion<sup>13</sup>. It is believed that H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> excess, known to inactivate TPO, can be degraded by GPx3, which is secreted in colloidal light. In addition, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and reactive oxygen species (ROS) such as OH radicals, O<sub>2</sub> radicals and others that are not fully consumed during TH synthesis, can be degraded by the antioxidant enzyme defense system (31).

There are several antioxidant enzymes that convert ROS into less harmful compounds, namely: cellular GPxs, TRxs, SOD and catalases. Collectively, these enzymes provide a first line of defense against superoxide and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (222). The subcellular location of protective selenoproteins is poorly characterized in thyrocytes. However, it is known that extracellular GPx3 or plasma GPx is one of the most present selenoproteins in human thyrocytes and, consequently, contributes to the high Se content in the thyroid. Such a mechanism appears to be a direct regulator of TH synthesis (222).

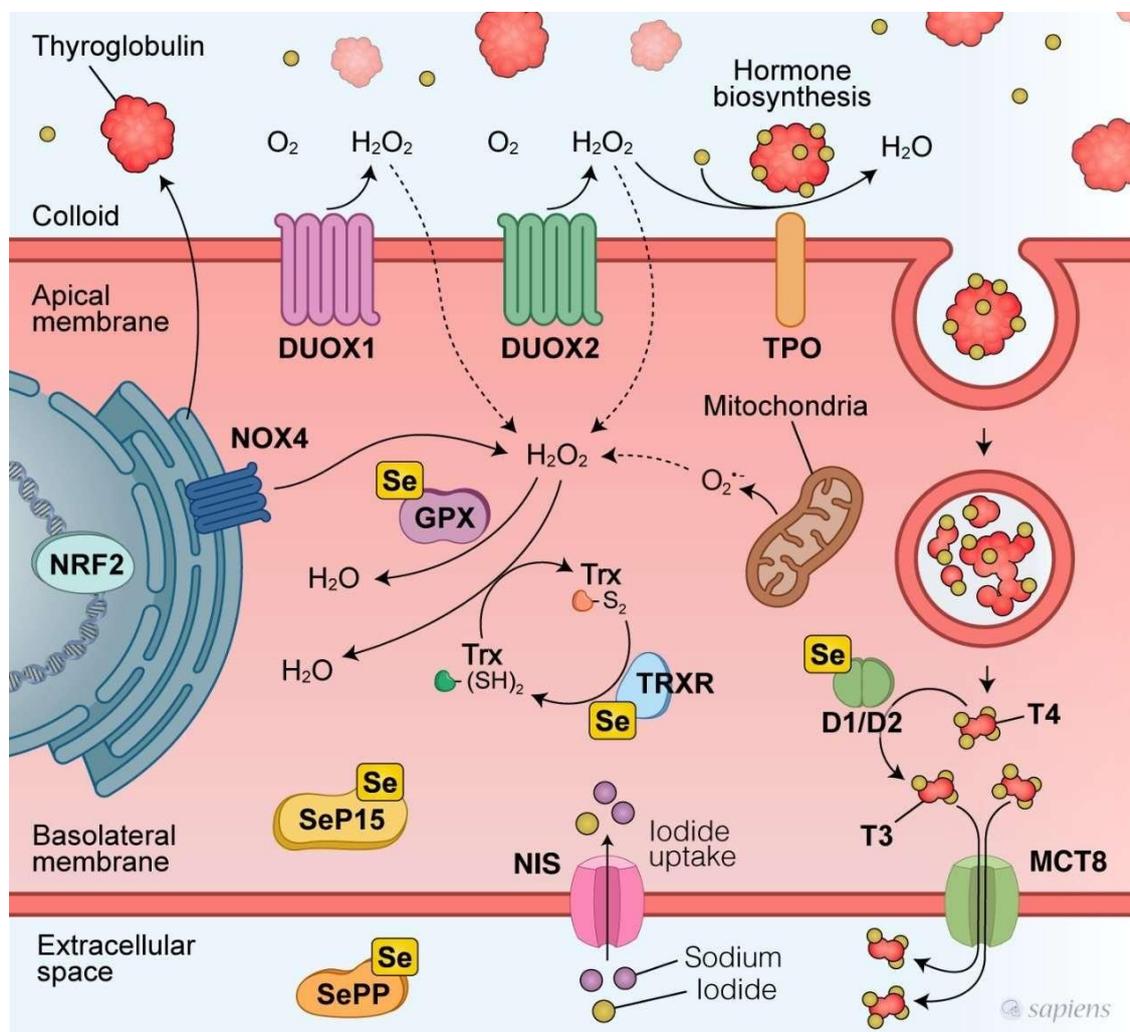
In the absence of TSH, the secretion of GPx3 at the apical pole of the thyrocyte decreases the amount of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> available for iodination reactions. GPx3 concentrations increase, enhancing protection against oxidative stress induced by TH synthesis (229).

All GPxs reduce H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and hydroperoxides from the  $\gamma$ -glutamylcysteinylglycine tripeptide or reduced glutathione (GSH). The GSH is the main non-enzymatic regulator of intracellular redox homeostasis, present in all cell types. One molecule of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is reduced to two molecules of water, while a molecule of glutathione disulfide (GSSG) is oxidized in a reaction catalyzed by GPx (230). Under normal cellular redox conditions, most of this regulator is in its reduced form and is distributed in the nucleus, endoplasmic reticulum (ER) and mitochondria. In addition, GSH can be covalently linked to proteins and acts as a coenzyme for numerous enzymes involved in cell defense (230).

The transcriptional factor NRF2 (encoded by the *NFE2L2* gene) is a master regulator of the antioxidant response and regulates the expression of hundreds of genes, including multiple antioxidant enzymes involved in NADPH production, iron sequestration and glutathione and thioredoxin production, utilization and regeneration, such as the Se-containing enzymes thioredoxin reductase 1 (*TXNRD1*) and glutathione peroxidase 2 (*GPX2*)<sup>231</sup>. Recent reports revealed that, in the thyroid gland, NRF2 also positively regulates basal and TSH-induced expression of TG (thyroglobulin) and is crucial for protecting the thyroid from iodide overload-induced oxidative stress<sup>232</sup>. Moreover, Se deficiency has been shown to activate NRF2 signaling in some animal models<sup>233</sup>. However, the impact of SeD on NRF2 signaling in patients is still unclear.

Figure 7 shows the main components of the oxidative system in thyrocytes and the selenoproteins responsible for antioxidant defense.

**Figure 7** – Thyroid follicular cells and selenoproteins that control cellular oxidative damage and physiological functions.



**Source:** Prepared by the author, 2024.

Abbreviations:  $O_2$ , oxygen;  $H_2O$ , water;  $H_2O_2$ , hydrogen peroxide; DUOX 1, dual oxidase 1; DUOX 2, dual oxidase 2; TPO, thyroperoxidase; NOX4, NADPH oxidase 4; GPx, glutathione peroxidase; NRF2, nuclear factor 2-related; SeP15, 15-kDa selenoprotein; SePP, selenoprotein P; NIS, sodium/iodide symporter; Trx, thioredoxin; TRXR, thioredoxin reductase; D1, type I deiodinase; D2, type II deiodinase; T3, triiodothyronine; T4, thyroxine; MCT8, monocarboxylate transporter 8.

## 5.2.5 Selenium deficiency (SeD)

SeD becomes evident when intake is less than 30 µg/day. Two diseases associated with DS have been described: Keshan's and Kashin-Beck's disease. Common in China, Keshan's disease is characterized by juvenile cardiomyopathy related to a particularly low Se intake (<15 µg/day), being common in fertile women and children aged 2 to 7 years<sup>229</sup>. Kashin-Beck's disease is a chronic osteoarthropathy that triggers joint deformities, and its etiology is still unclear. Those principally affected are children aged 3 to 12 years, regardless of gender, and studies have shown that environmental SeD is associated with the disease<sup>234</sup>.

### 5.2.6 Selenium toxicity

Excessive consumption of Se is observed in locations with a high content of this mineral in the soil. Some of the clinical manifestations of intoxication are asthenia, nausea, diarrhea, alopecia, fragile nails, infertility, and unpleasant breath (similar to garlic). Neurological disorders can also occur. In addition, chronic Se supplementation induces selenosis, which triggers liver damage<sup>235</sup>. There are also several lines of evidence indicating that chronic exposure to high levels of Se can increase the risk of mortality in humans<sup>236</sup>. Moreover, acute Se poisoning (ranging 1–100 mg Se/kg) has been linked to several cases of human death<sup>237</sup>.

Although the clinical data on adverse effects are inconclusive, in the endocrine system, negative intoxication outcomes include impaired synthesis of TH, growth hormone (GH), sex steroid hormones and insulin-like growth factor 1 (IGF-1), and increased risk of type 2 diabetes mellitus<sup>233</sup>. Depending on the region, selenium levels associated with protection against selenosis include: 400-480 µg/L in the whole blood, 180-230 µg/L in the plasma, and 90-110 µg/L in the urine. The risk of selenosis is associated with the intake of this micronutrient in doses above 400 mg/day<sup>121</sup>.

### 5.2.7 Selenium and thyroid diseases

### 5.2.7.1 *Thyroid Autoimmunity, Hypothyroidism and Selenium*

The etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis has a multifactorial character. In genetically predisposed individuals, evidence indicates that the triggering of autoimmune inflammatory pathogenesis in the thyroid gland may be related to iodine excess associated with Se and iron deficiencies, drugs that act on the immune system and viral infections<sup>17</sup>. Iodine excess can impair thyroid function or increase the risk of thyroiditis in those with autoimmunity, since it increases ROS production, while reducing internal antioxidant levels<sup>238,239</sup>. However, the benefits of iodine prophylaxis to reduce iodine deficiency disorders (IDD) in areas of insufficient intake outweigh the number of cases of autoimmune thyroiditis (AI) and hyperthyroidism recorded in the general population<sup>4</sup>.

An inverse correlation was observed between Se plasma levels and the incidence of autoimmune thyroiditis in regions with mild SeD. Dietary SeD could, therefore, trigger and maintain autoimmune thyroiditis in predisposed patients. It was noted that, in mice, severe SeD is associated with increased intraglandular necrosis and greater macrophage infiltration. This is probably related to an intensification of the inflammatory process in the thyroid due to the reduction of GPx activity and the absence of the immunomodulatory exerted by Se<sup>240</sup>.

Some studies seem to point to a benefit from selenium administration in the evolution of patients with Hashimoto's thyroiditis. In this sense, it is noteworthy that Nacamulli et al., when administering 80 µg/day of sodium selenite in patients with autoimmune thyroiditis, noticed a reduction in thyroid echogenicity after 6 months and a reduction in TgAb after 12 months, while no increases in TSH levels were observed, indicating that there was no worsening of thyroid function<sup>241</sup>. Similarly, applying a dose of 200 µg/day of sodium selenite, Gartner et al. also showed a reduction in TPOAb and an improvement on thyroid echogenicity<sup>242</sup>. Turker et al., using doses of 100 and 200 µg/day of selenomethionine, showed better results with the highest dose, inferring that a dose greater than 100 µg/day is necessary to maximize GPx activity. However, a reduction in the rate of TPOAb suppression over time was observed<sup>243</sup>.

Duntas et al., conducted a randomized, placebo-controlled trial, in which 65 patients with AI were included. In the group that was supplemented with selenomethionine, the level of TPOAb decreased 46% after three months and 55.5% after six months, when compared to a decrease of only 21% and 27%, respectively, at three and six months in the

group under isolated therapy with L-thyroxine<sup>244</sup>. On the contrary, another study, conducted in Italy, has demonstrated that SE supplementation showed a limited effect of the short-term L-selenomethionine administration (166 µg/day/orally for 6 months) on the natural history of Hashimoto's thyroiditis (HT), considering the unchanged levels of TSH, TPOAb and CXCL10 (chemokines that play a key role in the immune pathogenesis of HT)<sup>245</sup>.

Kvicala and collaborators also showed that supplementation with yeast extract, rich in selenium, did not reduce TPOAb concentrations<sup>246</sup>. Similarly, sodium selenite supplementation of Dutch patients had no effect on TPOAb concentrations<sup>247</sup>. Ferrari and collaborators showed an immune modulatory effect of myo-inositol in association with selenomethionine in patients with AT. In the group that were supplemented with selenomethionine and myo-inositol, the level of TSH significantly declined<sup>248</sup>.

Summary of a Cochrane systematic review published in 2014 showed that supplementation with selenium effectively reduces serum TPOAb levels at 3, 6, and 12 months and serum TgAb at 12 months in LT4-treated populations. However, in LT4-treated patients, no significant correlation between the baseline serum Se and the decrease in serum TPOAb level was demonstrated. This meta-analysis also indicates that the reduction in serum levels of TPOAb occurred only in groups of patients receiving 200 µg of selenomethionine, but not in those receiving 200 µg of sodium selenite<sup>206</sup>. Still, in another meta-analysis and systematic review, the authors concluded that the available data is insufficient to support or refute the efficacy of Se supplementation in patients with AT<sup>249–251</sup>.

