



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

RENATA GERMANO BORGES DE OLIVEIRA NASCIMENTO FREITAS

“AVALIAÇÃO DO ESTADO DE SELÊNIO DOS PACIENTES EM USO DE
NUTRIÇÃO PARENTERAL”

CAMPINAS

2016

RENATA GERMANO BORGES DE OLIVEIRA NASCIMENTO FREITAS

“AVALIAÇÃO DO ESTADO DE SELÊNIO DOS PACIENTES EM USO DE
NUTRIÇÃO PARENTERAL”

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências na área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

ORIENTADOR: Gabriel Hessel

COORIENTADOR: Roberto José Negrão Nogueira

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA RENATA GERMANO BORGES DE OLIVEIRA NASCIMENTO FREITAS, E
ORIENTADO PELO PROF. DR. GABRIEL HESSEL.

CAMPINAS

2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CAPES

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F884a Freitas, Renata Germano Borges de Oliveira Nascimento, 1989-
Avaliação do estado de selênio dos pacientes em uso de nutrição
parenteral / Renata Germano Borges de Oliveira Nascimento Freitas. –
Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Gabriel Hessel.

Coorientador: Roberto José Negrão Nogueira.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Selênio - Deficiência. 2. Selênio. 3. Suplementação. 4. Nutrição
parenteral. I. Hessel, Gabriel, 1960-. II. Nogueira, Roberto José Negrão. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV.
Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Selenium state evaluation of patients using parenteral nutrition

Palavras-chave em inglês:

Selenium, Deficiency

Selenium

Supplementation

Parenteral nutrition

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Gabriel Hessel [Orientador]

Júlia Laura Delbue Bernardi

Vânia Aparecida Leandro Merhi

Antonio Fernando Ribeiro

Maria Ângela Bellomo Brandão

Data de defesa: 17-03-2016

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

RENATA GERMANO BORGES DE OLIVEIRA NASCIMENTO FREITAS

Orientador (a) PROF(A) DR(A) GABRIEL HESSEL

Coorientador (a) PROF(A). DR(A) ROBERTO JOSÉ NEGRÃO NOGUEIRA

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). GABRIEL HESSEL
2. PROF(A). DR(A). JÚLIA LAURA DELBUE BERNARDI
3. PROF(A). DR(A). VÂNIA APARECIDA LEANDRO MERHI
4. PROF(A).DR(A). ANTONIO FERNANDO RIBEIRO
5. PROF(A).DR(A). MARIA ÂNGELA BELLOMO BRANDÃO

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 17 de março de 2016

Ao meu grande e incondicional amigo Jesus Cristo que esteve presente me fortalecendo e me guiando à conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente ao Deus Criador dos céus e da terra que tem abençoado, não apenas esta pesquisa, mas inúmeras outras em todo o mundo para que tenhamos maior qualidade de vida.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Gabriel Hessel, Prof. Dr. Roberto José Negrão Nogueira e Profa. Dra. Silvia Maria Franciscato Cozzolino, que acreditaram no meu trabalho, me incentivaram, me ensinaram muito na área profissional, dando toda a atenção e suporte para que este trabalho fosse concluído.

À Profa. Dra. Ana Carolina Vasques pela colaboração no desenvolvimento dos artigos e por toda a aprendizagem adquirida no programa de estágio de docência.

Aos pacientes que participaram desta pesquisa pela colaboração.

Ao meu amado esposo Hugo por toda a compreensão, carinho, amor e cuidado. Sua presença foi fundamental.

Ao meu pequeno Miguel que chegou há pouco para alegrar nossas vidas.

Aos meus pais, Cláudia e Nélio, minha irmã Camila, meus avós, Dílio e Dalva, Nélio e Maria (*in memoriam*) e tio Sérgio pelas orações, apoio, conselhos, amor e incentivo. Sem dúvida, o suporte e estrutura familiar são o bem mais precioso para construção de uma carreira sólida.

Aos meus pastores, irmãos na fé e amigos que sempre torceram e oraram a Deus por mim, especialmente pela conclusão deste trabalho.

Às professoras Dra. Margareth, Dra. Mirtes e Dra. Fernanda e à amiga Vera pelas conversas e conselhos.

A toda equipe multidisciplinar de terapia nutricional do Hospital de Clínicas – UNICAMP pela atenção e colaboração.

A toda a equipe de enfermagem e do laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas – UNICAMP do Laboratório de Bioquímica do Exercício (LABEX), Instituto de Biologia, UNICAMP e do Laboratório de Nutrição - Minerais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP. Especialmente, às técnicas e técnico dos laboratórios Alexandre Pimentel, Taís

Mazzola, Maria Cristina Fernandes Alvim, Jussara Rehder e estagiárias Ana Paula Bordo e Mariana Resende Alves.

À Profa. Dra. Denise Vaz de Macedo e ao Dr. Lázaro Alessandro Soares Nunes do Laboratório de Bioquímica do Exercício (LABEX), Instituto de Biologia, UNICAMP.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e FAEPEX (Fundo de Apoio ao Ensino, a Pesquisa e Extensão) pelo apoio financeiro a esta pesquisa.

Enfim, agradeço imensamente a todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para que este trabalho fosse concluído.

RESUMO

O objetivo principal do trabalho foi analisar o estado atual de selênio e verificar o efeito da suplementação de pacientes hospitalizados em uso de nutrição parenteral (NP). **Métodos:** Estudo longitudinal desenvolvido em 4 artigos com pacientes hospitalizados em uso de NP que foram acompanhados em 3 momentos (início, 7º e 14º dia de NP). Após a randomização, o grupo suplementado de pacientes pediátricos e adultos recebeu 2 µg/kg/dia e 60 µg/dia de ácido selenioso respectivamente. Os exames bioquímicos realizados foram: selênio plasmático, glutathione peroxidase (GPx), pre-albumina, proteína C reativa, albumina, colesterol total, HDL Colesterol, creatinina, triglicerídeos, linfócitos. O estado nutricional foi classificado de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC) para adultos, peso/idade e IMC/idade para crianças. **Resultados:** Foram avaliados 77 pacientes adultos com idade média de 56.17±15.7 anos. A amostra estava principalmente normoponderal (65.3%; n = 32/49) e com sobrepeso (22.4%; n = 11/49). Verificou-se baixos níveis de selênio plasmático (98.7%) e GPx (60%) e elevados de PCR (98,5%) na maioria dos casos. Não houve correlação dos níveis de selênio e GPx com a PCR e demais exames bioquímicos ($p > 0,05$). Não houve diferença significativa dos níveis de selênio e GPx entre os pacientes diagnosticados com câncer e/ou sepse ($p > 0,05$). Entre os 44 pacientes internados na unidade de terapia intensiva, houve correlação positiva dos níveis de selênio com os de GPx ($r = 0.46$; $p = 0.03$). Ao longo do seguimento, a pré-albumina foi o único parâmetro que apresentou melhora estatisticamente significativa ($p = 0.05$). Neste momento, verificou-se correlação positiva da pré-albumina com o selênio ($r = 0.71$; $p = 0.05$) independente dos valores de PCR. Com relação aos suplementados adultos, o selênio plasmático estava maior no grupo suplementado que no grupo não suplementado, até o 7º dia ($p = 0.05$). Entre o 1º e o 14º dia, observou-se aumento do selênio e da PCR nos grupos com e sem selênio ($p < 0.05$). Entre os pacientes pediátricos ($n = 14$), a maioria estava com baixo ou muito baixo peso para a idade. Em ambos os grupos (com e sem suplementação), todos os pacientes tinham baixos níveis de selênio. A mediana do selênio plasmático foi de 17.4 µg/L (início), 23.0 µg/L (7º dia) e 20.7 µg/L (14º dia). **Conclusões:** Nos adultos e crianças, o selênio plasmático alterou independentemente da PCR e a suplementação de selênio não foi suficiente para atingir os valores de referência do selênio plasmático e GPx. Os baixos níveis de selênio encontrados durante todo o estudo mostraram a necessidade de monitoramento do estado de selênio, principalmente em pacientes adultos internados na UTI com pré-albumina baixa e crianças com inflamação.

Palavras-chave: Deficiência de selênio. Suplementação de selênio. Nutrição parenteral.

ABSTRACT

The aim of this study was to analyze the current state of selenium and verify the effect of supplementation of hospitalized patients using parenteral nutrition (PN).

Methods: Longitudinal study was developed in four articles with hospitalized patients using PN that were followed for 3 time periods (first, seventh and fourteenth day PN). After randomization, the supplementation group of pediatric and adult patients received 2 mcg / kg / day and 60 mcg / day of selenious acid respectively. The biochemical tests performed were: plasma selenium, glutathione peroxidase (GPx), pre-albumin, C-reactive protein (CRP), albumin, total cholesterol, HDL cholesterol, creatinine, triglycerides, and lymphocytes. Nutritional status was classified according to body mass index (BMI) for adults, weight-for-age and BMI-for-age for children.

Results: There were a total of 77 adult patients with a mean age of 56.17 ± 15.7 years. The sample was eutrophic (65.3%, n = 32) and overweight (22.4%, n = 11). Selenium and GPx levels (98.7% and 60%, respectively) were low and CRP (98,5%) was elevated in most cases. There was no correlation between selenium and GPx levels with CRP and other biochemical tests ($p > 0.05$). The selenium and GPx concentrations showed no significant difference between patients diagnosed with cancer and/or sepsis ($p > 0.05$). Among the 44 patients hospitalized in the intensive care unit, there was a positive correlation between selenium levels and GPx ($r = 0.46$; $p = 0.03$). Throughout the study, pre-albumin showed statistically significant improvement ($p = 0.05$). Then, there was a positive correlation between prealbumin and selenium ($r = 0.71$; $p = 0.05$), independent of the CRP values. Regarding the adults supplemented, plasma selenium was higher in the supplemented group than in the non-supplemented group, until the 7th day ($p = 0.05$). After 14 days, we observed an increase of plasma selenium and CRP in both groups ($p < 0.05$). Among pediatric patients (n = 14), most of them were low or very low weight for age. In both groups (with and without supplementation), all patients had low selenium levels. The median plasma selenium was 17.4 mcg / L (baseline), 23.0 mcg / L (7th day) and 20.7 mcg / L (14th day). **Conclusions:** In adults and children, plasma selenium changed independently of the CRP and selenium supplementation was not enough to achieve the reference values of plasma GPx and selenium. The low selenium levels found throughout the study show the need for monitoring of selenium status, especially among adult ICU patients with low prealbumin and children with inflammation.

Keywords: Selenium deficiency. selenium supplementation. Parenteral nutrition

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE II - Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation

ASPEN - American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

EMTN - Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional

ESPEN - European Society for Parenteral and Enteral Nutrition

ESPGHAN - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

GPx - Glutathione peroxidase

G+S - Grupo suplementado

G-S - Grupo não suplementado

HDL - High Density Lipoproteins

IMC - Índice de Massa Corporal

NP - Nutrição parenteral

PCR - Proteína C reativa

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

SRIS - Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

TGL - Triglicerídeos

UTI = Unidade de terapia intensiva

WHO - World Health Organization

SUMÁRIO

Introdução.....	11
Objetivos.....	13
Casuística e Métodos.....	14
Resultados.....	18
Artigo 1.....	18
Artigo 2.....	30
Artigo 3.....	46
Artigo 4.....	60
Discussão geral.....	75
Conclusão.....	78
Referências.....	79
Anexos.....	83

INTRODUÇÃO

Em 1979 foi descoberto que a suplementação de selênio previnha contra a doença de Keshan, uma cardiomiopatia, que ocorreu em crianças residentes em áreas cujo solo era pobre em selênio (Keshan Disease Research Group, 1979). Neste mesmo ano, foi relatado que a suplementação de selênio foi capaz de reverter um quadro de distrofia muscular de um paciente submetido à nutrição parenteral total por um longo período. A partir destes estudos o selênio foi considerado um oligoelemento essencial (1, 2, 3).

A essencialidade do selênio e os benefícios do seu uso, durante a terapia nutricional, têm sido descritos nas últimas décadas. Este mineral compõe o sítio ativo da GPx, enzima antioxidante, e atua no organismo como imunomodulador, anti-inflamatório e antioxidante (4).

Desde a vida intrauterina até a fase adulta, a deficiência de selênio está associada a uma série de doenças e complicações clínicas. Entre a população pediátrica, os baixos níveis deste mineral têm sido observados especialmente em recém-nascidos, associados ao estado clínico, idade gestacional e alimentação oferecida após o nascimento (4, 5, 6). Entre os adultos, estudos relacionam a queda dos níveis sanguíneos de selênio com infertilidade masculina, neoplasias, doenças cardiovasculares e complicações clínicas diversas (4, 5, 6). No paciente crítico, os baixos níveis de selênio plasmático estão associados à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), falência múltipla de órgãos e disfunção múltipla de órgãos (4, 5). Estudos relatam correlação inversa do selênio plasmático e da glutathione peroxidase (GPx) com a gravidade da doença e a morbi-mortalidade (4, 6).

Durante o estresse oxidativo há uma marcada gliconeogênese para a promoção da reparação tecidual e o estímulo imunológico (síntese de proteínas de fase aguda e das imunoglobulinas), caracterizando o hipercatabolismo que contribui com aumento da demanda corporal e, conseqüentemente, acentuação de deficiências nutricionais. Considerando que os pacientes em processo inflamatório têm um processo oxidativo exacerbado, presume-se que a demanda de selênio é aumentada durante a inflamação e o estresse oxidativo e pode variar dependendo da doença, das complicações clínicas e/ou do procedimento cirúrgico e/ou clínico (7, 8).

Além do processo inflamatório, a idade também parece ser um fator que contribui com os baixos níveis de selênio. Os recém-nascidos, especialmente prematuros, têm estoques menores que crianças e adultos (9, 10), sendo mais susceptíveis à deficiência. Alguns autores recomendam a monitorização do estado de selênio, principalmente, nos prematuros que não receberam leite materno (6).

A baixa ingestão de selênio, prévia à internação, também contribui para redução das concentrações. Alguns países, como a Nova Zelândia, China, Europa e Brasil, têm regiões com solo pobre em selênio, e, desta forma, o consumo oral deste oligoelemento pode ser insuficiente e prejudicar o estado nutricional em relação ao selênio (11, 12, 13).

Atualmente, a suplementação de selênio, especialmente nas soluções de nutrição parenteral (NP), não é prática rotineira em todos os países, como no Brasil. Apesar da suplementação ter sido associada à redução dos riscos de mortalidade e prevenção de doenças (14, 15), a quantidade e o tempo de intervenção não estão bem estabelecidos na literatura.

Anteriormente, a recomendação era adicionar selênio após 2-4 semanas de uso da NP, pois a deficiência era detectada, principalmente, após o uso prolongado (16, 17, 18). No Canadá, a orientação atual é não ofertar selênio para pacientes críticos (19). Por outro lado, a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* - ASPEN recomenda para adultos 60-100 µg/dia (máximo, 400 µg/dia) e para crianças 2 µg/kg/dia (20, 21). A grande dificuldade em se estabelecer uma dose e o tempo de uso do selênio, durante a NP, é que a população que utiliza a terapia nutricional é heterogênea e o grau de inflamação variável. Desta forma, a eficácia do tratamento pode sofrer alterações dependendo da população estudada (22).

Outra questão a ser abordada na literatura é o método de avaliação do estado de selênio, especialmente entre os pacientes críticos. O processo inflamatório, comum entre estes pacientes, pode alterar alguns parâmetros utilizados para a avaliação. O selênio plasmático, por exemplo, reflete o estado atual, mas pode sofrer alterações durante a inflamação (23). Sendo assim, para melhor interpretação dos resultados, recomenda-se a dosagem da proteína C reativa (PCR) juntamente com o selênio plasmático (24).

OBJETIVOS

Objetivo geral: Analisar o estado atual de selênio e verificar o efeito da suplementação em pacientes hospitalizados em uso de NP.

Objetivos específicos:

- Artigo 1: Verificar o estado de selênio no início da NP em pacientes hospitalizados.
- Artigo 2: Investigar o estado de selênio e sua associação com os níveis de pré-albumina plasmática em pacientes críticos em uso de NP.
- Artigo 3: Analisar o estado de selênio e o efeito da suplementação em pacientes sob processo inflamatório.
- Artigo 4: Analisar o estado de selênio e verificar o efeito da suplementação deste mineral em pacientes pediátricos sob processo inflamatório.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Características do estudo

Pesquisa realizada com pacientes internados no Hospital de Clínicas da UNICAMP, acompanhados em 3 momentos: início, 7º e 14º dia de NP. Desta pesquisa, foram elaborados 4 artigos: 1º) Estudo transversal com pacientes adultos; 2º) Estudo coorte com pacientes críticos; 3º) Estudo randomizado, duplo-cego com pacientes adultos sob processo inflamatório; 4º) Estudo randomizado, duplo-cego com pacientes pediátricos sob processo inflamatório. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Nº 538/2011) de acordo com a declaração de Helsinki.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos os pacientes internados no HC-UNICAMP, em uso de NP como principal fonte de nutrição e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para avaliação do efeito da suplementação, foram excluídos os pacientes com disfunção renal e/ou hepática.

Indicação e prescrição da nutrição parenteral

De maneira geral, a NP foi indicada pelo médico responsável pelo paciente e/ou médico da Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTN). A EMTN, composta por nutricionista, enfermeiro, farmacêutico e dois médicos, acompanhou cada paciente durante a utilização da NP. A prescrição foi feita pelo médico da EMTN de acordo com as recomendações da ASPEN (25) e da *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* - ESPGHAN (26) para pacientes pediátricos e segundo a *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* - ESPEN (27) e da ASPEN (28) para pacientes adultos. Exceto, quando houve alterações laboratoriais, como distúrbio de minerais, a NP foi modificada. As diretrizes farmacológicas foram seguidas e atestadas pelo farmacêutico da EMTN e pela empresa de manipulação que confecciona as soluções, segundo a Portaria MS/SUS nº 272, de 8 de abril de 1998 (29).

Após a randomização, o grupo de pacientes pediátricos e adultos do grupo suplementado recebeu 2 µg/kg/dia e 60 µg/dia de ácido selenioso respectivamente, de acordo com a recomendação da ASPEN (20).

Avaliação do estado nutricional - pacientes pediátricos

O estado nutricional foi classificado de acordo com o peso/idade (crianças até 10 anos de idade) e o IMC/idade (crianças com idade superior a 10 anos), segundo o proposto por WHO (30 e 31). O IMC/idade não foi feito em todos os pacientes devido a dificuldade de aferição da altura, principalmente, naqueles internados na UTI. As aferições do peso e da altura foram realizadas de acordo com *World Health Organization* (30) e Lohman, Roche e Martorell (32). Os equipamentos utilizados foram: estadiômetro (com precisão de 0,1cm) e balanças digitais Filizola® eletrônica (capacidade de 2,5 kg a 150 kg) e Toledo® eletrônica (capacidade de 0,1 kg a 15 kg).

Avaliação do estado nutricional- pacientes adultos

O estado nutricional foi classificado de acordo com o IMC. As aferições do peso e da altura foram realizadas segundo Lohman, Roche e Martorell (32) e *World Health Organization* (33). Quando o paciente estava restrito ao leito, utilizou-se o cálculo para a estimativa do peso (34, 35) e da altura (33). Em caso de edema, realizou-se o desconto de peso, segundo a recomendação de Duarte e Castellani (37). Os equipamentos utilizados foram: fita métrica inextensível e inelástica com 100 cm e com precisão de 0,1 cm, adipômetro da marca Lange Skinfold Caliper® e estadiômetro acoplado à balança digital da marca Líder® (capacidade de 2 kg a 300 Kg).

