



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO

LARISSA CRISTINA FONTENELLE

**BIOMARCADORES DO SELÊNIO E SUA RELAÇÃO COM O METABOLISMO  
DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS EM MULHERES OBESAS**

TERESINA  
2016

LARISSA CRISTINA FONTENELLE

**BIOMARCADORES DO SELÊNIO E SUA RELAÇÃO COM O METABOLISMO  
DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS EM MULHERES OBESAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como requisito para obtenção do título de mestre em Alimentos e Nutrição.

**Orientadora:**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Dilina do Nascimento Marreiro

TERESINA

2016

**Universidade Federal do Piauí**  
**Serviço de Processamento Técnico**  
**Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde**

F683b Fontenelle, Larissa Cristina.  
Biomarcadores do selênio e sua relação com o metabolismo dos hormônios tireoidianos em mulheres obesas / Larissa Cristina Fontenelle. – Teresina, 2016.  
85 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, 2016.

“Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup> Dilina do Nascimento Marreiro.”

Bibliografia

1. Obesidade. 2. Hormônios tireoidianos. 3. Selênio. I. Título. II. Teresina – Universidade Federal do Piauí.

CDD 616.44

LARISSA CRISTINA FONTENELLE

**BIOMARCADORES DO SELÊNIO E SUA RELAÇÃO COM O METABOLISMO  
DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS EM MULHERES OBESAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como requisito para obtenção do título de mestre em Alimentos e Nutrição.

**Aprovada em:** 04/08/2016

**Banca examinadora:**

---

Presidente: Prof<sup>a</sup>. Dra. Dilina do Nascimento Marreiro (UFPI)

---

1º Examinador: Prof. Dr. Gilberto Simeone Henriques (UFMG)

---

2º Examinador: Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal (UFPI)

---

Suplente: Prof. Dr. Moisés Tolentino Bento da Silva (UFPI)

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me dar força, esperança e alegria para seguir em frente na certeza de que Ele é fiel e de que sempre estará comigo. Muito obrigada por ter me aberto essa porta e por tudo que me permitiu viver nesses anos de mestrado!

Aos meus pais, por sempre terem me apoiado e se esforçarem ao máximo para que eu pudesse estudar, sempre pensando no melhor para mim! Vocês são os melhores pais do mundo!

À Universidade Federal do Piauí, por meio do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, pela oportunidade de crescimento acadêmico.

Ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, pelo empenho em fazer ciência e pela dedicação para que o programa cresça em qualidade. Aprendi com cada um de vocês!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela bolsa de estudos concedida.

Ao Hospital Getúlio Vargas, pelo apoio para a realização deste estudo.

À professora Dra. Dilina Marreiro, pela oportunidade, pela amizade e confiança, e pelo incentivo ao nosso crescimento acadêmico e profissional. É uma honra poder ter a senhora como orientadora! Muito obrigada por todos os ensinamentos transmitidos!

Ao professor Dr. Gilberto Simeone, pelo empenho e dedicação nas análises do selênio. Você foi fundamental para o sucesso desse trabalho! Muito obrigada!

À professora Dra. Carla Soraya e a mestra Camila Oliveira, por terem gentilmente viabilizado a realização de análises bioquímicas.

À professora Dra. Kaluce Almondes, por sempre tirar nossas dúvidas com muita paciência e atenção.

Ao professor Dr. José Moita, pelo auxílio nas análises e interpretação dos dados estatísticos.

Ao Laboratório Med Imagem representado pelo bioquímico Francisco Erasmo de Oliveira, pela contribuição nas análises bioquímicas.

À nutricionista Véritas Ibiapina, pelo apoio no delineamento e na realização desta pesquisa no Hospital Getúlio Vargas.

Às participantes deste estudo, por terem disponibilizado seu tempo e serem solícitas na realização dos exames para esta pesquisa.

Aos funcionários do departamento de Nutrição Luana, Karoline, Tiago, Gessiane, Graça e Maísa, por gentilmente atenderem sempre que possível as nossas solicitações, e especialmente ao Osvaldo e Gilson, por esperarem pacientemente terminarmos as análises para fechar o departamento no final do dia.

À Mayara Feitosa, minha companheirinha de mestrado, pela cumplicidade e boas gargalhadas, e também pelas discussões científicas, filosóficas e existenciais. Deus não apenas me abençoou com a aprovação no mestrado, Ele também me abençoou com sua amizade. Ele providenciou alguém para que eu pudesse dividir essa carga e ao seu lado tudo foi mais leve!

À minha amiga Karolinne Brito, pelas palavras de apoio e por sempre me incentivar desde a época da graduação a trilhar os caminhos da docência e da pesquisa científica.

Às meninas Juliana Severo, Jennifer Beatriz, Taynáh Coelho, Raísa Santos, Stéfany Rodrigues, Loanne Rocha, Priscyla Mendes, Daila Bezerra, Ana Raquel e Kyria Jayanne, pela colaboração na realização desta pesquisa, pelo conhecimento compartilhado e pelas palavras de apoio.

Às mestrandas Mayara Storel, Nina Rosa e à selenete Susy Érika, pelas palavras de apoio, organização no laboratório e maravilhosa convivência! Fico feliz em ver as nossas incertezas se esvaindo e o trabalho de cada uma de vocês dando certo!

Aos colegas da minha turma de mestrado 2014-2016: Diego Vasconcelos, Jefferson Borges, Maria Moura, Aretha Matos, Lívia Bonfim, Ana Maria, Simone Lima, Vivianne Ramos, Rayanne Araújo e Ágatha Crystian, pelo que aprendemos juntos e pelos bons e divertidos momentos compartilhados!

A todos aqueles que cruzaram o nosso caminho nessa jornada e dedicaram um pouco da sua atenção para atender às nossas dúvidas e solicitações. Obrigada pela cordialidade e gentileza!

*“Não to mandei eu? Esforça-te e tem bom  
ânimo; não pasmes, nem te espantes,  
porque o Senhor, teu Deus, é contigo, por  
onde quer que andares.” (Josué 1.9)*



## RESUMO

FONTENELLE, L. C. **Biomarcadores do Selênio e sua Relação com o Metabolismo dos Hormônios Tireoidianos em Mulheres Obesas.** 2016. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.

**INTRODUÇÃO:** Estudos têm mostrado a participação de micronutrientes na função da glândula tireoide e no metabolismo dos hormônios tireoidianos na obesidade. O selênio, em particular, por ser componente estrutural das enzimas deiodinases exerce papel importante na função dessa glândula. Além disso, têm sido evidenciado concentrações plasmáticas reduzidas desse mineral em indivíduos obesos. **OBJETIVO:** O estudo avaliou a relação existente entre marcadores do estado nutricional relativo ao selênio e as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos em mulheres obesas. **MÉTODOS:** Estudo transversal, envolvendo 75 mulheres, com idade entre 18 e 50 anos, sendo distribuídas em dois grupos: grupo caso (obesas, n=38) e grupo controle (mulheres eutróficas, n=37). Foram realizadas medidas do índice de massa corpórea e da circunferência da cintura, bem como analisadas a ingestão de selênio, as concentrações plasmáticas, eritrocitárias e urinárias desse mineral, e as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos (TSH, T3 e T4 livres) e anticorpos antitireoidianos (TPOAb e TgAb). A análise da ingestão de selênio foi realizada por meio do registro alimentar de três dias, utilizando o programa *Nutwin* versão 1.5. As concentrações do selênio plasmático, eritrocitário e urinário foram determinadas segundo o método de espectrometria de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente. Os hormônios tireoidianos e anticorpos antitireoidianos foram determinados por meio de quimioluminescência. Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS for *Windows* 20.0. **RESULTADOS:** Os valores médios da ingestão dietética de selênio estavam adequados segundo as recomendações, sem diferença estatística entre os grupos estudados ( $p > 0,05$ ). As mulheres obesas possuíam concentrações plasmáticas e eritrocitárias de selênio reduzidas quando comparadas ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença significativa entre as concentrações de selênio urinário nas mulheres avaliadas, entretanto o *clearance* do mineral estava elevado no grupo de obesas ( $p < 0,05$ ). As concentrações médias dos hormônios tireoidianos séricos não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos ( $p > 0,05$ ). Houve correlação negativa entre o selênio eritrocitário e o T4 livre sérico ( $p < 0,05$ ). **CONCLUSÃO:** A partir dos resultados deste estudo, pode-se concluir que as mulheres obesas apresentam comprometimento no estado nutricional relativo ao selênio, constatado pelas concentrações reduzidas no plasma e maior *clearance*. Entretanto, as concentrações desse mineral prioritariamente mantidas adequadas nos eritrócitos favoreceram a conversão de T4 em T3 a fim de induzir o gasto energético e controlar a adiposidade, em especial, nas mulheres com obesidade grau II.

**Palavras-chave:** Obesidade. Selênio. Hormônios tireoidianos.

## ABSTRACT

FONTENELLE, L. C. **Selenium Biomarkers and Its Relation to Thyroid Hormone Metabolism in Obese Women.** 2016. Thesis (Master) – Master's Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí.

**INTRODUCTION:** Studies have shown the participation of micronutrients in the function of the thyroid gland and thyroid hormone metabolism in obesity. Selenium, in particular, being a structural component of deiodinases enzymes play an important role in the function of this gland. Furthermore, it also has been shown reduced plasma levels of this mineral in obese individuals. **OBJECTIVE:** This study evaluated the relationship between biomarkers of selenium status and serum concentrations of thyroid hormones in obese women. **METHODS:** Cross-sectional study involving 75 women, aged between 18 and 50 years, distributed in two groups: case group (obese, n = 38) and control group (normal weight women, n = 37). Measurements of body mass index and waist circumference were carried out as well as assessed selenium intake, plasma, erythrocyte and urinary levels of this mineral, and serum concentrations of thyroid hormones (TSH, T3 and free T4) and thyroid autoantibodies (TPOAb and TgAb). The selenium intake was assessed by three day diet records and analyzed on Nutwin software version 1.5. Plasma, erythrocyte and urinary selenium levels were determined by inductively coupled plasma optical emission spectrometry. Thyroid hormones and thyroid autoantibodies were performed by chemiluminescence. Data were analyzed with SPSS for Windows 20.0. **RESULTS:** The mean values of dietary selenium content were adequate according to the recommendations, with no statistical difference between groups ( $p > 0.05$ ). Obese women had reduced plasma and erythrocyte selenium levels when compared to control group ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference between urinary selenium concentrations in women evaluated, however the clearance of this mineral was higher in obese group ( $p < 0.05$ ). The mean concentrations of serum thyroid hormones showed no statistically significant difference between groups ( $p > 0.05$ ). There was a negative correlation between erythrocyte selenium and serum free T4 ( $p < 0.05$ ). **CONCLUSION:** From the results of this study, it was concluded that obese women have impaired selenium status, evidenced by reduced plasma concentrations and increased clearance. However, levels of this mineral primarily maintained adequate in erythrocytes enhanced the T4 to T3 conversion in order to induce energy expenditure and control adiposity, especially in women with class II obesity.

**Keywords:** Obesity. Selenium. Thyroid hormones.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Etiologia das alterações do metabolismo dos hormônios tireoidianos na obesidade.	18
<b>Figura 2</b> – Deiodinação das iodotironinas.	23
<b>Figura 3</b> – Papel do selênio no metabolismo da glândula tireoide.	27
<b>Figura 4</b> – Vias metabólicas do selênio.	32
<b>Figura 5</b> – Biossíntese das selenoproteínas.	33
<b>Figura 6</b> – Recrutamento e seleção das participantes do estudo.	37
<b>Figura 7</b> – Fluxograma das atividades realizadas com as participantes do estudo.	38
<b>Quadro 1</b> – Classificação do estado nutricional de adultos, segundo o IMC.	39
<b>Figura 8</b> – Distribuição percentual das participantes segundo os valores de referência de ingestão dietética de selênio. Teresina-PI, Brasil, 2016.	51
<b>Figura 9</b> – Distribuição percentual das participantes segundo os valores de referência de selênio plasmático para otimização da atividade das deiodinases. Teresina-PI, Brasil, 2016.	52

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Valores médios e desvios padrão da idade, peso corporal, estatura, IMC e circunferência da cintura das mulheres obesas e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2016. 49
- Tabela 2** – Valores médios e desvios padrão da ingestão de energia e macronutrientes das mulheres obesas e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2016. 50
- Tabela 3** – Valores mínimo, máximo e da mediana da ingestão de selênio dietético das mulheres obesas e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2016. 50
- Tabela 4** – Valores médios e desvios padrão das concentrações sanguíneas, urinárias e do *clearance* de selênio das mulheres obesas e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2016. 52
- Tabela 5** – Valores médios e desvios padrão das concentrações séricas dos hormônios tireoidianos das mulheres obesas e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2016. 53
- Tabela 6** – Análise de variância das concentrações séricas dos hormônios tireoidianos pela classificação do IMC. Teresina-PI, Brasil, 2016. 53
- Tabela 7** – Valores mínimo, máximo e da mediana das concentrações séricas dos anticorpos antitireoidianos das mulheres obesas e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2016. 54
- Tabela 8** – Valores médios e desvios padrão das concentrações séricas dos hormônios tireoidianos das mulheres obesas, segundo os valores de referência de selênio plasmático para otimização das deiodinases. Teresina-PI, Brasil, 2016. 55
- Tabela 9** – Análise de correlação linear simples entre os biomarcadores do selênio e da função tireoidiana do grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2016. 55
- Tabela 10** – Análise de correlação linear simples entre os biomarcadores do selênio e da função tireoidiana das mulheres obesas. Teresina-PI, Brasil, 2016. 55