#### 5.2.7.2 Subclinical hypothyroidism (SCH)

Andrade et al. evaluated the association between dietary Se intake and SCH based on the analysis of the database of the Longitudinal Study of Adult Health in Brazil (ELSA-Brazil), with a final sample of 14,283 employees of both sexes, who were between 35 and 74 years old. The prevalence of SCH in the sample studied was 5.4% and the consumption of Se was inversely associated with SCH<sup>252</sup>.

Pirola and collaborators conducted a prospective study (SETI study) to assess the effects of selenium supplementation on TSH and interferon-inducible chemokines

(CXCL9, CXCL10 and CXCL11) levels in patients with subclinical hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis. In the group that were supplemented with 83 mcg of selenomethionine/day for 4 months, euthyroidism was restored in 22/45 (48.9%) participants, while 23 patients remained hypothyroid. There were no significant changes in TPOAb, CXCL9, CXCL10, CXCL11 levels from baseline to the end of the study in both groups. TSH levels were retested six months after selenomethionine withdrawal: 83.3% of responding patients remained euthyroid, while only 14.2% of non-responders became euthyroid<sup>253</sup>. Similarly, applying a dose of 83 µg/day of selenomethionine/day orally for four months, Pirola et al. also showed that participants with restored euthyroidism were significantly more frequent among cases than controls (30/96 [31.3%] vs. 3/96 [3.1%],  $p < 0.0001$ )<sup>254</sup>.

Payer et al. demonstrated in a recent study that patients affected by subclinical hypothyroidism exhibited a significant improvement in their condition when treated for 6 months with a combination of myo-inositol and selenium. The TSH values improved significantly along with the index of autoimmunity and the thyroid status. Furthermore, a significant improvement was observed in the symptoms associated with subclinical hypothyroidism over the treatment period<sup>255</sup>.

In contrast, another study, double blinded, randomized, placebo controlled clinical trial with 42 patients has demonstrated that selenium supplementation with 200 µg selenium, for 8 weeks, had no significant effect on serum TPOAb and TSH levels in the patients with subclinical hypothyroidism<sup>256</sup>.

The relationship between hypothyroidism and oxidative stress is likely based on the reduced activity of the internal antioxidant system, incapable of protecting the cell from the accumulation of free radicals, leading to oxidative damage. Accumulation of oxygen free radicals can inhibit TPO activity, interfering with the ability of thyroid hormone production, leading to the development of hypothyroidism<sup>238,239</sup>. Also, mutation of DUOX1 or DUOX2 can lead to hypothyroidism due to insufficient production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>239</sup>.

### 5.2.7.3 Graves' disease (GD)

In Graves' disease (GD), an anti-TSH-receptor (TRAb) antibody binds to the TSH receptor, stimulating the production of TH and subsequently thyroid hypertrophy. Currently, the main therapeutic modality for this disease is based on the administration of antithyroid drugs (aTD) which exhibit a high recurrence rate<sup>257</sup>. GD is marked by an accelerated basal metabolic state, resulting in an increase in the production of free radicals. In this sense, there seems to be an imbalance between oxidizing and antioxidant agents, including evidence pointing to oxidative stress as an aggravating element of autoimmunity<sup>258</sup>.

Selenoproteins play a unique role in thyroid autoimmunity processes, and Se deficiency has a crucial influence on the initiation and progression of autoimmune thyroid diseases<sup>259</sup>. In this sense, GPx stands out, since it is a selenoprotein that exhibits SeCys in its constitution and acts as a catalyst in the degradation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and lipid hydroperoxide. Consequently, this micronutrient seems to play an important role in the control of oxidative stress and its associated biochemical markers, such as proinflammatory cytokines<sup>260</sup>.

The measurement of serum selenium seems to be related to recurrence, or even to the development of orbitopathy. In this sense, it is noteworthy that serum selenium levels appear to be increased in individuals who exhibited remission, while reduced in hyperthyroidism patients<sup>261–264</sup>. Reinforcing this perspective, some studies suggest faster attainment of euthyroidism in Se supplementation with methimazole in patients with GD and moderate SeD when compared to taking thionamide alone<sup>258</sup>. In contrast, Leo and collaborators found no effect of 166 g/day adjuvant selenomethionine for three months in 30 Graves' disease patients<sup>265</sup>.

Also, a beneficial effect was observed when using selenium therapy on patients with Graves' orbitopathy (GO)<sup>261</sup>. A randomized, double-blind study conducted with 159 patients with mild GO demonstrated that the administration of sodium selenite (100 µg, twice daily, for six months) caused an improvement in quality of life, reduced the progression of the disease, and decreased ocular involvement compared to the placebo and pentoxifylline group. It is worth noting that this effect was maintained after six months of suspension of supplementation<sup>259</sup>. After this study, there was a recommendation in the guidelines of the European group of Graves orbitopathy

(EUGOGO) for selenium supplementation in mild cases of GO<sup>266</sup>. However, the severity and activity of GO does not seem to be affected by levels of Se or selenoprotein P concentrations<sup>267</sup>.

#### 5.2.7.4 Nodular goiter

Although the cause is unknown, studies suggest that SeD may be a risk factor for the development of thyroid nodules. However, in clinical research, it is difficult to determine the role of Se in the etiology of nodular goiter, as there are considerable variations in Se concentrations in different populations<sup>268</sup>. Keshteli et al. assessed the role of SeD in the etiology of goiter in children from Isfahan (Iran). They found that plasma Se levels were significantly lower in those who had goiter compared to children who had no goiter<sup>268</sup>. Rasmussen et al. has demonstrated that low serum selenium concentration tended to increase the risk for multiple nodules of more than 10 mm in diameter ( $p = 0.087$ ). In contrast, serum selenium did not influence the risk for solitary nodules ( $p = 0.855$ )<sup>63</sup>.

Also, in a study developed in France that evaluated 792 men and 1,108 women, an inverse association was observed between selenium status and thyroid volume in women ( $p = 0.003$ ), as well as a protective effect of selenium against goiter and damage to thyroid tissue<sup>269</sup>. In another study, in Danish adults, low serum Se was significantly associated with a tendency to develop multiple nodules<sup>270</sup>.

On the other hand, Sakız et al. investigated, in an iodine sufficient area, the relationship between Se levels, multinodular goiter (70 patients), solitary nodules (70 patients), and patients without nodules (60 patients). The mean serum Se level of all patients included in the study was  $57.9 \pm 14.4 \mu\text{g/L}$ , and no significant relationship was observed between serum Se levels and nodular thyroid disease<sup>271</sup>.

Similarly, a Chinese study that aimed to investigate whether the prevalence of thyroid disease differs in two areas that are similar, except for differences in the concentration of selenium in the soil/cultivation, showed that there is no significant difference in the prevalence of thyroid nodules between the two areas. However, it observed a higher prevalence of subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis in areas with lower selenium concentration. Even though those results support the

assertion that low Se status is associated with an increased prevalence of thyroid disease, more studies are needed in order to evaluate a definitive correlation between nodular goiter and Se levels.

#### 5.2.7.5 *Thyroid cancer*

Although the mechanisms are not completely known, selenium appears to exhibit anticarcinogenic activities<sup>272</sup>. Among those that have already been proposed, the action of GPx stands out because it reduces the generation of ROS, and therefore the DNA and cellular components are protected from free radicals. In addition, thioredoxin reductases (TrxR), another selenoenzyme, also seems to exhibit important antioxidant properties and contribute to the process<sup>272</sup>. The participation of those enzymes is due to the fact that the accumulation of ROS and oxidative stress seem to be related to the onset and progression of carcinogenesis. Selenium also appears to stimulate activation of tumor suppressor protein p53, inhibiting proliferation, while promoting apoptosis and leading to DNA repair<sup>273</sup>.

Oxidative stress in thyroid cancer is increased compared to levels detected in healthy tissues. Also, the decrease in GPx1 and TrxR1 in carcinoma indicates that the antioxidant system of these cells is unable to adequately neutralize the effects of free radicals<sup>274</sup>.

As well as other minerals, whose concentration is reduced in malignant pathologies, selenium levels are also found in smaller amounts in thyroid cancers<sup>275,276</sup>. Nonetheless, the link between selenium and thyroid cancer is inconclusive because it is difficult to establish a cause-effect relationship<sup>278–280</sup>.

In a meta-analysis developed by Shen et al. that covered 1,291 patients, it was observed that individuals with thyroid carcinoma had lower serum selenium concentrations, suggesting that deficiency of this micronutrient may constitute a risk factor for the development of the disease<sup>275</sup>. On the other hand, another study evaluating 65 patients, found an association between advanced stage of the disease and lower selenium concentrations<sup>276</sup>. Maia et al, in a systematic review that included five cross-sectional studies, demonstrated in two studies, lower serum selenium concentrations in patients with thyroid cancer. However, the other studies showed no difference in plasma

selenium content or glutathione peroxidase activity among patients and healthy volunteers<sup>280</sup>. Therefore, additional investigation is needed to elucidate the association between serum levels of selenium and the pathophysiology of thyroid cancer.

### **5.2.8 Conclusions**

A large part of the population is exposed to a possible deficiency of micronutrients, mainly due to changes in eating habits and its lower concentration in food, mostly linked to the agricultural techniques currently used. Particularly children, young women and the elderly aged 65 and over are at risk. Therefore, SeD can be considered a public health problem, since the reduction of defense mechanisms against oxidative damage is not only correlated with thyroid pathologies, but also with other important diseases.

### **Funding**

The authors declare that no funding, subsidy or other support was received during the preparation of this manuscript.

### **Competing Interests**

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose. The authors have no conflicts of interest.

### **Author Contributions**

Renata de Oliveira Campos: conceived the original idea and wrote the paper;

Luciana Sant'Ana Leone de Souza: conceived the original idea and wrote the paper;

Jair de Souza Braga Filho: wrote the manuscript with input from all authors;

Joice dos Santos de Jesus: wrote the manuscript with input from all authors;

Sara Moreira Anunciação: wrote the manuscript with input from all authors;

Jéssica Fernanda Casseiro: wrote the manuscript with input from all authors;

Pedro Resende Ferreira Rende: wrote the manuscript with input from all authors;

Fábio Hecht: created the illustrative figure;

Helton Estrela Ramos: conceived the original idea and supervised the findings of this work. All authors contributed to the final manuscript.

**Ethics Approval**

The authors have approved the version to be published and agree to be responsible for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. This manuscript does not have a CAAE number as it is a bibliographic review and therefore no ethical review is requested from the CEP.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Conforme foi exposto, o selênio é de fundamental importância durante a gestação, e sua deficiência, durante a gravidez, tem sido associada a uma série de efeitos adversos sobre o feto e a mãe, como: abortos, defeitos do tubo neural, parto prematuro, baixo peso ao nascer, hipertensão, pré-eclâmpsia, intolerância à glicose e diabetes (11).

Suplementos de selênio geralmente não são necessários para atender às necessidades dietéticas, porém a gestação é um período de maior consumo. Algumas evidências demonstram que a suplementação de Se pode reduzir a ocorrência desses eventos adversos, bem como diminuir o risco de complicações da AIT e prevenir o hipotireoidismo após o parto, porém ainda faltam níveis de corte claros para administração de Se com segurança, sem risco de excesso<sup>56</sup>. Além disso, são necessários ensaios clínicos randomizados para determinar a segurança e a eficácia da suplementação de Se na gravidez com alto risco de eventos adversos, incluindo aborto espontâneo, pré-eclâmpsia, parto prematuro e morte fetal (11).

Apesar do fato de que um efeito causal ainda não foi demonstrado e grandes estudos de controle randomizado ainda são necessários, a suplementação de Se, durante o primeiro trimestre, particularmente naquelas mulheres que residem em áreas de baixo Se (ou) com alto risco de aborto espontâneo e (ou) com alguma síndrome de má absorção, deve ser considerada, sobretudo enquanto faltam medidas padronizadas para a quantificação do selênio no início da gravidez (52).

Os alimentos são a principal fonte de selênio para os humanos, sendo carnes, peixes e aves as principais fontes alimentares, com destaque, em fonte de Se, para a castanha do Pará (8,46). Objetivando promover uma ingestão adequada de Se, o Institute of medicine (US) recomenda que as mulheres grávidas tenham uma ingestão de 60 µg/dia desse oligoelemento (42, 43).

Para a manutenção de um aporte adequado de selênio, é importante considerar que as variações nos teores de selênio, nos solos de diferentes regiões, afetam diretamente a concentração desse mineral nos alimentos, e a escassez de dados referentes ao teor de selênio no solo ou nos alimentos é um fator limitante na investigação do estado nutricional desse micronutriente na população (121). Muitas vezes, os valores de micronutrientes contidos em programas de cálculos para dietas, ou mesmo de tabelas nacionais, são

compilados de dados de tabelas estrangeiras, que certamente possuem características diferentes (8).