Avaliação do estado de selênio

O sangue foi coletado em tubo seco (livre de elementos traço), centrifugado e armazenado a -20°C. Para a dosagem dos níveis plasmáticos de selênio, as amostras de plasma foram digeridas (via úmida ácida) em tubos de vidro pirex que continham 5 ml de ácido nítrico 68% P.A (Merk) e mantidas em repouso no período noturno. Em seguida, para a digestão, foi utilizado bloco digestor com temperatura inicial de 50°C, aumentada gradativamente até 150°C (no máximo) para eliminação de substâncias orgânicas e redução do selênio para selênio IV. Posteriormente, foram adicionados 5 mL de HCL 1,2N às amostras que foram aquecidas a 100°C por duas horas. Em seguida, as soluções foram diluídas para 25 mL com água deionizada e submetidas à leitura do selênio (38, 39, 40, 41). O método utilizado na

leitura foi a espectrometria de absorção atômica por geração de hidretos acoplados à cela de quartzo (HGQTAAS) (modelo Z5000, Hitachi, Tokio, Japão), no Laboratório de Nutrição - Minerais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP. Todos os materiais utilizados durante a análise e dosagem de selênio foram desmineralizados com banho de ácido nítrico de 30% por no mínimo 12 horas, e enxaguados 10 vezes consecutivas com água nanopura. Para adultos, a faixa de referência do selênio plasmático foi entre 60-120µg/L (41, 42). Para população pediátrica, considerou-se como normalidade os valores ≥ 40 µg/L, de acordo com o descrito em outras pesquisas (18, 43, 44, 45, 46, 47). Contudo, não há faixa de referência para brasileiros.

Para a dosagem da GPx (sangue total), foi coletado 1 ml de sangue em um frasco heparinizado que foi armazenado a -80°C. A técnica utilizada para dosagem foi baseada no método proposto por Paglia e Valentine (48) e os Kits RANSEL (RS504)® e RANSEL CONTROL (SC692)® do Laboratório Randox (San Francisco, EUA) foram utilizados. O equipamento RANSEL RX Daytona a 340nm foi utilizado para a leitura das amostras e a faixa de normalidade da GPx (sangue total) foi de 4171 a 10881 U/l. O procedimento e a leitura das amostras foram realizados pelo laboratório de bioquímica do exercício (LABEX), no Instituto de Biologia – UNICAMP.

Avaliação laboratorial do quadro clínico

Os demais exames laboratoriais são solicitados, rotineiramente, em nosso serviço de saúde e os procedimentos necessários para dosagem e leitura dos resultados foram realizados pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP (tabela 1).

Tabela 1. Métodos e valores de referência empregados pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Exames laboratoriais*	Método de dosagem	Valores de referência
Pre-albumina	Nefelometria	20-40 mg/dL
Albumina	Colorimétrico (verde de bromocresol)	≤ 4 dias: 2,8-4,4g/dL ≥ 5 dias: 3,5-5,2 g/dL
Proteína C reativa	Nefelometria	<0,3 mg/dL
Colesterol total	Enzimático – colorimétrico	2-19 anos < 170 mg/dL Adulto < 200 and ≥ 150
HDL Colesterol	Enzimático – colorimétrico direto	< 10 anos: desejável: ≥ 40 mg/dL 10-19 anos: desejável ≥ 35 mg/dL Adulto ≥ 40 mg/dL
Creatinina	Cinético colorimétrico Jaffé com compensação	Adulto < 1.2 > 0.6 mg/dL
Triglicerídeos	Enzimático – colorimétrico	Criança: < 100 mg/dL Adulto ≤ 150 mg/dL
Linfócitos	Contagem global automatizada (contador eletrônico)/ contagem diferencial por microscopia e automação	> 1200 (/mm ³)

* Exames padronizados pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP

Análise estatística

O Programa The SAS System for Windows (*Statistical Analysis System*), versão 9.4. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA, foi utilizado para os tratamentos estatísticos. Realizou-se a análise exploratória de dados com medidas de frequência, porcentagem, mediana, média, desvio padrão, mínimo e máximo. O teste ANOVA foi usado para a comparação entre os tempos e os grupos ao longo do tempo para medidas repetidas com as variáveis respostas transformadas em postos. O coeficiente de Spearman foi utilizado para verificação da correlação da quantidade de selênio plasmático com as variáveis numéricas e Mann-Whitney para medidas de posição e dispersão do selênio, por desfecho (óbito ou não óbito). O nível de significância foi de 5%.

RESULTADOS

ARTIGO 1

DEFICIÊNCIA DE SELÊNIO NO INÍCIO DA NUTRIÇÃO PARENTERAL

Resumo

A suplementação de selênio via nutrição parenteral (NP) não é uma prática comumente realizada nos hospitais, apesar da essencialidade do selênio estar estabelecida na literatura. O objetivo deste trabalho foi verificar o estado de selênio no início da NP em pacientes hospitalizados. **Métodos:** Estudo transversal com pacientes hospitalizados que iniciaram a NP. A classificação do estado nutricional foi realizada pelo Índice de Massa Corporal (IMC). Os exames bioquímicos analisados foram: selênio plasmático, glutathione peroxidase (GPx), proteína C reativa (PCR), pré-albumina, albumina, creatinina, linfócitos, colesterol total, HDL e triglicerídeos. Foram realizadas análises descritivas e os testes de ANOVA, Mann-Whitney e coeficiente de Spearman com nível de significância de 5%. **Resultados:** Foram avaliados 77 pacientes com idade média de 56.17 ± 15.7 anos. A amostra estava principalmente normoponderal (65.3%; $n = 32/49$) e com sobrepeso (22.4%; $n = 11/49$). A maioria utilizou NP como única ou principal fonte de nutrição por motivos clínicos (70.1%). Verificou-se baixos níveis de selênio plasmático (98.7%) e GPx (60%) e elevados de PCR (98,5%) na maioria dos casos. Não houve correlação dos níveis de selênio e GPx com a PCR e demais exames bioquímicos ($p > 0,05$). Não houve diferença significativa dos níveis de selênio e GPx entre os pacientes diagnosticados com câncer e/ou sepse ($p > 0,05$). **Conclusão:** Desde o início da NP, os níveis de selênio plasmático estavam muito baixos e não foram associados com o processo inflamatório, diagnóstico principal e procedimentos cirúrgicos. Desta forma, ressalta-se a importância da monitorização dos níveis de selênio e GPx em todos os pacientes desde o início da NP.

Palavras-chave: deficiência de selênio; nutrição parenteral; pacientes hospitalizados.

Introdução

A deficiência de selênio tem sido associada a diversas doenças e complicações clínicas, afinal este mineral está envolvido nas principais funções metabólicas. Dentre elas, destaca-se a atuação no sistema imunológico, no metabolismo da tireóide e no processo antioxidativo (1,2,3,4,5)

Os pacientes hospitalizados, principalmente, aqueles em uso de nutrição parenteral (NP) podem apresentar deficiência de selênio (1,2,6,7,8). Desta forma, a suplementação deste mineral parece ser uma estratégia eficaz para prevenir ou tratar a deficiência e, conseqüentemente, contribuir com a redução do tempo de internação e da taxa de mortalidade (2,4,9).

Segundo a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* - ASPEN (10, 11), a recomendação de selênio é de 60-100 µg/dia e, no máximo, 400 µg/dia. No entanto, como as bolsas de NP não contêm selênio, existe a possibilidade de adicioná-lo separadamente, mas esta não é uma prática rotineira em todos os hospitais e serviços de saúde (12). Afinal, alguns estudos relataram que a deficiência de selênio ocorre somente com o uso prolongado da NP (6, 7, 13, 14). Desta forma, o objetivo do estudo foi verificar o estado de selênio no início da NP em pacientes hospitalizados.

Casuística e métodos

Características do estudo

Estudo do tipo transversal com 77 pacientes que iniciaram a NP. Este trabalho foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Nº 538/2011). Foram incluídos os pacientes internados no HC-UNICAMP que iniciaram a NP em no máximo 72 horas e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Indicação e prescrição da nutrição parenteral

A NP foi indicação do médico responsável pelo paciente e o acompanhamento foi realizado pela equipe multiprofissional de terapia nutricional do HC – UNICAMP de acordo com a *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* - ESPEN (15) e ASPEN (16). Os pacientes do estudo não receberam selênio na NP, pois não é prática rotineira do hospital.

Avaliação do estado de selênio

A determinação da GPx em sangue total foi realizada utilizando o kit RANSEL (RS504)® do Laboratório Randox. Este método é baseado a partir da técnica proposta por Paglia e Valentine (17). Para controle das análises foi utilizado o RANSEL CONTROL (SC692)® do Laboratório Randox (San Francisco, EUA). Foi coletado 1 ml de sangue em um frasco heparinizado, armazenado a -80°C . No momento do experimento, foi diluído 0,05 ml do sangue total heparinizado com 1 ml de agente diluente (já preparado) e incubado por 5 minutos para adição de 1 ml do hemolisante (reagente de Drabkin). O ensaio foi misturado manualmente e as amostras foram testadas dentro de 20 minutos após adição do hemolisante. Os valores de referência foram de 4171 a 10881 U/l. A leitura das amostras foi realizada pelo RANSEL RX Daytona a 340nm, no laboratório de bioquímica do exercício (LABEX), no Instituto de Biologia – UNICAMP.

Para a determinação do selênio, o processo de digestão das amostras de plasma foi iniciado com adição de 5ml de ácido nítrico 68% P.A (Merck), repouso noturno e, em seguida, uso do bloco digestor com temperatura inicial de 50°C , aumentada gradativamente até, no máximo, 150°C para eliminação de substâncias orgânicas e redução para selênio IV. Após esta etapa foi adicionado 5 mL de HCL 1,2N e as amostras foram aquecidas por mais duas horas (temperatura de 100°C). Em seguida, foi realizado o processo de diluição para 25 mL, com água deionizada, para a leitura do selênio, por meio do método de espectrometria de absorção atômica por geração de hidretos acoplados à cela de quartzo (HGQTAAS) (modelo Z5000, Hitachi, Tokio, Japão) (18, 19, 20). Todos os materiais utilizados (vidrarias, ponteiros e plásticos) foram desmineralizados, utilizando banho de ácido nítrico de 30% por, no mínimo, 12 horas, e enxaguados 10 vezes consecutivas com água deionizada. A dosagem do selênio foi feita no Laboratório de Nutrição - Minerais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP. A faixa de referência do selênio plasmático foi de 60-120 $\mu\text{g/L}$ (21,22).

Avaliação laboratorial do quadro clínico e do processo inflamatório

Para avaliação do quadro clínico e do processo inflamatório foram verificados os seguintes exames e seus respectivos métodos: albumina (colorimétrico-verde de bromocresol), proteína C reativa (PCR) (nefelometria), pré-albumina (nefelometria), colesterol total (enzimático – colorimétrico), HDL (enzimático – colorimétrico direto),

triglicerídeos (TGL) (enzimático – colorimétrico), creatinina (cinético colorimétrico Jaffé com compensação) e linfócitos (contagem global automatizada - contador eletrônico)/ contagem diferencial por microscopia e automação). Essas dosagens foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP com procedimentos padronizados pelo mesmo.

Avaliação do estado nutricional

A classificação do estado nutricional foi realizada pelo Índice de Massa Corporal (IMC) com as medidas de peso e altura que foram colhidas de acordo com as técnicas recomendadas por Lohman, Roche e Martorell (23) e *World Health Organization* (24). Quando havia restrição ao leito, foi feito o cálculo para estimativa do peso (25, 26) e da altura de acordo com a envergadura do braço (27). Em caso de edema, optou-se por realizar o cálculo sugerido por Duarte e Castellani (28). Os instrumentos utilizados foram: adipômetro da marca Lange Skinfold Caliper®, estadiômetro, balança digital da marca Líder® (capacidade de 2 kg a 300 Kg) e fita métrica inextensível e inelástica com 100 cm e com precisão de 0,1 cm.

No momento da avaliação nutricional, os pacientes foram questionados sobre os seguintes hábitos de vida: consumo de drogas, álcool e tabaco.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada no programa The SAS System for Windows (*Statistical Analysis System*), versão 9.4. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA. Foram realizadas análises descritivas de frequência, porcentagem e medidas de tendência central e dispersão. O coeficiente de Spearman foi utilizado para verificação da correlação da quantidade de selênio plasmático com as variáveis numéricas. O teste de ANOVA e Mann-Whitney foi utilizado para comparação entre os grupos. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Foram avaliados 77 pacientes (52 homens e 25 mulheres) com idade média de 56.17 ± 15.7 anos (45.4% $\geq$ 60 anos). A maioria utilizou NP como única ou principal fonte de nutrição por motivos clínicos (70.1%) e as principais doenças diagnosticadas foram câncer de trato gastrointestinal e hematológico (n = 33) seguido de sepse ou choque séptico (n = 19), mas não houve diferença significativa

dos níveis de selênio e/ou GPx entre os grupos de pacientes diagnosticados com câncer, sepse e demais doenças ($p > 0,05$) e entre os grupos de pacientes em uso de NP por motivos clínicos e cirúrgicos ($p > 0,05$) (tabela 1).

Verificou-se baixos níveis de selênio plasmático e GPx na maioria dos casos. Além disto, de maneira geral, a PCR estava elevada e o HDL colesterol, a albumina, a pré-albumina e os linfócitos abaixo dos valores de referência. Não houve correlação do selênio e da GPx com nenhum dos exames laboratoriais ($p > 0,05$) (figura 1 e tabela 2).

Discussão

Diversas pesquisas relataram ter verificado valores reduzidos de selênio, em uso prolongado de NP (6,7,13,14), e alertaram sobre os riscos de doenças e complicações associadas à deficiência. Em nossa pesquisa, foram detectados baixos níveis de selênio plasmático e GPx, desde o início da NP.

Os níveis plasmáticos de selênio podem ser afetados pelo processo inflamatório, assim é recomendado que a PCR seja dosada para melhor interpretação dos resultados (29). Estudos mostraram que a deficiência e/ou necessidade aumentada de selênio pode estar associada a procedimentos cirúrgicos (29, 30) e/ou doenças como câncer e sepse (31, 32, 33). Realmente, quanto maior a gravidade da resposta inflamatória maior será a influência desta na concentração de selênio plasmático (34). Em nosso estudo, a inflamação foi evidenciada pelos valores elevados de PCR e reduzidos de HDL colesterol - que também pode estar reduzido durante este processo inflamatório (2, 35, 36). No entanto, não foi encontrada correlação estatisticamente significativa da PCR, do HDL e dos demais exames bioquímicos com os níveis de selênio. Além disto, não foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores de selênio nem entre o grupo de pacientes clínicos e cirúrgicos nem entre os grupos com e sem câncer ou sepse.

Na pesquisa realizada por Forceville et al., (37), observou-se que pacientes com SRIS tinham níveis mais reduzidos de selênio que aqueles sem SRIS. Já no estudo de Heyland et al., (38) verificou-se que os pacientes com sepse e o grupo controle apresentaram níveis semelhantes de selênio plasmático. Estudos realizados com pacientes hospitalizados que residem em regiões com solo rico em selênio apresentam concentrações mais elevadas de selênio plasmático do que os estudos

com pacientes que residem em locais com solo carente de selênio (34, 38). Algumas áreas da Europa, China, Nova Zelândia (39,40) e do Brasil (41) têm solo pobre em selênio e, então, o consumo deste mineral pode ser prejudicado. De fato, o estado de São Paulo, local onde estudo foi realizado, é um dos estados brasileiros com o solo deficiente de selênio (41). Desta forma, presume-se que a deficiência tenha sido ocasionada ou agravada pela carência deste oligoelemento na alimentação por via oral, anteriormente à internação e ao uso da NP. Entretanto, como o selênio plasmático reflete o estado atual do selênio, (42), não é possível afirmar que os valores estavam reduzidos a longo prazo.

O uso de álcool, tabaco e drogas como a heroína, também podem alterar o estado de selênio (43, 44), contudo, não foi detectada diferença estatisticamente significativa dos níveis selênio entre os pacientes que tinham hábitos de consumir álcool, tabaco e drogas.

De fato, os valores detectados de selênio plasmáticos são semelhantes ou menores aos relatados nos estudos que associam a queda dos níveis com complicações clínicas e aumento da mortalidade. Estes resultados são alarmantes, principalmente, porque a suplementação de selênio via NP não é uma prática comumente realizada nos hospitais. Ou seja, dificilmente a carência será revertida e o paciente permanecerá exposto aos riscos de complicações clínicas ocasionadas pela mesma. Desta forma, sugere-se que o estado de selênio seja monitorado e ressalta-se a importância da suplementação desde o início da NP, principalmente em regiões com solo pobre em selênio.

Limitações do estudo

A falta do grupo controle não permitiu concluir se os níveis plasmáticos de selênio são ou não semelhantes entre pacientes saudáveis e inflamados. Ou seja, não é possível afirmar que a deficiência de selênio seja ocasionada pela baixa de ingestão do mineral, prévia à internação e ao uso da NP. Assim como não se pode assegurar que o processo inflamatório tenha influenciado no estado de selênio. Contudo, os valores de referência adotados foram baseados em estudo de voluntários sadios e o método do exame empregado foi o mesmo adotado no presente estudo. Estudos prospectivos com pacientes hospitalizados em locais com solo carente de selênio são fundamentais para confirmação ou não destas hipóteses.

Conclusão

Os baixos níveis de selênio plasmático e GPx não foram associados com o processo inflamatório, diagnóstico principal e procedimentos cirúrgicos. Desta forma, ressalta-se a importância da monitorização dos níveis de selênio e GPx em todos os pacientes desde o início da NP.

Bibliografia

1. Andrews PJD, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Battison CG, Croal BL, et al. Randomised trial of glutamine and selenium supplemented parenteral nutrition for critically ill patients. Protocol Version 9, 19 February 2007 known as SIGNET (Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial). Trials Management Group, 2007; 8:25.
2. Shenkin A. Selenium in intravenous nutrition. *Gastroenterology*. 2009; 137(5):61–69.
3. Cominetti C, de Bortoli MC, Purgatto E, Ong TP, Moreno FS, Garrido Jr AB et al. Associations between glutathione peroxidase-1 Pro198Leu polymorphism, selenium status, and DNA damage levels in obese women after consumption of Brazil nuts. *Nutrition* 2011; 27:891-896.
4. Huang TS, Shyu YC, Chen HY, Lin LM, Lo CY, Yuan SS et al. Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8:e54431.
5. Freitas RG, Nogueira RJ, Antonio MA, Barros-Filho Ade A, Hessel G. Selenium deficiency and the effects of supplementation on preterm infants. *Rev Paul Pediatr* 2014;32(1):126-135.
6. Kien CL, Ganther HE. Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition¹³. *Am J Clin Nutr*, 1983; 37: 319-328.
7. Vinton NB, Heckenlively JR, Laidlaw SA, Martin DA, Foxman SR, Ament ME et al. Visual function in patients undergoing long-term total parenteral nutrition¹⁻⁴. *Am J Clin Nutr*. 1990; 52:895-902.
8. Daniels L, Gibson R, Simmer K. Randomised clinical trial of parenteral selenium supplementation in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood*. 1996; 74: 158-164.
9. Costa NA, Gut AL, Pimentel JA, Cozzolino SM, Azevedo PS, Fernandes AA. Erythrocyte selenium concentration predicts intensive care unit and hospital mortality in patients with septic shock, a prospective observational study. *Critical Care* 2014, 18:R92.
10. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(4):440-491.
11. A.S.P.E.N. Clinical Practice Committee Shortage Subcommittee. A.S.P.E.N. parenteral nutrition trace element product shortage considerations. *Nutr Clin Pract*. 2014 Apr;29(2):249-251.
12. Leung FY. Trace elements in parenteral micronutrition. *Clin Biochem*. 1995;28(6):561-566.