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMDR	Intervalo aceitável de distribuição dos macronutrientes
D1	Deiodinase 1
D2	Deiodinase 2
D3	Deiodinase 3
DIT	Di-iodotirosila
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i>
EAR	Necessidade média estimada
EDTA	Ácido etileno diaminotetracético
eEFSec	Fator de alongação de tradução específico da selenocisteína
eIF4a3	Fator de iniciação de tradução em eucariotos 4a3
GPx	Glutathiona peroxidase
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrogênio
ICP/OES	Espectrometria de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente
IMC	Índice de massa corporal
MCT8	Transportador de monocarboxilato 8
MCT10	Transportador de monocarboxilato 10
MIT	Monoiodotirosila
NADPHox	Enzimas oxidases dependentes de NADPH
NIS	Simportador sódio/iodo
OATP1C1	Polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1c1
Pax8	Fator de transcrição gene box pareado 8
RDA	Ingestão dietética recomendada
RXR	Receptor X de retinoide
SBP2	Proteína ligante ao SECIS 2
SECIS	Sequência de inserção da selenocisteína
SelP	Selenoproteína P
T2	3,3'-Di-iodotironina
T3	3,5,3'-Tri-iodotironina
T4	3,5,3',5'-Tetraiodotironina ou tiroxina
TBG	Globulina ligadora de tiroxina

Tetrac	Ácido tetraiodotireoacético
Tg	Tireoglobulina
TgAb	Anticorpo anti-tireoglobulina
Triac	Ácido triiodotireoacético
TPO	Tireoperoxidase
TPOAb	Anticorpo anti-tireoperoxidase
TR $\alpha$	Receptor dos hormônios tireoidianos $\alpha$
TR $\beta$	Receptor dos hormônios tireoidianos $\beta$
TRE	Elemento de resposta ao hormônio tireoidiano
TRH	Hormônio liberador de tireotropina
TSH	Tireotropina
TxnRd	Tireodoxina redutase
UL	Limite superior tolerável de ingestão

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	15
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b>	17
<b>2.1 Obesidade e hormônios tireoidianos</b>	17
<b>2.2 Metabolismo dos hormônios tireoidianos</b>	20
<b>2.3 Selênio, função da tireoide e metabolismo dos hormônios tireoidianos</b>	25
<b>2.4 Aspectos metabólicos e fisiológicos do selênio</b>	29
<b>3 OBJETIVOS</b>	35
<b>3.1 Objetivo geral</b>	35
<b>3.2 Objetivos específicos</b>	35
<b>4 CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	36
<b>4.1 Caracterização do estudo e protocolo experimental</b>	36
<b>4.2 Avaliação antropométrica</b>	38
<i>4.2.1 Peso corporal (kg) e estatura (cm)</i>	38
<i>4.2.2 Índice de Massa Corporal (IMC)</i>	39
<i>4.2.3 Circunferência da cintura</i>	39
<b>4.3 Avaliação do consumo alimentar</b>	40
<i>4.3.1 Análise dos dados dietéticos</i>	40
<b>4.4 Coleta do material biológico</b>	43
<i>4.4.1 Coleta de sangue</i>	43
<i>4.4.2 Coleta da urina de 24 horas</i>	43
<b>4.5 Determinação dos parâmetros bioquímicos</b>	44
<i>4.5.1 Controle de contaminação e preparo dos reagentes</i>	44
<i>4.5.2 Separação dos componentes do sangue</i>	44
<i>4.5.3 Determinação do selênio plasmático, eritrocitário e urinário</i>	45
<i>4.5.4 Determinação do clearance de selênio</i>	46
<i>4.5.5 Determinação da hemoglobina</i>	46
<i>4.5.6 Determinação da creatinina urinária de 24h</i>	47
<i>4.5.7 Determinação dos hormônios tireoidianos e anticorpos antitireoidianos</i>	47
<b>4.6 Análise estatística</b>	48
<b>5 RESULTADOS</b>	49
<b>5.1 Parâmetros antropométricos de avaliação do estado nutricional</b>	49

<b>5.2 Consumo alimentar</b>	<b>49</b>
<b>5.3 Parâmetros bioquímicos de avaliação do selênio</b>	<b>51</b>
<b>5.4 Parâmetros da função tireoidiana</b>	<b>53</b>
<b>5.5 Relação entre biomarcadores do selênio e da função tireoidiana</b>	<b>54</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b>	<b>56</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b>	<b>61</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>62</b>
<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICE B – FICHA DE CADASTRO DAS PARTICIPANTES DA PESQUISA</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICE C – REGISTRO ALIMENTAR</b>	<b>77</b>
<b>APÊNDICE D – INSTRUÇÕES ÀS PARTICIPANTES QUANTO À OBTENÇÃO DE URINA DE 24 HORAS</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA/UFPI</b>	<b>80</b>
<b>ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA/HGV</b>	<b>83</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, resultante do balanço energético positivo e da interação entre fatores ambientais e genéticos. Tal condição leva à hipertrofia dos adipócitos com consequente disfunção do tecido adiposo e manifestação de várias desordens metabólicas (BAYS et al., 2008; GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; RUPÉREZ; GIL; AGUILERA, 2014).

No contexto da patogênese da obesidade, destacam-se os distúrbios no funcionamento do sistema endócrino, em particular, aqueles relacionados à glândula tireoide. Pesquisas recentes têm mostrado que o excesso de peso favorece alterações na função dessa glândula, caracterizadas pela presença de valores elevados de tireotropina (TSH), com ou sem mudanças nas concentrações séricas dos hormônios tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) (ÁLVAREZ-CASTRO et al., 2011; BÉTRY et al., 2015; KITAHARA et al., 2012; MUSCOGIURI et al., 2013; ROEF et al., 2014; SANTINI et al., 2014; SOLANKI et al., 2013).

Nesse cenário, pesquisas têm sido conduzidas na perspectiva de esclarecer os mecanismos envolvidos na disfunção da glândula tireoide, bem como suas implicações clínicas e metabólicas na obesidade (LONGHI; RADETTI, 2013; NANNIPIERI et al., 2009; REN et al., 2014; ROEF et al., 2014). Sobre este aspecto, estudos têm evidenciado alterações na homeostase de micronutrientes em indivíduos obesos, a exemplo do selênio, o que pode comprometer a regulação do metabolismo da glândula tireoide e de seus hormônios (CAYIR et al., 2014; ERAY et al., 2011; JAIN, 2014; SORIGUER et al., 2011).

O selênio destaca-se por suas concentrações elevadas na glândula tireoide e por ser constituinte essencial do sítio ativo das enzimas deiodinases, que participam do metabolismo das iodotironinas. Dessa forma, esse nutriente é importante para a função adequada da glândula, proteção dos tireócitos contra o dano oxidativo e regulação da síntese dos hormônios tireoidianos (DRUTEL; ARCHAMBEAUD; CARON, 2013; DUNTAS; BENVENGA, 2015; KÖHRLE, 2015; SCHOMBURG, 2012).

Nessa perspectiva, a literatura tem mostrado a existência de relação inversa entre as concentrações plasmáticas de selênio e a presença de disfunções na glândula tireoide (DUNTAS; BENVENGA, 2015; WU et al., 2015). Entretanto, é

oportuno mencionar que os dados existentes sobre a influência do mineral no metabolismo dos hormônios tireoidianos de indivíduos obesos ainda são escassos e inconclusivos (CARVALHO et al., 2015; CAYIR et al., 2014; MAHMOODIANFARD et al., 2015).

Portanto, considerando o papel dos hormônios tireoidianos na regulação da homeostase do organismo, a importância do selênio como micronutriente essencial para a adequada função da glândula tireoide, bem como possíveis alterações desses parâmetros na obesidade, este estudo foi conduzido na perspectiva de obter melhor entendimento acerca do papel desse nutriente em mecanismos envolvidos nos distúrbios endócrinos associados à obesidade.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Obesidade e hormônios tireoidianos

O tecido adiposo é reconhecido pelo seu papel na homeostase energética e regulação térmica, além disso, recentemente, passou a ser considerado como órgão endócrino devido à capacidade dos adipócitos em secretar hormônios e moléculas sinalizadoras (adipocinas), que medeiam efeitos biológicos no metabolismo e inflamação (BALISTRERI; CARUSO; CANDORE, 2010; BIGGS; URZÚA; GONZÁLEZ, 2010; TRAYHURN, 2013).

Os adipócitos são as principais células constituintes do tecido adiposo, no entanto outros tipos de células também estão presentes nesse tecido e são importantes para seu adequado funcionamento, tais como pré-adipócitos, linfócitos, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos (OUCHI et al., 2011). Na obesidade, a expansão do tecido adiposo leva à sua disfunção, que é caracterizada por mudanças na composição celular (adipócitos hipertrofiados, inibição da adipogênese e infiltração de células imunes inflamatórias), hipóxia, estresse oxidativo e aumento na secreção de adipocinas inflamatórias (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; LAY et al., 2014; OUCHI et al., 2011; TRAYHURN, 2013).

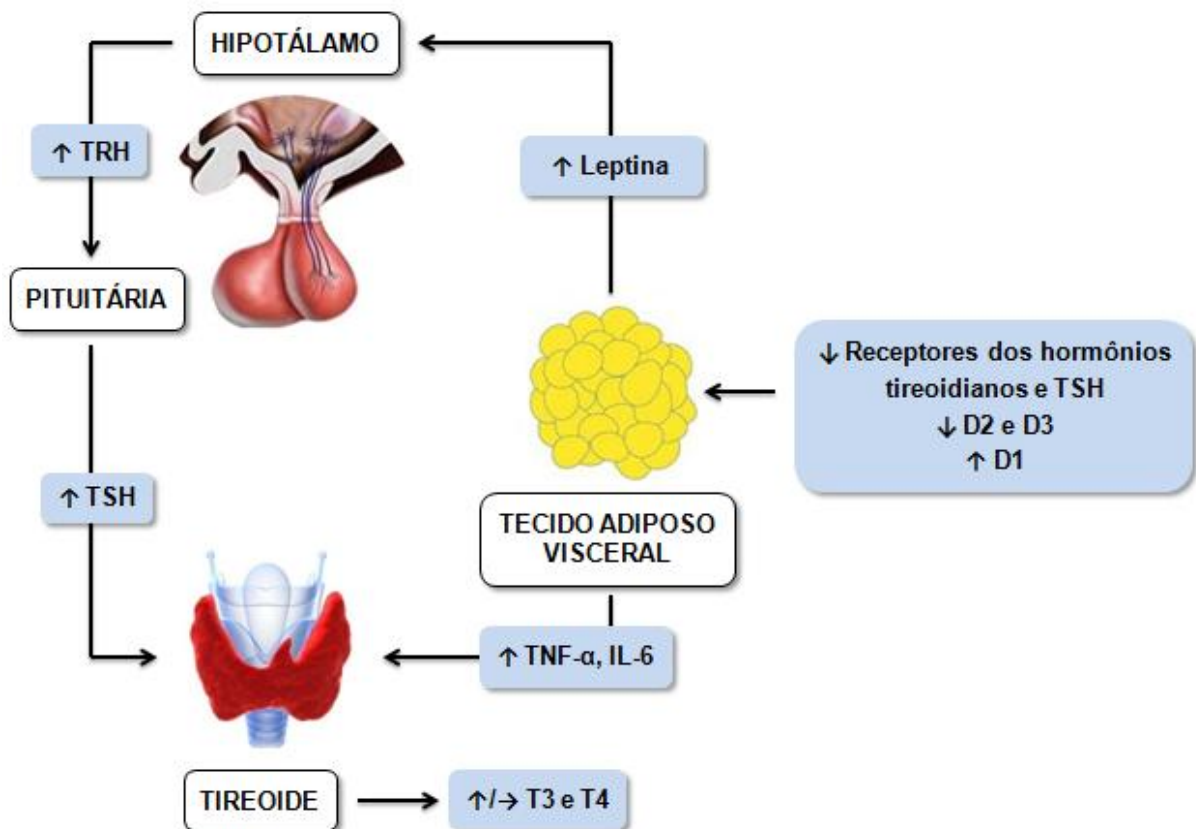
Nesse cenário, é oportuno mencionar que a disfunção do tecido adiposo favorece a manifestação de alterações metabólicas e de distúrbios endócrinos, sendo observadas modificações nas concentrações séricas, padrões de secreção e *clearance* de vários hormônios na obesidade (ÁLVAREZ-CASTRO et al., 2011; BAYS et al., 2008; BIGGS; URZÚA; GONZÁLEZ, 2010; TRAYHURN, 2013). Pesquisas recentes têm revelado a existência de correlação positiva entre parâmetros de adiposidade e níveis séricos de TSH e T3 em indivíduos eutireoidianos (BÉTRY et al., 2015; KITAHARA et al., 2012; MUSCOGIURI et al., 2013; REN et al., 2014).