Frente a esse cenário, não existe indicação para suplementação de selênio nas gestantes, mas é evidente que, para permitir um resultado ideal da gravidez, uma abordagem individualizada, orientando a ingestão de Se no âmbito de uma dieta equilibrada, incluindo, em geral, uma adequação de micronutrientes, se faz necessária, sobretudo quando se trata de gestantes em alto risco (11).

**REFERÊNCIAS**

1. Chen J. An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21(3):320–6.
2. Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders—essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(3):165–76.
3. Scortecchi JF. Estudo da via de incorporação de selenocisteínas: compreensão dos mecanismos de interações macromoleculares [Internet] [PhD Thesis]. Universidade de São Paulo; 2017 [citado 22 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/76/76132/tde-08052019-115340/en.php>
4. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(1):34–44.
5. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients.* 2018;10(9):1203.
6. Sneddon AA. Selenium nutrition and its impact on health. 2012 [citado 12 de novembro de 2023]; Disponível em: <https://abdn.pure.elsevier.com/en/publications/selenium-nutrition-and-its-impact-on-health>
7. Nóbrega PT. Selênio e a Importância para o Organismo Humano: Benefícios e Controvérsias [Internet] [PhD Thesis]. Universidade Fernando Pessoa (Portugal); 2015 [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://search.proquest.com/openview/ef90a0808952be752f3031a2984c55c9/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>
8. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes [Internet]. Editora Manole; 2015 [citado 22 de outubro de 2023]. Disponível em: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=lsalBwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT4&dq=Cozzolino+SMF.+Bio+disponibilidade+de+nutrientes.+Editora+Manole%3B+2005.+ISBN:+978-85-204-4523-5+&ots=OzboJ2-yCn&sig=i18wipK78aEyzclhdhOO8X\\_FshuY](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=lsalBwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT4&dq=Cozzolino+SMF.+Bio+disponibilidade+de+nutrientes.+Editora+Manole%3B+2005.+ISBN:+978-85-204-4523-5+&ots=OzboJ2-yCn&sig=i18wipK78aEyzclhdhOO8X_FshuY)
9. Characterization of Mammalian Selenoproteomes | Science [Internet]. [citado 5 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1083516>
10. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, Lado-Abeal J, Majed FA, Moeller LC, et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet.* 2005;37(11):1247–52.
11. Duntas LH. Selenium and at-risk pregnancy: challenges and controversies. *Thyroid Res.* dezembro de 2020;13(1):16.

12. Schomburg L, Köhrle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol Nutr Food Res*. novembro de 2008;52(11):1235–46.
13. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(3):160–71.
14. Schmutzler C, Mentrup B, Schomburg L, Hoang-Vu C, Herzog V, Köhrle J. Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. *bchm*. 1º de outubro de 2007;388(10):1053–9.
15. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2017 [citado 5 de dezembro de 2023];2017. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2017/1297658/abs/>
16. 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*. 1º de fevereiro de 2019;104(2):568–80.
17. Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto’s Thyroiditis. *Thyroid*. maio de 2017;27(5):597–610.
18. Duntas LH, Benavente S. Selenium: an element for life. *Endocrine*. abril de 2015;48(3):756–75.
19. Rayman MP. Selenium and human health. *The Lancet*. 2012;379(9822):1256–68.
20. Hurst R, Hooper L, Norat T, Lau R, Aune D, Greenwood DC, et al. Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(1):111–22.
21. Mirone M, Giannetta E, Isidori A. Selenium and reproductive function. A systematic review. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(10 Suppl):28–36.
22. Shreenath AP, Ameer MA, Dooley J. Selenium deficiency. 2018 [citado 5 de dezembro de 2023]; Disponível em: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk482260>
23. Loscalzo J. Keshan Disease, Selenium Deficiency, and the Selenoproteome. Longo DL, organizador. *N Engl J Med*. maio de 2014;370(18):1756–60.
24. Dong AC, Stephenson MD, Stagnaro-Green AS. The need for dynamic clinical guidelines: a systematic review of new research published after release of the 2017 ATA guidelines on thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Front Endocrinol*. 2020;11:193.
25. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. março de 2017;27(3):315–89.

26. Korevaar TI, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(10):610–22.
27. Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: what is normal? *Clin Chem*. 2015;61(5):704–13.
28. Perkins AV, Vanderlelie JJ. Multiple micronutrient supplementation and birth outcomes: The potential importance of selenium. *Placenta*. 2016;48:S61–5.
29. Rayman MP, Searle E, Kelly L, Johnsen S, Bodman-Smith K, Bath SC, et al. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. *Br J Nutr*. 2014;112(1):99–111.
30. Al-Kunani AS, Knight R, Haswell SJ, Thompson JW, Lindow SW. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108(10):1094–7.
31. McKeating DR, Fisher JJ, Perkins AV. Elemental metabolomics and pregnancy outcomes. *Nutrients*. 2019;11(1):73.
32. Lewandowska M, Sajdak S, Lubiński J. Serum selenium level in early healthy pregnancy as a risk marker of pregnancy induced hypertension. *Nutrients*. 2019;11(5):1028.
33. Hofstee P, Bartho LA, McKeating DR, Radenkovic F, McEnroe G, Fisher JJ, et al. Maternal selenium deficiency during pregnancy in mice increases thyroid hormone concentrations, alters placental function and reduces fetal growth. *J Physiol*. dezembro de 2019;597(23):5597–617.
34. Hofstee P, James-McAlpine J, McKeating DR, Vanderlelie JJ, Cuffe JS, Perkins AV. Low serum selenium in pregnancy is associated with reduced T3 and increased risk of GDM. *J Endocrinol*. 2021;248(1):45–57.
35. Bizerea TO, Marginean O, Stroescu R, Rogobete A, Ilie C, Dezsi Ștefana G, et al. The Link Between Selenium, Oxidative Stress and Pregnancy Induced Hypertensive Disorders. *Clin Lab [Internet]*. 2018 [citado 22 de outubro de 2023];64(10). Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Stefana-Dezsi/publication/328402741\\_The\\_Link\\_Between\\_Selenium\\_Oxidative\\_Stress\\_and\\_Pregnancy\\_Induced\\_Hypertensive\\_Disorders/links/5f7cb5cca6fdccfd7b4c8638/The-Link-Between-Selenium-Oxidative-Stress-and-Pregnancy-Induced-Hypertensive-Disorders.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Stefana-Dezsi/publication/328402741_The_Link_Between_Selenium_Oxidative_Stress_and_Pregnancy_Induced_Hypertensive_Disorders/links/5f7cb5cca6fdccfd7b4c8638/The-Link-Between-Selenium-Oxidative-Stress-and-Pregnancy-Induced-Hypertensive-Disorders.pdf)
36. Lewandowska M, Sajdak S, Lubiński J. The role of early pregnancy maternal selenium levels on the risk for small-for-gestational age newborns. *Nutrients*. 2019;11(10):2298.
37. Kong FJ, Ma LL, Chen SP, Li G, Zhou JQ. Serum selenium level and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. dezembro de 2016;15(1):94.

38. Mariath AB, Bergamaschi DP, Rondo PH, Ana CT, de Fragas Hinnig P, Abbade JF, et al. The possible role of selenium status in adverse pregnancy outcomes. *Br J Nutr.* 2011;105(10):1418–28.
39. Schieve LA, Tian LH, Rankin K, Kogan MD, Yeargin-Allsopp M, Visser S, et al. Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children. *Ann Epidemiol.* 2016;26(4):267–74.
40. Okunade KS, Olowoselu OF, Osanyin GE, John-Olabode S, Akanmu SA, Anorlu RI. Selenium deficiency and pregnancy outcome in pregnant women with HIV in Lagos, Nigeria. *Int J Gynecol Obstet.* agosto de 2018;142(2):207–13.
41. Lewandowska M, Więckowska B, Sajdak S, Lubiński J. First trimester microelements and their relationships with pregnancy outcomes and complications. *Nutrients.* 2020;12(4):1108.
42. Tureck C, Gesser Correa VG, Peralta RM, Koehnlein EA. Estimativa do consumo de vitaminas e minerais antioxidantes da dieta brasileira. *Nutr Clín Diet Hosp.* 2013;33(3):30–8.
43. Tureck C, Locateli G, Corrêa VG, Koehnlein EA. Evaluation of the Brazilian population's intake of antioxidant nutrients and their relation with the nutritional status. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20:30–42.
44. dos Santos M, da Silva Júnior FMR, Muccillo-Baisch AL. Selenium content of Brazilian foods: A review of the literature values. *J Food Compos Anal.* 2017;58:10–5.
45. Lemire M, Philibert A, Fillion M, Passos CJS, Guimarães JRD, Barbosa Jr F, et al. No evidence of selenosis from a selenium-rich diet in the Brazilian Amazon. *Environ Int.* 2012;40:128–36.
46. Chilimba AD, Young SD, Black CR, Rogerson KB, Ander EL, Watts MJ, et al. Maize grain and soil surveys reveal suboptimal dietary selenium intake is widespread in Malawi. *Sci Rep.* 2011;1(1):72.
47. Hurst R, Collings R, Harvey LJ, King M, Hooper L, Bouwman J, et al. EURRECA—Estimating Selenium Requirements for Deriving Dietary Reference Values. *Crit Rev Food Sci Nutr.* janeiro de 2013;53(10):1077–96.
48. Brough L, Rees G. Micronutrients Intake and Status during Pregnancy and Lactation [Internet]. MDPI-Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019 [citado 22 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.mdpi.com/books/pdfdownload/book/1272>
49. Grande F. Reformulação da base de dados da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA) [Internet] [PhD Thesis]. Universidade de São Paulo; 2018 [citado 22 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/6b0f/3ee24d3509513a7ea4d192c1014e253d0190.pdf>

50. Ashton K, Hooper L, Harvey LJ, Hurst R, Casgrain A, Fairweather-Tait SJ. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):2025S-2039S.
51. Urbano T, Filippini T, Lasagni D, De Luca T, Sucato S, Polledri E, et al. Associations between urinary and dietary selenium and blood metabolic parameters in a healthy northern Italy population. *Antioxidants.* 2021;10(8):1193.
52. Wang L, Song L, Liu B, Zhang L, Wu M, Liu Y, et al. Association between maternal urinary selenium during pregnancy and newborn telomere length: results from a birth cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(5):716–21.
53. Yoneyama S, Miura K, Itai K, Yoshita K, Nakagawa H, Shimmura T, et al. Dietary intake and urinary excretion of selenium in the Japanese adult population: the INTERMAP Study Japan. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(10):1187–93.
54. Gluckman PD, Hanson MA, Chong YS, Bardsley A. Nutrition and lifestyle for pregnancy and breastfeeding [Internet]. Oxford University Press, USA; 2015 [citado 5 de dezembro de 2023]. Disponível em: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=1s2SBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Gluckman+P,+Hanson+M,+Seng+CY,+Bardsley+A.+Nutrition+and+lifestyle+for+pregnancy+and+breastfeeding.+Oxford+University+Press,+USA%3B+2015.+ISBN:+978%E2%80%930930%E2%80%9319%E2%80%93872270%E2%80%930930&ots=8EVM4\\_WT6d&sig=ndFsrvyf104oo\\_Hu4fz58u7ff-Y](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=1s2SBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Gluckman+P,+Hanson+M,+Seng+CY,+Bardsley+A.+Nutrition+and+lifestyle+for+pregnancy+and+breastfeeding.+Oxford+University+Press,+USA%3B+2015.+ISBN:+978%E2%80%930930%E2%80%9319%E2%80%93872270%E2%80%930930&ots=8EVM4_WT6d&sig=ndFsrvyf104oo_Hu4fz58u7ff-Y)
55. Bodnar M, Szczygłowska M, Konieczka P, Namiesnik J. Methods of Selenium Supplementation: Bioavailability and Determination of Selenium Compounds. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2 de janeiro de 2016;56(1):36–55.
56. Lemley CO, Meyer AM, Neville TL, Hallford DM, Camacho LE, Maddock-Carlin KR, et al. Dietary selenium and nutritional plane alter specific aspects of maternal endocrine status during pregnancy and lactation. *Domest Anim Endocrinol.* 2014;46:1–11.
57. Mantovani G, Isidori AM, Moretti C, Di Dato C, Greco E, Ciolli P, et al. Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the “SERENA study”, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocrine.* dezembro de 2019;66(3):542–50.
58. Hubalewska-Dydejczyk A, Duntas L, Gilis-Januszewska A. Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium. *Hormones.* março de 2020;19(1):47–53.
59. Perkins AV, Vanderlelie JJ. Multiple micronutrient supplementation and birth outcomes: The potential importance of selenium. *Placenta.* 2016;48:S61–5.