13. Brown MR, Cohen HJ, Lyons JM, Curtis TW, Thunberg B, Cochran WJ et al. Proximal muscle weakness and selenium deficiency associated with long-term parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 549-554.
14. Buchman AL, Howard LJ, Guenter P, Nishikawa RA, Compher CW, Tappenden KA. Micronutrients in parenteral nutrition: too little or too much? The past, present, and recommendations for the future. *Gastroenterology*. 2009;137(5 Suppl):S1-6.
15. Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht K, De Pourcq L, Hiele M, Willems L. Guidelines recommendations on care of adult patients receiving home parenteral nutrition: A systematic review of global practices. *Clin. Nutr*. 2012;31:602-608.
16. ASPEN Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:1SA-138SA.
17. Paglia, D.E. and Valentine, W.N., *J. Lab. Clin Med.* 1967; 70: 158.
18. Hao DQ, Xie GH, Zhang YM, Tian GJ. Determination of serum selenium by hydride generation flame atomic absorption spectrometry. *Talanta*. 1996; 43: 595-600.
19. Gonzaga IB. Avaliação nutricional relativo ao selênio em crianças com dieta enriquecida de castanha do Brasil (*Bertholletia excelsa*, L.). 2002. 115 p. Tese (Doutorado em Ciências dos Alimentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2002.
20. Romero DC, Blanco LF, Sánchez PH, Rodríguez E, Majem LS. Serum selenium concentration in a representative sample of the Canarian population. *Science of the Total Environment*. 2001; 269: 65-73.
21. Van Dael P, Deelstra H. Selenium. *Int J Vitam Nutr Res* 1993;63:312-316.
22. Thomson CD: Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58:391–402.
23. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: human. Kinetics books; 1988.
24. World Health Organization. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland: WHO, 1995. (WHO Technical Report Series, nº 854).
25. Chumlea WC, Guo S, Roche AF, Steibaugh ML. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. *J. Am. Diet. Assoc.* 1988;88:564-586.
26. Lee RD, Nieman DC. Assessment of the hospitalized patient. In: *Nutritional Assessment*. New York: McGraw Hill; 2007. P 233.
27. Mitchell, CO, Lipschitz DA. Arm length measurement as an alternative to height in nutritional, assessment of the elderly. *JPEN*. 1982;6: 226-229.
28. Duarte AC, Castellani FR. *Semiologia Nutricional*. Rio de Janeiro: Ed. Axcel books do Brasil Ltda, 2002.
29. Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders L. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr* 2014;23(4):545-554.
30. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ*. 2011;342:d1542.

31. Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, Marx G, Russwurm S, Bauer M et al. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br J Anaesth* 2007; 98:775–784.
32. Hardy G, Hardy I, Manzanares W. Selenium Supplementation in the Critically Ill. *Nutr Clin Pract*. 2012 Feb;27(1):21-33.
33. Yakubov E, Buchfelder M, Eyüpoglu IY, Savaskan NE. Selenium action in neuro-oncology. *Biol Trace Elem Res*. 2014;161(3):246-254.
34. Iglesias SB, Leite HP, Paes AT, Oliveira SV, Sarni RO. Low plasma selenium concentrations in critically ill children: the interaction effect between inflammation and selenium deficiency. *Crit Care*. 2014; 19:18(3):R101
35. Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *J Lipid Res*. 1989; 30(1):39-49
36. Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med*. 2007; 33(1):25-35.
37. Forceville X1, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1998;26(9):1536-1544.
38. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013;368:1489–1497.
39. Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br J Nutr* 2008; 100: 254–268.
40. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*. 2012; 379(9822):1256-1268.
41. Gabos MB, Goldberg S, Alleoni LR. Modeling selenium (IV and VI) adsorption envelopes in selected tropical soils using the constant capacitance model. *Environ Toxicol Chem*. 2014;33(10):2197-2207.
42. 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;89:2025S-2039S.
43. Van Gossum A, Neve J. Low selenium status in alcoholic cirrhosis is correlated with aminopyrine breath test: preliminary effects of selenium supplementation. *Biol Trace Elem Res*. 1995;47:201-217.
44. Shapses SA, Schluskel YR, Mariana C. Drug-nutrient interactions that impact on mineral status. In Boullata JL, Armenti VT, eds. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*. Totowa, NJ: Humana; 2010:537-571.

Tabela 1. Descrição da amostra segundo o sexo, idade, diagnóstico principal, indicação da NP, estado nutricional e hábitos de vida com p-valor da comparação entre os grupos.

Variáveis	N	Porcentagem	Valor de p^a
Sexo			< 0.05
Masculino	52	67.5	
Feminino	25	32.5	
Idade^b			> 0.05
< 60 anos	42	54.6	
≥ 60 anos	35	45.4	
Diagnóstico principal			> 0.05
Câncer de trato gastrointestinal e hematológico	33	42.8	
Sepse ou choque séptico	19	24.7	
Colectomia	5	6.5	
Pancreatite	4	5.2	
SIDA	3	3.9	
Outros	13	16.9	
Indicação da NP			> 0.05
Clinicos	54	70.1	
Cirurgicos	23	29.9	
Estado nutricional segundo IMC^c			> 0.05
Desnutridos			
Normoponderal	32	65.3	
Sobrepesos e obesos	11	22.4	

IMC = índice de massa corporal; SIDA = síndrome da imunodeficiência adquirida

^a Teste Mann-Whitney para comparação entre os grupos; ^b No Brasil, acima de 60 anos de idade é considerado idoso; ^c Foi possível aferir e/ou estimar o peso e a estatura apenas dos pacientes conscientes e sem edema generalizado (n=49)

Tabela 2. Resultados dos níveis plasmáticos de selênio e exames laboratoriais que traduzem processo inflamatório e avaliação nutricional em pacientes submetidos à nutrição parenteral.

Exame^a	N	Média (DP)	Mediana	Faixa de variação	de Valores de referência
Selênio (µg/L)	77	22.9±14.4	21.3	10.4 - 129.3	60-120
GPx (U/l)	35	4478.2±1397.1	3872.4	3397.3 - 7521.5	4171 to 10881
PCR (mg/dL)	66	10.1±8.1	7.7	0.02 -40.8	≤ 0.3
Pré-albumina (mg/dL)	62	10.8±5.5	10.1	1.8 - 35.1	20 to 40
Albumina (g/dL)	65	2.5±0.7	2.4	1.1 - 4.7	3.5 to 5.2
Triglicerídeos (mg/dL)	62	162.1±126.6	125.0	32.0 - 681.0	≤ 150
Colesterol total (mg/dL)	65	107.8±39.6	110.0	36.0 - 227.0	< 200 and ≥ 150
HDL colesterol (mg/dL)	60	24.2±16.3	20.0	4.0 - 70.0	≥ 40
Creatinina (mg/dL)	75	1.2±1.1	1.0	0.25 - 4.8	< 1.2 > 0.6
Linfócitos (mm/3)	54	958.3±496.0	910.0	120.0 - 2730.0	> 1200

DP = Desvio Padrão; GPx = glutathione peroxidase; PCR = proteína C reativa; HDL = *High Density Lipoproteins*; ^a Não houve correlação do selênio e da GPx com nenhum dos exames laboratoriais (p > 0,05) – coeficiente de Spearman.

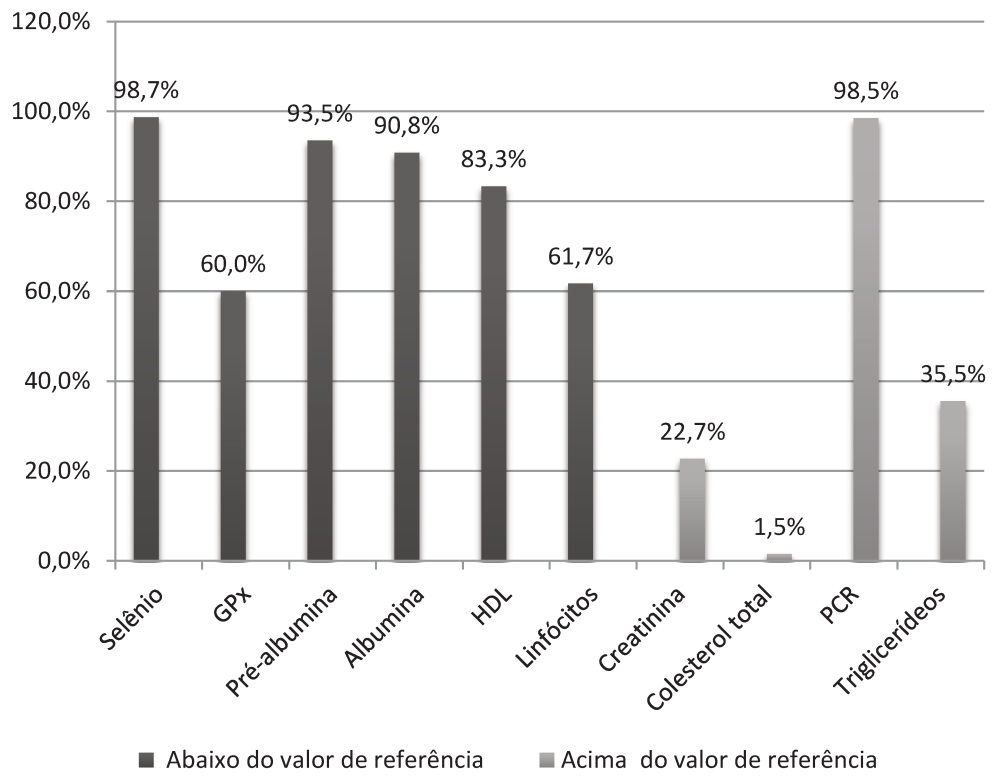


Figura 1. Percentual de inadequação dos exames bioquímicos, segundo os valores de referência.

ARTIGO 2

ESTADO DE SELÊNIO E SUA ASSOCIAÇÃO COM PRÉ-ALBUMINA EM PACIENTES CRÍTICOS

Resumo

Estudos recentes demonstraram que a concentração plasmática de pré-albumina possui relação com o estado nutricional de selênio, podendo ser considerada um biomarcador deste oligoelemento. Sendo assim, o objetivo do estudo foi investigar o estado de selênio e sua associação com os níveis de pré-albumina plasmática em pacientes críticos em uso de nutrição parenteral (NP). **Método:** Estudo prospectivo do tipo coorte com 44 pacientes críticos em uso de NP sem selênio. As coletas de sangue foram realizadas em 3 momentos: inicial, 7^º e 14^º dia de NP. Para avaliação do quadro clínico e do processo inflamatório, foram verificados os níveis de albumina, proteína C reativa (PCR), pré-albumina, creatinina e HDL colesterol. Para avaliação do estado de selênio foram dosados selênio no plasma e glutathione peroxidase (GPx) no sangue total. Foram realizadas análises descritivas e os testes de ANOVA, Mann-Whitney e coeficiente de Spearman com nível de significância adotado de 5%. **Resultados:** Houve correlação positiva dos níveis de selênio com os de GPx ($r = 0.46$; $p = 0.03$). Ao longo do seguimento, a pré-albumina foi o único parâmetro que apresentou melhora estatisticamente significativa ($p = 0.05$). Neste momento, verificou-se correlação positiva da pré-albumina com o selênio ($r = 0.71$; $p = 0.05$) independente dos valores de PCR. **Conclusão:** A pré-albumina pode ter refletido o estado de selênio, principalmente, porque a correlação foi verificada após o período de fase aguda.

Palavras-chave: selênio plasmático; pré-albumina; pacientes críticos.

Introdução

O selênio é um oligoelemento essencial com atividade antioxidante, imunomoduladora e anti-inflamatória (1) no organismo. Ele compõe o sítio ativo da glutathione peroxidase (GPx), enzima que atua contra o estresse oxidativo comum em pacientes críticos.

Complicações clínicas características no paciente crítico, como a síndrome da resposta inflamatória sistêmica, falência múltipla de órgãos e disfunção múltipla de órgão (1, 2) foram associados com a redução dos valores plasmáticos de selênio e de GPx.

O selênio plasmático e a GPx estão inversamente correlacionados com a gravidade da doença e morbi-mortalidade (1, 3). Alguns estudos demonstraram que a baixa concentração de selênio pode contribuir com distúrbio na cicatrização de feridas (4, 5).

O estresse oxidativo e o processo inflamatório, gerados na fase aguda, desencadeiam uma série de alterações bioquímicas no organismo humano, as quais aumentam a demanda nutricional de selênio e são agravadas quando há deficiência deste mineral. Na prática clínica, alguns parâmetros que evidenciam a resposta inflamatória são: redução da albumina, pré-albumina e HDL colesterol e elevação concomitante das proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) (6,7,8,9,10). Desta forma, a dosagem do selênio plasmático precisa ser realizada juntamente com parâmetros que refletem o processo inflamatório. Afinal, apesar de o selênio plasmático refletir o estado atual do selênio e ser o método mais utilizado na monitorização dos níveis deste mineral, a interpretação deste pode estar prejudicada durante a resposta inflamatória (11).

Alguns autores sugerem que a pré-albumina pode refletir a ingestão de selênio e ser considerada um biomarcador (12). A correlação positiva do selênio plasmático com a pré-albumina foi relatada entre pacientes sépticos, mas não foi encontrada entre pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (13). Desta forma, o objetivo do estudo foi investigar o estado de selênio e sua associação com os níveis de pré-albumina plasmática em pacientes críticos em uso de nutrição parenteral (NP).

Casuística e Métodos

Características do estudo

Estudo *prospectivo* do tipo *coorte* com 44 pacientes críticos em uso de NP. As coletas de sangue foram realizadas em 3 momentos (inicial, 7º dia e 14º dia de NP). Os critérios de inclusão foram: internação na unidade de terapia intensiva (UTI), utilização da NP como principal fonte de nutrição e assinatura do paciente ou responsável do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Nº 538/2011).

Indicação e prescrição da nutrição parenteral

A NP foi prescrita pelo médico responsável pelo paciente e acompanhada pela equipe de suporte nutricional de acordo com a *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* – ESPEN (15) e *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* – ASPEN (16). Como as soluções de NP não possuem selênio, os participantes da pesquisa não receberam este mineral.

Avaliação do estado nutricional

A antropometria foi realizada com aferição de peso e altura para cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), segundo Lohman, Roche e Martorell (17) e World Health Organization (18). Em caso de confinamento no leito, optou-se pelo método para estimativa do peso (19,20) e da altura de acordo com a envergadura do braço (Mitchell e Lipschitz, (21). Para desconto de edema, utilizou-se a recomendação de Duarte e Castellani (22). Foram utilizados uma fita métrica inextensível e inelástica com 100 cm e com precisão de 0,1 cm, um adipômetro da marca Lange Skinfold Caliper® e estadiômetro acoplado à balança digital da marca Líder® (capacidade de 2 kg a 300 Kg).

Avaliação laboratorial do quadro clínico

Para avaliação do quadro clínico e da resposta inflamatória, foram realizados exames solicitados, rotineiramente, em nosso serviço de saúde com procedimentos padronizados: albumina (colorimétrico - verde de bromocresol), proteína C reativa (PCR) (nefelometria), pré-albumina (nefelometria), HDL colesterol (enzimático – colorimétrico direto) e creatinina (cinético colorimétrico Jaffé com compensação). As

dosagens foram feitas pela equipe especializada do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Avaliação do estado de selênio

Para a dosagem da GPx (sangue total) foi utilizado o kit RANSEL (RS504)® e RANSEL CONTROL (SC692)® do Laboratório Randox (San Francisco, EUA). Esta técnica é baseada no método proposto por Paglia e Valentine (23). Coletou-se 1 ml de sangue em um frasco heparinizado que foi armazenado a -80°C. Posteriormente, 0,05 ml do sangue total heparinizado foi diluído com 1 ml de agente diluente, incubado por 5 minutos e 1 ml do hemolisante (reagente de Drabkin) foi adicionado. Após mistura das amostras, os testes foram iniciados. O equipamento RANSEL RX Daytona a 340nm foi utilizado para a leitura das amostras e faixa de normalidade da GPx (sangue total) foi de 4171 a 10881 U/l. O procedimento e a leitura das amostras foram realizados pelo Laboratório de Bioquímica do Exercício, no Instituto de Biologia – UNICAMP.

Para a dosagem do selênio plasmático, o sangue foi coletado em tubos secos (livre de elementos traço) e centrifugado para separação do plasma. As amostras foram estocadas a -20°C até o momento da análise. As amostras de plasma foram digeridas nos tubos de vidro pirex (via úmida ácida). Após adição de 5ml de ácido nítrico 68% P.A (Merck), as amostras foram mantidas em repouso durante a noite. Em seguida, a digestão ocorreu no bloco digestor com temperatura inicial de 50°C que foi aumentada gradativamente até alcançar, no máximo, 150°C. O objetivo desta etapa foi eliminar as substâncias orgânicas e reduzir o selênio na solução para selênio IV. Na etapa seguinte, acrescentou-se 5 mL de HCL 1,2N e as amostras foram aquecidas por duas horas (temperatura de 100°C). Posteriormente, as soluções foram diluídas com água deionizada para 25 mL. A leitura de selênio foi realizada pelo método de espectrometria de absorção atômica por geração de hidretos acoplados à cela de quartzo (HGQTAAS) (modelo Z5000, Hitachi, Tokio, Japão) (24, 25, 26). A faixa de normalidade para concentração de selênio plasmático foi entre 60-120µg/L (27, 28). O procedimento e a leitura das amostras foram realizados no Laboratório de Nutrição - Minerais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP.

Todo o material utilizado (vidrarias, ponteiros e plásticos) recebeu banho de ácido nítrico de 30% por pelo menos 12 horas e foi enxaguado por 10 vezes consecutivas com água deionizada para desmineralização.

Para avaliação da gravidade, foi utilizado o escore do Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation - APACHE II (29) e do Sequential Organ Failure Assessment - SOFA (30).

Análise estatística

Os tratamentos estatísticos dos dados coletados foram efetuados através do Programa The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA. Foi realizada análise exploratória de dados por meio de medidas resumo (frequência, porcentagem, média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo). A comparação entre os tempos e entre os grupos ao longo do tempo foi realizada com o teste ANOVA para medidas repetidas com as variáveis respostas transformadas em postos. Mann-Whitney para comparação entre os grupos. A correlação da quantidade de selênio plasmático com as variáveis numéricas foi avaliada utilizando o coeficiente de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

A amostra foi constituída por 44 pacientes com idade média de 58.9 ± 14 anos que utilizaram a NP principalmente por motivos clínicos. Os diagnósticos principais dos pacientes foram: câncer gastrointestinal, sepse, trauma, abdômen agudo, doenças inflamatórias intestinais e pancreatite. Na tabela 1 segue a descrição da amostra.

No início da pesquisa, todos dos pacientes apresentavam níveis elevados de PCR e baixos de selênio (100%). A creatinina estava elevada (29,5%) e a GPx abaixo da normalidade em 50% dos casos avaliados. O HDL colesterol (85,3%), albumina (97,3%) e pré-albumina (97,1%) estavam baixos na maioria. Na tabela 2, segue a evolução dos indicadores bioquímicos ao longo dos três momentos de avaliação.

Em relação à mortalidade, não houve diferença estatística dos níveis de selênio e GPx entre o grupo óbito e o grupo não óbito ($p > 0,05$). No 7º dia (2ª

avaliação), quando o grupo óbito apresentou concentração média de selênio de 17.8 ± 4.4 $\mu\text{g/L}$ e o grupo não óbito de 24.9 ± 10.7 $\mu\text{g/L}$, observou-se uma tendência à significância ($p = 0.09$). Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum momento de avaliação.