Sobre este aspecto, vários estudos sugerem que a disfunção do tecido adiposo é o principal fator contribuinte para as mudanças na homeostase dos hormônios tireoidianos, o que é corroborado em virtude da perda de peso reverter ou atenuar essas alterações (LIPS et al., 2013; MUSCOGIURI et al., 2013; NANNIPIERI et al., 2009; REN et al., 2014). Por outro lado, estudos longitudinais mostram relação entre as concentrações dos hormônios tireoidianos e as variações no peso corporal

ao longo do tempo. Bjergved et al. (2014) observaram que o aumento de 1 mU/L de TSH esteve relacionado ao ganho de peso de 0,6 kg nas mulheres e 0,7 kg nos homens. Soriguer et al. (2011) relataram risco relativo de se tornar obeso de 2,94 e 3,06 em indivíduos eutireoidianos com níveis mais elevados de T3 e T4, respectivamente, quando comparados aos indivíduos no menor quartil.

A etiologia das alterações induzidas pela obesidade no metabolismo da tireoide e no eixo hipotálamo-pituitária-tireoide ainda não está esclarecida, no entanto, alguns mecanismos têm sido propostos para fundamentar a influência do tecido adiposo nesse processo. Na figura 1 estão representados de forma esquemática os principais mecanismos sugeridos.

**Figura 1** – Etiologia das alterações do metabolismo dos hormônios tireoidianos na obesidade.



Fonte: Elaborada pela autora.

Nesse sentido, a literatura sugere que em organismos obesos ocorre aumento nas concentrações séricas de TSH e T3 na perspectiva de induzir a termogênese e minimizar o ganho de peso (PACIFICO et al., 2012; REINEHR, 2010). Todavia, esse processo é ineficaz devido às expressões reduzidas das enzimas deiodinases 2 (D2)

e 3 (D3), dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos 2 e 3, e da proteína desaclopadora 2, importantes na responsividade do tecido adiposo, em especial o visceral, aos estímulos termogênicos e lipolíticos dos hormônios tireoidianos (KURYLOWICZ et al., 2015).

Associado a isso, estudos conduzidos em indivíduos obesos revelam alterações na expressão dos receptores de TSH e dos hormônios tireoidianos em alguns tecidos, em particular no tecido adiposo visceral, o que sugere a influência da obesidade na indução da resistência à ação desses hormônios (NANNIPIERI et al., 2009; ORTEGA et al., 2009; BAIRRAS et al., 2010; KURYLOWICZ et al., 2015). Por outro lado, polimorfismos genéticos podem alterar a expressão dos receptores dos hormônios tireoidianos ou de moléculas da sua via de sinalização, predispondo o ganho de peso (REINEHR, 2010; PACIFICO et al., 2012; FERNÁNDEZ-REAL et al., 2013).

Na obesidade, a presença da hiperleptinemia é outro fator importante para a manifestação de alterações no eixo hipotálamo-pituitária-tireoide. Nesse sentido, estudos têm mostrado que as concentrações séricas e plasmáticas de leptina apresentam correlação positiva com os níveis de TSH em indivíduos obesos (IACOBELLIS et al., 2005; SORIGUER et al., 2011; BÉTRY et al., 2015). Essa associação é justificada em virtude da leptina promover a expressão e síntese do hormônio liberador de tireotropina (TRH) nos núcleos hipotalâmicos paraventricular (via direta) e arqueado (via indireta) e, dessa forma, estimular a secreção de TSH pela glândula pituitária (GHAMARI-LANGROUDI et al., 2010).

A leptina também parece influenciar o metabolismo dos hormônios tireoidianos por meio da regulação da atividade das enzimas deiodinases em diferentes tecidos (CABANELAS et al., 2007). Estudos realizados em animais e em humanos têm mostrado que as concentrações plasmáticas da leptina e sua expressão no tecido adiposo branco modulam de forma positiva a expressão e ou atividade da deiodinase 1 (D1) nesse tecido, o que favorece a síntese local de T3. No entanto, vale ressaltar que a expressão do receptor desse hormônio está reduzida nos adipócitos, o que inviabiliza a ação local do T3 (JÍLKOVÁ et al., 2010; ORTEGA et al., 2012).

A inflamação crônica de baixo grau presente na obesidade também constitui um fator contribuinte para alterações na função tireoidiana. As citocinas inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  e as interleucinas 1 e 6, podem

inibir a expressão do RNAm do simportador sódio/iodo e comprometer a atividade de captação de iodeto em células tireoidianas humanas (AJJAN et al., 1998; SCHUMM-DRAEGER, 2001; LONGHI; RADETTI, 2013). As adipocinas podem ainda induzir a vasodilatação e aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos na tireoide, contribuindo para alterações morfológicas na glândula (CHROUSOS, 1995; ROTONDI et al., 2010; LONGHI; RADETTI, 2013).

Nesse cenário, é oportuno destacar dados recentes na literatura sobre a participação importante de alguns oligoelementos na disfunção da glândula tireoide em indivíduos obesos. No entanto, os mecanismos envolvidos ainda não estão totalmente estabelecidos e os resultados dos estudos ainda são inconclusivos (CAYIR et al., 2014; ERAY et al., 2011; JAIN, 2014; MAHMOODIANFARD et al., 2015; SORIGUER et al., 2011).

É importante ressaltar que variações nos valores das concentrações dos hormônios tireoidianos, embora dentro da faixa de normalidade, podem estar associadas a efeitos adversos à saúde (TAYLOR et al., 2013), no entanto, ainda não estão esclarecidas quais as implicações clínicas dessas alterações em indivíduos obesos. Em longo prazo, sugere-se que possam contribuir para o agravamento de complicações metabólicas e desenvolvimento de disfunção da glândula tireoide. Vale mencionar que valores elevados de TSH e T3 têm sido positivamente associados aos componentes da síndrome metabólica e ao risco de câncer da tireoide (MARCELLO et al., 2014; OH; SUNG; LEE, 2013; ROEF et al., 2014).

## **2.2 Metabolismo dos hormônios tireoidianos**

A tireoide é uma glândula endócrina cujas células foliculares sintetizam e secretam os hormônios metabólicos tireoidianos T3 e T4. Esses hormônios exercem funções importantes no organismo, incluindo a regulação da taxa metabólica basal, do metabolismo celular, do crescimento e desenvolvimento (TORTORA; NIELSEN, 2013).

Os hormônios tireoidianos são sintetizados no interior da estrutura da molécula da tireoglobulina a partir de sua organificação e posterior proteólise. O iodeto é captado pelas células foliculares através do simportador sódio/iodeto em um processo dependente de gradiente eletroquímico gerado pela  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Nos folículos tireoidianos, o iodeto é incorporado ao anel fenólico dos resíduos de tirosina

da proteína tireoglobulina presente no lúmen coloidal, sendo necessária para essa reação a oxidação prévia do iodeto e dos resíduos de tirosina. Essa oxidação é catalisada pela tireoperoxidase na presença de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) produzido pelas enzimas oxidases dependentes de NADPH. A tireoperoxidase também catalisa a reação de acoplamento das iodotirosilas (produtos do processo de iodação da tireoglobulina) para formar iodotironinas (HALL, 2011; SCHOMBURG, 2012; VAISMAN; ROSENTHAL; CARVALHO, 2004).

Pequenas porções do coloide do folículo tireoidiano são incorporadas pelas células foliculares por meio do processo de pinocitose para que, assim, ocorra a proteólise da tireoglobulina iodada com a liberação das iodotironinas. As mono e diiodotirosilas, resultantes desta proteólise, não possuem ação hormonal e são deiodinadas para reciclagem do iodo na glândula tireoide, enquanto que os hormônios T3 e T4, por sua vez, são secretados na corrente sanguínea. Vale ressaltar que a proporção molar de T4 e T3 na tireoglobulina humana é de 15:1, dessa forma o T4 é o principal produto secretado pela tireoide, sendo o T3 produzido a partir da deiodinação de T4 nos demais tecidos (ABDALLA; BIANCO, 2014; HALL, 2011).

Uma vez liberados na corrente sanguínea, os hormônios tireoidianos, devido à sua natureza hidrofóbica, são transportados na forma ligada a proteínas plasmáticas, principalmente pela globulina ligadora de tiroxina (TBG), e em menor proporção, pela transtirretina e albumina. Essas proteínas funcionam como reservatórios extratireoidais de T4 e T3, protegendo o organismo de variações abruptas da secreção hormonal, além disso, atuam na regulação das concentrações da forma livre dos hormônios tireoidianos a fim de mantê-las constantes. Sobre este aspecto, é importante mencionar que apenas 0,03% de T4 e 0,3% de T3 encontram-se na forma não ligada, a qual representa a quantidade de hormônios disponíveis para os processos celulares dependentes de sua ação (REFETTOFF, 2015).

O influxo dos hormônios tireoidianos para as células é realizado por meio de proteínas transportadoras transmembranas, que regulam as concentrações intracelulares de T3 e T4. Vários tipos de transportadores têm sido identificados, destacando-se os transportadores de monocarboxilato 8 e 10 (MCT8 e MCT10) e o polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1C1 (OATP1C1), os quais, devido a mutações genéticas, estão envolvidos na fisiopatologia de doenças relacionadas ao transporte ineficiente desses hormônios, em particular, para o sistema nervoso

central. Ademais, no citosol, também há proteínas que se ligam às iodotironinas, funcionando como reservatórios intracelulares e transportando-as para seus sítios de ação (BERNAL; GUADAÑO-FERRAZ; MORTE, 2015; LITTLE, 2016).

Nas células, os hormônios tireoidianos exercem seus efeitos fisiológicos por meio de sua ligação a receptores nucleares específicos ou pela interação com vias de sinalização celular, sendo suas ações denominadas, respectivamente, de genômicas e não genômicas. É importante mencionar que o T3 é o hormônio que mais contribui para as ações genômicas, pois apresenta afinidade 10 a 15 vezes maior pelos receptores nucleares dos hormônios tireoidianos, em relação a T4. Por sua vez, o T4, considerado um pró-hormônio, desempenha importante papel nas ações não genômicas (DAVIS; GOGLIA; LEONARD, 2016; MARSILI et al., 2011).

As ações genômicas dos hormônios tireoidianos são exercidas por meio de sua ligação a fatores de transcrição nucleares específicos denominados receptores dos hormônios tireoidianos  $\alpha$  (TR $\alpha$ ) e  $\beta$  (TR $\beta$ ), cujas isoformas são: TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\alpha$ 3, TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2 e TR $\beta$ 3, sendo que  $\alpha$ 2 e  $\alpha$ 3 não possuem capacidade de ligação ao T3. Geralmente, estes receptores têm sua ação regulada por moléculas coativadoras e corressoras, e formam um complexo de heterodímero com o receptor X de retinoide (RXR), para se ligar ao elemento de resposta ao hormônio tireoidiano (TRE), e assim estimulam ou inibem a transcrição de determinado gene. (CHENG; LEONARD; DAVIS, 2010; MULLUR; LIU; BRENT, 2014).

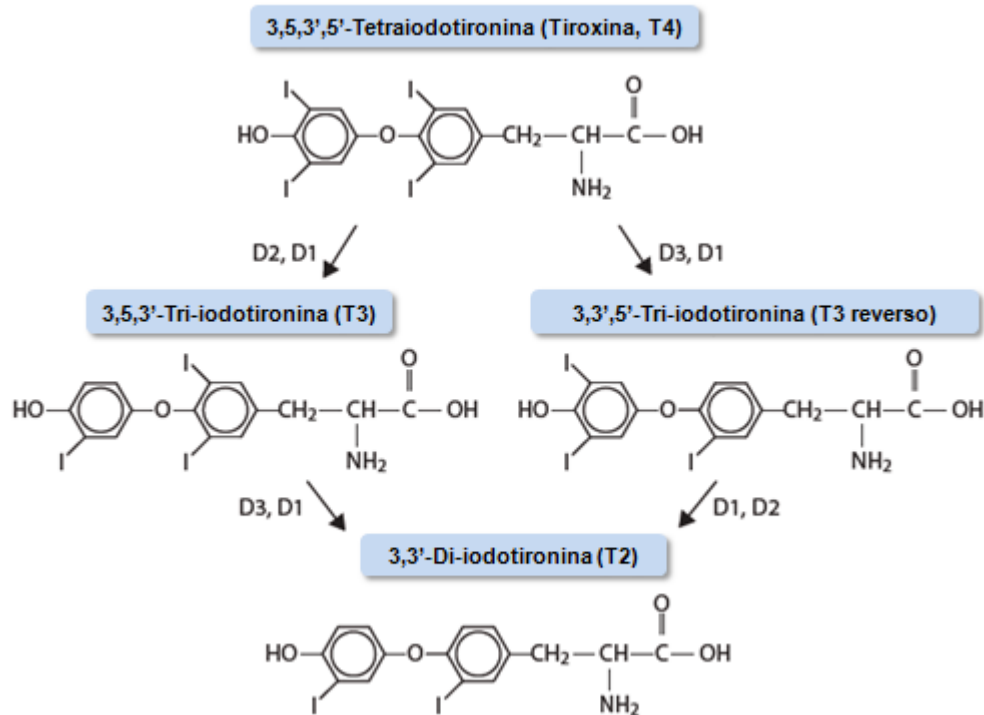
As ações não genômicas dos hormônios tireoidianos ocorrem de modo independente da sua ligação aos TR nucleares. Nesse caso, as iodotironinas interagem com o receptor integrina  $\alpha$ v $\beta$ 3 na superfície celular ou com formas truncadas de TR presentes na membrana plasmática, citoplasma e mitocôndria, o que resulta, em geral, na ativação de vias de sinalização intracelular, podendo ou não culminar na transcrição de genes (DAVIS; GOGLIA; LEONARD, 2016; HAMMES; DAVIS, 2015).