60. Bizerea TO, Marginean O, Stroescu R, Rogobete A, Ilie C, Dezsi Ștefana G, et al. The Link Between Selenium, Oxidative Stress and Pregnancy Induced Hypertensive Disorders. *Clin Lab* [Internet]. 2018 [citado 5 de dezembro de 2023];64(10). Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Stefana-Dezsi/publication/328402741\\_The\\_Link\\_Between\\_Selenium\\_Oxidative\\_Stress\\_and\\_Pregnancy\\_Induced\\_Hypertensive\\_Disorders/links/5f7cb5cca6fdccfd7b4c8638/The-Link-Between-Selenium-Oxidative-Stress-and-Pregnancy-Induced-Hypertensive-Disorders.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Stefana-Dezsi/publication/328402741_The_Link_Between_Selenium_Oxidative_Stress_and_Pregnancy_Induced_Hypertensive_Disorders/links/5f7cb5cca6fdccfd7b4c8638/The-Link-Between-Selenium-Oxidative-Stress-and-Pregnancy-Induced-Hypertensive-Disorders.pdf)
61. De Oliveira Campos R, De Jesus LM, Morais DA, De Sousa Júnior WT, De Oliveira Souza VC, Oliveira CA, et al. Low urinary selenium levels are associated with iodine deficiency in Brazilian schoolchildren and adolescents. *Endocrine*. setembro de 2021;73(3):609–16.
62. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2):133–52.
63. 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.
64. Thomson CD. Selenium: Its role in health and disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(3):25–30.
65. Fan Y, Xu S, Zhang H, Cao W, Wang K, Chen G, et al. Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2014 [citado 5 de dezembro de 2023];2014. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2014/904573/abs/>
66. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2):133–52.
67. Diéguez M, Herrero A, Avello N, Suárez P, Delgado E, Menéndez E. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age? *Clin Endocrinol (Oxf)*. janeiro de 2016;84(1):121–6.
68. Yarrington C, Pearce EN. Iodine and pregnancy. *J Thyroid Res* [Internet]. 2011 [citado 5 de dezembro de 2023];2011. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jtr/2011/934104/>
69. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76–94.
70. Giacobbe AM, Grasso R, Triolo O, Tonni G, Granese R. Thyroid diseases in pregnancy: a current and controversial topic on diagnosis and treatment over

- the past 20 years. *Arch Gynecol Obstet.* novembro de 2015;292(5):995–1002.
71. Santini F, Chiovato L, Ghirri P, Lapi P, Mammoli C, Montanelli L, et al. Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):493–8.
  72. De Escobar GM, Obregón MJ, Del Rey FE. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(Suppl\_3):U25–37.
  73. Hurst R, Collings R, Harvey LJ, King M, Hooper L, Bouwman J, et al. EURRECA—Estimating Selenium Requirements for Deriving Dietary Reference Values. *Crit Rev Food Sci Nutr.* janeiro de 2013;53(10):1077–96.
  74. Meija J, Coplen TB, Berglund M, Brand WA, De Bièvre P, Gröning M, et al. Isotopic compositions of the elements 2013 (IUPAC Technical Report). *Pure Appl Chem.* 1º de março de 2016;88(3):293–306.
  75. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics.* 2014;6(1):25–54.
  76. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From Selenium to Selenoproteins: Synthesis, Identity, and Their Role in Human Health. *Antioxid Redox Signal.* julho de 2007;9(7):775–806.
  77. Amouroux D, Liss PS, Tessier E, Hamren-Larsson M, Donard OF. Role of oceans as biogenic sources of selenium. *Earth Planet Sci Lett.* 2001;189(3–4):277–83.
  78. Drahoňovský J, Száková J, Mestek O, Tremlová J, Kaňa A, Najmanová J, et al. Selenium uptake, transformation and inter-element interactions by selected wildlife plant species after foliar selenate application. *Environ Exp Bot.* 2016;125:12–9.
  79. Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: a review. *Sci Total Environ.* 2008;400(1–3):115–41.
  80. Cozzolino SMF, Cominetti C. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. 2013 [citado 5 de dezembro de 2023]; Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/002391847>
  81. Hogan C, Perkins AV. Selenoproteins in the human placenta: how essential is selenium to a healthy start to life? *Nutrients.* 2022;14(3):628.
  82. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics.* 2014;6(1):25–54.
  83. Fairweather-Tait SJ, Collings R, Hurst R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1484S-1491S.

84. Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders—essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):165–76.
85. Combs Jr GF. Biomarkers of selenium status. *Nutrients*. 2015;7(4):2209–36.
86. Hariharan S, Dharmaraj S. Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology*. junho de 2020;28(3):667–95.
87. Salomão R de P. A castanheira: história natural e importância socioeconômica. 2014 [citado 29 de outubro de 2023]; Disponível em: <https://repositorio.museu-goeldi.br/bitstream/mgoeldi/874/1/Bol.%20M.%20Goeldi.%20Cie.%20Nat.%20v.9,%20n.%202,%202014,%20SALOM%C3%83O.pdf>
88. Cardoso BR, Duarte GBS, Reis BZ, Cozzolino SM. Brazil nuts: Nutritional composition, health benefits and safety aspects. *Food Res Int*. 2017;100:9–18.
89. Duarte GBS, Reis BZ, Rogero MM, Vargas-Mendez E, Júnior FB, Cercato C, et al. Consumption of Brazil nuts with high selenium levels increased inflammation biomarkers in obese women: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2019;63:162–8.
90. Junior ES, Wadt L de O, Silva KE, Lima RMB, Batista KD, Guedes MC, et al. Natural variation of selenium in Brazil nuts and soils from the Amazon region. *Chemosphere*. 2017;188:650–8.
91. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. Editora Manole; 2005.
92. Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: a review. *Sci Total Environ*. 2008;400(1–3):115–41.
93. Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br J Nutr*. 2008;100(2):254–68.
94. Fordyce FM. Selenium Deficiency and Toxicity in the Environment. Em: Selinus O, organizador. *Essentials of Medical Geology* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2013 [citado 5 de dezembro de 2023]. p. 375–416. Disponível em: [https://link.springer.com/10.1007/978-94-007-4375-5\\_16](https://link.springer.com/10.1007/978-94-007-4375-5_16)
95. Cavalcante DD. Estratégias analíticas para determinação de arsênio e selênio em amostras de alimentos utilizando a espectrometria de fluorescência atômica com geração de hidretos—HG AFS. 2014 [citado 5 de dezembro de 2023]; Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/16478>
96. Hays SM, Macey K, Nong A, Aylward LL. Biomonitoring equivalents for selenium. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014;70(1):333–9.
97. Hambidge M. Biomarkers of trace mineral intake and status. *J Nutr*. 2003;133(3):948S-955S.

98. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in Human Health and Disease. *Antioxid Redox Signal*. abril de 2011;14(7):1337–83.
99. 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.
100. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal*. abril de 2012;16(7):705–43.
101. 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.
102. 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.
103. Van Dael P, Deelstra H. Selenium. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam-Ernahrungsforschung J Int Vitaminol Nutr*. 1993;63(4):312–6.
104. Yang JG, Morrison-Plummer J, Burk RF. Purification and quantitation of a rat plasma selenoprotein distinct from glutathione peroxidase using monoclonal antibodies. *J Biol Chem*. 1987;262(27):13372–5.
105. Lawrence RA, Burk RF. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 1976;71(4):952–8.
106. 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*. 2008;22(1):24–32.
107. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(3):391–402.
108. Clausen J, Nielsen SA. Comparison of Whole Blood Selenium Values and Erythrocyte Glutathione Peroxidase Activities of Normal Individuals on Supplementation with Selenate, Selenite, L-Selenomethionine, and High Selenium Yeast. Em: Schrauzer GN, organizador. *Selenium* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 1988 [citado 6 de dezembro de 2023]. p. 125–38. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4612-4606-0\\_9](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4612-4606-0_9)
109. Neve J. Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity. *J Trace Elem Med Biol*. 1995;9(2):65–73.
110. Combs GF, Jackson MI, Watts JC, Johnson LK, Zeng H, Idso J, et al. Differential responses to selenomethionine supplementation by sex and genotype in healthy adults. *Br J Nutr*. 2012;107(10):1514–25.

111. Hurst R, Armah CN, Dainty JR, Hart DJ, Teucher B, Goldson AJ, et al. Establishing optimal selenium status: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):923–31.
112. Burk RF, Norworthy BK, Hill KE, Motley AK, Byrne DW. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(4):804–10.
113. Méplan C, Crosley LK, Nicol F, Beckett GJ, Howie AF, Hill KE, et al. Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of selenoprotein markers to selenium supplementation in a gender-specific manner (the SELGEN study). *FASEB J.* outubro de 2007;21(12):3063–74.
114. Czuban M, Blasig S, Schomburg L. Analysis of selenium status from dried blood spots by total-reflection X-ray fluorescence analysis. *Perspect Sci.* 2015;3(1–4):32–3.
115. Longnecker MP, Stram DO, Taylor PR, Levander OA, Howe M, Veillon C, et al. Use of selenium concentration in whole blood, serum, toenails, or urine as a surrogate measure of selenium intake. *Epidemiology.* 1996;7(4):384–90.
116. 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.
117. Neve J. Methods in determination of selenium states. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1991;5(1):1–17.
118. Hays SM, Macey K, Nong A, Aylward LL. Biomonitoring equivalents for selenium. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014;70(1):333–9.
119. Thomas VV, Knight R, Haswell SJ, Lindow SW, Van Der Spuy ZM. Maternal hair selenium levels as a possible long-term nutritional indicator of recurrent pregnancy loss. *BMC Womens Health.* dezembro de 2013;13(1):40.
120. Yang G, Zhou R, Yin S, Gu L, Yan B, Liu Y, et al. Studies of safe maximal daily dietary selenium intake in a seleniferous area in China. I. Selenium intake and tissue selenium levels of the inhabitants. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1989;3(2):77–87.
121. 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. - Pesquisa Google [Internet]. [citado 6 de dezembro de 2023]. Disponível em: [https://www.google.com/search?q=Institute+of+Medicine+\(US\)+Panel+on+Dietary+Antioxidants+and+Related+Compounds.+Dietary+Reference+Intakes+for+Vitamin+C%2C+Vitamin+E%2C+Selenium%2C+and+Carotenoids.+Washington+\(DC\)%3A+National+Academies+Press+\(US\)%2C+2000.&rlz](https://www.google.com/search?q=Institute+of+Medicine+(US)+Panel+on+Dietary+Antioxidants+and+Related+Compounds.+Dietary+Reference+Intakes+for+Vitamin+C%2C+Vitamin+E%2C+Selenium%2C+and+Carotenoids.+Washington+(DC)%3A+National+Academies+Press+(US)%2C+2000.&rlz)

=1C1CHBD\_pt-PTBR1065BR1065&oq=Institute+of+Medicine+(US)+Panel+on+Dietary+Antioxidants+and+Related+Compounds.+Dietary+Reference+Intakes+for+Vitamin+C%2C+Vitamin+E%2C+Selenium%2C+and+Carotenoids.+Washington+(DC)%3A+National+Academies+Press+(US)%2C+2000.+&gs\_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIGCAEQRRg80gEJMjQwMGowajE1qAIAsAIA&sourceid=chrome&ie=UTF-8

122. 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.
123. Rodríguez Rodríguez EM, Sanz Alaejos MT, Díaz Romero C. Urinary Selenium Status of Healthy People. *cclm.* 1995;33(3):127–34.
124. Combs GF, Watts JC, Jackson MI, Johnson LK, Zeng H, Scheett AJ, et al. Determinants of selenium status in healthy adults. *Nutr J.* dezembro de 2011;10(1):75.
125. 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.
126. Thomson CD, Robinson MF, Campbell DR, Rea HM. Effect of prolonged supplementation with daily supplements of selenomethionine and sodium selenite on glutathione peroxidase activity in blood of New Zealand residents. *Am J Clin Nutr.* 1982;36(1):24–31.
127. Combs GF, Hyun T, Gray WP. Nonprotein bound selenium in plasma: relevance in assessing selenium status. Em: METAL IONS IN BIOLOGY AND MEDICINE-INTERNATIONAL SYMPOSIUM-. John Libbey; 1998; 2000. p. 237–40.
128. 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.
129. 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.
130. Pedrosa LFC, Motley AK, Stevenson TD, Hill KE, Burk RF. Fecal Selenium Excretion Is Regulated by Dietary Selenium Intake. *Biol Trace Elem Res.* dezembro de 2012;149(3):377–81.
131. Johnson CC, Fordyce FM, Rayman MP. Symposium on ‘Geographical and geological influences on nutrition’ Factors controlling the distribution of selenium in the environment and their impact on health and nutrition: Conference on ‘Over-and undernutrition: Challenges and approaches’. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(1):119–32.