Na primeira avaliação, verificou-se correlação positiva dos níveis de selênio com a GPx ($r = 0.46$; $p = 0.03$). Ao longo de 2 semanas, verificou-se correlação positiva da pré-albumina ($r = 0.71$; $p = 0.05$) e da creatinina ($r = 0.67$; $p = 0.03$) com o selênio plasmático (tabela 3 e figura 1). Não houve correlação da pré-albumina com a creatinina ($r = 0.42$; $p = 0.26$).

Quanto à avaliação da gravidade, a média e o desvio padrão do APACHE II e do SOFA foram de 14.9 ± 5.7 (variação 8.0-26.0) e 5.7 ± 2.8 (variação 2.0-10.0) respectivamente.

Discussão

O selênio plasmático reflete o estado atual do selênio e a pré-albumina parece estar envolvida no metabolismo deste mineral podendo ser considerada um biomarcador (11, 12, 13, 14), entretanto, a interpretação deste pode estar prejudicada durante a resposta inflamatória (11, 31). Desta forma, o objetivo do estudo foi investigar o estado de selênio e sua associação com os níveis de pré-albumina plasmática em pacientes críticos em uso de NP.

Em nossa pesquisa, os valores de selênio plasmático estavam abaixo da referência em todos os pacientes do estudo desde a primeira avaliação. Além disto, apesar da pré-albumina não ter atingido os níveis de referência, este foi o único parâmetro que apresentou alteração estatisticamente significativa ao longo da pesquisa. Neste momento, verificou-se correlação positiva forte da pré-albumina com o selênio plasmático.

Sabe-se que, em pacientes críticos, a pré-albumina parece refletir mais o processo inflamatório que o estado nutricional (32, 33). Contudo, o aumento da pré-albumina foi observado independentemente dos valores da PCR. Diferentemente do observado no estudo de Blass et al. (5), não houve correlação negativa da pré-albumina e do selênio plasmático com a PCR e houve correlação positiva do selênio com a pré-albumina. Esta correlação foi detectada na 2ª semana de avaliação mesmo sem a suplementação de selênio por via NP.

Mahn, Toledo e Ruz (12), sugerem que a pré-albumina pode ser um biomarcador do estado bioativo de selênio, pois respondeu à suplementação (SeMSeCys) ofertada a um grupo de ratos que não estavam em processo inflamatório. Já na pesquisa de Brodska et al. (13), não foi encontrada correlação do selênio com a pré-albumina entre os pacientes com SRIS, mas entre os pacientes sépticos, verificou-se que os níveis plasmáticos de selênio se correlacionaram com a pré-albumina tanto no grupo suplementado quanto no grupo não suplementado. Desta forma, especula-se que a pré-albumina possa ter refletido o estado de selênio, principalmente, porque a correlação foi verificada após o período de fase aguda do paciente.

No entanto, poderíamos supor que a pré-albumina tenha aumentado devido aos níveis elevados de creatinina, mas não foi encontrada correlação positiva dos níveis de pré-albumina com os de creatinina, nestes pacientes. Quanto ao estado de selênio, verificou-se correlação positiva do selênio com a creatinina. De fato, a insuficiência renal provoca acúmulo de selênio devido à dificuldade de excreção (34). Desta forma, os níveis de selênio, sempre baixos, ainda poderiam estar superestimados nos pacientes com creatinina elevada.

Com relação aos baixos níveis de selênio e GPx, foi encontrada correlação positiva entre ambos, conforme detectado em outros trabalhos (13). A GPx é uma enzima dependente de selênio que reflete o estado deste mineral, afinal a GPx é responsável por aproximadamente 30% do selênio plasmático (35, 36). Sabe-se que o selênio plasmático e a GPx podem estar alterados em pacientes críticos devido ao estresse oxidativo (35).

Forceville et al., (37), encontraram valores menores de selênio nos pacientes com SRIS que os pacientes sem SRIS. Na pesquisa de Manzanares et al., (38), verificou-se que os pacientes críticos sem SRIS e APACHE menor que 9 tinham níveis de selênio semelhantes ao grupo de pacientes saudáveis (média e desvio padrão = 72.8 ± 13.1 µg/L). Heyland et al (39), observaram que o selênio plasmático inicial estava no limite da normalidade nos pacientes norte americanos com disfunção de múltiplos órgãos e não encontraram diferença dos níveis de selênio entre grupo com sepse e o grupo controle. Parece que nos estudos com pacientes críticos realizados em locais com solo rico em selênio (como nos EUA), não são encontrados níveis tão baixos de selênio quanto naqueles trabalhos conduzidos em

locais onde o solo é pobre de selênio (regiões da Europa e da América do Sul) (39, 40). Desta forma, ainda não está claro se as concentrações de selênio plasmático refletem o processo inflamatório e/ou a deficiência nutricional do mineral (40).

Nosso estudo foi realizado no estado de São Paulo (sudeste do Brasil), região considerada com solo deficiente de selênio (41, 42) e realmente os valores de selênio plasmático detectados em nosso estudo eram semelhantes ou menores aos encontrados em outros trabalhos (5, 31, 38, 43). É possível que a resposta inflamatória tenha contribuído para os baixos níveis de selênio, entretanto, não houve correlação do selênio com a PCR em nenhum momento. Sendo assim, presume-se que os níveis reduzidos de selênio e GPx sejam consequência tanto da resposta inflamatória quanto da ingestão/infusão insuficiente deste oligoelemento.

A suplementação de selênio, para pacientes em NP, é recomendada pela ASPEN (44) (60-100 µg/dia ou até 400 µg/dia em casos mais graves), mas não é uma prática comumente realizada no Brasil e em outros países. Desta forma, a realização de estudos clínicos randomizados é fundamental para confirmação ou não dos achados de nosso estudo, principalmente porque pesquisas com pacientes críticos em uso de NP com e sem selênio, são escassas.

Com relação à mortalidade, nós verificamos uma tendência de menores níveis de selênio nos pacientes que foram a óbito. É possível que o tempo de avaliação (14 dias) e/ou o número de participantes não tenha sido suficiente para que a diferença estatística seja evidenciada. Costa et al (31), com uma amostra com 110 pacientes, também não encontraram diferença estatística do selênio plasmático entre o grupo de falecidos e sobreviventes. Contudo, pesquisas relatam redução do risco de mortalidade entre os pacientes suplementados com altas doses de selênio (45). De fato, a quantidade, o momento de início e o tempo de suplementação ainda são discutidos, mas ressalta-se a importância da suplementação, visto que esta parece prevenir ou contribuir com o tratamento de doenças e complicações associadas à deficiência.

A principal limitação do presente estudo diz respeito à perda amostral, que ocorreu devido ao óbito ou retirada da NP antes do 14º dia de avaliação. Além disto, a complexidade e a heterogeneidade da amostra devido às doenças, intercorrências e complicações clínicas diversas podem ter subestimado ou superestimado os níveis de selênio. Entretanto, tanto a maior taxa de mortalidade quanto a heterogeneidade

da amostra, são características comumente encontradas entre os pacientes assistidos na UTI.

Conclusão

Os baixos níveis de selênio detectados desde o início da NP expõem a necessidade de monitorização do estado de selênio, principalmente em pacientes com pré-albumina baixa. Afinal, esta proteína pode ter refletido o estado de selênio, principalmente, porque a correlação positiva foi verificada após o período de fase aguda.

Bibliografia

1. Manzanares W, Langlois PL. Pharmaconutrition With Selenium in Critically Ill Patients: What Do We Know? *Nutr Clin Pract*. 2015;30(1):34-43.
2. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, Muscedere J, Drover J, Suchner U et al. Reducing Deaths due to Oxidative Stress (The REDOX Study): rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients. *Proc Nutr Soc*. 2006;65:250-263.
3. Hardy G, Hardy I, Manzanares W. Selenium Supplementation in the Critically Ill. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(1):21-33.
4. Blass SC, Goost H, Tolba RH, Stoffel-Wagner B, Kabir K, Burger C et al. Time to wound closure in trauma patients with disorders in wound healing is shortened by supplements containing antioxidant micronutrients and glutamine: a PRCT. *Clin Nutr*. 2012;31:469-475.
5. Blass SC, Goost H, Burger C, Tolba RH, Stoffel-Wagner B, Stehle P et al. Extracellular micronutrient levels and pro-/antioxidant status in trauma patients with wound healing disorders: results of a cross-sectional study. *Nutr J*. 2013;12(1):157.
6. Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *J Lipid Res*. 1989;30(1):39-49.
7. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza or infection. *Circulation*. 2001;103(18):2283-2288.
8. Van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, Van Strijp JÁ, Verhoef J, Van Kessel KP. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(5):1359-1366.
9. Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):25-35.
10. Shenkin A. Selenium in intravenous nutrition. *Gastroenterology*. 2009;137:S61-S69.
11. Finch CW. Review of Trace Mineral Requirements for Preterm Infants: What Are the Current Recommendations for Clinical Practice? *Nutr Clin Pract*. 2015; 30(1):44-58.

12. Mahn AV, Toledo HM, Ruz M. Dietary supplementation with selenomethylselenocysteine produces a differential proteomic response. *J Nutr Biochem*. 2009;20(10):791-799.
13. Brodská H, Valenta J, Malicková K, Kohout P, Kazda A, Drabek T. Biomarkers in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis supplemented with high-dose selenium. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;31:25-32.
14. Kohrle J. The trace components — selenium and flavonoids — affect iodothyronine deiodinases, thyroid hormone transport and TSH regulation. *Acta Med Austriaca*. 1992;19(Suppl 1):13–17.
15. Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht K, De Pourcq L, Hiele M, Willems L. Guidelines recommendations on care of adult patients receiving home parenteral nutrition: A systematic review of global practices. *Clin. Nutr*. 2012;31:602-608.
16. ASPEN Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26:1SA-138SA.
17. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: human. Kinetics books; 1988.
18. World Health Organization. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland: WHO, 1995. (WHO Technical Report Series, nº 854).
19. Chumlea WC, Guo S, Roche AF, Steibaugh ML. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. *J. Am. Diet. Assoc*. 1988;88:564-586.
20. Lee RD, Nieman DC. Assessment of the hospitalized patient. In: *Nutritional Assessment*. New York: McGraw Hill; 2007.
21. Mitchell, CO, Lipschitz DA. Arm length measurement as an alternative to height in nutritional, assessment of the elderly. *JPEN*. 1982;6:226-229.
22. Duarte AC, Castellani FR. *Semiologia Nutricional*. Rio de Janeiro: Ed. Axcel books do Brasil Ltda, 2002.
23. Paglia, D.E. and Valentine, W.N., *J. Lab. Clin. Med*. 1967;70:158.
24. Hao DQ, Xie GH, Zhang YM, Tian GJ. Determination of serum selenium by hydride generation flame atomic absorption spectrometry. *Talanta*. 1996;43: 595-600.
25. Gonzaga IB. Avaliação nutricional relativo ao selênio em crianças com dieta enriquecida de castanha do Brasil (*Bertholletia excelsa*, L.). 2002. 115 p. Tese (Doutorado em Ciências dos Alimentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2002.
26. Romero DC, Blanco LF, Sanches PH, Rodrigues E, Majem LS. Serum selenium concentration in a representative sample of the Canarian population. *Science of the Total Environment*. 2001;269: 65-73.
27. Van Dael P, Deelstra H. Selenium. *Int J Vitam Nutr Res* 1993;63:312-316.
28. Thomson CD: Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:391–402.
29. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-829.
30. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related

- Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22:707-710.
31. Costa NA, Gut AL, Pimentel JA, Cozzolino SM, Azevedo PS, Fernandes AA, et al. Erythrocyte selenium concentration predicts intensive care unit and hospital mortality in patients with septic shock: a prospective observational study. *Crit Care.* 2014;18(3):R92.
 32. Boles JM, Garre MA, Youinou PY, Mialon P, Menez JF, Jouquan J, et al. Nutritional status in intensive care patients: evaluation in 84 unselected patients. *Crit Care Med.* 1983;11:87–90.
 33. Devakonda A, George L, Raoof S, Esan A, Saleh A, Bernstein LH. Transthyretin as a marker to predict outcome in critically ill patients. *Clin Biochem.* 2008;41:1126–1130.
 34. Tonelli M, Wiebe N, Thompson S, Kinniburgh D, Klarenbach SW, Walsh M et al. Trace element supplementation in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol.* 2015;16:52.
 35. Bar-Or D, Garrett RE. Is low plasma selenium concentration a true reflection of selenium deficiency and redox status in critically ill patients? *Crit Care Med.* 2011;39(8):2000-2001.
 36. Harrison I, Littlejohn D, Fell GS: Distribution of selenium in human blood plasma and serum. *Analyst* 1996;121:189–194.
 37. Forceville X1, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1998;26(9):1536-1544.
 38. Manzanares W, Biestro A, Galusso F, Torre MH, Mañay N, Pittini G, et al. Serum selenium and glutathione peroxidase 3 activity: biomarkers of systemic inflammation in the critically ill? *Intensive Care Med.* 2009; 35(5):882-889.
 39. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013;368:1489–1497.
 40. Iglesias SB, Leite HP, Paes AT, Oliveira SV, Sarni RO. Low plasma selenium concentrations in critically ill children: the interaction effect between inflammation and selenium deficiency. *Crit Care.* 2014; 19:18(3):R101
 41. Karita K, Hamada GS, Tsugane S: Comparison of selenium status between Japanese living in Tokyo and Japanese Brazilians in São Paulo, Brazil. *Asia Pac J Clin Nutr* 2001, 10:197–199.
 42. Moraes MF, Welch RM, Nutti MR, Carvalho JRV, Watanabe E: Evidences of selenium deficiency in Brazil: from soil to human nutrition. In *Proceedings de Oliveira Iglesias et al. Critical Care 2014*, 18:R101 Page 7 of 8 <http://ccforum.com/content/18/3/R101> of the First International Conference on Selenium in the Environment and Human Health, University of Science and Technology of China Press. 1st edition. Suzhou. Hefei: 2009:73–74.
 43. Woth G, Nagy B, Merei A, Ernyey B, Vincze R, Kaurics Z, et al. The effect of Na-selenite treatment on the oxidative stress-antioxidants balance of multiple organ failure. *J Crit Care* 2014;29(883):e7–11.
 44. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. A.S.P.E.N position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(4):440-491.

45. Huang TS, Shyu YC, Chen HY, Lin LM, Lo CY, Yuan SS et al. Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013;8(1):e54431.

Tabela 1. Descrição da amostra segundo o sexo, idade, indicação da NP, estado nutricional e desfecho final.

Variaveis	N	Porcentagem (%)
Sexo		
Masculino	32	72.7
Feminino	12	27.3
Idade^a		
< 60 anos	22	50.0
≥ 60 anos	22	50.0
Motivos para o uso da NP		
Clinicos	31	70.5
Cirurgicos	13	29.5
Estado nutricional segundo o IMC^b		
Desnutridos	1	4.8
Eutróficos	18	85.7
Sobrepesos e obesos	2	9.5
Desfecho final		
Não óbito	36	81.8
Óbito	8	18.2

IMC = índice de massa corporal

^a No Brasil, acima de 60 anos de idade é considerado idoso; ^b Foi possível aferir e/ou estimar o peso e a estatura apenas dos pacientes conscientes e sem edema generalizado (n = 21).

Tabela 2. Evolução dos indicadores bioquímicos do estado nutricional e do perfil inflamatório ao longo dos três momentos de avaliação.

Exames bioquímicos	N	Valores de normalidade	Média (DP)	Mediana	Mínimo	Máximo
Selênio µg/L (inicial)	44	60-120	21.6±8.5	20.1	10.9	51.0
Selênio µg/L (7º dia de NP)	30		23.2±10.0	20.1	9.5	47.6
Selênio µg/L (14º dia de NP)	16		22.2±7.8	22.5	4.4	41.11
PCR mg/dL (inicial)	37	≤ 0.3	11.6±9.0	10.2	0.9	40.8
PCR mg/dL (7º dia de NP)	24		8.3±6.6	7.1	0.5	26.0
PCR mg/dL (14º dia de NP)	12		14±8.6	11.1	5.2	32.2
Pré-albumina mg/dL (inicial)	34	20 to 40	10.5±5.6	10.1	1.8	35.1
Pré-albumina mg/dL (7º dia de NP)	21		10.9±4.1	10.6	3.2	16.8
Pré-albumina mg/dL (14º dia de NP) ^a	9		14.8±4.9	13.3	8.6	22.7
Albumina g/dL (inicial)	37	3.5 to 5.2	2.3±0.6	2.2	1.1	4.7
GPx U/l (inicial)	22	4171 to 10881	4518.1±1313.4	4168.3	3397.3	7384.9
GPx U/l (7º dia de NP)	16		5037.4±1717.5	4552.3	3397.3	8692.9
GPx U/l (14º dia de NP)	7		4249.7±1633.7	3713.8	3397.3	7898.7
HDL colesterol mg/dL (inicial)	34	≥ 40	22.6±17.1	17.0	4	70
HDL colesterol mg/dL (7º dia de NP)	20		19.7±14.6	18.0	5	70
HDL colesterol mg/dL (14º dia de NP)	9		20.9±19.3	13.0	4	60
Creatinina mg/dL (inicial)	44	< 1.2 > 0.6	1.3±1.1	0.8	0.3	4.8
Creatinina mg/dL (7º dia de NP)	28		1.5±1.7	0.8	0.2	6.3
Creatinina mg/dL (14º dia de NP)	12		2.0±1.9	1.5	0.3	6.8

PCR = proteína C reativa; GPx = glutathione peroxidase (sangue total)

^a aumento estatisticamente significativo dos níveis de pré-albumina entre a primeira e a última dosagem (p = 0.05) - ANOVA para medidas repetidas com as variáveis respostas transformadas em postos

Tabela 3. Correlações entre o selênio plasmático e os demais marcadores

Correlações	Valor de r	Valor de p
Iniciais		
Selênio x GPx	0.46	0.03*
Selênio x albumina	0.29	0.08
Selênio x pré-albumina	0.13	0.47
Selênio x PCR	0.21	0.21
Selênio x IMC	0.06	0.81
Selênio x HDL colesterol	0.18	0.30
Selênio x creatinina	0.26	0.09
7º dia de NP		
Selênio x GPx	0.13	0.64
Selênio x pré-albumina	0.32	0.16
Selênio x PCR	-0.02	0.28
Selênio x HDL colesterol	0.30	0.19
Selênio x creatinina	-0.03	0.88
14º dia de NP		
Selênio x GPx	0.56	0.20
Selênio x pré-albumina	0.71	0.05*
Selênio x PCR	-0.02	0.96
Selênio x HDL colesterol	-0.21	0.64
Selênio x creatinine	0.67	0.03*

GPx = glutathione peroxidase (sangue total); PCR = proteína C reativa; IMC = Índice de massa corporal

*p<0.05 - Coeficiente de correlação de Spearman

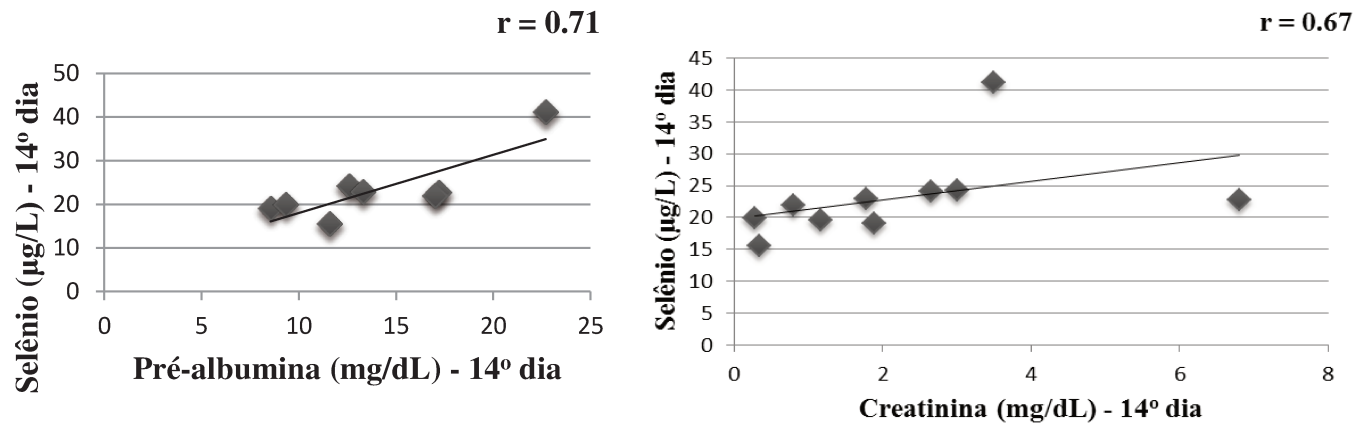


Figura 1. Gráficos de dispersão que demonstram as correlações bivariadas do selênio plasmático com a pré-albumina e com a creatinina.