Um dos mais importantes processos de metabolização dos hormônios tireoidianos é a deiodinação, que consiste na remoção de um átomo de iodo das moléculas de iodotironina, catalisada por enzimas denominadas deiodinases, conforme ilustra a figura 2. Esse processo é responsável pela formação de T3, bem como pela inativação dos hormônios tireoidianos. Dessa forma, as deiodinases constituem um grupo de três selenoproteínas (D1, D2 e D3) que participam da



regulação das concentrações plasmáticas e teciduais dos hormônios tireoidianos (VISSER; PEETERS, 2012).

**Figura 2 – Deiodinação das iodotironinas.**



Fonte: Adaptado de Larsen e Zavacki (2012).

A D1 é expressa no fígado, rim e tireoide e é capaz de realizar a deiodinação do T4 no anel fenólico, ativando-o, quanto no anel tirosil, provocando sua inativação. A função mais comumente atribuída a essa enzima é a de fornecer T3 para a circulação, porém a D1 parece estar mais envolvida no processo de *clearance* dos hormônios tireoidianos e reciclagem do iodo. Isso é devido à sua localização estratégica e a diferenças na afinidade por substratos, sendo observada afinidade 20 a 600 vezes maior de D1 para deiodinar T3 reverso e formas sulfatadas das iodotironinas do que para ativar o pró-hormônio T4 (GERMAIN; GALTON; HERNANDEZ, 2009; VISSER; PEETERS, 2012).

A D2 é expressa em diversos tecidos, apresentando atividade específica elevada no cérebro, pituitária, tecido adiposo marrom e coração, e atividade específica baixa na maioria dos outros tecidos (por exemplo, pele, músculo esquelético, esqueleto, músculo liso vascular e testículo). Por sua ampla distribuição no corpo, a D2 é considerada a deiodinase que mais contribui para a produção diária

de T3. Essa enzima atua principalmente no meio intracelular, removendo um resíduo de iodo do anel fenólico da tirosina do T4, gerando assim a forma ativa T3, o qual pode exercer suas funções de modo autócrino ou parácrino (ABDALLA; BIANCO, 2014; VISSER; PEETERS, 2012).

Uma característica peculiar de D2 refere-se ao mecanismo de regulação de sua atividade por meio do processo de ubiquitinação, o qual consiste na inativação reversível de D2 pela ligação covalente de moléculas de ubiquitinina aos resíduos de lisina. Esse processo é ativado após a interação de T4 com o sítio catalítico dessa enzima, e, portanto, representa um mecanismo importante de controle local da produção de T3 a partir da disponibilidade de T4. Todavia, vale ressaltar que o mecanismo de ubiquitinação difere entre os tecidos, sendo que em particular no hipotálamo é quase inexistente, o que contribui para o papel da D2 no controle homeostático do eixo hipotálamo-pituitária-tireoide (ABDALLA; BIANCO, 2014; ARROJO E DRIGO; BIANCO, 2011; CASTRO et al., 2015; HOERMANN et al., 2015).

A D3 é considerada a principal enzima responsável pela inativação dos hormônios tireoidianos, sendo expressa no sistema nervoso central, pele, útero, placenta e tecidos em regeneração. Essa deiodinase atua removendo um resíduo de iodo do anel tirosil de T4 e T3, formando, respectivamente, as iodotironinas inativas T3 reverso e 3,3'-di-iodotironina (T2). A D3 apresenta papel importante no desenvolvimento fetal, proliferação celular, resposta tecidual à injúria e no controle homeostático do eixo hipotálamo-pituitária-tireoide (LARSEN; ZAVACKI, 2012; VISSER; PEETERS, 2012).

Além do processo de deiodinação, os hormônios tireoidianos podem paralelamente sofrer reações de deaminação, descarboxilação, sulfatação e glicuronidação. As duas primeiras reações levam à formação de vários metabólitos dos hormônios tireoidianos, a exemplo dos ácidos tetraiodotireoacético (Tetrac) e triiodotireoacético (Triac), oriundos da deaminação de T4 e T3, respectivamente, e das tireoaminas, que são formas descarboxiladas desses hormônios. É oportuno destacar que esses metabólitos têm sido alvo de pesquisas que buscam investigar as vias bioquímicas envolvidas na sua síntese, bem como suas ações fisiológicas e possíveis aplicações farmacológicas (GNOCCHI et al., 2016).

As reações de sulfatação e glicuronidação, por sua vez, estão envolvidas no processo de *clearance* dos hormônios tireoidianos, e consistem em reações de

conjugação do grupo fenol das iodotironinas com o sulfato ou ácido glicurônico. A sulfatação é uma reação reversível catalisada pelas enzimas sulfotransferases presentes em vários tecidos (fígado, rim, intestino e cérebro). As iodotironinas sulfatadas são preferencialmente eliminadas na urina, após sofrerem deiodinação por D1. A glicuronidação promove a eliminação das iodotironinas pela bile, podendo ocorrer reabsorção intestinal dessas moléculas devido à ação de glicuronidases bacterianas (GEREBEN et al., 2008; VISSER; PEETERS, 2012).

Os hormônios tireoidianos apresentam mecanismo complexo de controle homeostático que envolve múltiplas alças de retroalimentação, as quais atuam para manter as concentrações séricas de T3 dentro do intervalo de normalidade e são influenciadas por vários fatores genéticos, fisiológicos, patológicos e ambientais. O mecanismo de retroalimentação clássico refere-se ao controle negativo exercido pelas concentrações de T3 plasmático e daquele oriundo da deiodinação hipotalâmica e pituitária de T4 sobre a expressão e secreção de TRH pelos tanícitos do hipotálamo e de TSH pelos tireotrofos da pituitária anterior (ABDALLA; BIANCO, 2014; HOERMANN et al., 2015; MULLUR; LIU; BRENT, 2014).

Outras alças de retroalimentação envolvem o efeito inibitório que o TSH exerce sobre sua própria secreção, enquanto estimula a síntese e atividade das enzimas D1 e D2 nos demais tecidos, além de vários mecanismos de regulação periférica dos hormônios tireoidianos que controlam a sua biodisponibilidade e bioatividade celular (HOERMANN et al., 2015; LITTLE, 2016).

Diante da complexa base molecular e metabólica envolvida no metabolismo dos hormônios tireoidianos, bem como das diversas funções fisiológicas importantes exercidas por esses peptídeos, torna-se evidente a necessidade da identificação de novas moléculas, vias de sinalização, interações metabólicas intracelulares e ainda as ações realizadas por esses hormônios para a manutenção da saúde.

### **2.3 Selênio, função da tireoide e metabolismo dos hormônios tireoidianos**

A tireoide destaca-se como um dos órgãos com maior concentração de selênio, o qual está principalmente presente na estrutura molecular de selenoproteínas envolvidas no metabolismo dos hormônios tireoidianos e na proteção antioxidante da glândula (AASETH et al., 1990; DICKSON; TOMLINSON, 1967; DRUTEL; ARCHAMBEAUD; CARON, 2013). Apesar disso, o reconhecimento

da importância desse mineral para o adequado funcionamento da tireoide ocorreu apenas no final dos anos 80, quando estudos apontaram a participação da deficiência de selênio na patogênese do cretinismo mixedematoso (GOYENS et al., 1987; KÖHRLE, 2015; VANDERPAS et al., 1993).

As selenoproteínas com propriedades antioxidantes são as que mais contribuem para o elevado teor de selênio na glândula tireoide, destacando-se as glutatona peroxidases (GPx) 1, 3 e 4, tioredoxinas redutases (TxnRd) 1 e 2, e a selenoproteína P (SeIP). A expressão elevada dessas selenoproteínas é justificada pela expressiva quantidade de espécies reativas de oxigênio, principalmente  $H_2O_2$ , que são necessárias para a síntese dos hormônios tireoidianos. Na ausência de defesa antioxidante adequada, o excesso de  $H_2O_2$  presente no lúmen coloidal pode comprometer a integridade e o genoma das células circundantes (DUNTAS, 2010; KÖHRLE; GÄRTNER, 2009; SCHOMBURG, 2012).

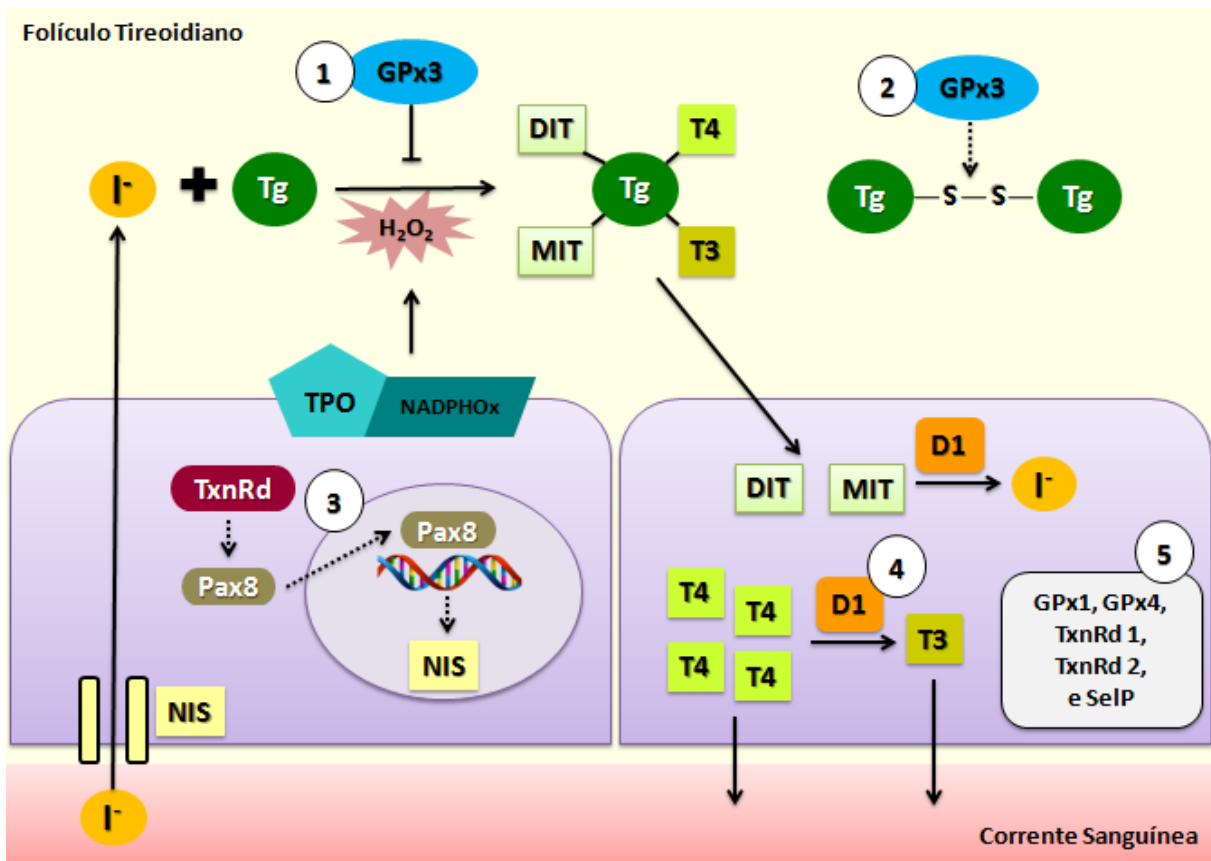
A GPx3 é considerada a selenoproteína mais abundante na tireoide e a principal enzima envolvida no controle da disponibilidade de  $H_2O_2$  no lúmen coloidal, atuando, portanto, na proteção antioxidante dos tireócitos e no aumento da eficiência da síntese dos hormônios tireoidianos. É importante mencionar que o controle da secreção da GPx3, bem como a produção de  $H_2O_2$  são regulados de maneira oposta pela via da fosfolipase C, ou seja, a ativação desta via, na presença de TSH, promove a síntese de  $H_2O_2$  e inibe a secreção de GPx3 para o lúmen coloidal (BECKETT; ARTHUR, 2005; DRUTEL; ARCHAMBEAUD; CARON, 2013; HOWIE et al., 1995; SCHOMBURG; KÖHRLE, 2008; SCHMUTZLER et al., 2007).

Nesse sentido, Schmutzler et al. (2007) demonstraram que a GPx3 encontra-se ligada de forma não covalente à tireoglobulina no interior do folículo tireoidiano. Tal fato sugere que essa enzima participa do processo de polimerização da tireoglobulina, o qual ocorre por meio da oxidação dos grupos sulfidríla (SH) desta proteína, permitindo a neutralização do excesso de  $H_2O_2$ .