132. Agostoni C, Berni Canani R, Fairweather Tait S, Heinonen M, Korhonen H, La Vieille S, et al. Scientific opinion on dietary reference values for energy: EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA). *Efsa J.* 2013;11(1):1–112.
133. Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids* [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2000 [citado 6 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.nap.edu/catalog/9810>
134. Flynn A, Hirvonen T, Mensink GB, Ocké MC, Serra-Majem L, Stos K, et al. Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food Nutr Res.* 2009;53(1):2038.
135. Mensink GBM, Fletcher R, Gurinovic M, Huybrechts I, Lafay L, Serra-Majem L, et al. Mapping low intake of micronutrients across Europe. *Br J Nutr.* 2013;110(4):755–73.
136. Santos de León C, Henriquez Pérez G, de Paoli IR, Azuaje Sánchez A. Adecuación de nutrientes en gestantes y su relación con el peso del recién nacido. *An Venez Nutr.* junho de 2003;16(2):68–77.
137. Xu S, Hansen S, Sripada K, Aarsland T, Horvat M, Mazej D, et al. Maternal Blood Levels of Toxic and Essential Elements and Birth Outcomes in Argentina: The EMASAR Study. *Int J Environ Res Public Health.* 18 de março de 2022;19(6):3643.
138. Vahter M, Broberg K, Harari F. Placental and Cord Blood Telomere Length in Relation to Maternal Nutritional Status. *J Nutr.* outubro de 2020;150(10):2646–55.
139. Durán F E, Soto A D, Labraña T AM, Pradenas P F. ADECUACIÓN DIETÉTICA DE MICRONUTRIENTES EN EMBARAZADAS. *Rev Chil Nutr.* dezembro de 2007;34(4):321–9.
140. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol.* 1º de abril de 2000;32(4):542–9.
141. Faria LDA. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE ZOOTECNIA E ENGENHARIA DE ALIMENTOS. 2009;
142. Shaltout AA, Castilho IN, 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.
143. Correa G. Intakes of antioxidant vitamins and minerals in the Brazilian diet. *Clin Nutr Hosp Diet*. 2013;33(3):30–8.
  144. Pinheiro MCN, Müller RCS, Sarkis JE, Vieira JLF, Oikawa T, Gomes MSV, et al. Mercury and selenium concentrations in hair samples of women in fertile age from Amazon riverside communities. *Sci Total Environ*. 2005;349(1–3):284–8.
  145. Namkoong S, Hong SP, Kim MH, Park BC. Reliability on intra-laboratory and inter-laboratory data of hair mineral analysis comparing with blood analysis. *Ann Dermatol*. 2013;25(1):67–72.
  146. de Oliveira ACM, Santos AA, Bezerra AR, Tavares MCM, de Barros AMR, Ferreira RC. Ingestão e coeficiente de variabilidade de nutrientes antioxidantes por gestantes com pré-eclâmpsia. *Rev Port Cardiol*. 2016;35(9):469–76.
  147. Silva Neto LGR, Tenorio MB, Ferreira RC, Oliveira ACM de. Intake of antioxidants nutrients by pregnant women: Associated factors. *Rev Nutr*. 2018;31:353–62.
  148. Da Silva AC, Martins-Costa SH, Valério EG, Lopes Ramos JG. Comparison of serum selenium levels among hypertensive and normotensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy*. 2 de janeiro de 2017;36(1):64–9.
  149. Vianna CMDC. Perfil de Selênio e Zinco em gestantes saudáveis. 2016 [citado 31 de outubro de 2023]; Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/141527>
  150. Liu PJ, Yao A, Ma L, Chen XY, Yu SL, Liu Y, et al. Associations of Serum Selenium Levels in the First Trimester of Pregnancy with the Risk of Gestational Diabetes Mellitus and Preterm Birth: a Preliminary Cohort Study. *Biol Trace Elem Res*. fevereiro de 2021;199(2):527–34.
  151. Amorós Salvador R, Murcia M, Ballester F, Broberg K, Iñiguez C, Rebagliato M, et al. Selenium status during pregnancy: Influential factors and effects on neuropsychological development among Spanish infants. 2018 [citado 6 de dezembro de 2023]; Disponível em: <https://repositori.uji.es/xmlui/handle/10234/174534>
  152. Močenić I, Kolić I, Nišević JR, Belančić A, Tratnik JS, Mazej D, et al. Prenatal selenium status, neonatal cerebellum measures and child neurodevelopment at the age of 18 months. *Environ Res*. 2019;176:108529.
  153. Oken E, Rifas-Shiman SL, Amarasiwardena C, Jayawardene I, Bellinger DC, Hibbeln JR, et al. Maternal prenatal fish consumption and cognition in mid childhood: mercury, fatty acids, and selenium. *Neurotoxicol Teratol*. 2016;57:71–8.

154. Barrington JW, Lindsay P, James D, Smith S, Roberts A. Selenium deficiency and miscarriage: a possible link? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* fevereiro de 1996;103(2):130–2.
155. Zachara BA, Dobrzyński W, Trafikowska U, Szymański W. Blood selenium and glutathione peroxidases in miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108(3):244–7.
156. Abdulah R, Noerjasin H, Septiani L, Mutakin null, Defi IR, Suradji EW, et al. Reduced serum selenium concentration in miscarriage incidence of Indonesian subjects. *Biol Trace Elem Res.* julho de 2013;154(1):1–6.
157. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr.* 18 de maio de 2016;27(2):71–8.
158. Al-Sheikh YA, Al-Zahrani KY. The status of biochemical and molecular markers of oxidative stress in preeclamptic Saudi patients. *Curr Mol Med.* 2018;18(7):475–85.
159. Moses EK, Johnson MP, Tømmerdal L, Forsmo S, Curran JE, Abraham LJ, et al. Genetic association of preeclampsia to the inflammatory response gene SEPS1. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(3):336-e1.
160. Mao J, Vanderlelie JJ, Perkins AV, Redman CW, Ahmadi KR, Rayman MP. Genetic polymorphisms that affect selenium status and response to selenium supplementation in United Kingdom pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(1):100–6.
161. Mistry HD, Gill CA, Kurlak LO, Seed PT, Hesketh JE, Méplan C, et al. Association between maternal micronutrient status, oxidative stress, and common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks' gestation in nulliparous women who subsequently develop preeclampsia. *Free Radic Biol Med.* 2015;78:147–55.
162. Rayman MP, Wijnen H, Vader H, Kooistra L, Pop V. Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth. *Cmaj.* 2011;183(5):549–55.
163. Chiudzu G, Choko AT, Maluwa A, Huber S, Odland J. Maternal serum concentrations of selenium, copper, and zinc during pregnancy are associated with risk of spontaneous preterm birth: a case-control study from Malawi. *J Pregnancy [Internet].* 2020 [citado 7 de dezembro de 2023];2020. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jp/2020/9435972/>
164. Guo X, Zhou L, Xu J, Liu Z, Liu J, Yan C. Prenatal Maternal Low Selenium, High Thyrotropin, and Low Birth Weights. *Biol Trace Elem Res.* janeiro de 2021;199(1):18–25.
165. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1263–8.

166. Mantovani G, Isidori AM, Moretti C, Di Dato C, Greco E, Ciolli P, et al. Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the “SERENA study”, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocrine*. dezembro de 2019;66(3):542–50.
167. Ambroziak U, Hybsier S, Shahnazaryan U, Krasnodębska-Kiljańska M, Rijntjes E, Bartoszewicz Z, et al. Severe selenium deficits in pregnant women irrespective of autoimmune thyroid disease in an area with marginal selenium intake. *J Trace Elem Med Biol*. 2017;44:186–91.
168. Mao J, Pop VJ, Bath SC, Vader HL, Redman CWG, Rayman MP. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. *Eur J Nutr*. fevereiro de 2016;55(1):55–61.
169. Goldhaber SB. Trace element risk assessment: essentiality vs. toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2003;38(2):232–42.
170. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of Long-Term Selenium Supplementation on the Incidence of Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 21 de agosto de 2007;147(4):217.
171. Di Dato C, Gianfrilli D, Greco E, Astolfi M, Canepari S, Lenzi A, et al. Profiling of selenium absorption and accumulation in healthy subjects after prolonged l-selenomethionine supplementation. *J Endocrinol Invest*. novembro de 2017;40(11):1183–90.
172. Zhang M, Liu T, Wang G, Buckley JP, Guallar E, Hong X, et al. *In Utero* Exposure to Heavy Metals and Trace Elements and Childhood Blood Pressure in a U.S. Urban, Low-Income, Minority Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. junho de 2021;129(6):067005.
173. Saúde M da. Manual de gestação de alto risco. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023.
174. Sant’Ana Leone De Souza L, De Oliveira Campos R, Dos Santos Alves V, Cerqueira TLO, Da Silva TM, Teixeira LSG, et al. Hypertension and Salt-Restrictive Diet Promotes Low Urinary Iodine Concentration in High-Risk Pregnant Women: Results from a Cross-Sectional Study Conducted After Salt Iodination Reduction in Brazil. *Biol Trace Elem Res*. outubro de 2020;197(2):445–53.
175. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. 2000 [citado 7 de dezembro de 2023]; Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=AvnqOsqv9doC&oi=fnd&pg=PA1&dq=ORGANIZATION,+W.+H.+Obesity:+preventing+and+managing+the+global+epidemic.+%5Bs.l.%5D+World+Health+Organization,+2000.&ots=6XD23pZX4G&sig=xrJ2V16yKqT5zd3y1Vuff3nO7rA>

176. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(6):521.
177. Batsala M, Chandu B, Sakala B, Nama S, Domatoti S. Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). *Int J Res Pharm Chem*. 2012;2(3):671–80.
178. Campos R de O. Status nutricional de selênio em crianças e adolescentes da Bahia. 2019 [citado 7 de dezembro de 2023]; Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/35125>
179. Barchielli G, Capperucci A, Tanini D. The role of selenium in pathologies: An updated review. *Antioxidants*. 2022;11(2):251.
180. 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
181. Brasil MS. Gestação de alto risco Manual técnico. 5a edição. Brasília: Ministério da Saúde [internet]. 2012 [acesso em 16 de março de 2017].
182. Organization WH. Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee [Internet]. World Health Organization; 1995 [citado 22 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/W?sequence=1>
183. Association WM. Ethical principles for medical research involving human subjects. *World Med Assoc Declar Hels*. 2013;310:20.
184. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement. *Epidemiology*. 2007;18(6):800–4.
185. Filipowicz D, Szczepanek-Parulska E, Klobus M, Szymanowski K, Chillon TS, Asaad S, et al. Selenium Status and Supplementation Effects in Pregnancy—A Study on Mother–Child Pairs from a Single-Center Cohort. *Nutrients*. 2022;14(15):3082.
186. Veisa V, Kalere I, Zake T, Strele I, Makrecka-Kuka M, Upmale-Engela S, et al. Assessment of Iodine and Selenium Nutritional Status in Women of Reproductive Age in Latvia. *Medicina (Mex)*. novembro de 2021;57(11):1211.
187. Dos Santos M, Veneziani Y, Muccillo-Baisch AL, Júnior FMRDS. Global survey of urinary selenium in children: A systematic review. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;56:1–5.
188. 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.