ARTIGO 3

INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE SELÊNIO EM PACIENTES EM PROCESSO INFLAMATÓRIO: UM ESTUDO RANDOMIZADO DUPLO CEGO

Resumo

Introdução: A suplementação de selênio em pacientes graves parece contribuir com a redução da morbi-mortalidade. Contudo, a indicação, a quantidade e o tempo de suplementação intravenosa deste não estão bem estabelecidos e são controversos para pacientes críticos. O objetivo do estudo foi analisar o estado de selênio e o efeito da suplementação em pacientes sob processo inflamatório. **Métodos:** Estudo randomizado duplo-cego com pacientes hospitalizados e em processo inflamatório que foram monitorados em 3 momentos: início (0), 7º dia (1) e 14º dia (2). O grupo dos pacientes suplementados (G+S) recebeu 60 µg/dia de ácido selenioso que foi adicionado na bolsa de NP e o grupo não suplementado (G-S) não recebeu selênio via NP. Foram realizadas análises com teste do coeficiente de Spearman para verificação das correlações, o teste ANOVA para comparação entre os grupos ao longo do tempo com nível de significância de 5%. **Resultados:** Participaram do estudo 20 pacientes (8 do G+S e 12 do G-S) diagnosticados principalmente com câncer e/ou sepse. A maioria estava internada na unidade de terapia intensiva e em uso de nutrição parenteral (NP) por motivos clínicos. Entre o 1º e o 7º dia de suplementação, verificou-se que a concentração de selênio plasmático estava maior no G+S que no G-S ($p = 0.05$). Entre o 1º e o 14º dia, observou-se aumento do selênio e da PCR tanto no G+S quanto no G-S ($p < 0.05$) e não houve diferença entre os grupos ($p > 0.05$). Não foi encontrada mudança significativa da GPx ao longo do tempo e entre os grupos ($p > 0.05$). **Conclusão:** O aumento dos níveis de selênio ocorreu independentemente do comportamento da PCR e a suplementação não foi suficiente para atingir os valores de referência.

Palavras-chave: suplementação de selênio; nutrição parenteral; proteína C reativa

Introdução

A gravidade da doença e a morbi-mortalidade dos pacientes hospitalizados têm correlação inversa com o selênio plasmático e com a glutathione peroxidase (GPx) (1, 2) devido à ação antioxidante e anti-inflamatória do selênio (1, 3, 4). A GPx é uma enzima antioxidante dependente de selênio que é responsável por 30% do selênio plasmático (5, 6). Sendo assim, durante o processo inflamatório e o estresse oxidativo, a necessidade de selênio é aumentada. Contudo, além da oferta de selênio por via oral ser limitada em muitas regiões do Brasil e do mundo devido ao solo pobre deste mineral (baixa reserva) (7, 8, 9), a oferta por nutrição parenteral (NP) também não é rotina.

Para pacientes adultos em uso de NP, a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* - ASPEN (10, 11) recomenda 60-100 µg/dia e, no máximo, 400 µg/dia, em caso de processo inflamatório. Entretanto, de acordo com a *Canadian Clinical Practice Guidelines* (12), a suplementação não deve ser realizada em pacientes críticos. Além disto, a quantidade que deve ser ofertada e o tempo de intervenção também não estão bem estabelecidos. Afinal, o efeito da suplementação depende da população avaliada, da quantidade e do tempo de oferta (1). Então, as recomendações para a suplementação de selênio têm sido questionadas e sofrido oscilações ao longo dos anos. Desta forma, o objetivo do estudo foi analisar o estado de selênio e o efeito da suplementação em pacientes sob processo inflamatório.

Métodos

Características do estudo

Estudo randomizado e duplo-cego com pacientes hospitalizados e em processo inflamatório que foram monitorados em 3 momentos: início (0), 7º dia (1) e 14º dia (2). Foram incluídos os pacientes hospitalizados em uso de NP como principal fonte de nutrição, com processo inflamatório em curso, evidenciado pelos valores elevados de proteína C reativa (PCR) e que o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelo responsável do paciente. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Nº 538/2011).

Indicação e prescrição da nutrição parenteral

Todos os pacientes receberam NP individualizada devido ao estado hipermetabólico e/ou alterações nos exames bioquímicos. A indicação da NP foi realizada pelo médico responsável pelo paciente e a prescrição da NP foi feita pelo médico membro da Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTN) de acordo com as recomendações da *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* - ESPEN (13) e ASPEN (14). Após randomização, os pacientes suplementados receberam ainda 60 µg/dia de ácido selenioso que foi adicionado à bolsa de NP. O grupo com selênio (G+S) e o sem selênio (G-S), foram acompanhados pela EMTN do hospital que é composta de enfermeiro, farmacêutico, nutricionista e médico intensivista e especialista terapia nutricional. As normas estabelecidas pela Portaria MS/SUS nº 272, de 8 de abril de 1998 foram respeitadas tanto pelos profissionais da EMTN quanto pela empresa de manipulação que fornece as bolsas de NP.

Avaliação laboratorial do quadro clínico

A avaliação do processo inflamatório foi realizada com análise de exames laboratoriais que são realizados rotineiramente. Os exames e procedimentos utilizados neste estudo foram: proteína C reativa (PCR) (nefelometria), pré-albumina (nefelometria), HDL (enzimático – colorimétrico direto) e creatinina (cinético colorimétrico Jaffé com compensação). As coletas de sangue e dosagens foram realizadas pela equipe especializada do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Avaliação do estado de selênio

A dosagem do selênio plasmático foi feita em etapas. Primeiramente, as amostras de plasma foram inseridas em tubos de vidro pirex (via úmida ácida), mantidas em repouso noturno e, após isto, foi feita a adição de 5ml de ácido nítrico 68% P.A (Merck) e, em seguida, as amostras foram digeridas no bloco digestor com temperatura inicial de 50°C que foi aumentada gradualmente até 150°C. Posteriormente, 5 mL de HCL 1,2N foram adicionados e as amostras foram aquecidas a 100°C. Após 2 horas de aquecimento, as soluções foram diluídas com água deionizada para 25 mL e a leitura de selênio foi realizada pelo método de espectrometria de absorção atômica por geração de hidretos acoplados à cela de

quartzo (HGQTAAS) (modelo Z5000, Hitachi, Tokio, Japão) (15, 16, 17). Utilizou-se como referência a faixa de concentração de 60-120µg/L (18, 19). Todas as vidrarias, ponteiros e plásticos receberam banho de ácido nítrico de 30% por, no mínimo, 12 horas e foram enxaguados por 10 vezes consecutivas com água nanopura para desmineralização. Os procedimentos para dosagem do selênio plasmático foram realizados no Laboratório de Nutrição - Minerais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP.

A dosagem da GPx (sangue total) foi realizada empregando o kit RANSEL (RS504)® e RANSEL CONTROL (SC692)® do Laboratório Randox (San Francisco, EUA) que é baseado no método proposto por Paglia e Valentine (20). Primeiramente, coletou-se 1 ml de sangue em um frasco heparinizado que, em seguida foi armazenado a -80°C. Para dosagem, utilizou-se 0,05 ml do sangue total heparinizado diluído com 1 ml de agente diluente que foi incubado por 5 minutos e 1 ml do hemolisante (reagente de Drabkin) foi acrescentado. Após homogeneização do conteúdo, iniciou-se a leitura com equipamento RANSEL RX Daytona a 340nm. A faixa de referência foi de 4171 a 10881 U/l. A dosagem foi realizada no laboratório de bioquímica do exercício (LABEX), no Instituto de Biologia – UNICAMP.

Análise estatística

O programa SAS System for Windows (*Statistical Analysis System*), versão 9.4. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA foi utilizado para análise estatística. Foi feita análise exploratória de resultados com medidas de frequência, porcentagem, média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo. A correlação da quantidade de selênio plasmático com as variáveis numéricas foi avaliada pelo coeficiente de Spearman. A comparação entre os grupos ao longo do tempo foi realizada com o teste ANOVA para medidas repetidas com as variáveis respostas transformadas em postos. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Participaram do estudo 20 pacientes (8 do G+S e 12 do G-S) com idade média e desvio padrão de 51.1±21.5 anos e 49.7±13.3 anos respectivamente. A maioria estava internada na unidade de terapia intensiva e em uso de NP por motivos clínicos. Com relação à mortalidade, foram a óbito 3 pacientes do G-S e 1 paciente do G+S (tabela 1).

Os pacientes foram diagnosticados principalmente com câncer e/ou sepse (tabela 2). No momento em que os participantes foram randomizados, a NP era exclusiva ($n = 18$), exceto em 2 casos (1 integrante do G+S e 1 integrante G-S) em que foi ofertado nutrição oral, mas a aceitação foi considerada insuficiente.

Quanto ao estado de selênio, do início até o 7º dia de suplementação, verificou-se que a concentração de selênio plasmático estava maior no G+S que no G-S ($p = 0.05$). Entre a 1ª e a última avaliação (14º dia), observou-se aumento estatisticamente significativo dos níveis tanto no G+S quanto no G-S ($p = 0.02$) e não houve diferença entre os grupos ($p > 0.05$). Não foi encontrada mudança significativa da GPx ao longo do tempo e entre os grupos ($p > 0.05$) (tabela 3). Com relação aos exames que refletem o perfil inflamatório, verificou-se que a PCR aumentou em ambos os grupos ao longo de 14 dias ($p < 0.05$) (tabela 3).

Discussão

Os baixos níveis de selênio plasmático foram detectados desde o início do estudo. Ao longo da primeira semana de avaliação, verificou-se que o G+S apresentou níveis mais elevados de selênio que o G-S, mas, posteriormente, houve aumento do selênio e em ambos os grupos, apesar do agravamento da inflamação – evidenciados pelos valores de PCR. Ou seja, o agravamento da inflamação não impediu que o selênio aumentasse em ambos os grupos. Todavia, o aumento dos níveis de selênio plasmático não foi suficiente para atingir ou se aproximar dos valores de referência.

Estudos relataram os benefícios laboratoriais e/ou clínicos após a suplementação de selênio em pacientes com processo inflamatório, contudo a quantidade ofertada e o tempo de suplementação são variados (21, 22). De fato, a demanda corporal de antioxidantes pode aumentar dependendo dos procedimentos cirúrgicos e do quadro clínico (23, 24). Sendo assim, o benefício gerado com a suplementação pode ser determinado pela quantidade ofertada, pela presença ou não de deficiência pregressa e pelo tipo de doença e complicações que acometeram o paciente.

Na revisão sistemática de Huang et al., (21) e no estudo de Angstwurm et al., (22), constatou-se que a suplementação de altas doses de selênio reduziu o risco de mortalidade em pacientes críticos. Alhazzani et al., (25), ressaltaram que ofertar

mais que a recomendação diária de selênio ($\geq 100 \mu\text{g}/\text{dia}$) pode reduzir a mortalidade em casos de sepse, mas isto não foi encontrado no estudo de Brodsky et al., (26). Na pesquisa de Andrews et al., (27) com pacientes críticos em uso de NP, a suplementação de selênio ($500 \mu\text{g}/\text{dia}$) por, no mínimo, 5 dias contribuiu com a redução de novas infecções. Mishra et al., (28), concluíram que altas doses de selênio aumentaram o selênio plasmático e a atividade da GPx, mas o dano oxidativo não reduziu. De fato, a doença de base e as complicações clínicas que ocasionam o processo inflamatório e as intervenções necessárias ao longo da internação são diversas. Esta heterogeneidade da população estudada pode dificultar a observação de benefícios clínicos e laboratoriais oriundos da oferta de selênio. Desta forma, a quantidade ideal e eficácia da suplementação ainda é controversa e muito discutida (1).

Além da heterogeneidade e gravidade do quadro clínico, é importante destacar que, diferentemente da maioria dos trabalhos citados acima, em nossa pesquisa a NP precisava ser a única ou principal fonte de nutrição. Ou seja, a necessidade de suplementação se tornaria ainda mais relevante para estes pacientes que já iniciavam a NP com concentrações muito baixas de selênio. Porém, a quantidade recomendada pela ASPEN (10), não foi suficiente e eficaz para estes pacientes que residem em locais com solo pobre em selênio, iniciam a NP com valores considerados muito baixos e necessitam de demanda aumentada do mineral devido ao processo inflamatório instalado.

Com relação aos exames laboratoriais, a interpretação do estado de selênio precisa ser realizada com cautela, pois o selênio plasmático reflete o estado atual e pode sofrer alterações quando o paciente apresenta inflamação - que pode ser evidenciada pelos valores de PCR (29). Contudo, ainda não está esclarecido se o selênio plasmático reflete apenas a inflamação, durante o processo de fase aguda, ou se pode refletir também a deficiência do mineral (30). De acordo com nossos achados, o selênio plasmático não sofreu influência, pois a concentração subiu independentemente do comportamento da PCR.

Quando as pesquisas com pacientes críticos são realizadas em regiões com solo pobre em selênio (locais da Europa e da América do Sul) (8, 30), os níveis de selênio são muito mais baixos que naqueles estudos com pacientes que residem em regiões com solo rico neste mineral (EUA). Nosso estudo foi realizado em uma

região com solo deficiente de selênio (estado de São Paulo) (31, 32) e os níveis plasmáticos de selênio estavam próximos aos relatados por outras pesquisas (33, 34, 35, 36). Não podemos afirmar que havia deficiência pregressa à internação e ao uso da NP, pois o selênio eritrocitário, exame que reflete a depleção crônica de selênio, não foi dosado neste estudo, entretanto, especulamos que sim devido à ingestão insuficiente. Além disto, provavelmente a deficiência não será revertida, pois a suplementação não é comumente realizada.

Neste contexto, o quadro clínico do paciente pode ser prejudicado, visto que a essencialidade do selênio é comprovada e os benefícios clínicos são relatados na literatura, mesmo que a quantidade e o tempo de intervenção sejam variados. Desta forma, sugerimos que a suplementação de selênio seja realizada rotineiramente para pacientes sob processo inflamatório, principalmente, entre aqueles que residirem em locais com solo deficiente deste mineral.

Limitações do estudo

O número de pacientes que atendiam aos critérios de inclusão foi pequeno e a perda amostral ao longo do estudo foi um fator limitador, apesar de ter sido possível realizar os testes estatísticos. Afinal, além de o estudo ter sido realizado com pacientes graves, era necessário que a NP fosse utilizada como única ou principal fonte de alimentação. Porém, a indicação da NP é a última estratégia utilizada para nutrição do paciente e esta conduta não foi modificada ao longo do estudo. Desta forma, outros estudos em pacientes com processo inflamatório e uso de NP que residem em locais com solo pobre em selênio, são fundamentais para confirmações destes resultados.

Conclusão

Desde o início, todos os pacientes apresentam baixa concentração de selênio plasmático. O aumento dos níveis de selênio ocorreu independentemente do comportamento da PCR. A suplementação não foi suficiente para atingir ou se aproximar dos valores de referência.

Bibliografia

1. Manzanares W, Langlois PL. Pharmaconutrition with selenium in critically ill patients: What do we know? *Nutr Clin Pract*. 2015;30(1):34-43.
2. Hardy G, Hardy I, Manzanares W. Selenium supplementation in the critically ill. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(1):21-33.
3. Manzanares W, Hardy G. Pharmaconutrition with antioxidants in the critically ill: is selenium the cornerstone of this strategy? *ICU Management*. 2012;4:22.
4. Manzanares W, Langlois PL, Hardy G. Update on antioxidant micronutrientes in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16: 719-725.
5. Tonelli M1, Wiebe N2, Thompson S3, Kinniburgh D4, Klarenbach SW5, Walsh M et al. Trace element supplementation in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol*. 2015;16:52.
6. Bar-Or D, Garrett RE. Is low plasma selenium concentration a true reflection of selenium deficiency and redox status in critically ill patients? *Crit Care Med*. 2011;39(8):2000-2001.
7. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013;368:1489–1497.
8. Iglesias SB, Leite HP, Paes AT, Oliveira SV, Sarni RO. Low plasma selenium concentrations in critically ill children: the interaction effect between inflammation and selenium deficiency. *Crit Care*. 2014; 19:18(3):R101
9. Gabos MB, Goldberg S, Alleoni LR. Modeling selenium (IV and VI) adsorption envelopes in selected tropical soils using the constant capacitance model. *Environ Toxicol Chem*. 2014;33(10):2197-2207.
10. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al.
A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(4):440-491.
11. A.S.P.E.N. Clinical Practice Committee Shortage Subcommittee. A.S.P.E.N. parenteral nutrition trace element product shortage considerations. *Nutr Clin Pract*. 2014 Apr;29(2):249-251.
12. Critical Care Nutrition. 2015 Canadian Clinical Practice Guidelines. Available from: <http://www.criticalcarenutrition.com>. Accessed November, 2015.
13. Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht K, De Pourcq L, Hiele M, Willems L. Guidelines recommendations on care of adult patients receiving home parenteral nutrition: A systematic review of global practices. *Clin. Nutr*. 2012;31:602-608.
14. ASPEN Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:1SA-138SA.
15. Hao DQ, Xie GH, Zhang YM, Tian GJ. Determination of serum selenium by hydride generation flame atomic absorption spectrometry. *Talanta*. 1996; 43: 595-600.

16. Gonzaga IB. Avaliação nutricional relativo ao selênio em crianças com dieta enriquecida de castanha do Brasil (*Bertholletia excelsa*, L.). 2002. 115 p. Tese (Doutorado em Ciências dos Alimentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2002.
17. Romero DC, Blanco LF, Sánches PH, Rodríguez E, Majem LS. Serum selenium concentration in a representative sample of the Canarian population. *Science of the Total Environment*. 2001; 269: 65-73.
18. Van Dael P, Deelstra H. Selenium. *Int J Vitam Nutr Res* 1993;63:312-316.
19. Thomson CD: Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58:391–402.
20. Paglia, D.E. and Valentine, W.N., *J. Lab. Clin Med*. 1967; 70: 158.
21. Huang TS, Shyu YC, Chen HY, Lin LM, Lo CY, Yuan SS et al. Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e54431.
22. Angstwurm MW1, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35(1):118-126.
23. Shenkin A. Selenium in intravenous nutrition. *Gastroenterology*. 2009;137:S61-S69.
24. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Auspen Guidelines For Intravenous Trace Elements And Vitamins. [Guidelines] Parkville, Victoria 1999 [cited 2013/11/1]; Available from: <http://www.auspen.org.au/assets/Uploads/Documents/guidelines-2/AuSPEN-Micronutrients Guidelines.pdf>
25. Alhazzani W1, Jacobi J, Sindi A, Hartog C, Reinhart K, Kokkoris S et al. The effect of selenium therapy on mortality mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2013;41:1555-1564.
26. Brodska H, Valenta J, Malickova K, Kohout P, Kazda A, Drabek T. Biomarkers in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis supplemented with high-dose selenium. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;31:25-32.
27. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ*. 2011;342:d1542.
28. Mishra V, Baines M, Perry SE, McLaughlin PJ, Carson J, Wenstone R et al. Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr*. 2007; 26(1):41-50.
29. Duncan A1, Talwar D, McMillan DC, Stefanowicz F, O'Reilly DS. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(1):64-71.
30. Iglesias SB, Leite HP, Paes AT, Oliveira SV, Sarni RO. Low plasma selenium concentrations in critically ill children: the interaction effect between inflammation and selenium deficiency. *Crit Care*. 2014; 19:18(3):R101.