O selênio também está envolvido na otimização da captação de iodeto pelos tireócitos (CHADHA; SOOD; DHAWAN, 2014; LEONI et al., 2015). Leoni et al. (2015) verificaram em cultura de células tireoidianas que, na presença de TSH, o selênio promoveu aumento da expressão e atividade do simportador sódio/iodeto. O estudo mostrou que o mineral induz a transcrição desse simportador por propiciar a redução do seu fator de transcrição Pax8 pela via da TxnRd1, favorecendo a ligação deste na região promotora do respectivo gene. Esse fator de transcrição também

está envolvido na regulação de vários genes na tireoide, denotando a importância do selênio para o adequado funcionamento da glândula. A figura 3 apresenta as principais vias bioquímicas nas quais o selênio participa a fim de promover a função adequada da tireoide.

**Figura 3 –** Papel do selênio no metabolismo da glândula tireoide.



Fonte: Elaborada pela autora.

1) Regulação da síntese dos hormônios tireoidianos; 2) Polimerização da tireoglobulina; 3) Expressão e atividade do simportador sódio/iodeto; 4) Síntese de T<sub>3</sub> e reciclagem do iodo na glândula; 5) Proteção antioxidante. NIS: simportador sódio/iodeto, Tg: tireoglobulina, TPO: tireoperoxidase, NADPHOx: enzimas oxidases dependentes de NADPH, MIT: monoiodotirosila, DIT: di-iodotirosila.

Ressalta-se ainda a presença do selênio, como constituinte do aminoácido selenocisteína, no sítio ativo das enzimas deiodinases, sendo importante para os processos de ativação e inativação dos hormônios tireoidianos. Durante a reação de deiodinação, o selenol (-SeH) presente no resíduo de selenocisteína atua como nucleófilo, favorecendo a retirada do iodo da molécula de iodotironina. Portanto, a selenocisteína é essencial para a atividade catalítica das deiodinases, de tal modo que a retirada ou substituição desse aminoácido leva à inativação dessas enzimas (SCHWEIZER; STEEBORN, 2015).

Em situações de deficiência de selênio, a síntese das deiodinases é mantida a partir do *turnover* das selenoproteínas GPx1 e SeIP. De forma semelhante, o organismo, nessa condição, utiliza o mineral prioritariamente para manter suas concentrações adequadas na glândula tireoide. Tais mecanismos são importantes para a manutenção de processos metabólicos, cujo controle é exercido pelos hormônios tireoidianos (DRUTEL; ARCHAMBEAUD; CARON, 2013; FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011; KÖHRLE, 2015; KÖHRLE; GÄRTNER, 2009; SCHOMBURG, 2012; SCHOMBURG et al., 2006).

No entanto, considerando a regulação tecido-específica da expressão das deiodinases e a redução no aporte de selênio para tecidos periféricos sensíveis a esse mineral, é possível que ocorram situações de hipo ou hipertireoidismo intracelular em casos de deficiência desse nutriente (FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011; SCHOMBURG, 2012). Nesse sentido, sugere-se que a atividade das deiodinases seja comprometida em concentrações plasmáticas de selênio inferiores a 65 µg/L (THOMSON, 2004).

Nessa perspectiva, estudo realizado por Wu et al. (2015) investigou a relação entre o estado nutricional de selênio e a prevalência de doenças tireoidianas em duas regiões na China. Os autores constataram maior prevalência dessas doenças nos indivíduos residentes na região com baixo teor de selênio no solo e que, portanto, apresentavam ingestão reduzida do mineral, sendo verificado aumento do risco para tais doenças em concentrações de selênio sérico inferior a 70 µg/L.

Parshukova et al. (2014) avaliaram as variações nas concentrações de selênio e dos hormônios tireoidianos durante 1 ano em homens residentes em região com baixa disponibilidade do mineral no solo. No período em que os níveis de selênio plasmático estavam mais reduzidos foi observado aumento das concentrações séricas de TSH e T4 livre, e diminuição de T3 total, sugerindo redução na eficiência da conversão de T4 a T3.

No que se refere à influência da suplementação com selênio no metabolismo dos hormônios tireoidianos, estudos realizados em indivíduos saudáveis têm mostrado resultados controversos (COMBS et al., 2009; HAWKES et al., 2008). Vale destacar o estudo realizado por Hawkes; Keim (2003), no qual os participantes permaneceram em unidade metabólica recebendo dois tipos de dietas durante 120 dias, que diferiam apenas quanto à quantidade de selênio. Nessa pesquisa, o grupo com ingestão reduzida de selênio (14 µg/dia) apresentou aumento médio de 8% nas

concentrações de T3 total, enquanto o grupo com ingestão elevada (297 µg/dia) apresentou redução média de 11% nos níveis desse hormônio, caracterizando, respectivamente, resposta de hipertireoidismo e de hipotireoidismo subclínicos. No entanto, em estudo posterior, esses mesmos autores avaliaram o efeito da suplementação com selênio (300 µg/dia) durante 1 ano e os resultados não foram replicados (HAWKES et al., 2008).

Nesse contexto, vale mencionar ainda a pesquisa realizada por Mittag et al. (2010) com camundongos mutantes heterozigotos para o receptor TRα1, que apresentam redução em 10 vezes na sua afinidade ao ligante T3. Os autores demonstraram que este receptor exerce efeito regulatório sobre as concentrações séricas de selênio por influenciar mecanismos envolvidos na tradução das selenoproteínas GPx renal e Selp hepática. Os resultados desse estudo reforçam a complexa relação entre o selênio e o metabolismo dos hormônios tireoidianos.

Os dados existentes na literatura que tratam do papel do selênio sobre o metabolismo dos hormônios tireoidianos evidenciam a importância da manutenção de concentrações adequadas do mineral no organismo. Assim, a ingestão reduzida de selênio favorece alterações temporárias nas concentrações séricas desses hormônios, e, em longo prazo, pode predispor o desenvolvimento de doenças na glândula tireoide. No entanto, ressalta-se que a suplementação com o mineral, em indivíduos sem deficiência desse oligoimento, não afeta as concentrações dos hormônios tireoidianos.

#### **2.4 Aspectos metabólicos e fisiológicos do selênio**

O selênio é um mineral traço essencial descoberto em 1817 pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius. Reconhecido por 140 anos apenas pelos seus efeitos tóxicos, foi somente em 1957 que os cientistas descobriram uma possível funcionalidade para o selênio no organismo, ao identificarem este mineral como o composto responsável pela prevenção de necrose hepática em ratos. Desde então, várias pesquisas têm sido conduzidas visando esclarecer a importância do selênio para a saúde humana e animal (FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011; KUROKAWA; BERRY, 2013; MEHDI et al., 2013; SCHWARS; FOLTZ, 1957).

O corpo humano possui 10 a 20 mg de selênio, o que representa menos de 0,01% do peso corporal total. Cerca da metade desta quantidade está armazenada

nos músculos esqueléticos, principalmente na forma de selenometionina. Outros órgãos que apresentam concentração relativamente elevada do mineral são rins, testículos e fígado (MARTENS; MARTENS; COZZOLINO, 2012; NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008).

A essencialidade do selênio no organismo deve-se ao fato desse micronutriente ser fundamental para a síntese e adequado funcionamento de determinadas proteínas, as quais contêm em sua estrutura, em particular no sítio ativo, um ou mais resíduos do aminoácido selenocisteína. O genoma humano é capaz de codificar 25 selenoproteínas, no entanto a maioria ainda não apresenta seus mecanismos de ação esclarecidos. Apenas as enzimas deiodinases, GPx, TxnRd e SelP têm suas ações biológicas relativamente bem compreendidas (KRYUKOV et al., 2003; LABUNSKYY; HATFIELD; GLADYSHEV, 2014).

Nesse contexto, o selênio como constituinte das selenoproteínas está envolvido nos mecanismos de defesa antioxidante, regulação da sinalização redox intracelular e da apoptose, síntese de DNA e de proteínas, imunomodulação e metabolismo dos hormônios tireoidianos. Além disso, esse mineral na forma inorgânica atua nos processos de detoxificação de metais pesados (MEHDI et al., 2013; ROMAN; JITARU; BARBANTE, 2014).

Considerando a importância do selênio para a proteção antioxidante do organismo, o *Institute of Medicine* estabeleceu a ingestão dietética recomendada (RDA) desse micronutriente em 55 µg/dia para adultos de ambos os sexos, que é a quantidade necessária para alcançar a atividade plasmática máxima da GPx3. Já o limite superior tolerável de ingestão (UL) é de 400 µg/dia e foi estabelecido de acordo com o aparecimento dos sintomas de selenose (IOM, 2006).

As principais fontes alimentares de selênio são carnes (bovina, frango e suína), fígado, rim, peixes e frutos do mar, ovos, laticínios, trigo e produtos derivados, vegetais dos gêneros *Brassica* (brócolis, couve de Bruxelas, couve-flor, couve, repolho, mostarda) e *Allium* (alho, cebola, cebolinha), e as castanhas, sendo a castanha-do-Brasil o alimento conhecido mais rico em selênio (NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008; ROMAN; JITARU; BARBANTE, 2014).

É importante mencionar que o conteúdo de selênio nos alimentos é bastante variável em decorrência das variações geográficas do teor do mineral no solo. Naqueles de origem vegetal, a quantidade desse oligoelemento depende da espécie da planta cultivada; da pluviosidade; do uso de fertilizantes enriquecidos com o



mineral; do tipo, características físico-químicas (pH, estado redox e atividade microbiológica) e conteúdo de matéria orgânica do solo, bem como do tipo e concentração das espécies químicas de selênio existentes no mesmo. Nos alimentos de origem animal, a quantidade de selênio é principalmente influenciada pela dieta e suplementação do animal. Além desses fatores, vale ressaltar que as técnicas de preparo e processamento dos alimentos também podem modificar o teor desse nutriente (MEHDI et al., 2013; NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008; WINKEL et al., 2015).

Os alimentos também diferem entre si quanto às espécies químicas de selênio. Em vegetais, este micronutriente está presente na forma inorgânica selenato e nas formas orgânicas selenometionina, Se-metilselenocisteína e  $\gamma$ -glutamil-Se metilselenocisteína, sendo as duas últimas encontradas principalmente em plantas acumuladoras de selênio. Já em animais, selenocisteína, selenometionina e selenato constituem os principais selenocompostos (RAYMAN; INFANTE; SARGENT, 2008).

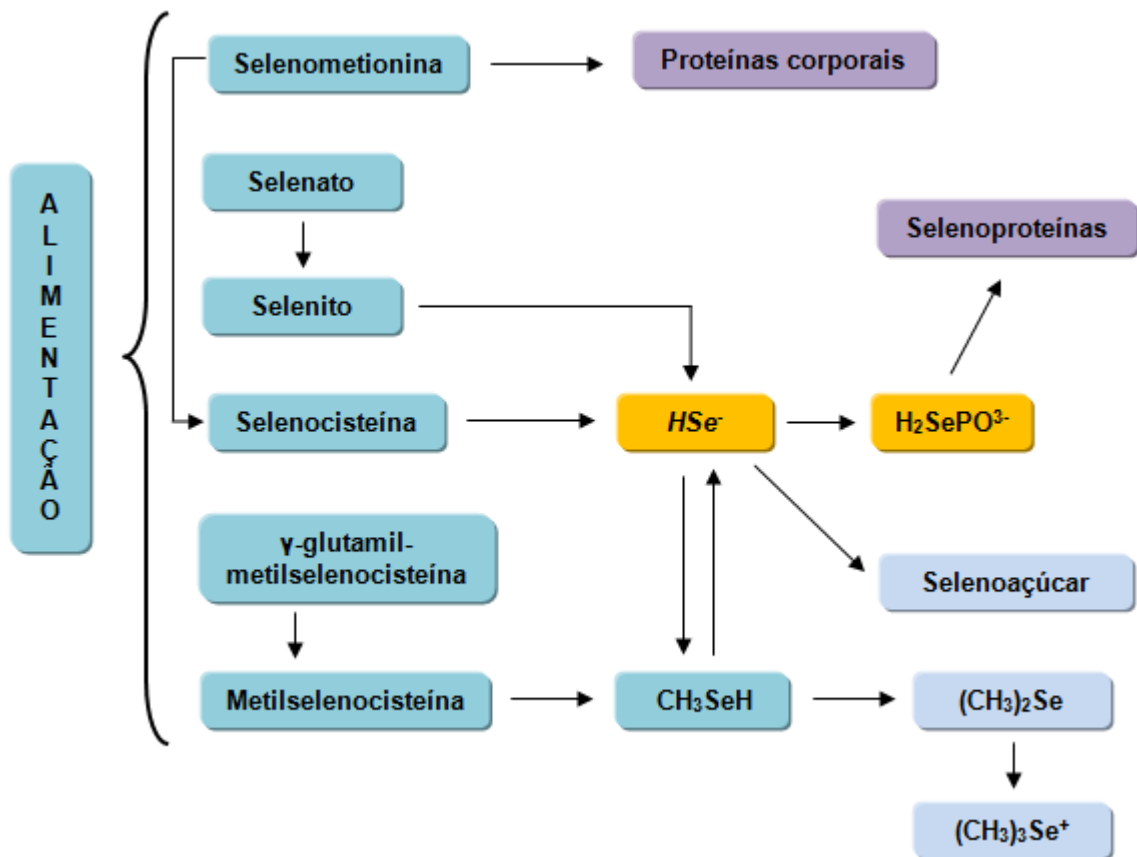
Vale ressaltar que a espécie química de selênio presente no alimento interfere tanto na sua biodisponibilidade (compostos orgânicos são mais biodisponíveis que os inorgânicos) quanto nos efeitos que pode exercer à saúde. Além disso, a presença de componentes na dieta, facilitadores (proteínas, vitaminas E e A) ou inibidores (metais pesados, enxofre, cálcio e íon férrico) de sua absorção, também influenciam a biodisponibilidade do mineral (COMINETTI et al., 2011; MEHDI et al., 2013; NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008).