189. Martens IB, Cardoso BR, Hare DJ, Niedzwiecki MM, Lajolo FM, Martens A, et al. Selenium status in preschool children receiving a Brazil nut-enriched diet. *Nutrition*. 2015;31(11–12):1339–43.
190. 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;121:842–51.
191. 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 Arch Pediatr Pediatr Arş*. 2014;49(2):111.
192. Richard K, Holland O, Landers K, Vanderlelie JJ, Hofstee P, Cuffe JS, et al. Effects of maternal micronutrient supplementation on placental function. *Placenta*. 2017;54:38–44.
193. Campos RDO, 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*. julho de 2016;26(7):972–9
194. 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*. dezembro de 2015;15(1):38.
195. Makhoul IR, Sammour RN, Diamond E, Shohat I, Tamir A, Shamir R. Selenium concentrations in maternal and umbilical cord blood at 24–42 weeks of gestation: basis for optimization of selenium supplementation to premature infants. *Clin Nutr*. 2004;23(3):373–81.
196. Galinier A, Périquet B, Lambert W, Garcia J, Assouline C, Rolland M, et al. Reference range for micronutrients and nutritional marker proteins in cord blood of neonates appropriated for gestational ages. *Early Hum Dev*. 2005;81(7):583–93.
197. Mask G, Lane HW. Selected measures of selenium status in full-term and preterm neonates, their mothers and nonpregnant women. *Nutr Res*. 1993;13(8):901–11.
198. Amin S, Chen SY, Collipp PJ, Castro-Magana M, Maddaiah VT, Klein SW. Selenium in premature infants. *Ann Nutr Metab*. 1980;24(5):331–40.
199. Smith AM, Chan GM, Moyer-Mileur LJ, Johnson CE, Gardner BR. Selenium status of preterm infants fed human milk, preterm formula, or selenium-supplemented preterm formula. *J Pediatr*. 1991;119(3):429–33
200. Li Z, Liang D, Peng Q, Cui Z, Huang J, Lin Z. Interaction between selenium and soil organic matter and its impact on soil selenium bioavailability: A review. *Geoderma*. 2017;295:69–79

201. Fordyce F. Selenium geochemistry and health. *Ambio*. 2007;94–7
202. Tolu J, Thiry Y, Bueno M, Jolivet C, Potin-Gautier M, Le Hécho I. Distribution and speciation of ambient selenium in contrasted soils, from mineral to organic rich. *Sci Total Environ*. 2014;479:93–101.
203. Holmquist E, Brantsæter AL, Meltzer HM, Jacobsson B, Barman M, Sengpiel V. Maternal selenium intake and selenium status during pregnancy in relation to preeclampsia and pregnancy-induced hypertension in a large Norwegian Pregnancy Cohort Study. *Sci Total Environ*. 2021;798:149271
204. Castro WM. Selenio en los pacientes críticos con Respuesta Inflamatoria Sistémica. *Nutr Hosp*. 2007;22:295–306
205. Tinggi U. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environ Health Prev Med*. 2008;13:102–8
206. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. Selenium Supplementation for Hashimoto’s Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J*. 2014;3:25–31
207. Schweizer U, Chiu J, Köhrle J. Peroxides and Peroxide-Degrading Enzymes in the Thyroid. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10:1577–92.
208. Aaseth J, Frey H, Glattre E, Norheim G, Ringstad J, Thomassen Y. Selenium concentrations in the human thyroid gland. *Biol Trace Elem Res*. 1990;24:147–52.
209. Philippi ST. Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional. 7th ed. Barueri: Manolo; 2020.
210. Yang R, Liu Y, Zhou Z. Selenium and Selenoproteins, from Structure, Function to Food Resource and Nutrition. *Food Sci Technol Res*. 2017;23:363–73.
211. Weeks BS, Hanna MS, Cooperstein D. Dietary selenium and selenoprotein function. *Medical Science Monitor*. 2012;18:RA127–32.
212. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:155–64.
213. World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health. Geneva: World Health Organization; 1996.
214. 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.
215. Kieliszek M, Błażej S. Selenium: Significance, and outlook for supplementation. *Nutrition*. 2013;29:713–8.
216. Dumont E, Vanhaecke F, Cornelis R. Selenium speciation from food source to metabolites: a critical review. *Anal Bioanal Chem*. 2006;385:1304–23

217. 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;130:767–84.
218. Suzuki KT, Tsuji Y, Ohta Y, Suzuki N. Preferential organ distribution of methylselenol source Se-methylselenocysteine relative to methylseleninic acid. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;227:76–83
219. Jackson MI, Lunøe K, Gabel-Jensen C, Gammelgaard B, Combs GF. Metabolism of selenite to selenosugar and trimethylselenonium in vivo: tissue dependency and requirement for S-adenosylmethionine-dependent methylation. *J Nutr Biochem.* 2013;24:2023–30.
220. Ducros V, Favier A. Métabolisme du sélénium. *EMC - Endocrinologie.* 2004;1:19–28.
221. Reilly C. *Selenium in Food and Health.* New York: Springer New York; 2006
222. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *Journal of Endocrinology.* 2005;184:455–65.
223. Dentice M, Salvatore D. Local impact of thyroid hormone inactivation. *Journal of Endocrinology.* 2011;209:273–82
224. Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, Iervasi G. Deiodinases and the Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions. *Endocrinology and Metabolism.* 2021;36:952–64.
225. 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;23:38–89.
226. Maia AL, Goemann IM, Meyer ELS, Wajner SM. Type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *Journal of Endocrinology.* 2011;209:283–97.
227. Arrojo e Drigo R, Bianco AC. Type 2 deiodinase at the crossroads of thyroid hormone action. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43:1432–41
228. Massart C, Hoste C, Virion A, Ruf J, Dumont JE, Van Sande J. Cell biology of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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;343:32–44.
229. Köhrle J, Jakob F, Contempéré B, Dumont JE. Selenium, the Thyroid, and the Endocrine System. *Endocr Rev.* 2005;26:944–84.
230. Quintana-Cabrera R, Bolaños JP. Glutathione and  $\gamma$ -Glutamylcysteine in Hydrogen Peroxide Detoxification. 2013. p. 129–44.

231. Taguchi K, Motohashi H, Yamamoto M. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution. *Genes to Cells*. 2011;16:123–40
232. Ziros PG, Habeos IG, Chartoumpakis D V., Ntalampyra E, Somm E, Renaud CO, et al. NFE2-Related Transcription Factor 2 Coordinates Antioxidant Defense with Thyroglobulin Production and Iodination in the Thyroid Gland. *Thyroid*. 2018;28:780–98
233. Brigelius-Flohé R, Kipp AP. Selenium in the Redox Regulation of the Nrf2 and the Wnt Pathway. 2013. p. 65–86.
234. 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;184:16–23.
235. Triggiani V, Tafaro E, Giagulli V, Sabba 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;9:277–94
236. Vinceti M, Ballotari P, Steinmaus C, Malagoli C, Luberto F, Malavolti M, et al. Long-term mortality patterns in a residential cohort exposed to inorganic selenium in drinking water. *Environ Res*. 2016;150:348–56.
237. Hadrup N, Ravn-Haren G. Acute human toxicity and mortality after selenium ingestion: A review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020;58:126435
238. Kochman J, Jakubczyk K, Bargiel P, Janda-Milczarek K. The Influence of Oxidative Stress on Thyroid Diseases. *Antioxidants*. 2021;10:1442.
239. Ohye H, Sugawara M. Dual oxidase, hydrogen peroxide and thyroid diseases. *Exp Biol Med*. 2010;235:424–33.
240. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *New England Journal of Medicine*. 2003;348:2646–55.
241. Nacamulli D, Mian C, Petricca D, Lazzarotto F, Barollo S, Pozza D, et al. Influence Of Physiological Dietary Selenium Supplementation On The Natural Course Of Autoimmune Thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009.
242. Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MWA. Selenium Supplementation in Patients with Autoimmune Thyroiditis Decreases Thyroid Peroxidase Antibodies Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1687–91
243. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, Dogan I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *Journal of Endocrinology*. 2006;190:151–6

244. Duntas L, Mantzou E, Koutras D. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:389–93.
245. Esposito D, Rotondi M, Accardo G, Vallone G, Conzo G, Docimo G, et al. Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:83–9.
246. Kvicala J, Hrdá P, Zamrazil V, Nemecek J, Hill M, Jiranek V. Effect of selenium supplementation on thyroid antibodies. *J Radioanal Nucl Chem.* 2009;280:275–9
247. Eskes SA, Endert E, Fliers E, Birnie E, Hollenbach B, Schomburg L, et al. Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80:444–51.
248. Ferrari SM, Fallahi P, Di Bari F, Vita R, Benvenga S, Antonelli A. Myo-inositol and selenium reduce the risk of developing overt hypothyroidism in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:36–42.
249. Qiu Y, Xing Z, Xiang Q, Yang Q, Zhu J, Su A. Insufficient evidence to support the clinical efficacy of selenium supplementation for patients with chronic autoimmune thyroiditis. *Endocrine.* 2021;73:384–97
250. 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;55:376–85.
251. 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.* 2016;26:1681–92.
252. Andrade G, Gorgulho B, Lotufo P, Bensenor I, Marchioni D. Dietary Selenium Intake and Subclinical Hypothyroidism: A Cross-Sectional Analysis of the ELSA-Brasil Study. *Nutrients.* 2018;10:693.
253. Pirola I, Rotondi M, Cristiano A, Maffezzoni F, Pasquali D, Marini F, et al. Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;67:28–35.
254. Pirola I, Gandossi E, Agosti B, Delbarba A, Cappelli C. Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis. *Endokrynol Pol.* 2016;67:567–71
255. Payer J, Jackuliak P, Kužma M, Džupon M, Vaňuga P. Supplementation with myo-inositol and Selenium improves the clinical conditions and

- biochemical features of women with or at risk for subclinical hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13.
256. Mahmoudi L, Mobasseri M, Ostadrahimi A, Pourmoradian S, Soleimanzadeh H, Kafili B. Effect of selenium-enriched yeast supplementation on serum thyroid-stimulating hormone and anti-thyroid peroxidase antibody levels in subclinical hypothyroidism: Randomized controlled trial. *Adv Biomed Res*. 2021;10:33.
257. Wang L, Wang B, Chen S, Hou X, Wang X, Zhao S, et al. Effect of Selenium Supplementation on Recurrent Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease: A Prospective Pilot Study. *Hormone and Metabolic Research*. 2016;48:559–64.
258. Vrca VB, Skreb F, Cepelak I, Romic Z, Mayer L. Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. *Clinica Chimica Acta*. 2004;341:55–63.
259. Marinò M, Menconi F, Rotondo Dottore G, Leo M, Marcocci C. Selenium in Graves Hyperthyroidism and Orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34:S105–10.
260. Ye R, Huang J, Wang Z, Chen Y, Dong Y. The Role and Mechanism of Essential Selenoproteins for Homeostasis. *Antioxidants*. 2022;11:973
261. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:1920–31
262. Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C, Nguyen T-B-T, Bahlo M, Feldkamp J, et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of graves' disease. *Med Chem*. 2007;3:281–4.
263. Khong JJ, Goldstein RF, Sanders KM, Schneider H, Pope J, Burdon KP, et al. Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80:905–10
264. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A, Schomburg L, Köhrle J, Jørgensen T, et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79:584–90
265. Leo M, Bartalena L, Rotondo Dottore G, Piantanida E, Premoli P, Ionni I, et al. Effects of selenium on short-term control of hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole: results of a randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:281–7
266. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185:G43–67.

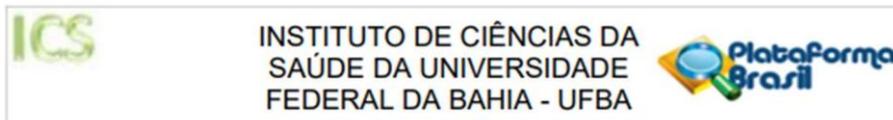
267. Dehina N, Hofmann PJ, Behrends T, Eckstein A, Schomburg L. Lack of Association between Selenium Status and Disease Severity and Activity in Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Eur Thyroid J.* 2016;5:57–64
268. Keshteli AH, Hashemipour M, Siavash M, Amini M. Selenium Deficiency as a Possible Contributor of Goiter in Schoolchildren of Isfahan, Iran. *Biol Trace Elem Res.* 2009;129:70–7
269. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, Bensimon M, Boutron-Ruault M, Arnaud J, et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol.* 2003;309–15
270. Rasmussen LB, Hollenbach B, Laurberg P, Carlé A, Hög A, Jørgensen T, et al. Serum selenium and selenoprotein P status in adult Danes – 8-year followup. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2009;23:265–71.
271. Sakız D, Kaya A, Kulaksizoglu M. Serum Selenium Levels in Euthyroid Nodular Thyroid Diseases. *Biol Trace Elem Res.* 2016;174:21–6
272. Duntas LH. The Role of Selenium in Thyroid Autoimmunity and Cancer. *Thyroid.* 2006;16:455–60
273. Fischer EG. Nuclear Morphology and the Biology of Cancer Cells. *Acta Cytol.* 2020;64
274. Lacka K, Szeliga A. Significance of selenium in thyroid physiology and pathology. *Pol Merkur Lekarski.* 2015;38:348–53
275. 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;167:225–35.
276. Jonklaas J, Danielsen M, Wang H. A Pilot Study of Serum Selenium, Vitamin D, and Thyrotropin Concentrations in Patients with Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2013;23:1079–86.
277. Kipp AP. Selenium in colorectal and differentiated thyroid cancer. *Hormones.* 2020;19:41–6.
278. Barrea L, Gallo M, Ruggeri RM, Giacinto P Di, Sesti F, Prinzi N, et al. Nutritional status and follicular-derived thyroid cancer: An update. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61:25–59.
279. Barchielli G, Capperucci A, Tanini D. The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. *Antioxidants.* 2022;11:251.
280. de Oliveira Maia M, Batista BAM, Sousa MP, de Souza LM, Maia CSC. Selenium and thyroid cancer: a systematic review. *Nutr Cancer.* 2020;72:1255–63

281. Eze SC, Ododo NA, Ugwu EO, Enebe JT, Onyegbule OA, Eze IO, Ezem BU. Serum selenium levels of pre-eclamptic and normal pregnant women in Nigeria: A comparative study. PLoS One. 2020 Aug 27;15(8):e0238263. doi: 10.1371/journal.pone.0238263. PMID: 32853288; PMCID: PMC7451566.
282. Menezes de Oliveira AC, Albuquerque Santos A, Rodrigues Bezerra A, Machado Tavares MC, Rocha de Barros AM, Costa Ferreira R. Intake of antioxidant nutrients and coefficients of variation in pregnant women with preeclampsia. Rev Port Cardiol. 2016 Sep;35(9):469-76. doi: 10.1016/j.repc.2016.03.005. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27503592.
283. Tinkov, A. A., Ajsuvakova, O. P., Filippini, T., Zhou, J. C., Lei, X. G., Gatiatulina, E. R., ... & Skalny, A. V. (2020). Selenium and selenoproteins in adipose tissue physiology and obesity. *Biomolecules*, 10(4), 658.