31. Karita K, Hamada GS, Tsugane S: Comparison of selenium status between Japanese living in Tokyo and Japanese Brazilians in São Paulo, Brazil. *Asia Pac J Clin Nutr* 2001, 10:197–199.
32. Moraes MF, Welch RM, Nutti MR, Carvalho JRV, Watanabe E: Evidences of selenium deficiency in Brazil: from soil to human nutrition. In *Proceedings de Oliveira Iglesias et al. Critical Care* 2014, 18:R101 Page 7 of 8 <http://ccforum.com/content/18/3/R101> of the First International Conference on Selenium in the Environment and Human Health, University of Science and Technology of China Press. 1st edition. Suzhou. Hefei: 2009:73–74.
33. Blass SC, Goost H, Burger C, Tolba RH, Stoffel-Wagner B, Stehle P et al. Extracellular micronutrient levels and pro-/antioxidant status in trauma patients with wound healing disorders: results of a cross-sectional study. *Nutr J.* 2013;12(1):157.
34. Costa NA, Gut AL, Pimentel JA, Cozzolino SM, Azevedo PS, Fernandes AA, et al. Erythrocyte selenium concentration predicts intensive care unit and hospital mortality in patients with septicshock: a prospective observational study. *Crit Care.* 2014;18(3):R92.
35. Manzanares W, Biestro A, Galusso F, Torre MH, Mañay N, Pittini G, et al. Serum selenium and glutathione peroxidase 3 activity: biomarkers of systemic inflammation in the critically ill? *Intensive Care Med.* 2009; 35(5):882-889.
36. Woth G, Nagy B, Merei A, Ernyey B, Vincze R, Kaurics Z, et al. The effect of Na-selenite treatment on the oxidative stress-antioxidants balance of multipleorgan failure. *J Crit Care* 2014;29(883):7–11.

Tabela 1. Descrição dos pacientes segundo o sexo, local de internação, indicação da NP, e mortalidade em cada grupo.

Variaveis	G+S	G-S
N	N	
Sexo		
Masculino	5	6
Feminino	3	6
Total	8	12
Local da internação		
Unidade de terapia intensiva	5	9
Enfermaria	3	3
Total	8	12
Motivos para o uso da NP		
Clínicos	3	10
Cirurgicos	5	2
Total	8	12
Mortalidade		
Não óbito	7	9
Óbito	1	3
Total	8	12

G+S = grupo com selênio; G-S = grupo sem selênio

Tabela 2. Diagnóstico principal dos pacientes de cada grupo

Diagnóstico dos pacientes do G+S	Diagnóstico dos pacientes do G-S
Neoplasia: gástrica, renal ou hematológica	Neoplasia: gástrica, renal ou hematológica
Sepse	Sepse
Politrauma	Politrauma
Abdome agudo	Pós operatório de cirurgia bariátrica ^a
Retocolite ulcerativa ^b	Encefalopatia
	Neutropenia febril
G+S = grupo com selênio; G-S = grupo sem selênio; ^a complicações cirúrgicas; ^b ileostomia e colectomia;	

Tabela 3. Medidas de posição e dispersão das variáveis selênio, PCR, pré-albumina e GPx avaliadas ao longo do tempo e p-valor da comparação entre os tempos e grupos

Grupo	Exame bioquímico	N	Média e desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Grupo p-valor	Tempo p-valor
G+S	Selênio 0	8	22.3±6.2	14.3	25.0	31.4	0.05 ^a	0.41
G+S	Selênio 1	8	25.1±8.9	12.3	24.8	37.5		
G-S	Selênio 0	11	17.2±5.2	10.4	16.6	26.2		
G-S	Selênio 1	11	19.0±7.2	12.1	16.5	33.1		
G+S	Selênio 0	4	22.7±4.9	15.3	25.0	25.6	0.15	0.02 ^b
G+S	Selênio 2	4	22.7±3.9	16.9	24.2	25.4		
G-S	Selênio 0	6	15.4±4.5	10.4	14.7	21.6		
G-S	Selênio 2	6	25.2±8.0	19.0	22.8	41.1		
G+S	PCR 0	8	14.9±10.9	5.3	13.8	39.2	0.62	0.09
G+S	PCR 1	8	9.0±8.0	1.7	8.3	25.7		
G-S	PCR 0	7	9.7±8.7	0.02	8.6	23.9		
G-S	PCR 1	7	8.8±7.8	0.2	7.3	20.8		
G+S	PCR 0	3	9.6±6.7	5.3	6.1	17.3	0.94	0.02 ^b
G+S	PCR 2	3	16.9±7.5	9.3	16.9	24.4		
G-S	PCR 0	5	11.9±9.5	0.02	11.7	23.9		
G-S	PCR 2	5	15.4±7.7	5.6	17.7	23.5		

PCR = Proteína C reativa; GPx = glutational peroxidase; G+S = grupo com selênio; G-S = grupo sem selênio; ^a G+S > G-S; ^b Tempo2 > Tempo0; ^c G-S>G+S * Não foi realizada a análise estatística (n insuficiente ou apenas 1 avaliação bioquímica).

ANOVA para medidas repetidas com as variáveis respostas transformadas em postos

“continuação” Tabela 3. Medidas de posição e dispersão das variáveis selênio, PCR, pré-albumina e GPx avaliadas ao longo do tempo e p-valor da comparação entre os tempos e grupos

Grupo	Exame bioquímico	N	Média e desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Grupo p-valor	Tempo p-valor
G+S	Pré-albumina 0	7	8.1±2.4	5.2	8.4	12.5	0.43	0.50
G+S	Pré-albumina 1	7	12.5±7.8	3.3	13.4	22.9		
G-S	Pré-albumina 0	6	12.5±6.8	5.8	11.4	25.2		
G-S	Pré-albumina 1	6	11.0±4.6	5.6	11.6	16.0		
G+S	Pré-albumina 0	3	7.1±1.5	5.4	7.7	8.4	0.03 ^c	0.33
G+S	Pré-albumina 2	3	7.5±2.9	5.5	6.2	10.8		
G-S	Pré-albumina 0	4	11.5±2.5	7.8	12.2	13.6		
G-S	Pré-albumina 2	4	13.6±3.7	8.6	14.3	17.2		
G+S	GPx 0	3	5562.3±1061.5	4588.3	5405.0	6693.7	0.60	0.44
G+S	GPx 1	3	4236.8±1454.1	3397.3	3397.3	5915.9		
G-S	GPx 0	5	4222.1±1844.4	3397.3	3397.3	7521.5		
G-S	GPx 1	5	4748.9±1731.7	3397.3	4198.0	7547.3		
G+S	GPx 0	1	5405.0	5405.0	5405.0	5405.0	*	*
G+S	GPx 2	1	5489.6	5489.6	5489.6	5489.6		
G-S	GPx 0	3	3397.3±0.02	3397.3	3397.3	3339.3		
G-S	GPx 2	3	3885.8±250.0	3713.8	3771.2	4172.5		

PCR = Proteína C reativa; GPx = glutathiona peroxidase; G+S = grupo com selênio; G-S = grupo sem selênio; ^a G+S > G-S; ^b Tempo2 > Tempo0; ^c G-S>G+S * Não foi realizada a análise estatística (n insuficiente ou apenas 1 avaliação bioquímica).

ANOVA para medidas repetidas com as variáveis respostas transformadas em postos

ARTIGO 4

SUPLEMENTAÇÃO DE SELÊNIO EM CRIANÇAS: QUANDO, QUANTO E POR QUÊ?

Resumo

O selênio é essencial à saúde humana, contudo, a suplementação via nutrição parenteral (NP) não é rotina em vários países. O início, o tempo e a quantidade de selênio ofertada ainda são discutidos na literatura. Desta forma, o objetivo do estudo foi analisar o estado de selênio e verificar o efeito da suplementação deste mineral em pacientes pediátricos sob processo inflamatório durante os 14 dias de NP.

Métodos: Estudo randomizado e duplo-cego com pacientes acompanhados durante 2 semanas de uso de NP. A coleta de dados foi realizada no início (T0), no 7º (T1) e 14º dia de NP (T2). Após a randomização, o grupo suplementado recebeu 2 µg/kg/dia de ácido selenioso. O peso e altura foram aferidos para avaliação do estado nutricional. Exames coletados: selênio plasmático, albumina, pré-albumina, proteína C reativa (PCR), colesterol total e HDL colesterol. **Resultados:** Foram avaliados 14 pacientes internados, principalmente na UTI pediátrica e com baixo ou muito baixo peso para a idade. Em ambos os grupos (com e sem suplementação), todos os pacientes tinham baixos níveis de selênio. A mediana do selênio plasmático foi de 17.4 µg/L (T0), 23.0 µg/L (T1) e 20.7 µg/L (T2). O aumento e a redução do selênio ocorreram tanto nos pacientes com a PCR elevada quanto naqueles que apresentaram normalização deste parâmetro. **Conclusão:** Os níveis de selênio detectados foram muito baixos e a suplementação de 2 µg/kg/dia de ácido selenioso não foi eficaz para reverter a deficiência na maioria dos casos.

Palavras-chave: selênio plasmático; proteína C reativa; suplementação; crianças.

Introdução

A essencialidade do selênio à saúde humana e o benefício que este mineral agrega à terapia nutricional, desde os primeiros dias após o nascimento, tem sido relatada nas últimas décadas (1, 2, 3). De fato, a deficiência está associada com cardiomiopatias, prematuridade, alterações clínicas e nutricionais diversas (4, 5, 6, 7, 8,9).

Alguns estudos verificaram a deficiência de selênio nos pacientes em uso de NP (sem selênio) por um período prolongado (10, 11). Desta forma, afirmava-se que a suplementação deveria ser indicada quando a NP fosse utilizada por um período maior que 4 semanas (12) ou após 2 semanas de NP quando for a principal fonte de nutrição (13). A partir de 2012, a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) recomenda a adição de 2 µg/kg/dia selênio nas fórmulas de NP pediátricas (14, 15).

A suplementação de selênio parece contribuir com a redução do tempo de ventilação mecânica (16), a melhora do ganho de peso (11), a diminuição do risco de sepse (1, 2) e a prevenção do aparecimento de cardiomiopatias (17). Entretanto, esta não é uma prática comumente utilizada, diferentemente de outros oligoelementos como o zinco, o cobre, o cromo e o manganês.

Em vários países, incluindo o Brasil, as fórmulas de nutrição parenteral (NP) e soluções de oligoelementos não contêm selênio. A alternativa atual para suplementação é adicioná-lo separadamente. Contudo, o início e o tempo de suplementação, o sal de selênio ofertado e a quantidade de selênio que deve ser ofertada ainda são discutidos na literatura (1, 11, 18).

Considerando que os pacientes com inflamação têm um processo oxidativo exacerbado e que o selênio é um importante componente da glutathione peroxidase (GPx), enzima antioxidante, pressupõe-se que estes pacientes devam apresentar necessidades aumentadas de selênio.

Em estudos com pacientes críticos observaram-se benefícios laboratoriais e/ou clínicos após a suplementação com quantidades variadas entre os trabalhos (1, 11, 18, 19). Assim, o objetivo do estudo foi analisar o estado de selênio e verificar o efeito da suplementação deste mineral em pacientes pediátricos sob processo inflamatório durante os 14 dias de NP.

Materiais e métodos

Características do estudo

Estudo randomizado e duplo-cego com pacientes acompanhados durante 2 semanas de uso de NP. A coleta de dados foi realizada no início (T0), no 7º (T1) e 14º dia de NP (T2). Após a randomização, o grupo suplementado recebeu 2 µg/kg/dia de ácido selenioso via NP, de acordo com a recomendação da ASPEN (14). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Nº 538/2011) Os critérios para inclusão foram: idade de 0 a 18 anos; ausência de insuficiência renal (valores normais de creatinina); utilização da NP como principal fonte de nutrição; internação na UTIPED ou, nos casos de internação na enfermaria de pediatria, foram selecionados os pacientes que apresentavam proteína C reativa (PCR) acima da normalidade e/ou HDL colesterol abaixo (exames que caracterizam o processo inflamatório); assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo responsável do paciente.

Indicação e prescrição da nutrição parenteral

A NP, de ambos os grupos (suplementado e não suplementado), foi acompanhada pela Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTN), composta por nutricionista, enfermeiro, farmacêutico e dois médicos pediatras especialistas em Nutrição Parenteral e Enteral. A prescrição foi realizada pelo médico da EMTN de acordo com as recomendações da ASPEN (20) e a *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* - ESPGHAN (21), exceto, quando houve alterações laboratoriais, como distúrbio de minerais, em que a NP foi modificada, também pelo médico da EMTN. As diretrizes farmacológicas foram seguidas e atestadas pelo farmacêutico da EMTN e pela empresa de manipulação que confecciona as soluções, segundo a Portaria MS/SUS nº 272, de 8 de abril de 1998 (22).

Avaliação do estado nutricional

A antropometria foi realizada com a aferição do peso e altura de acordo com World Health Organization (23) e Lohman, Roche e Martorell (24). Os equipamentos utilizados na aferição foram o estadiômetro (com precisão de 0,1cm) e as balanças digitais Filizola® eletrônica (capacidade de 2,5 kg a 150 kg) e Toledo® eletrônica

(capacidade de 0,1 kg a 15 kg). Com os dados coletados na avaliação antropométrica, o estado nutricional foi classificado de acordo com o proposto por WHO (23, 25):

- Peso/idade: muito baixo peso para a idade (escore $z < -3$); baixo peso para a idade (escore z entre -3 e -2); peso adequado para a idade (escore $z \geq -2$ e $\leq +2$); peso elevado para a idade (escore $z > +2$).
- IMC/idade (pacientes acima de 10 anos de idade): magreza acentuada (escore $z < -3$); magreza (escore z entre -3 e -2); eutrofia (escore $z \geq -2$ e $\leq +1$); sobrepeso (escore z entre $+1$ e $+2$); obesidade (escore z entre $+2$ e $+3$); obesidade grave (escore $z > +3$). O IMC/idade não foi utilizado nos pacientes com idade inferior a 10 anos pela dificuldade de aferição da altura, especialmente, nos pacientes internados na UTI.

Avaliação do estado de selênio

Para a dosagem dos níveis plasmáticos de selênio, coletou-se 1 ml de sangue em tubos secos (livre de elementos traço), centrifugou-se para separação do plasma e estocou-se a -20°C . As amostras de plasma foram digeridas (via úmida ácida) em tubos de vidro pirex que continham 5 ml de ácido nítrico 68% P.A (Merk) e mantidas em repouso no período noturno. Em seguida, para a digestão foi utilizado bloco digestor com temperatura inicial de 50°C , aumentada gradativamente até 150°C (no máximo) para eliminação de substâncias orgânicas e redução do selênio para selênio IV. Posteriormente, foram adicionados 5 mL de HCL 1,2N às amostras que foram aquecidas a 100°C por duas horas. Em seguida, as soluções foram diluídas para 25 mL com água deionizada e submetidas à leitura do selênio (26, 27, 28, 29). O método utilizado na leitura foi a espectrometria de absorção atômica por geração de hidretos acoplados à cela de quartzo (HGQTAAS) (modelo Z5000, Hitachi, Tokio, Japão), no Laboratório de Nutrição - Minerais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP. Todos os materiais utilizados durante a análise e dosagem de selênio foram desmineralizados com banho de ácido nítrico de 30% por no mínimo 12 horas, e enxaguados 10 vezes consecutivas com água deionizada. Como não há valores de referência para a população pediátrica brasileira, consideramos como normais os valores $\geq 40 \mu\text{g/L}$. Estes valores estão dentro da faixa de normalidade descrita em vários estudos com a mesma população (8,11,15, 30, 31, 32, 33)

Avaliação laboratorial do quadro clínico

Os demais exames laboratoriais utilizados na pesquisa foram aqueles utilizados rotineiramente para acompanhando do paciente em NP. A dosagem e a coleta do sangue foram efetuadas pela equipe do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas. Os exames computados, o método utilizado e os valores de normalidade seguem na tabela 1.

Análise estatística

Para apresentação das frequências e análises descritivas dos dados foram utilizados o programa Statiscal Package for the Social Sciences® (SPSS) versão 17.

Resultados

A amostra foi constituída de 14 pacientes pediátricos em uso de NP, internados, principalmente na UTI pediátrica e com baixo ou muito baixo peso para a idade (tabela 2).

Na tabela 3, observou-se que todos os pacientes apresentam níveis baixos de selênio e este resultado se manteve ao longo de 14 dias, inclusive entre os pacientes suplementados.

Na primeira avaliação, constatou-se, principalmente, níveis baixos de selênio (n = 14/14), pré-albumina (n = 11/14), albumina (n = 7/14) e HDL colesterol (n = 11/12) e valores elevados de PCR (n = 10/11). No segundo momento (7º dia), o selênio continuou baixo (n = 10/10) e grande parte com HDL colesterol baixo (n = 8/10) e PCR elevada (n = 7/9). Já na terceira dosagem (14º dia), a deficiência de selênio se manteve (n = 9/9), os níveis elevados de PCR (n = 3/6), baixos de pré-albumina (n = 3/7) e HDL colesterol (n = 4/7) foram verificados em aproximadamente metade dos pacientes.

Grupo suplementado

Entre os 4 pacientes suplementados, todos eram do sexo masculino, 2 estavam internados na UTI pediátrica e apenas 1 foi a óbito. O paciente que foi a óbito, iniciou a NP com níveis plasmáticos de selênio abaixo da faixa de referência e que foram caindo progressivamente ao longo dos 3 momentos de avaliação. A albumina estava baixa e a pré-albumina que, inicialmente estava normal, caiu. A

PCR se manteve elevada e o HDL colesterol baixo até o final da pesquisa. Este paciente foi diagnosticado com imunodeficiência primária e doença inflamatória.

Entre os outros 3 pacientes suplementados, 2 apresentaram variação positiva do selênio plasmático (entre o início e o fim da avaliação), mas nenhum atingiu os níveis de normalidade. O paciente que atingiu níveis mais próximos (34,9 µg/L) da referência, apresentava albumina normal e a pré-albumina, que iniciou baixa, se normalizou desde a segunda dosagem. Os níveis de PCR iniciaram elevados, mas reduziram e atingiram a faixa de referência. Além disto, o paciente estava com peso adequado.

Grupo não suplementado

Entre os 10 pacientes não suplementados, não foi possível realizar a 2ª e a 3ª dosagem de sangue em 3 casos. Dentre estes 3 pacientes, a albumina, pré-albumina e HDL colesterol estavam baixos e a PCR elevada. Quanto ao selênio, todos apresentavam níveis baixos, e, sobretudo, os valores eram menores naqueles que faleceram. Já o paciente que teve alta estava com o selênio plasmático de 34,4 µg/L (próximo da normalidade).