Em média, cerca de 80% do selênio ingerido é absorvido, principalmente no duodeno, ceco e cólon, todavia os mecanismos de absorção ainda não estão totalmente elucidados. Sugere-se que o selenito seja preferencialmente absorvido na forma conjugada com a glutatona, enquanto o selenato parece ser absorvido por difusão passiva paracelular ou por trocadores de ânions membros da família SLC26. Já os aminoácidos selenometionina, metilselenocisteína e selenocisteína são absorvidos pelos sistemas de transportadores de aminoácidos (FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011; GAMMELGAARD et al., 2012; ROMAN; JITARU; BARBANTE, 2014).

Após absorção, os selenocompostos seguem para o fígado, que é considerado o órgão central do metabolismo desse micronutriente. No fígado, as espécies de selênio são convertidas à forma reduzida do mineral, seleneto ( $\text{HSe}^-$ ), o

qual será utilizado na biossíntese das selenoproteínas, em especial, da SelP hepática. É importante mencionar que a SelP realiza o transporte de selênio para os tecidos extra-hepáticos e representa 60 a 70% do conteúdo total desse oligoelemento no plasma, estando o restante presente principalmente sob a forma da selenoproteína GPx3 (20 a 30%) (FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011). A figura 4 apresenta as principais vias metabólicas do selênio oriundo da alimentação.

**Figura 4 – Vias metabólicas do selênio.**



Fonte: Elaborada pela autora.

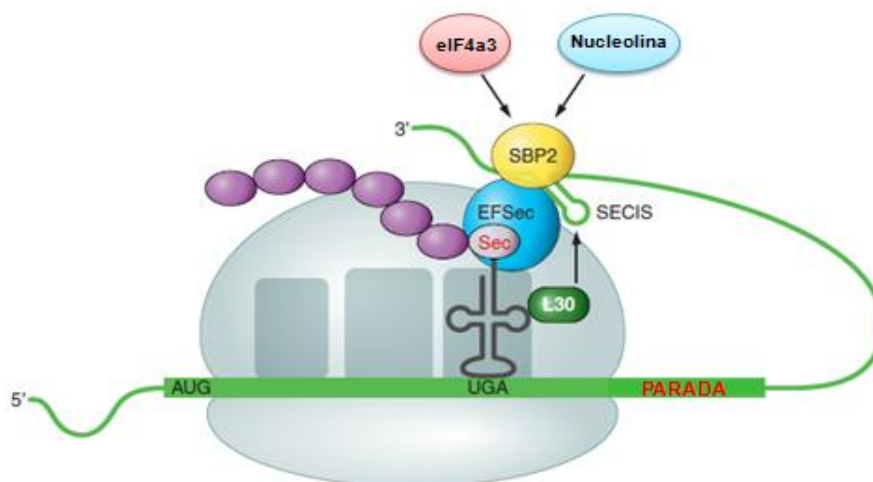
A selenometionina oriunda da alimentação ou do catabolismo proteico pode ser convertida a selenocisteína pela ação das enzimas cistationa β-sintase e cistationa γ-liase. A selenometionina pode ainda ser incorporada de modo não específico diretamente às proteínas corporais substituindo o aminoácido metionina e funcionando como estoque de selênio nos tecidos. A selenocisteína, por sua vez, libera seleneto (HSe⁻) em uma reação catalisada pela enzima selenocisteína β-liase. Se-metilselenocisteína e γ-glutamil-Se metilselenocisteína produzem metilselenol (CH₃SeH) pela ação da enzima β-liase, o qual pode ser demetilado para formar seleneto. Selenato (SeO₄²⁻) e selenito (SeO₃²⁻) sofrem reações de redução e são convertidos a seleneto. Este composto é essencial para a síntese das selenoproteínas e a excreção do selênio (DUNTAS, 2010; FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011; RAYMAN; INFANTE; SARGENT, 2008).

A homeostase do selênio é controlada por meio de sua excreção na urina, sendo a excreção intestinal uma via secundária que pode auxiliar na homeostase desse oligoelemento em situações de baixa ou elevada ingestão (NAVARRO-

ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008). Ressalta-se que os metabólitos de selênio excretados são preferencialmente formados a partir do seleneto. Assim, quando ingerido em quantidade baixa, esse mineral é excretado na urina principalmente na forma de selenoaçúcar ( $1\beta$ -metilseleno-N-acetil-D-galactosomina), e quando ingerido em quantidade elevada, ocorre paralelamente metilação do seleneto dando origem ao dimetilseleneto  $[(\text{CH}_3)_2\text{Se}]$  (excretado nas fezes e respiração) e trimetilselênio  $[(\text{CH}_3)_3\text{Se}^+]$  (excretado na urina) (RAYMAN; INFANTE; SARGENT, 2008; FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011).

No contexto do metabolismo do selênio, é importante destacar a biossíntese das selenoproteínas. Este processo inicia-se por meio da conversão do seleneto em selenofosfato ( $\text{H}_2\text{SePO}_3^-$ ) em uma reação catalisada pela enzima selenofosfato sintetase. O selenofosfato é uma espécie altamente reativa que reage com resíduos de serina ligados ao  $\text{RNA}^{\text{t}[\text{Ser-Sec}]}$  para formar  $\text{RNA}^{\text{t}[\text{Ser-Sec}]}$  de selenocisteína. O aminoácido selenocisteína, por sua vez, é incorporado às selenoproteínas por meio da co-tradução do códon de parada UGA (KUROKAWA; BERRY, 2013; LABUNSKYY; HATFIELD; GLADYSHEV, 2014; ROMAN; JITARU; BARBANTE, 2014). A figura 5 ilustra os mecanismos da biossíntese das selenoproteínas.

**Figura 5 – Biossíntese das selenoproteínas.**



Fonte: Adaptado de Labunskyy; Hatfield; Gladyshev (2014).

A região 3' não traduzida do RNAm das selenoproteínas contém uma sequência de nucleotídeos, denominada sequência de inserção da selenocisteína (SECIS), que promove a codificação de UGA para selenocisteína (Sec), evitando o término prematuro da síntese proteica. O elemento SECIS forma um complexo com a proteína ligante SBP2 e o fator de alongamento de tradução eEFSec, os quais recrutam o  $\text{RNA}^{\text{t}}$  de selenocisteína e favorecem a incorporação do aminoácido durante a síntese proteica. O fator de iniciação de tradução em eucariotos eIF4a3, e as proteínas nucleolinas e L30 atuam regulando a eficiência da inserção da selenocisteína (KUROKAWA; BERRY, 2013; LABUNSKYY; HATFIELD; GLADYSHEV, 2014; ROMAN; JITARU; BARBANTE, 2014).

O estado nutricional relativo ao selênio pode ser avaliado considerando sua ingestão, concentrações teciduais, funcionalidade biológica e excreção. Em nível populacional, o estado de selênio pode ser avaliado indiretamente levando-se em consideração as concentrações deste mineral no solo e nos alimentos consumidos habitualmente. Em nível individual, o estado de selênio pode ser avaliado pela mensuração deste mineral no cabelo, nas unhas, na urina, no sangue total, no plasma/soro, eritrócitos, linfócitos e células bucais (COMBS, 2015; FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011).

As concentrações de selênio nas unhas, cabelos e eritrócitos refletem seu estado nutricional em longo prazo, enquanto as concentrações urinária e plasmática são consideradas biomarcadores de curto prazo e correlacionam-se, sob condições fisiológicas, com a quantidade do mineral ingerida na alimentação. A análise da concentração e expressão de selenoproteínas, tais como a GPx e SelP, constitui uma ferramenta útil para avaliar a funcionalidade do selênio no organismo (COMBS, 2015; FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011).

A ingestão dietética de selênio menor ou igual a 11 µg/dia pode levar à deficiência grave do mineral e à manifestação das doenças endêmicas de Keshan (cardiomiopatia), Kashin-Beck (osteocondropatia) e o cretinismo mixedematoso. A ingestão acidental ou crônica de quantidades de selênio superior a 800 µg/dia pode resultar no quadro de intoxicação, denominado selenose. Entretanto, é importante ressaltar que mesmo sem a presença de sintomas característicos, as funções corporais são comprometidas pela ingestão baixa ou elevada de selênio, o que pode estar relacionado ao aumento da mortalidade e morbidade por infecções e por doenças crônicas (NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008; FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011; MARTENS; MARTENS; COZZOLINO, 2012).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Avaliar a relação existente entre marcadores do estado nutricional relativo ao selênio e as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos em mulheres obesas.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Determinar as concentrações de selênio plasmático, eritrocitário e urinário em mulheres obesas e grupo controle;
- Estimar a quantidade de selênio e a sua adequação nas dietas ingeridas pelas mulheres obesas e grupo controle;
- Determinar as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos e dos anticorpos antitireoidianos em mulheres obesas e grupo controle;
- Estimar os níveis de correlação entre os parâmetros do selênio e as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos em mulheres obesas.

## 4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 4.1 Caracterização do estudo e protocolo experimental

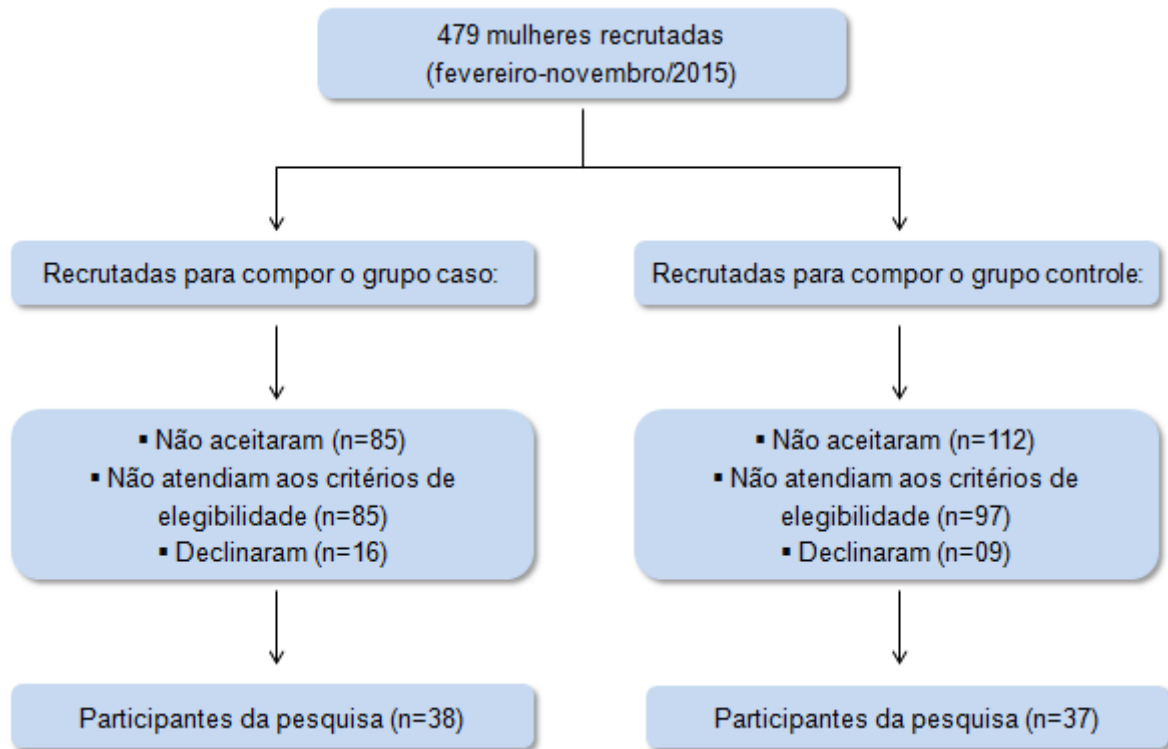
Estudo transversal envolvendo 75 mulheres adultas na faixa etária entre 18 e 50 anos, atendidas no ambulatório do Hospital Getúlio Vargas em Teresina (PI). Considerando o Índice de Massa Corporal (IMC), as participantes do estudo foram alocadas em dois grupos distintos, sendo o grupo caso constituído por 38 mulheres com diagnóstico de obesidade grau I ou II (IMC entre 30 e 39,99 kg/m<sup>2</sup>) e o grupo controle formado por 37 mulheres eutróficas (IMC entre 18,5 e 24,99 kg/m<sup>2</sup>).