## **ANEXOS**

## ANEXO A

### PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO STATUS NUTRICIONAL DE SELÊNIO EM GESTANTES DA MATERNIDADE DE REFERÊNCIA PROFESSOR JOSÉ MARIA DE MAGALHÃES

**Pesquisador:** Helton Estrela Ramos

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 72860223.0.0000.5662

**Instituição Proponente:** Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

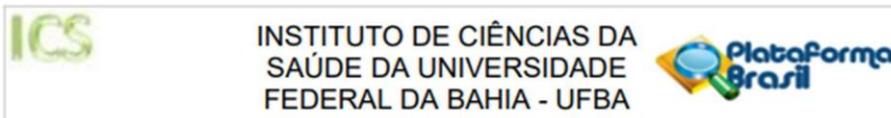
**Número do Parecer:** 6.317.734

##### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

A glândula tireoide tem função importante em humanos, pois controla muitos processos celulares. Para que haja um perfeito funcionamento, há necessidade de ingestão adequada de iodo; sem ele é impossível sintetizar as quantidades apropriadas dos hormônios tireoidianos (HT) (1). O consumo de iodo, conforme as quantidades recomendadas pela organização mundial de saúde (OMS) reduz os riscos de disfunção tireoidiana. O iodo é um nutriente essencial amplamente encontrado na natureza especialmente na água dos oceanos, entretanto se distribui de forma irregular sobre a superfície terrestre. Sua principal função no corpo humano é a participação na síntese dos hormônios da tireóide. O iodo (I<sub>2</sub>) é essencial para a síntese de HT, sendo transformado após ingerido em iodeto (I<sup>-</sup>) no trato digestório, sendo em seguida absorvido rapidamente. O I<sup>-</sup> é ativamente transportado do sangue para o interior da célula folicular tireoidiana pela proteína transportadora NIS (Sodium-Iodine Symporter), com gasto energético. Vários mecanismos regulam a atividade desta proteína carreadora, dentre eles os níveis de TSH e de iodeto. A tireóide é o principal órgão captante de iodeto, utilizando-o na síntese hormonal e sendo capaz de concentrá-lo até 30 a 250 vezes mais quando comparado com níveis séricos. Os alimentos mais ricos em iodo são os frutos do mar. O método mais prático de fornecer iodo à população é o acréscimo de iodeto ou iodato ao sal de cozinha. O I<sub>2</sub> combina-se com a cadeia

<b>Endereço:</b> Miguel Calmon	<b>CEP:</b> 40.110-902
<b>Bairro:</b> Vale do Canela	
<b>UF:</b> BA	<b>Município:</b> SALVADOR
<b>Telefone:</b> (71)3283-8951	<b>E-mail:</b> cepics@ufba.br



Continuação do Parecer: 6.317.734

lateral do aminoácido tirosina da tireoglobulina, que possuem sítios passíveis de oxidação e ligação a átomos de I<sub>2</sub>. Quando apenas acontece oxidação de um sítio, forma-se o composto moniodotirosina (MIT), mas se dois sítios forem iodados, o composto formado será o diiodotirosina (DIT). O acoplamento de DIT e MIT resulta na formação da tiroxina ou triiodotironina. As moléculas de MIT e DIT permanecem ligadas a Tg, no lumen folicular, até que a glândula seja estimulada a secretar os HT.

Desta maneira, o iodo tem influência importante no organismo através de sua participação nos processos metabólicos, sendo essencial para um crescimento e desenvolvimento normais do sistema nervoso central (2,3). Uma dieta inadequada em iodo é associada a um grupo de doenças denominadas de Moléstias Decorrentes da Carência Crônica de Iodo (MCCI) ou Iodine Deficiency Disorders IDD. Na persistência de deficiência de iodo, podemos ter maior prevalência populacional de Bócio difuso ou multinodular, hipertireoidismo induzido por iodo, hipotireoidismo neonatal ou adulto, infertilidade, aumento da mortalidade perinatal, retardo de crescimento, deficiência mental, surdo-mudez e cretinismo endêmico. Essas alterações podem ser minimizadas eficientemente com a iodação do sal ou, em certas condições específicas, pelo uso de óleo iodado parenteral ou oral, contudo a fortificação de alimentos de uso massivo é o método mais comum (4,5). Por outro lado, a Organização Mundial da Saúde (OMS) alerta que a ingestão contínua e diária de mais de 300 g Iodo por dia pode levar a: (1) O hipertireoidismo subclínico e clínico, principalmente em indivíduos idosos, os quais, frequentemente, são portadores de nódulos tireoideanos, e tireoidite linfocítica crônica autoimune (tireoidite de Hashimoto), cuja prevalência aumenta após exposição da população submetida à excessiva ingestão de iodo (6-9).

#### **Objetivo da Pesquisa:**

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa, :

Generais: Verificar o estado nutricional de iodo em gestantes atendidas na Maternidade de Referência Professor Jose Maria de Magalhaes Netto através da dosagem de iodo urinário.

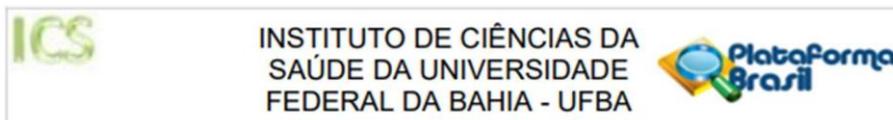
Específicos: Estimar a prevalência do excesso e da deficiência severa, moderada e leve de iodo, em conformidade com os pontos de corte definidos pela OMS.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Benefícios da pesquisa: Estabelecer se o estado nutricional das gestantes de alto risco esta de

<b>Endereço:</b> Miguel Calmon	<b>CEP:</b> 40.110-902
<b>Bairro:</b> Vale do Canela	
<b>UF:</b> BA	<b>Município:</b> SALVADOR
<b>Telefone:</b> (71)3283-8951	<b>E-mail:</b> cepics@ufba.br



Continuação do Parecer: 6.317.734

acordo com o recomendado pela OMS após a nova regra de iodato do sal e extremamente importante, sobretudo, em uma população já vulnerável a iodo-deficiência como é o caso, principalmente, dos cardiopatas e hipertensos. O iodo é fundamental para a síntese dos hormônios tireoidianos e o hormônio tireoidiano, por sua vez, é essencial para a formação do sistema nervoso central fetal. Assim, estabelecer se o estado nutricional destas gestantes está de acordo com a OMS e se há necessidade de suplementação de iodo traz benefícios diretos para a saúde materno-fetal de toda a população, possibilitando propor medidas de saúde pública.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos e documentos obrigatórios foram apresentados.

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

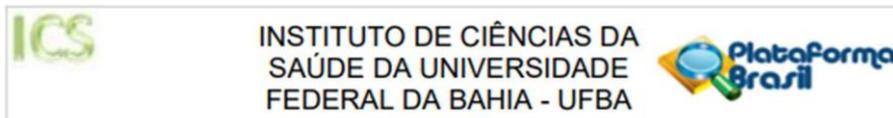
Tenho a satisfação de informar que as pendências inicialmente geradas foram resolvidas, sendo seu protocolo de pesquisa aprovado pelo CEP/ICS, em acordo com as exigências estabelecidas na Resolução nº 466/2012 e Norma Operacional nº 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde. Deste modo, sua coleta de dados poderá ser iniciada, seguindo o cronograma estabelecido.

Ressalta-se que, conforme institui a referida resolução, é necessário enviar a este CEP os relatórios semestrais pertinentes ao projeto, bem como o relatório final tão logo a pesquisa seja concluída.

Também chamamos atenção que os dados armazenados anteriormente, foram aceitos, por conta do grande período da pandemia, tendo sido aceito, especificamente, neste caso, a sua reutilização para análise da substância IODO, pois a reutilização de amostras já coletadas, devem ser analisadas caso a caso.

Em nome dos membros CEP/ICS, desejo-lhe pleno êxito no desenvolvimento de seu projeto.

<b>Endereço:</b> Miguel Calmon	<b>CEP:</b> 40.110-902
<b>Bairro:</b> Vale do Canela	
<b>UF:</b> BA	<b>Município:</b> SALVADOR
<b>Telefone:</b> (71)3283-8951	<b>E-mail:</b> cepics@ufba.br



Continuação do Parecer: 6.317.734

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_2177515.pdf	31/07/2023 13:27:59		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetoiodogestante.pdf	31/07/2023 13:18:41	Helton Estrela Ramos	Aceito
Outros	equipedetalhada_selenio.pdf	31/07/2023 13:10:14	Helton Estrela Ramos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_fcrp_selenio.pdf	31/07/2023 13:09:21	Helton Estrela Ramos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_selenio_gestante.pdf	31/07/2023 13:07:55	Helton Estrela Ramos	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_assinada.pdf	25/07/2023 14:37:13	Helton Estrela Ramos	Aceito
Cronograma	Cronogramafisico.pdf	24/07/2023 15:53:09	Helton Estrela Ramos	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_801871.pdf	24/07/2023 15:51:27	Helton Estrela Ramos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	solicitacaoausenciaTCLE.pdf	24/07/2023 15:43:45	Helton Estrela Ramos	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 22 de Setembro de 2023

Assinado por:  
Roberto Paulo Correia de Araújo  
(Coordenador(a))

Endereço: Miguel Calmon  
Bairro: Vale do Canela CEP: 40.110-902  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-8951 E-mail: cepics@ufba.br

## ANEXO B

**QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DO STATUS NUTRICIONAL DE IODO  
EM GESTANTES DE BAIXO RISCO ATENDIDAS NA MATERNIDADE DE  
REFERÊNCIA PROFESSOR JOSÉ MARIA DE MAGALHÃES NETTO**



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



**Questionário**

**AVALIAÇÃO DO STATUS NUTRICIONAL DE IODO EM  
GESTANTES DE BAIXO RISCO ATENDIDAS NA MATERNIDADE DE  
REFERÊNCIA PROFESSOR JOSÉ MARIA DE MAGALHÃES NETTO**

1. Data: ...../...../..... Horário:..... Entrevistador.....
2. Nome: .....
3. RG: ..... 4.Registro na maternidade.....
5. Data de nascimento: ...../...../..... 6. Idade.....anos 999  Não sabe/ Não foi referido
7. Endereço.....  
.....Cidade: ..... 8. Zona: Urbana  Rural  999  Não sabe/ Não foi referido
9. Local de nascimento:.....
10. Telefone: .....
11. Grau de instrução:      1  1º grau incompleto      2  1º grau completo 3  2º grau incompleto  
   4  2º grau completo 5  Superior incompleto 6  Superior completo 999  Não sabe/ Não foi referido
12. Raça: 1  branca 2  negra 3  parda 4  índio 999  Não sabe/ Não foi referido
13. Qual a sua profissão? ..... 999  Não sabe/ Não foi referido
14. Está trabalhando atualmente? 1  Não 2  Sim 3  Temporário/eventual 999  Não sabe/ Não foi referido
15. Renda mensal familiar: 1  < 1 SM    2  1 SM    3  1 a 2 SM    4  3 a 4 SM    999  Não sabe/ Não foi referido  
5  5 a 9 SM    6  ≥ 10 SM
16. Moradia: : 1  Aluguel 2  casa própria 999  Não sabe/ Não foi referido
17. Qual o número de Pessoas no domicílio: 1  até 3    2  4-6    3  maior 6    999  Não sabe/ Não foi referido
18. Estado civil: 1  solteira 2  casada/união estável    3  divorciada 4  viúva 999  Não sabe/ Não foi referido
19. Número de Gestações ..... Número de partos: ..... Cesariana \_\_\_\_\_ natural \_\_\_\_\_ Número de Abortos.....
20. Idade da Menarca.....999  Não sabe/ Não foi referido
21. Data da Última menstruação ..... 999  Não sabe/ Não foi referido
22. Idade gestacional atual : 1  primeiro trimestre    2  segundo trimestre    3  terceiro trimestre 999  Não sabe/ Não foi referido
23. Está fazendo pré-natal ? 1  Não 2  Sim 3  Não sabe 999  Não sabe/ Não foi referido
24. Se sim quantas consultas já fez ?  1-3     4-6     mais de 6 999  Não sabe/ Não foi referido