Com relação aos demais pacientes (n =7), verificou-se elevação dos níveis de selênio (da primeira para a última avaliação) em 4 casos (3 internados na UTI pediátrica e 1 internados na enfermaria de pediatria), mas o aumento detectado não foi o suficiente para atingir os valores de referência. A PCR estava alta e o HDL colesterol e a pré-albumina baixos, na maioria dos casos. Entre estes 4 casos, o óbito ocorreu em 1 paciente que, tinha o valor de selênio mais crítico (6,5 µg/L). Além disto, este era o paciente mais novo (recém-nascido) em relação a todos os avaliados e apresentava diagnóstico de cardiomiopatia congênita.

A queda progressiva do selênio plasmático (da primeira para a última avaliação) foi detectada em 3 pacientes, sendo que 2 foram a óbito (um estava internado na UTI pediátrica e o outro na enfermaria de pediatria). O paciente que sobreviveu, estava com muito baixo peso e albumina baixa, mas os valores de PCR, HDL colesterol e pré-albumina se normalizaram ao longo do estudo.

Discussão

A deficiência de selênio nos pacientes em uso de NP (sem selênio) geralmente é diagnosticada no decorrer desta terapia. De fato, os estudos mostram que esta deficiência ocorre quando da utilização da NP por período prolongado (10, 11, 34). Entretanto, em nosso estudo, os níveis de selênio plasmático estavam baixos desde o início da NP.

Na prática clínica, o selênio plasmático parecer ser o melhor marcador do estado nutricional em relação ao selênio (15). Diferentemente do selênio eritrocitário, o selênio plasmático reflete o estado atual do mineral (35) e é o marcador mais utilizado de maneira geral (15). Entretanto, para interpretação adequada sobre os níveis plasmáticos de selênio, é necessária a dosagem da PCR e do HDL colesterol. Afinal, a elevação da PCR (proteína de fase aguda) e redução do HDL (lipoproteína de alta densidade) caracteriza o processo inflamatório (36, 37, 38, 39, 40), e este pode contribuir com a redução dos valores de selênio plasmático.

Nesta pesquisa, verificou-se que o aumento e a redução do selênio plasmático ocorreram tanto em pacientes com PCR elevado e HDL colesterol baixo quanto em pacientes que apresentaram normalização destes parâmetros.

No grupo suplementado, o processo inflamatório foi evidenciado pelos valores elevados de PCR e baixos de HDL colesterol e pré-albumina durante toda a avaliação, exceto no paciente que atingiu os níveis mais próximos da normalidade após a suplementação. Neste paciente, é possível que o aumento dos níveis tenha ocorrido pela redução da inflamação (evidenciados pela queda da PCR). Contudo, observou-se em ambos os grupos (com e sem selênio) variação negativa e positiva do selênio plasmático, independentemente dos valores da PCR. Desta forma, é plausível que, no caso do paciente suplementado, os níveis de selênio e da PCR tenham melhorado também pelo efeito da suplementação, afinal, o selênio possui função antioxidante e anti-inflamatória.

Na pesquisa de Leite et al., (33), com lactentes e crianças com síndrome da resposta inflamatória sistêmica, foi verificado que 90,9% dos pacientes estavam com níveis abaixo da referência (concentração média de selênio plasmático foi de 23.4 µg/L). Entretanto, mesmo durante a fase aguda do processo inflamatório, a redução da ventilação e dias de UTI foi associada ao aumento dos níveis de selênio.

Em nosso estudo, a suplementação não reverteu a deficiência de selênio, apesar da variação positiva. Isto pode ter ocorrido devido ao tempo de suplementação ou à necessidade aumentada deste mineral nos casos mais graves. De acordo com a *Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, as necessidades de selênio na NP podem aumentar, mesmo em curto prazo (< 20 dias), pois a doença atual ou procedimento cirúrgico eleva as necessidades metabólicas e antioxidantes (41, 42).

Matsumoto et al (11) observaram que 4 pacientes cirúrgicos e que utilizavam suporte nutricional sem selênio, desenvolveram deficiência do mesmo e foi revertida, tanto clínica como laboratorialmente, após a suplementação por mais de 2 meses. No trabalho de Etani et al. (32) com 95 pacientes de 7 meses a 20 anos com disfunção intestinal e/ou distúrbios neurológicos (uso de NP e/ou NE com pouco ou nenhum selênio), verificou-se que 28/95 pacientes apresentaram níveis de selênio abaixo de 40 µg/L e manifestações clínicas associadas a deficiência. Entre os 28 pacientes, 5 apresentaram níveis inferiores a 20 µg/L de selênio, como em nosso estudo. Após 1 ano de suplementação, os 5 apresentaram melhora dos níveis de selênio e das manifestações clínicas.

Há estudos que sugerem suplementação de selênio acima de 2 µg/kg/dia (11, 15, 18) e outros questionam que o aumento dos níveis de selênio nem sempre indicam melhora da atividade da GPx e, conseqüentemente, do quadro oxidativo (43). Para pacientes adultos, a ASPEN (14) recomenda de 60 – 100 µg/dia de selênio e menciona que em casos de processo inflamatório, a oferta deve estar próxima ao limite superior ou excedente sem ultrapassar o limite de 400 µg/dia. Entretanto, esta observação, quanto ao processo inflamatório, não foi feita para a população pediátrica.

Além do processo inflamatório e do estresse metabólico ocasionado por doenças ou procedimento cirúrgico, outros fatores contribuíram para reduzir o estoque de selênio corporal. A idade parece ser um fator de risco para a deficiência de selênio. Os lactentes armazenam menos e, portanto, tem menos estoque de selênio que crianças e adultos (44, 45), sendo mais susceptíveis à deficiência.

Com relação ao estado nutricional, a avaliação com os exames laboratoriais foi complexa visto que a albumina e a pré-albumina podem sofrer alterações devido

ao processo inflamatório (46, 47). Entretanto, de acordo com a avaliação antropométrica, a maioria dos avaliados, estava com desnutrição grave.

Em nossa pesquisa, apesar de não ter sido possível a realização de testes estatísticos, devido ao número reduzido de pacientes que atendiam aos critérios de inclusão, os níveis de selênio detectados foram semelhantes ou menores que os observados em outros estudos, que associaram a deficiência com doenças e complicações clínicas graves (11, 29, 30, 32, 33). Para a prevenção do câncer, da doença de Keshan e para atividade ótima da GPx e selenoproteína P estima-se que o selênio plasmático deva ser superior a 115 µg/L, 21 µg/L e 80-95 µg/L respectivamente (29).

A constatação laboratorial da deficiência de selênio, anterior às manifestações clínicas, pode prevenir uma série de complicações futuras com a utilização da suplementação. Sendo assim, enfatizamos a importância da suplementação e da monitorização dos níveis de selênio desde o início da NP para que os malefícios da carência sejam evitados ou tratados rapidamente e os benefícios da suplementação possam contribuir com a evolução do quadro clínico do paciente sob processo inflamatório.

Conclusão

Os níveis de selênio detectados foram muito baixos e a oferta de 2 µg/kg/dia de ácido selenioso não foi eficaz para normalização dos níveis em 14 dias de suplementação. Porém, esta recomendação de suplementação é a preconizada pelos protocolos internacionais vigentes. Assim, são necessários estudos mais amplos que possam avaliar o impacto da deficiência de selênio e os efeitos da suplementação em crianças em processo inflamatório.

Bibliografia

1. Darlow BA, Austin N. Selenium supplementation to prevent shortterm morbidity in preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev.2003;4:CD003312.
2. Mentro AM, Smith AM, Moyer-Mileur L. Plasma and erythrocyte selenium and glutathione peroxidase activity in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. Biol Trace Elem Res 2005;106:97-106.

3. Freitas RG, Nogueira RJ, Antonio MA, Barros-Filho Ade A, Hessel G. Selenium deficiency and the effects of supplementation on preterm infants. *Rev Paul Pediatr* 2014;32(1):126-135.
4. McKenzie RL, Rea HM, Thomson CD, Robinson MF. Selenium concentration and glutathione peroxidase activity in blood of New Zealand infants and children. *Am J Clin Nutr*. 1978;31(8):1413-1418.
5. Lockitch G, Jacobson B, Quigley G, Dison P, Pendray M. Selenium deficiency in low birth weight neonates: an unrecognized problem. *J Pediatr* 1989;114:865-870.
6. 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;23:373-381.
7. Nassi N, Ponziani V, Becatti M, Galvan P, Donzelli G. Anti-oxidant enzymes and related elements in term and preterm newborns. *Pediatr Int* 2009;51:183-187.
8. Muntau AC, Streiter M, Kappler M, Röschinger W, Schmid I, Rehnert A et al. Age-related reference values for serum selenium concentrations in infants and children. *Clin Chem* 2002;48:555-560.
9. Oguri T, Hattori M, Yamawaki T, Tanida S, Sasaki M, Joh T, et al. Neurological deficits in a patient with selenium deficiency due to long-term total parenteral nutrition. *J Neurol*. 2012;259(8):1734-1735.
10. Vinton NE, Dahlstrom KA, Strobel CT, Ament ME. Macrocytosis and pseudoalbuminism: manifestations of selenium deficiency. *J Pediatr*. 1987 Nov;111(5):711-717.
11. Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y, et al. Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. *Nutrition*. 2007;23:782-787
12. Groh-Wargo S, Thompson M, Cox JH. *Nutritional Care for High-Risk Newborns*. 3rd ed. Chicago, IL: Precept Press; 2000.
13. Slicker J, Vermilyea S. Pediatric parenteral nutrition: putting the microscope on macronutrients and micronutrients. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(4):481-486.
14. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(4):440-491.
15. Finch CW. Review of Trace Mineral Requirements for Preterm Infants: What Are the Current Recommendations for Clinical Practice? *Nutr Clin Pract*. 2015;30(1):44-58
16. Darlow BA, Inder TE, Graham PJ, Sluis KB, Malpas TJ, Taylor BJ et al. The relationship of selenium status to respiratory outcome in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1995;96:314-319.
17. Chen X, Yang G, Chen I, Chen X, Wen Z, Ge K. Studies on the relations of selenium and Keshan disease. *Biol Trm El Res* 1980;2:91-107.
18. Darlow BA, Winterbourn CC, Inder TE, Graham PJ, Harding JE, Weston PJ et al. The effect of selenium supplementation on outcome in very low birth weight infants: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2000;126:473-480.
19. Davis C, Javid PJ, Horslen S. Selenium deficiency in pediatric patients with intestinal failure as a consequence of drug shortage. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(1):115-118.

20. Corkins MR, Shulman RJ, Bechard LJ. Pediatric nutrition in your pocket. ASPEN; 2002.
21. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R; Parenteral Nutrition Guidelines Working Group et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41 (Suppl 2):S1-87.
22. Brasil - Ministério da Saúde. Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria MS/SUS nº 272, de 8 de abril de 1998. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d5fa69004745761c8411d43fbc4c6735/PORTARIA_272_1988.pdf?MOD=AJPERES
23. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Breast feeding in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:16-26.
24. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Books; 1988.
25. De Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;89: 660-667.
26. Hao DQ, Xie GH, Zhang YM, Tian GJ. Determination of serum selenium by hydride generation flame atomic absorption spectrometry. *Talanta*. 1996; 43: 595-600.
27. Gonzaga IB. Avaliação nutricional relativo ao selênio em crianças com dieta enriquecida de castanha do Brasil (*Bertholletia excelsa*, L.). 2002. 115 p. Tese (Doutorado em Ciências dos Alimentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2002.
28. Romero DC, Blanco LF, Sanches PH, Rodrigues E, Majem LS. Serum selenium concentration in a representative sample of the Canarian population. *Science of the Total Environment*. 2001; 269: 65-73.
29. Thomson CD: Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58:391–402.
30. Iyengar V, Woittiez J. Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literature data to identify reference values. *Clin Chem* 1988; 34:474–481.
31. Bates CJ, Thane CW, Prentice A, Delves HT, Gregory J. Selenium status and associated factors in a British National Diet and Nutrition Survey: young people aged 4–18 y. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:873–881.
32. Etani Y, Nishimoto Y, Kawamotom K, Yamada H, Shouji Y, Kawahara H et al. Selenium deficiency in children and adolescents nourished by parenteral nutrition and/or selenium deficient enteral formula. *J Trace Elem Med Biol*. 2014;28(4):409-413.
33. Leite HP, Nogueira PC, Iglesias SB, de Oliveira SV, Sarni RO. Increased plasma selenium is associated with better outcomes in children with systemic inflammation. *Nutrition*. 2015;31(3):485-490.
34. Kien CL, Ganther HE. Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*. 1983;37(2):319-328.
35. Thomson CD, Robinson MF. Selenium in human health and disease with emphasis on those aspects peculiar to New Zealand. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(2):303-323.

36. Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *J Lipid Res.* 1989; 30(1):39-49.
37. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza a infection. *Circulation.* 2001; 103(18):2283-2288.
38. Van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, van Strijp JÁ, Verhoef J, van Kessel KP. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(5):1359-1366.
39. Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med.* 2007; 33(1):25-35.
40. Shenkin A. Selenium in intravenous nutrition. *Gastroenterology.* 2009;137:S61-S69.
41. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Auspen Guidelines For Intravenous Trace Elements And Vitamins. [Guidelines] Parkville, Victoria 1999 [cited 2013/11/1]; Available from: <http://www.auspen.org.au/assets/Uploads/Documents/guidelines-2/AuSPEN-Micronutrients Guidelines.pdf>
42. Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders L. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr* 2014;23(4):545-554.
43. Winterbourn CC, Chan T, Buss IH, Inder TE, Mogridge N, Darlow BA. Protein carbonyls and lipid peroxidation products as oxidation markers in preterm infant plasma: associations with chronic lung disease and retinopathy and effects of selenium supplementation. *Pediatr Res* 2000;48:84-90.
44. Litov RE, Combs GF. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics* 1991;87:339 – 353.
45. Zachara BA, Pawluk H, Korenkiewicz J, Skok Z. Selenium levels in kidney, liver and heart of newborns and infants. *Ear Hum Dev* 2001;63:103–111.
46. Martinez CA, Sordo DVV. Relationship between acute phase reactant proteins (APRP) and fatigue during postoperative convalescence. *Rev. Clin. Esp.* 2002;202:472-475.
47. Cartwright MM. The metabolic response to stress: a case of complex nutrition support management. *Crit. Care. Nurs. Clin. North. Am.* 2004;16:467-487.

Tabela 1. Método de dosagem e valores de normalidade utilizados pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Exames laboratoriais	Método de dosagem	Valores de referência
Pre-albumina	Nefelometria	20-40 mg/dL
Albumina	Colorimétrico (verde de bromocresol)	≤ 4 dias: 2,8-4,4g/dL ≥ 5 dias: 3,5-5,2 g/dL
Proteína C reativa	Nefelometria	<0,3 mg/dL
Colesterol total	Enzimático – colorimétrico	2-19 anos < 170 mg/dL
HDL Colesterol	Enzimático – colorimétrico direto	< 10 anos: desejável: ≥ 40 mg/dL 10-19 anos: desejável ≥ 35 mg/dL

Tabela 2. Descrição dos pacientes de acordo com a idade, local de internação, desfecho, estado nutricional, diagnóstico principal e indicação da NP.

Paciente	Idade	Local da internação	Desfecho	Estado nutricional	Dias antes da NP ^a	Diagnóstico principal	Indicação da NP
1	5 meses	UTI PED	Óbito	Muito baixo peso	112	ICC + insuficiência renal + sepse	Suboclusão (clínico)
2	5 anos	UTI PED	Não óbito	Normoponderal	65	Volvo	SIC (cirúrgico)
3	8 meses	UTI PED	Óbito	Muito baixo peso	99	Paralisia cerebral	Diarreia refratária + SIC (clínico)
4	13 anos	ENF. PED	Não óbito	Sobrepeso	7	Mielomenigocele	Fístula (cirúrgico)
5	2 dias	UTI PED	Óbito	Normoponderal	0	Cardiomiopatia congênita	Íleo (cirúrgico)
6	7 meses	UTI PED	Não óbito	Baixo peso	4	Câncer de intestino	Íleo (cirúrgico)
7	4 meses	UTI PED	Óbito	Muito baixo peso	7	Choque séptico	Íleo (clínico)
8	15 anos	ENF. PED	Não óbito	Muito baixo peso	1	Pancreatite	Pancreatite (clínico)
9	1 ano	UTI PED	Não óbito	Muito baixo peso	78	Síndrome de Rubinstein-Taybi	Quilotórax (clínico)
10	5 anos	ENF. PED	Óbito	Normoponderal	28	APLV + colectomia + SIC	SIC (cirúrgico)
11 ^b	3 anos	UTI PED	Óbito	Normoponderal	10	Imunossupressão primária + Doença de Crohn	HDB (clínico)
12 ^b	11 anos	UTI PED	Não óbito	Baixo peso	4	Paresia TGI + distensão de TGI + meningite	Íleo (clínico)
13 ^b	1 ano	ENF. PED	Não óbito	Baixo peso	6	Gastrosquise + APLV	Íleo (cirúrgico)
14 ^b	4 meses	ENF. PED	Não óbito	Normoponderal	2	Hernia diafragmatica congênita + Doença de Crohn	Íleo (clínico)

UTI PED= unidade de terapia intensiva pediátrica; ENF. PED = Enfermaria de pediatria; NP = nutrição parenteral; ICC = Insuficiência cardíaca congestiva; APLV = alergia a proteína do leite de vaca; SIC = síndrome de intestino curto; HDB = Hemorragia digestiva baixa; TGI = trato gastrointestinal; ^a Dias de internação hospitalar antes do início da NP;

^bSuplementados com ácido selenioso (2 µg/kg/dia)

Tabela 3. Evolução da concentração de selênio plasmático

Paciente	Idade	Selênio T0 (µg/L)	Selênio T1 (µg/L)	Selênio T2 (µg/L)	Diferença entre a primeira e a última dosagem
1	5 meses	17,7	-	-	-
2	5 anos	13,4	10,9	23,0	9,6 (↑)
3	8 meses	20,9	-	-	-
4	13 anos	14,6	-	18,8	4,2 (↑)
5	2 dias	6,5	22,7	-	16,2 (↑)
6	7 meses	34,4	-	-	-
7	4 meses	30,9	24,4	-	-6,5 (↓)
8	15 anos	30,8	14,2	23,5	-7,3 (↓)
9	1 ano	12,6	17,0	24,9	12,3 (↑)
10	5 anos	10,6	17,9	6,3	-4,3 (↓)
11^a	3 anos	27,8	19,2	6,2	-21,6 (↓)
12^a	11 anos	21,9	23,8	29,6	7,7 (↑)
13^a	1 ano	20,4	10,6	18,7	-1,7 (↓)
14^a	4 meses	29,0	13,1	34,9	5,6 (↑)

^a Suplementados com ácido selenioso (2 µg/kg/dia); (↑) aumento dos níveis de selênio ; (↓) redução dos níveis de selênio.

DISCUSSÃO

O selênio plasmático e a GPx estavam reduzidos na maioria dos pacientes desde o início da NP, diferentemente de outros estudos que relataram valores baixos de selênio somente quando os pacientes utilizavam a NP por período prolongado (16, 49, 50, 51). A baixa ingestão de selênio, anterior à internação, pode ter contribuído para níveis tão reduzidos de selênio. Alguns autores observaram que quando as pesquisas foram realizadas com pacientes que residem em locais com solo pobre em selênio (como em nosso trabalho), as concentrações do selênio plasmático foram menores que naqueles pacientes que residem em locais com solo rico deste mineral (13, 23, 52).

Doenças como sepse e câncer (53, 54, 55) e procedimentos cirúrgicos complexos (7, 8) estão associados com a redução dos níveis de selênio e aumento da demanda de antioxidantes. Em nosso estudo, não houve diferença da concentração de selênio entre os pacientes cirúrgicos e clínicos e entre os pacientes com e sem sepse e/ou câncer.