As voluntárias foram recrutadas por meio de entrevista realizada no ambulatório no momento da espera para consulta. Durante a entrevista, as mulheres receberam informações sobre a pesquisa e foram questionadas se desejavam participar. Para a seleção foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Apresentar eutrofia ou diagnóstico de obesidade grau I ou II;
- Não estar em tratamento para perda de peso;
- Não estar gestante, lactante ou na pós-menopausa;
- Não ser fumante;
- Não ingerir álcool de forma crônica;
- Não apresentar diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal, câncer, infecções recentes, doenças hepáticas, cardiovasculares, inflamatórias e endócrinas (dados autorreferidos);
- Não apresentar valores positivos para os anticorpos antitireoidianos;
- Não fazer uso de suplemento vitamínico-mineral e de medicamentos que pudessem interferir no metabolismo dos hormônios tireoidianos.

A definição da amostra do estudo foi baseada nos critérios de inclusão supracitados e na demanda de atendimentos do ambulatório do Hospital Getúlio Vargas. A figura 6 apresenta um esquema do processo de recrutamento e seleção das participantes do estudo.

**Figura 6** – Recrutamento e seleção das participantes do estudo.

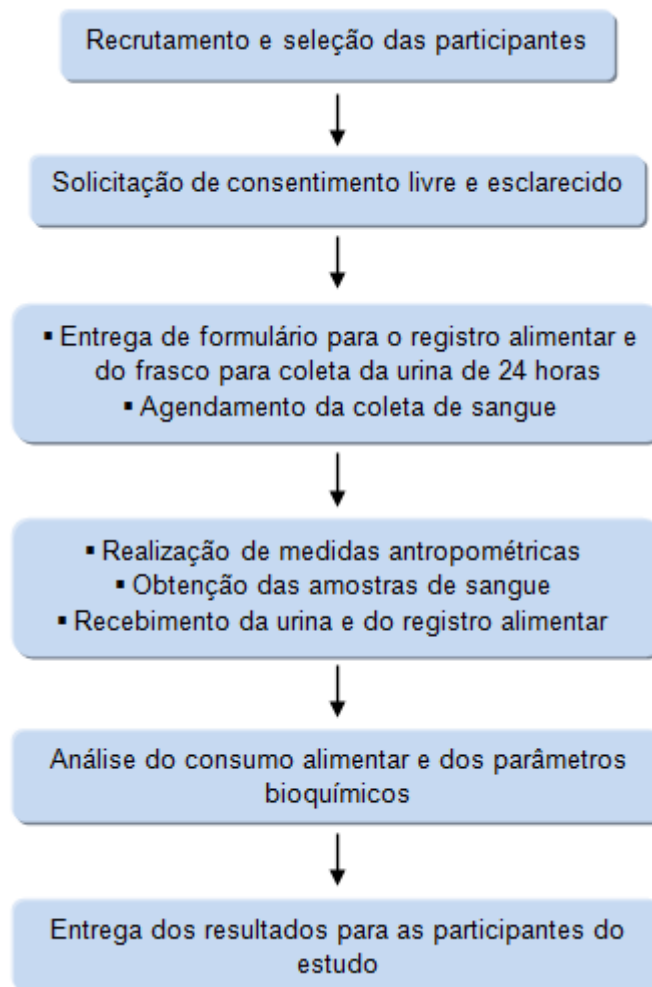


Fonte: Elaborada pela autora.

O projeto foi encaminhado à Plataforma Brasil e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (nº do parecer 894.181) (Anexo A) e do Hospital Getúlio Vargas (nº do parecer 933.363) (Anexo B). Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A) após serem informadas a respeito da natureza da pesquisa e manifestarem sua anuência, conforme estabelecido pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012).

Após assinatura do termo, foi realizado o cadastro das participantes (Apêndice B) e entregue o formulário para preenchimento do registro alimentar, bem como o material para coleta da urina de 24 horas (Apêndice C e D). A aferição das medidas antropométricas (peso, estatura e circunferência da cintura), coleta de sangue e o recebimento do registro alimentar e urina foram realizados em datas previamente agendadas. As atividades realizadas com as participantes do estudo estão esquematizadas na figura 7.

**Figura 7** – Fluxograma das atividades realizadas com as participantes do estudo.



Fonte: Elaborada pela autora.

## 4.2 Avaliação antropométrica

Para avaliação antropométrica, aferiu-se peso corporal, estatura e circunferência da cintura das participantes, conforme metodologia descrita pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2011).

### 4.2.1 Peso corporal (kg) e estatura (cm)

O peso corporal foi aferido utilizando balança digital (Camry<sup>®</sup>, modelo EB9013), com capacidade máxima de 150 Kg, graduada em 100 gramas, estando as participantes em posição ereta e descalças. A estatura foi medida com antropômetro (Welmy<sup>®</sup>, modelo R-110), graduado em centímetros e com barra



vertical fixa para posicionamento sobre a cabeça, estando as participantes em posição ereta, descalças, com os braços estendidos ao longo do corpo, pés unidos, cabeça erguida e olhando para um ponto fixo na altura dos olhos (BRASIL, 2011).

#### 4.2.2 Índice de Massa Corporal (IMC)

O IMC foi calculado a partir do peso da participante do estudo dividido por sua estatura elevada ao quadrado (WHO, 2000):

$$IMC (kg/m^2) = \frac{Peso\ atual\ (kg)}{Estatura^2\ (m)}$$

A classificação do estado nutricional, a partir da distribuição do IMC, foi realizada segundo a recomendação da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000), apresentada no quadro 1.

**Quadro 1** – Classificação do estado nutricional de adultos, segundo o IMC.

CLASSIFICAÇÃO	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Baixo peso	< 18,50
Eutrofia	18,5 - 24,99
Sobrepeso	25,0 – 29,99
Obesidade grau I	30,0 – 34,99
Obesidade grau II	35,0 – 39,99
Obesidade grau III	≥ 40,00

Fonte: WHO (2000).

#### 4.2.3 Circunferência da cintura

A medida da circunferência da cintura foi aferida utilizando uma fita métrica, flexível e não extensível, com precisão de 0,1 centímetros, circundando a linha natural da cintura, na região mais estreita entre o tórax e o quadril, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. As participantes estavam em posição ereta, com abdômen relaxado, braços estendidos ao longo do corpo e as pernas paralelas ligeiramente afastadas (BRASIL, 2011).

### 4.3 Avaliação do consumo alimentar

Para a avaliação do consumo alimentar, foi utilizado inquérito alimentar realizado de acordo com a técnica de registro alimentar de 3 dias, compreendendo dois dias alternados durante a semana e um dia no final de semana (sábado ou domingo). No momento da entrega dos formulários, as participantes foram orientadas quanto à forma correta de anotar os alimentos, e de discriminar os tipos de refeições, preparações, porcionamento, medidas caseiras, quantidades e horários em que as mesmas foram consumidas.

As quantidades de energia, macronutrientes e selênio foram calculadas por meio do programa *Nutwin*, versão 1.5 do Departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo (ANÇÃO et al., 2002). As informações nutricionais dos alimentos e preparações consumidos pelas participantes foram adicionadas ao banco de dados do programa. Para energia e macronutrientes considerou-se a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO, 2011) e a Tabela de Composição de Alimentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2011a). Para a inserção das quantidades de selênio, utilizou-se os dados do estudo de Ferreira et al. (2002), da Tabela de Composição de Alimentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2011a) e do *National Nutrient Database for Standard Reference* do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA, 2015). As medidas caseiras foram convertidas em gramas utilizando os valores de correspondência referenciados nas tabelas de Pinheiro et al. (2009), IBGE (2011b) e Alvarenga; Alencar; Melo (2005).

Para verificar a adequação da ingestão dietética dos macronutrientes e do selênio, foram utilizados como valores de referência, respectivamente, o intervalo aceitável de distribuição (AMDR) e a necessidade média estimada (EAR), contidos nas *Dietary Reference Intakes* (DRI's) (IOM, 2006).

#### 4.3.1 Análise dos dados dietéticos

Após verificar a normalidade da distribuição dos macronutrientes e do selênio, os valores de ingestão foram ajustados em relação à energia pelo cálculo do nutriente e corrigidos pela variabilidade intrapessoal e interpessoal, evitando

distorções geradas por diferenças no consumo energético (FISBERG et al., 2005; JAIME et al., 2003; WILLETT; STAMPFER, 1986). O cálculo possui quatro etapas:

Inicialmente realizou-se análise de regressão linear simples, considerando-se o valor da ingestão energética como variável independente e o valor absoluto do nutriente como variável dependente. Utilizando-se a equação geral da regressão linear, pôde-se determinar a quantidade estimada de nutriente ( $Y_e$ ) que o indivíduo deveria consumir em função da média do seu consumo de energia.

$$\text{Etapa 1: } Y_e = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Média do consumo energético do indivíduo}$$

Onde:

$\beta_0$  = intercepto da regressão linear simples

$\beta_1$  = tangente

O resíduo da regressão ( $Y_r$ ) representa a diferença entre a ingestão atual observada ( $Y_o$ ) para cada indivíduo e a ingestão estimada.

$$\text{Etapa 2: } Y_r = Y_o - Y_e$$

Por definição, o resíduo possui média zero e pode apresentar valores positivos e negativos. Com isso, faz-se necessária a adição de uma constante, que é estatisticamente arbitrária. Willett; Howe; Kushi (1997) propõem que a constante seja o consumo do nutriente estimado para a média do total de energia consumida pelo grupo de estudo.

$$\text{Etapa 3: } Y_c = \beta_0 + (\beta_1 \times \text{Média do consumo energético do grupo})$$

O valor do nutriente ajustado ou residual ( $Y_a$ ) consiste na soma do  $Y_r$  e da constante  $Y_c$  e refere-se ao valor do nutriente ingerido não correlacionado com o total de energia consumida.

$$\text{Etapa 4: } Y_a = Y_r + Y_c$$

Após o ajuste por energia, os valores de macronutrientes e selênio foram corrigidos pela variabilidade intrapessoal e interpessoal. Foi feita a análise de variância ANOVA *One-way*, para obter o coeficiente de correlação corrigido pela variação intrapessoal e interpessoal. Por meio da média quadrática intrapessoal fornecida pela ANOVA têm-se o valor da variância intrapessoal ( $S_{intra}^2$ ), inerentes ao consumo dos nutrientes avaliados (SLATER; MARCHIONI; FISBERG, 2004).

$$S_{intra}^2 = MQ_{intra}$$

Onde:

$MQ_{intra}$  = média quadrática intrapessoal

Além da variância intrapessoal também foi calculada a variância interpessoal ( $S_{inter}^2$ ):

$$S_{inter}^2 = \frac{(MQ_{inter} - S_{intra}^2)}{K}$$

Onde:

$MQ_{inter}$  = média quadrática interpessoal

K = número de dias de aplicação de inquérito alimentar

Em seguida, calculou-se a variância total ( $S_{obs}$ ) da distribuição observada, que é dada pela diferença das variâncias intra e interpessoal:

$$S_{obs} = \frac{S_{inter}^2 - S_{intra}^2}{K}$$

Onde:

$S_{obs}$  = variância total

$S_{intra}$  = variância intrapessoal

$S_{inter}$  = variância interpessoal

Posteriormente, para remover a variância intrapessoal, utilizou-se a equação proposta pelo *US National Academy of Science Subcommittee on Criteria for Dietary Evaluation*:

$$\text{Valor ajustado do nutriente} = \text{Média} + (x_1 - \text{Média}) \times S_{inter}/S_{obs}$$

Onde:

Média = valor médio de ingestão do grupo

$x_1$  = valor de ingestão de cada indivíduo

#### 4.4 Coleta do material biológico

##### 4.4.1 Coleta de sangue

A coleta de sangue foi realizada por profissional técnico em enfermagem no período da manhã, entre 7 e 9 horas, estando as participantes em jejum de cerca de 12 horas. Foram coletados 20 mL de sangue venoso, sendo 11 mL utilizados para análise dos parâmetros do presente estudo, os quais foram distribuídos em tubos distintos da seguinte forma: (1) tubo a vácuo contendo ácido etileno diaminotetracético (EDTA) para análise do selênio (4 mL) e (2) tubo a vácuo com ativador de coágulo para análise dos hormônios e anticorpos tireoidianos (7 mL).

##### 4.4.2 Coleta da urina de 24 horas

A urina de 24 horas foi coletada em frasco plástico âmbar previamente desmineralizado. Após homogeneização do seu conteúdo total, foi retirado uma alíquota de 44 mL de urina, que foi transferida para um frasco coletor (40 mL) e microtubos (4 mL) devidamente desmineralizados e conservados em *freezer* a  $-20^{\circ}\text{C}$  para posterior análise de creatinina e selênio, respectivamente (ROBBERECHT; DEELSTRA, 1984). Para o cálculo do volume urinário considerou-se a densidade (1,015 g/mL) e a massa da urina (diferença entre o peso do frasco antes e após a coleta da urina de 24 horas, aferido em balança semianalítica), conforme fórmula abaixo.

$$\text{Densidade (g/mL)} = \frac{\text{Massa (g)}}{\text{Volume (mL)}}$$

## 4.5 Determinação dos parâmetros bioquímicos

### 4.5.1 Controle de contaminação e preparo dos reagentes

A fim de garantir o controle de contaminação por minerais, toda a vidraria e material de polipropileno utilizado para as análises foram desmineralizados antes do uso, por meio do banho em solução de ácido nítrico a 30%, durante um período mínimo de 12 horas. Posteriormente, foram enxaguados em água deionizada, no mínimo 10 vezes, secos em estufa e mantidos em depósitos fechados, até o momento da utilização (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 1985).