25. Faz uso de bebida alcoólica? 1  Não 2  Sim 3  Não sabe/não informado 999  Não sabe/ Não foi referido
26. Faz uso de drogas ? 1  Não 2  Sim 3  Não sabe 999  Não sabe/ Não foi referido
27. Usa estas medicações? 1  Propiltiuracil 2  tapazol 3  levotiroxina 4  amiodarona 999  Não sabe/ Não foi referido
28. Está fazendo uso de algum polivitamínico ? 1  Não 2  Sim 3  Não sabe/não informado 999  Não sabe/ Não foi referido
29. Se sim, qual ? ..... 999  Não sabe/ Não foi referido.
30. Faz uso de algum outro tipo de medicação ? 1  Não 2  Sim 3  Não sabe/não informado
31. se sim qual ? ..... 999  Não sabe/ Não foi referido
32. Fez exames com contraste iodado nos últimos 3 meses ? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
33. Fez uso de algum xarope expectorante nas duas últimas semanas? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
34. Necessitou fazer algum curativo usando álcool iodado nos últimos 12 meses? ? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
35. Faz restrição na quantidade de ingestão de sal em casa? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
36. Se sim porque motivo? 1  História familiar de HAS 2  HAS gestacional 3  edemas 4  outros ..... 999  Não sabe/ Não foi referido
37. Consome sal iodado ? 1  Não 2  Sim 3  Não sabe 999  Não foi referido
38. De que forma o sal é guardado em sua casa?
- 1  Na embalagem original 2  Dentro de um pote ou recipiente plástico 3  Na embalagem dentro de um pote 4  Outro 999  Não sabe/ Não foi referido
39. Em que local a família armazena o sal? 1  Geladeira 2  Armário 3  Outro 999  Não sabe/ Não foi referido
40. O sal armazenado está próximo do fogão ? 1  Não 2  Sim 3  Não sabe 999  Não foi referido
41. Faz uso de temperos industriais? ( sazón, knor ..) 1  Não 2  Sim 3  Não sabe 999  Não foi referido
42. Faz uso de farinha de mandioca nas refeições principais? 1  Não 2  sim 999  Não sabe/ Não foi referido
43. Se sim com que frequência: 1  Diariamente 2  Semanalmente 3  Mensal 4  Raro/nunca 999  Não sabe/ Não foi referido
44. Faz uso sob a forma cozida (“ pirão”): 1  Não 2  Sim 3  Não sabe 999  Não foi referido
45. Se sim com que frequência: 1  Diariamente 2  Semanalmente 3  Mensal 4  Raro/nunca 999  Não sabe/ Não foi referido
46. Antecedentes familiares presentes:
1.  HAS 2.  Dislipidemia 3.  DAC 4.  hipertireoidismo 5.  Hipotireoidismo
6.  Nódulo em tireoide ou bócio 7.  obesidade 8.  Pré-eclampsia 9.  Diabetes Mellitus 999  Não sabe/ Não foi referido

#### DADOS ANTROPOMÉTRICOS

47. PESO: ..... Kg 48. ALT: ..... 49. IMC.....kg/m<sup>2</sup>
50. Peso referido antes da gestação: ..... 51. IMC pré –gestacional.....
52. Ganho atual : .....
53. Status do peso ganho na gestação :  ideal  acima  abaixo do recomendado 999  Não sabe/ Não foi referido

## ANEXO C

**QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DO STATUS NUTRICIONAL DE IODO  
EM GESTANTES DE ALTO RISCO DA MATERNIDADE DE REFERÊNCIA  
PROFESSOR JOSÉ MARIA DE MAGALHÃES NETTO**



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



**Questionário**

AVALIAÇÃO DO STATUS NUTRICIONAL DE IODO EM GESTANTES DE ALTO  
RISCO DA MATERNIDADE DE REFERÊNCIA PROFESSOR JOSÉ MARIA DE  
MAGALHÃES NETTO

1. Data: ...../...../..... Horário:..... Entrevistador:.....
2. Nome: .....
3. RG: ..... 4.Registro na maternidade.....
5. Data de nascimento: ...../...../..... 6. Idade..... anos
7. Endereço.....  
.....Cidade: ..... 8. Zona: Urbana  Rural  999  Não sabe/ Não foi referido
9. Local de nascimento:.....
10. Telefone: .....
11. Grau de instrução:      1  1º grau incompleto      2  1º grau completo 3  2º grau incompleto  
   4  2º grau completo 5  Superior incompleto 6  Superior completo      999  Não sabe/ Não foi referido
12. Raça: 1  branca 2  negra 3  parda 4  índio 999  Não sabe/ Não foi referido
13. Qual a sua profissão? .....
14. Está trabalhando atualmente? 1  Não 2  Sim 3  Temporário/eventual 999  Não sabe/ Não foi referido
15. Renda mensal familiar: 1  < 1 SM    2  1 SM    3  1 a 2 SM    4  3 a 4 SM    999  Não sabe/ Não foi referido  
5  5 a 9 SM    6  ≥ 10 SM
16. Moradia: : 1  Aluguel 2  casa própria 999  Não sabe/ Não foi referido
17. Qual o número de Pessoas no domicílio: 1  até 3    2  4-6    3  maior 6    999  Não sabe/ Não foi referido
18. Estado civil: 1  solteira 2  casada/união estável 3  divorciada 4  viúva 999  Não sabe/ Não foi referido
19. Motivo de encaminhamento à Maternidade José Maria de Magalhães Netto:  
1  Diabetes tipo 1, tipo 2 ou gestacional    2  Hipertensão crônica, Hipertensão gestacional , Pré-eclâmpsia/eclâmpsia  
3  Doenças tireoidianas 4  Cardiopatias 5  Nefropatia 6  outros.....
20. Número de Gestações ..... Número de partos:..... : Cesariana \_\_\_\_\_ natural \_\_\_\_\_ Número de Abortos.....
21. Na presença de mais de uma gestação o Intervalo interpartal foi menor que dois anos ou maior que cinco anos?  
1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
22. Idade da Menarca.....
23. Data da Última menstruação: .....
24. Idade gestacional atual : 1  primeiro trimestre    2  segundo trimestre    3  terceiro trimestre    999  Não sabe/ Não foi referido

25. Está fazendo pré-natal ? 1  Não 2  Sim 3  Não sabe 999  Não sabe/ Não foi referido
26. Se sim quantas consultas já fez ? 1  1-3 2  4-6 3  mais de 6 999  Não sabe/ Não foi referido
27. Você é hipertensa? 1  Não 2  Sim 3  Não sabe/não informado 999  Não sabe/ Não foi referido
28. Se sim, trata-se de que tipo?  
1  Hipertensão crônica 2  Pré-eclâmpsia/eclâmpsia  
3  Pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica 4  Hipertensão gestacional 999  Não sabe/ Não foi referido
29. Se hipertensa, usa algum anti-hipertensivo ? 1  Não 2  Sim 3  Não sabe/não informado 999  Não sabe/ Não foi referido  
Qual ?.....
30. Você possui algum problema cardíaco? 1  Não 2  Sim 3  Não sabe/não informado 999  Não sabe/ Não foi referido
31. Se sim ,qual o tipo? 1  Doença Valvar Cardíaca na Gravidez  
2  Cardiopatias Congênitas 3  Doença de Chagas 4  Cardiopatia isquêmica 5  Não sabe/não informado 999  Não sabe/ Não foi referido
32. Paciente apresenta alteração na função renal? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido Nível de Cr:.....
33. Apresenta algum problema na tireoide ? 1  Não 2  sim 999  Não sabe/ Não foi referido
34. Se sim, qual tipo? 1  hipertireoidismo 2  Hipotireoidismo 3  nódulo em tireoide 999  Não sabe/ Não foi referido
35. Você é diabética? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
36. Se sim, trata-se de : 1  DMG 2  DMP 999  Não sabe/ Não foi referido HGT do atendimento .....última hba1c.....
37. Apresenta alguma das patologias a seguir?  
1  obesidade 2  Anemia falciforme 3  Dislipidemia 4  neoplasias 999  Não sabe/ Não foi referido  
5  exposição a agentes físicos, químicos e biológicos nocivos 6  Cirurgia uterina anterior 7  outros.....
38. Você faz uso de cigarros? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
39. Faz uso de bebida alcoólica? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido 40. Faz uso de drogas ? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
41. Usa estas medicações? 1  Propiltiuracil 2  tapazol 3  levotiroxina 4  amiodarona 999  Não sabe/ Não foi referido
42. Está fazendo uso de algum polivitamínico ? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
43. Se sim, qual ?.....
44. Faz uso de algum outro tipo de medicação ? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido 999  Não sabe/ Não foi referido
45. se sim qual ?.....
46. Fez exames com contraste iodado nos últimos 3 meses ? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
47. Fez uso de algum xarope expectorante nas duas últimas semanas? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
48. Necessitou fazer algum curativo usando álcool iodado nos últimos 12 meses? ? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
49. Faz restrição na quantidade de ingesta de sal em casa? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
50. Se sim porque motivo? 1  HAS crônica 2  HAS gestacional 3  edemas 4  outros.....  Não sabe/ Não foi referido
51. Consume sal iodado ? 1  Não 2  Sim 3  não sabe 999  Não foi referido
52. De que forma o sal é guardado em sua casa?  
1  Na embalagem original 2  Dentro de um pote ou recipiente plástico 3  Na embalagem dentro de um pote 4  Outro 999  Não sabe/ Não foi referido
53. Em que local a família armazena o sal? 1  Geladeira 2  Armário 3  Outro 999  Não sabe/ Não foi referido
54. O sal armazenado está próximo do fogão ? 1  Não 2  Sim 3  Não sabe 999  Não foi referido
55. Faz uso de temperos industriais? 1  Não 2  Sim 3  Não sabe 999  Não foi referido

56. Faz uso de farinha de mandioca nas refeições principais? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
57. Se sim com que frequência: 1  Diariamente 2  Semanalmente 3  Mensal 4  Raro/nunca 999  Não sabe/ Não foi referido
58. Faz uso sob a forma cozida (“pirão”): 1  Não 2  Sim 3  Não sabe 999  Não foi referido
59. Se sim com que frequência: 1  Diariamente 2  Semanalmente 3  Mensal 4  Raro/nunca 999  Não sabe/ Não foi referido
60. História reprodutiva anterior:
- 1  DMG 2  Polidrâmnio 3  Oligodrâmnio 4  Abortamento habitual 5  Parto pré-termo anterior 6  Esterilidade/infertilidade 7  Síndrome hemorrágica 8  Síndrome hipertensiva 999  Não sabe/ Não foi referido  
9  Cirurgia uterina anterior. Se sim qual?.....
61. Comorbidades relacionadas aos RNs e fetos nas gestações anteriores
- 1  Prematuridade 2  Infecção neonatal 3  Morte neonatal 4  PIG 5  Macrossomia  
6  Malformação 7  UTI neonatal 999  Não sabe/ Não foi referido
62. Alterações presentes na gestação atual?
- 1  Macrossomia 2  Malformação 3  CIUR 4  Polidrâmnio 5  Oligodrâmnio  
6  Trabalho de parto prematuro 7  gravidez prolongada 8  Pré-eclâmpsia e eclâmpsia 9  Diabetes gestacional 10  Amniorrexe prematura 11  Hemorragias da gestação  
12  Insuficiência istmo-cervical 13  Aloimunização 14  Doenças infectocontagiosas (ITU, doenças do trato respiratório, rubéola, toxoplasmose etc.) 15  Doenças clínicas diagnosticadas pela primeira vez nessa gestação (cardiopatias, endocrinopatias).  
999  Não sabe/ Não foi referido
63. Antecedentes familiares presentes:
1.  HAS 2.  Dislipidemia 3.  DAC 4.  hipertireoidismo 5.  Hipotireoidismo 999  Não sabe/ Não foi referido  
6.  Nódulo em tireoide ou bócio 7.  obesidade 8.  Pré-eclâmpsia 9.  Diabetes Mellitus
64. No momento está internada na maternidade? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
- Em caso de sim responda as perguntas abaixo:
65. Qual o motivo principal da internação?.....tempo de internação?..... dias
66. Existe restrição ao uso de sal na dieta prescrita? 1  Não 2  Sim 999  Não sabe/ Não foi referido
67. Já esteve internado anteriormente nesta gestação? 1  Não 2  Sim. Quantas vezes..... 999  Não sabe/ Não foi referido
68. Qual motivo principal de internações anteriores .....

#### DADOS ANTROPOMÉTRICOS

69. PESO: ..... Kg 65. ALT: ..... 66. IMC.....kg/m<sup>2</sup>  
70. Peso referido antes da gestação: ..... 68. IMC pré –gestacional.....  
71. Ganho atual : .....
72. Status do peso ganho na gestação :  ideal  acima  abaixo do recomendado