O processo inflamatório, que influencia o selênio plasmático (23), foi evidenciado em nossa amostra pelos níveis elevados da PCR. No estudo de Forceville et al. (56), observou-se que pacientes com SRIS tinham níveis mais reduzidos de selênio que aqueles sem SRIS. Por outro lado, na pesquisa de Heyland et al. (52) verificou-se que os pacientes com e sem sepse apresentaram valores semelhantes de selênio plasmático.

Em nosso estudo, entre os pacientes críticos sem suplementação, a PCR não apresentou mudança estatisticamente significativa em nenhum momento, mas a pré-albumina apresentou aumento após 2 semanas de NP. Neste momento, observou-se correlação positiva forte da pré-albumina com o selênio plasmático, assim como no estudo de Brodsky et al. (57) com pacientes sépticos. Além disto, diferentemente do observado no estudo de Blass et al. (58), não houve correlação negativa da pré-albumina e do selênio plasmático com a PCR. Desta forma, especula-se que a pré-albumina possa ter refletido o estado de selênio, principalmente, porque a correlação foi verificada após o período de fase aguda do paciente (14º dia). Os níveis de pré-albumina poderiam estar elevados devido à insuficiência renal e, então, os resultados estariam superestimados, porém como não encontramos correlação entre a creatinina e a pré-albumina, esta possibilidade foi descartada.

Entre os pacientes pediátricos, a variação do selênio plasmático ocorreu tanto com a PCR elevada quanto com a PCR dentro dos valores de referência.

Nos pacientes adultos que foram suplementados, observou-se que os níveis de selênio estavam mais elevados que no grupo não suplementado nos primeiros 7 dias, porém, em seguida, o selênio melhorou em ambos os grupos, apesar do agravo da inflamação – evidenciados pelos valores de PCR. Ou seja, a gravidade da inflamação não impediu que o selênio aumentasse independentemente da suplementação – que pode ter influenciado os valores de selênio plasmático na primeira semana, mas não foi suficiente para atingir ou se aproximar dos valores de referência.

Embora seja um grupo isolado, há autores que questionam a eficácia da suplementação e a contraindicam a para pacientes críticos (19). Por outro lado, a ASPEN (20) recomenda 60 – 100 µg/dia de selênio e destaca que para pacientes adultos com processo inflamatório, a oferta deve estar próxima ou superior a 100 µg/dia sem ultrapassar o limite de 400 µg/dia. Para pacientes pediátricos, a recomendação é de 2 µg/kg/dia, independentemente do estado inflamatório. Estudos com adultos e crianças, sugerem que a suplementação com quantidades superiores foi associada com melhora dos níveis de selênio (18), redução do risco da mortalidade (14, 15) e de novas infecções (7).

A quantidade ofertada e o tempo de intervenção podem não ter sido suficientes. A heterogeneidade, entre os pacientes que utilizaram a NP, pode ter dificultado a verificação da eficácia da suplementação que ainda é muito discutida na literatura (22). De fato, a quantidade e o tempo de suplementação variam entre as pesquisas que relataram a melhora da deficiência (4, 18, 59, 60).

Além da heterogeneidade, complexidade e gravidade, é fundamental ressaltar que, diferentemente da maioria dos estudos, os pacientes de nossa amostra utilizavam a NP como única ou principal fonte de nutrição. Ou seja, a suplementação é ainda mais importante para estes pacientes com concentrações muito baixas de selênio desde o início da NP. Porém, a quantidade preconizada pela ASPEN (20), não foi eficaz para estes pacientes que residem em uma região com solo pobre em selênio, iniciam a NP com valores considerados muito baixos estão com processo inflamatório instalado. Portanto, mesmo que os questionamentos sobre a eficácia da suplementação existam, a monitorização laboratorial é importante para que a

deficiência de selênio possa ser detectada previamente às manifestações clínicas e o tratamento com suplementação possa ser realizado para prevenir uma série de complicações.

Limitações do estudo

O número de participantes arrolados foi pequeno devido ao número reduzido de pacientes que atendiam todos os critérios de inclusão. Além disto, a perda amostral, que ocorreu ao longo do estudo, devido à retirada da NP ou óbito antes do 14º dia de avaliação também prejudicou a realização de alguns testes estatísticos. A heterogeneidade da amostra, comum entre os pacientes hospitalizados, podem ter subestimado ou superestimado os níveis de selênio. A falta do grupo controle também não permitiu que concluíssemos se os níveis plasmáticos de selênio são semelhantes aos pacientes saudáveis.

CONCLUSÕES

Os baixos níveis de selênio, encontrados desde o início da NP, mostraram a necessidade de monitoramento do estado de selênio, principalmente em pacientes adultos com pré-albumina baixa internados em unidade de terapia intensiva e crianças sob processo inflamatório.

O aumento dos níveis de selênio ocorreu independentemente do comportamento da PCR em todos os pacientes após 14^º dias, entre os pacientes adultos randomizados. O tempo e/ou a quantidade ofertada de selênio não foram suficientes para a normalização dos níveis de selênio e GPx da população adulta e pediátrica.

REFERÊNCIAS

1. Alissa EM, Bahijri SM, Ferns GA. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Med Sci Monit* 2003; 9(1):RA9-18.
2. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr* 2001; 4(2B):593-599.
3. Cozzolino SM, Cominetti C. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. Barueri, SP: Manole, 2013.
4. Darlow BA, Austin N. Selenium supplementation to prevent shortterm morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*.2003;4:CD003312.
5. Mentro AM, Smith AM, Moyer-Mileur L. Plasma and erythrocyte selenium and glutathione peroxidase activity in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Biol Trace Elem Res* 2005;106:97-106.
6. Freitas RG, Nogueira RJ, Antonio MA, Barros-Filho Ade A, Hessel G. Selenium deficiency and the effects of supplementation on preterm infants. *Rev Paul Pediatr* 2014;32(1):126-135.
7. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ*. 2011;342:d1542.
8. Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders L. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr* 2014;23(4):545-554.
9. Litov RE, Combs GF. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics* 1991;87:339 – 353.
10. Zachara BA, Pawluk H, Korenkiewicz J, Skok Z. Selenium levels in kidney, liver and heart of newborns and infants. *Ear Hum Dev* 2001;63:103–111.
11. Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br J Nutr* 2008; 100: 254–268.
12. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*. 2012; 379(9822):1256-1268.
13. Gabos MB, Goldberg S, Alleoni LR. Modeling selenium (IV and VI) adsorption envelopes in selected tropical soils using the constant capacitance model. *Environ Toxicol Chem*. 2014;33(10):2197-2207.
14. Angstwurm MW1, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35(1):118-126.
15. Huang TS, Shyu YC, Chen HY, Lin LM, Lo CY, Yuan SS et al. Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e54431.
16. Vinton NE, Dahlstrom KA, Strobel CT, Ament ME. Macrocytosis and pseudoalbinism: manifestations of selenium deficiency. *J Pediatr*. 1987 Nov;111(5):711-717.
17. Groh-Wargo S, Thompson M, Cox JH. Nutritional Care for High-Risk Newborns. 3rd ed. Chicago, IL: Precept Press; 2000.

18. Masumoto K¹, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y, et al. Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. *Nutrition*. 2007;23:782-787
19. Critical Care Nutrition. 2015 Canadian Clinical Practice Guidelines. Available from: <http://www.criticalcarenutrition.com>. Accessed November, 2015.
20. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(4):440-491.
21. Finch CW. Review of Trace Mineral Requirements for Preterm Infants: What Are the Current Recommendations for Clinical Practice? *Nutr Clin Pract*. 2015;30(1):44-58
22. Manzanares W, Langlois PL. Pharmaconutrition With Selenium in Critically Ill Patients: What Do We Know? *Nutr Clin Pract*. 2015;30(1):34-43.
23. Iglesias SB, Leite HP, Paes AT, Oliveira SV, Sarni RO. Low plasma selenium concentrations in critically ill children: the interaction effect between inflammation and selenium deficiency. *Crit Care*. 2014; 19:18(3):R101
24. Shenkin A. Selenium in intravenous nutrition. *Gastroenterology*. 2009;137:S61-S69.
25. Corkins MR, Shulman RJ, Bechard LJ. Pediatric nutrition in your pocket. ASPEN; 2002.
26. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41 (Suppl 2):S1-87.
27. Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht K, De Pourcq L, Hiele M, Willems L. Guidelines recommendations on care of adult patients receiving home parenteral nutrition: A systematic review of global practices. *Clin. Nutr*. 2012;31:602-608.
28. ASPEN Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26:1SA-138SA.
29. Brasil - Ministério da Saúde. Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria MS/SUS nº 272, de 8 de abril de 1998. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d5fa69004745761c8411d43fbc4c6735/PORTARIA_272_1998.pdf?MOD=AJPERES
30. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Breast feeding in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:16-26.
31. De Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;89: 660-667.
32. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Books; 1988.
33. World Health Organization. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland: WHO, 1995. (WHO Technical Report Series, nº 854).

34. Chumlea WC, Guo S, Roche AF, Steibaugh ML. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. *J. Am. Diet. Assoc.* 1988;88:564-586.
35. Lee RD, Nieman DC. Assessment of the hospitalized patient. In: *Nutritional Assessment*. New York: McGraw Hill; 2007.
36. Mitchell, CO, Lipschitz DA. Arm length measurement as an alternative to height in nutritional, assessment of the elderly. *JPEN.* 1982;6:226-229.
37. Duarte AC, Castellani FR. *Semiologia Nutricional*. Rio de Janeiro: Ed. Axcel books do Brasil Ltda, 2002.
38. Hao DQ, Xie GH, Zhang YM, Tian GJ. Determination of serum selenium by hydride generation flame atomic absorption spectrometry. *Talanta.* 1996; 43: 595-600.
39. Gonzaga IB. Avaliação nutricional relativo ao selênio em crianças com dieta enriquecida de castanha do Brasil (*Bertholletia excelsa*, L.). 2002. 115 p. Tese (Doutorado em Ciências dos Alimentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2002.
40. Romero DC, Blanco LF, Sánches PH, Rodríguez E, Majem LS. Serum selenium concentration in a representative sample of the Canarian population. *Science of the Total Environment.* 2001; 269: 65-73.
41. Thomson CD: Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58:391–402.
42. Van Dael P, Deelstra H. Selenium. *Int J Vitam Nutr Res* 1993;63:312-316.
43. Muntau AC, Streiter M, Kappler M, Röschinger W, Schmid I, Rehnert A et al. Age-related reference values for serum selenium concentrations in infants and children. *Clin Chem* 2002;48:555-560
44. Iyengar V, Woittiez J. Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literature data to identify reference values. *Clin Chem* 1988; 34:474–481.
45. Bates CJ, Thane CW, Prentice A, Delves HT, Gregory J. Selenium status and associated factors in a British National Diet and Nutrition Survey: young people aged 4–18 y. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:873–881.
46. Etani Y, Nishimoto Y, Kawamotom K, Yamada H, Shouji Y, Kawahara H et al. Selenium deficiency in children and adolescents nourished by parenteral nutrition and/or selenium deficient enteral formula. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(4):409-413
47. Leite HP, Nogueira PC, Iglesias SB, de Oliveira SV, Sarni RO. Increased plasma selenium is associated with better outcomes in children with systemic inflammation. *Nutrition.* 2015;31(3):485-490.
48. Paglia, D.E. and Valentine, W.N., *J. Lab. Clin. Med.* 1967;70:158.
49. Kien CL, Ganther HE. Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1983;37(2):319-328.
50. Brown MR, Cohen HJ, Lyons JM, Curtis TW, Thunberg B, Cochran WJ et al. Proximal muscle weakness and selenium deficiency associated with long-term parenteral nutrition. *A m J Clin Nutr* 1986; 43: 549-554.
51. Buchman AL, Howard LJ, Guenter P, Nishikawa RA, Compher CW, Tappenden KA. Micronutrients in parenteral nutrition: too little or too much? The past, present, and recommendations for the future. *Gastroenterology.* 2009;137(5 Suppl):S1-6.
52. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013;368:1489–1497.

53. Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, Marx G, Russwurm S, Bauer M et al. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br J Anaesth* 2007; 98:775–784.
54. Hardy G, Hardy I, Manzanares W. Selenium Supplementation in the Critically Ill. *Nutr Clin Pract*. 2012 Feb;27(1):21-33
55. Yakubov E, Buchfelder M, Eyüpoglu IY, Savaskan NE. Selenium action in neuro-oncology. *Biol Trace Elem Res*. 2014;161(3):246-254.
56. Forceville X. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock patients a placebo-controlled, randomized, double-blind, multi-center phase II study – selenium and sepsis. *J Trace Elem Med Biol* 2007; 21 (suppl 1): 62–65.
57. Brodská H, Valenta J, Malicková K, Kohout P, Kazda A, Drabek T. Biomarkers in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis supplemented with high-dose selenium. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;31:25-32.
58. Blass SC, Goost H, Burger C, Tolba RH, Stoffel-Wagner B, Stehle P et al. Extracellular micronutrient levels and pro-/antioxidant status in trauma patients with wound healing disorders: results of a cross-sectional study. *Nutr J*. 2013;12(1):157.
59. Darlow BA, Winterbourn CC, Inder TE, Graham PJ, Harding JE, Weston PJ et al. The effect of selenium supplementation on outcome in very low birth weight infants: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2000;126:473-480.
60. Davis C, Javid PJ, Horslen S. Selenium deficiency in pediatric patients with intestinal failure as a consequence of drug shortage. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(1):115-118.

ANEXOS

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

CEP, 26/07/11
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 538/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0469.0.146.000-11

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "DEFICIÊNCIA DE SELÊNIO NOS PACIENTES EM USO DE NUTRIÇÃO PARENTERAL DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Renata Germano Borges de Oliveira Nascimento Freitas

INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/06/2011

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 26/07/12 (O formulário encontra-se no site acima).

II – OBJETIVOS.

Estudar os níveis sanguíneos de selênio, glutathione peroxidase e DHR nos pacientes em uso de nutrição parenteral internados no Hospital de Clínicas da Unicamp.

III – SUMÁRIO.

Trata-se de um trabalho de mestrado. O estudo caracteriza-se por ser prospectivo, duplo-cego, longitudinal de intervenção. O uso prolongado da nutrição parenteral pode acarretar deficiências de selênio e implicar no aparecimento de disfunções, como miocardiopatia, prejuízo na antioxição e imunidade. O pesquisador pretende avaliar se há ou não deficiência deste oligoelemento na nutrição parenteral e analisar se a administração de selênio é necessária na população estudada. Serão incluídos no estudo 40 pacientes internados no HC da Unicamp de qualquer faixa etária, que estejam em uso de nutrição parenteral. Pacientes com insuficiência renal e que não assinarem o TCLE serão excluídos do estudo. Os pacientes que não necessitarem de individualização da nutrição parenteral, não receberão acréscimo de selênio, constituindo assim o grupo controle. Os desconfortos e riscos são os referentes à coleta de sangue, porém esta coleta é a de rotina do hospital, onde parte do sangue, já coletado normalmente, será utilizado para a pesquisa. O autor relata não haver riscos quanto à suplementação de selênio, pois a dosagem será a recomendada pela American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A pesquisa será realizada no HC. As dosagens sanguíneas de glutathione peroxidase e DHR serão realizadas no Laboratório de Imunologia de CIPED (Unicamp) e as de selênio na Escola de Engenharia de Lorena, USP.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

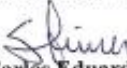
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de junho de 2011.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

PHONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**PROJETO – Deficiência de selênio nos pacientes em uso de nutrição parenteral do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP**

- Pesquisadora responsável: Renata Germano Borges de Oliveira Nascimento Freitas
- Orientadores: Prof. Dr. Gabriel Hessel e Prof. Dr. Roberto José Negrão Nogueira
- Paciente: _____ HC: _____
_____ Idade: _____
- Endereço: _____
- Telefone: _____

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo verificar os níveis sanguíneos de selênio, glutathione peroxidase e proteína C reativa nos pacientes em uso de nutrição parenteral e analisar se a administração de selênio é necessária nesta população.

- ✓ Antes de aceitar participar da pesquisa, leia atentamente as explicações abaixo que informam sobre o procedimento:
- ✓ No período em que sua alimentação for via parenteral, você colherá sangue para verificar se o selênio está baixo ou não e poderá ou não ser acrescentado selênio na fórmula dessa nutrição para verificar se será útil ou não no tratamento. Este mineral tem participação nas principais funções do corpo. Dentre elas, destaca-se a atuação no sistema de defesa.
- ✓ Você não sofrerá nenhum risco ao participar do estudo. Os desconfortos são aqueles associados a uma coleta de sangue, dor e hematomas no local da punção. Contudo, você estará exposto a estes desconfortos independentemente da pesquisa, visto que a punção sanguínea já é realizada rotineiramente, no HC-Unicamp, para controle do seu estado clínico. Desta maneira, este estudo utilizará parte do sangue que já será coletado, pela equipe de enfermagem, para análise de selênio, glutathione peroxidase e proteína C reativa.
- ✓ Será realizado também avaliação nutricional (peso e altura).
- ✓ Você poderá recusar-se a participar da pesquisa ou poderá abandonar o procedimento em qualquer momento, sem nenhuma penalização ou prejuízo.
- ✓ A sua participação como voluntário não auferirá nenhum privilégio, seja ele de caráter financeiro ou de qualquer natureza.
- ✓ Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas e, caso solicite, terá à sua disposição todas as informações pertinentes.

- ✓ Serão garantidos o sigilo e privacidade, sendo vedada à divulgação da identidade de qualquer participante.
- ✓ Na apresentação dos resultados não serão citados os nomes dos participantes
- ✓ Quaisquer dúvida sobre o aspecto ético, favor contatar o Comitê de Ética em Pesquisa/FCM/UNICAMP pelo telefone (19) 3521-8936, Fax (019) 3521-7187 e e-mail: cep@fcm.unicamp.br. Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – CEP 13083-887 Campinas – SP.
- ✓ A pesquisadora responsável pela pesquisa, Renata Freitas, estará a sua disposição para demais esclarecimento através do telefone (11) 82278676.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento

Acredito ter sido suficientemente informado à respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo (Deficiência de selênio nos pacientes em uso de nutrição parenteral do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP). Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos e serem realizados, seus desconfortos e a garantia de esclarecimento permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Concordo voluntariamente permitir a participação de _____

(nome do paciente) neste estudo, que se encontra sobre a responsabilidade e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade.

Assinatura do paciente _____

RG: _____

Assinatura do responsável _____

RG: _____

ANEXO 3 – FICHA DE AVALIAÇÃO

Nome: _____

HC	Idade	Sexo	DN	Raça	Residência	Inter. HC	Intern. UTI	Motivo da NP	Início da NP	Fim da NP:	Desfecho
								Cirúrgico () Clínico () _____			Alta () Óbito ()

Especialidade: Adulto : () Medicina Intensiva , () Trauma, () Emergência, () Cirurgia, () Clínica
Pediatria: () Medicina Intensiva, () Cirurgia, () Clínica. **Diagnóstico principal:** _____

Avaliação Nutricional

DATA	Estatura	Est. Ref	Peso	P.ref	IMC	Peso Est	Estat Est	PCT	AJ	CB	Enverg	APACHE /PIM	Edema

Monitorização do paciente

NA	K	Ca iônico	Fósforo	Magnésio	Uréia e creatinina	Fita glicêmica	Glicosúria	ALT	GGT	Bilirrubina

	Plaq	LDL	HDL	Cloreto	TG	Hematócrito	Pré alb	Albumina	PCR	Selenio	GPX

Fatores de risco para redução dos níveis sanguíneos de selênio

() Álcool - () Drogas - () SRIS - () Fumo - () Estresse - () Prematuridade - () Transfusão sanguínea