Todos os reagentes utilizados foram de grau de pureza analítica (P.A). Todas as soluções aquosas e as diluições foram preparadas com água ultrapura ( $18 \text{ M}\Omega\cdot\text{cm}^{-1}$ ), obtida por meio de um sistema Milli-Q (Millipore<sup>®</sup>, Estados Unidos).

### 4.5.2 Separação dos componentes do sangue

Para determinação do selênio plasmático, o plasma foi separado do sangue total por centrifugação (Cientec<sup>®</sup>, modelo CT-5000R, Brasil) a 1764 xg durante 15 minutos a 4 °C. Em seguida, o plasma foi extraído com pipeta automática e acondicionado em microtubos previamente desmineralizados, sendo posteriormente conservados a -35 °C.

Para determinação do selênio nos eritrócitos, a massa eritrocitária foi lavada com 3,5 mL de solução salina isotônica (NaCl a 0,9%), sendo cuidadosamente homogeneizada por inversão e, posteriormente, centrifugada a 2401 xg por 10 minutos. Este procedimento foi repetido três vezes para remover contaminantes dos eritrócitos (plaquetas e leucócitos). Após a última centrifugação, a solução salina foi aspirada e descartada, e a massa eritrocitária foi extraída cuidadosamente com o auxílio de uma pipeta automática e transferida para microtubos desmineralizados, que foram mantidos à temperatura de -35°C para posterior análise (WHITEHOUSE et al.,1982).

#### 4.5.3 Determinação do selênio plasmático, eritrocitário e urinário

A análise do selênio foi realizada no Laboratório de Espectrometria de Emissão Atômica da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa – Centro Nacional de Pesquisa de Milho e Sorgo). A determinação das concentrações sanguíneas e urinária do selênio foi realizada de acordo com metodologia proposta por Blazewicz et al. (2015), Harrington et al. (2014) e Niedzielski; Siepak (2003), com adaptações, em espectrômetro de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente (720 ICP/OES, *Varian Inc.*, Estados Unidos). Utilizou-se sistema de gerador de hidretos ( $\text{NABH}_4$ ) montado sobre uma plataforma *V-Groove* com nebulizador do tipo *Babington*, com orifício de gás de 70 mm acoplado. O aparelho foi configurado com as seguintes condições experimentais: Potência: 1,4 kW; Fluxo de plasma (gás): 15 L/min; Fluxo de gás auxiliar: 1,5 L/min; Tipo de câmara de *spray*: ciclônica; e Fluxo do nebulizador: 0,7 L/min.

As amostras de plasma foram diluídas em 1:20 (v/v) da seguinte forma: 3,0% (m/v) 1-butanol, 0,1% (v/v) TAMA (surfactante de alta pureza), 0,05% (v/v)  $\text{HNO}_3$ . As amostras de eritrócitos/papa de hemácias foram diluídas em 1:60 (v/v) da seguinte forma: 3,0% (m/v) 1-butanol, 0,2% (v/v) TAMA (surfactante de alta pureza), 0,1% (v/v)  $\text{HNO}_3$ . Para as amostras de urina, foi utilizado um sistema assistido de micro-ondas *Mars 6* (CEM<sup>®</sup>, Estados Unidos) com digestão ácida com  $\text{HNO}_3$  a 65% (1 mL de  $\text{HNO}_3$ ; 9 mL de água deionizada). Após a digestão, as soluções foram diluídas 1:40 v/v em água ultrapura e colocadas em frascos volumétricos de politetrafluoretileno.

O  $\text{Se}^{+6}$  foi reduzido para  $\text{Se}^{+4}$  em HCl 4 M, esquentando a solução diluída a 90°C por 30 min. A escolha das linhas espectrais de análise foi baseada tanto na sua sensibilidade quanto na interferência espectral, sendo otimizadas para o selênio leituras nos comprimentos de onda de 196,026 nm e 203,985 nm. As amostras foram medidas em triplicata.

Solução estoque de 1000  $\mu\text{g/mL}$  de selênio (*Spex<sup>®</sup>CertiPrep*, Estados Unidos) foi utilizada para preparar as curvas de calibração e otimização das condições analíticas. Todos os padrões foram preparados da mesma forma que as amostras. As curvas de calibração foram preparadas nas seguintes concentrações: 1, 5, 10, 20, 50 e 100  $\mu\text{g/L}$  em soluções diluentes contendo 3,0% (m/v) 1-butanol, 0,1% (v/v) TAMA (surfactante de alta pureza) e 0,05% (v/v)  $\text{HNO}_3$ . Os limites de detecção

foram determinados a partir da equação:  $3 \times$  desvio padrão de 10 medições do branco, dividido pela declividade da curva de calibração. Amostras de material de referência certificado (*Seronorm<sup>®</sup> Oligoelement Serum*, Noruega) foram determinadas para validar as medições analíticas em ICP-OES.

Para avaliação do estado nutricional relativo ao selênio foram adotados os seguintes valores de referência: selênio plasmático – 80 a 95  $\mu\text{g/L}$  (para maximização da atividade da GPx plasmática) e  $\geq 65 \mu\text{g/L}$  (para atividade ótima das enzimas deiodinases) (THOMSON, 2004); e selênio eritrocitário – 0,18 a 0,55  $\mu\text{g/gHb}$  (VITOUX; ARNAUD; CHAPPUIS, 1999). O selênio urinário foi avaliado segundo a quantidade excretada do mineral na urina de 24 horas e por meio do cálculo do *clearance*.

#### 4.5.4 Determinação do *clearance* de selênio

O *clearance* de selênio foi calculado a partir das concentrações plasmáticas do mineral e das suas quantidades excretadas na urina de 24 horas, utilizando a seguinte fórmula (ROBINSON et al., 1985):

$$\text{Clearance (mL/min)} = \frac{\text{Selênio urinário } (\mu\text{g/mL}) \times \text{Taxa de produção urinária (mL/min)}}{\text{Selênio plasmático } (\mu\text{g/mL})}$$

#### 4.5.5 Determinação da hemoglobina

A concentração de hemoglobina na massa eritrocitária foi determinada conforme o método da cianometagemoglobina para expressar as concentrações de selênio eritrocitário (VAN ASSENDELFT, 1972). Esse método se baseia na reação de oxidação do  $\text{Fe}^{+2}$  do grupo heme da hemoglobina pelo ferricianeto, e posterior reação com o cianeto de potássio para formar cianeto de hemoglobina.

Inicialmente, em um microtubo contendo 300  $\mu\text{L}$  de massa eritrocitária foi adicionado 900  $\mu\text{L}$  de água ultrapura, perfazendo um lisado com proporção 1:4. Em seguida, a uma alíquota de 20  $\mu\text{L}$  desse lisado foi acrescentado 5 mL de solução de Drabkin (*Labtest<sup>®</sup>*, Brasil). A leitura da absorbância foi realizada em espectrofotômetro UV visível (*Bel Photonics<sup>®</sup>*, SP1102, Brasil) considerando o comprimento de onda de 540 nm.



#### 4.5.6 Determinação da creatinina urinária de 24h

A determinação da creatinina urinária foi realizada em analisador bioquímico automático *Chem Well T* (*Awareness Technology Inc.*, Estados Unidos), utilizando kit Creatinina K (Labtest<sup>®</sup>, Brasil), para expressar as concentrações de selênio urinário. O método adotado se baseia na reação de Jaffé, na qual a creatinina reage com o picrato alcalino, formando um complexo de cor vermelha (CLARKE, 1961). A creatinina urinária também foi utilizada como marcador da completude da urina de 24 horas, assim as participantes que excretaram quantidades inferiores a 791,82 mg/24h foram excluídas das análises relacionadas à variável selênio urinário (ROBINSON et al., 1997).

Inicialmente, diluiu-se 200 µL da amostra de urina de 24 horas em 4,8 mL de água ultrapura. No analisador bioquímico, foi automaticamente adicionado 300 µL do reagente picrato alcalino a 15 µL da amostra de urina diluída. Após um minuto de incubação à temperatura de 37°C, foi realizada leitura cinética da absorbância nos comprimentos de onda de 505 e 630 nm. Para o cálculo da creatinina urinária de 24h, considerou-se a seguinte fórmula:

$$\text{Creatinina urinária (mg/24h)} = \frac{\text{Creatinina urinária (mg/dL)} \times 25}{100} \times \text{Volume urinário}$$

#### 4.5.7 Determinação dos hormônios tireoidianos e anticorpos antitireoidianos

A análise dos parâmetros da função tireoidiana foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas da Med Imagem. As concentrações séricas dos hormônios TSH, T3 e T4 livres e dos anticorpos anti-tireoperoxidase (TPOAb) e anti-tireoglobulina (TgAb) foram determinadas pelo método de quimioluminescência, utilizando kits específicos e seguindo as instruções do fabricante (Abbott<sup>®</sup>, Estados Unidos). Foram consideradas eutireoidianas, as participantes que apresentaram valores de TSH, T3 e T4 livres nos seguintes intervalos de referência, respectivamente: 0,40–5,0 µUI/mL, 1,71–4,20 pg/mL e 0,70–1,70 ng/mL. Para os anticorpos antitireoidianos foram consideradas negativas, as participantes que possuíam concentrações de TPOAb e TgAb inferiores a 5,1 UI/mL e 4,1 UI/mL, respectivamente.

#### 4.6 Análise estatística

Os dados foram organizados em planilhas do *Microsoft Excel*<sup>®</sup> para realização da análise descritiva das variáveis observadas. Posteriormente, os dados foram exportados para o programa SPSS (for Windows<sup>®</sup> versão 20.0) para análise estatística dos resultados.

Os testes de *Kolmogorov-Smirnov* e de *Shapiro-Wilk* foram aplicados para verificar a homocedasticidade dos dados. Em seguida, para fins de comparação entre os grupos, o teste *t* de *Student* foi utilizado para as variáveis com distribuição normal, e o teste de *Mann Whitney* para aquelas com distribuição não paramétrica. Nas análises de comparação entre mais de dois grupos foi realizada a análise de variância de uma via (ANOVA *one-way*), adotando-se o teste *post-hoc* de *Tukey*.

A fim de identificar a existência de associações entre as variáveis analisadas, utilizou-se o teste do Qui-Quadrado. Para o estudo de correlações, o coeficiente de correlação linear de *Pearson* foi utilizado para os dados com distribuição normal, e o coeficiente de correlação de postos de *Spearman* para aqueles com distribuição não paramétrica. A diferença foi considerada estatisticamente significativa quando o valor de  $p < 0,05$ , admitindo-se um erro de 5%.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Parâmetros antropométricos de avaliação do estado nutricional

Os valores médios e desvios padrão da idade e dos parâmetros antropométricos utilizados na avaliação do estado nutricional das participantes deste estudo estão apresentados na tabela 1.

**Tabela 1** – Valores médios e desvios padrão da idade, peso corporal, estatura, IMC e circunferência da cintura das mulheres obesas e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2016.

Parâmetros	Controle (n=37) Média (DP)	Obesas (n=38) Média (DP)	p
Idade (anos)	36,68 (7,12)	37,74 (6,93)	0,515
Peso corporal (kg)	54,04 (5,26)	83,37 (9,92)*	<0,001
Estatura (m)	1,56 (0,06)	1,54 (0,07)	0,303
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,27 (1,54)	35,00 (2,55)*	<0,001
CC (cm)	73,11 (4,87)	101,36 (8,73)*	<0,001

\*Valores significativamente diferentes entre as mulheres obesas e grupo controle, teste *t* de *Student* ( $p < 0,05$ ). CC = Circunferência da Cintura.

### 5.2 Consumo alimentar

Os valores médios e desvios padrão da ingestão de energia e macronutrientes encontrados nas dietas consumidas pelas participantes do estudo estão descritos na tabela 2. Verificou-se que não houve diferença estatística significativa entre os grupos das mulheres obesas e controle em nenhum dos parâmetros avaliados ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 2** – Valores médios e desvios padrão da ingestão de energia e macronutrientes das mulheres obesas e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2016.

Parâmetros	Controle (n=35) Média (DP)	Obesas (n=34) Média (DP)	p
Energia (kcal/dia)	1495,93 (340,09)	1620,72 (576,71)	0,280
Carboidrato (%)	52,27 (7,70)	50,58 (8,14)	0,209
Proteína (%)	19,46 (4,38)	20,08 (5,17)	0,063
Lipídio (%)	28,58 (4,68)	27,82 (5,84)	0,248

Teste *t* de Student ( $p < 0,05$ ). Valores de referência: 45 a 65% de carboidratos, 10 a 35% de proteína, e 20 a 35% de lipídio (IOM, 2006).

A tabela 3 apresenta a ingestão dietética de selênio das mulheres obesas e grupo controle. Verificou-se consumo adequado do mineral segundo a recomendação das DRI's, sem diferença estatística significativa entre os grupos ( $p > 0,05$ ). Porém, considerando a ingestão por quilograma de peso, as mulheres obesas ingeriram quantidades reduzidas de selênio quando comparadas ao grupo controle ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 3** – Valores mínimo, máximo e da mediana da ingestão de selênio dietético das mulheres obesas e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2016.

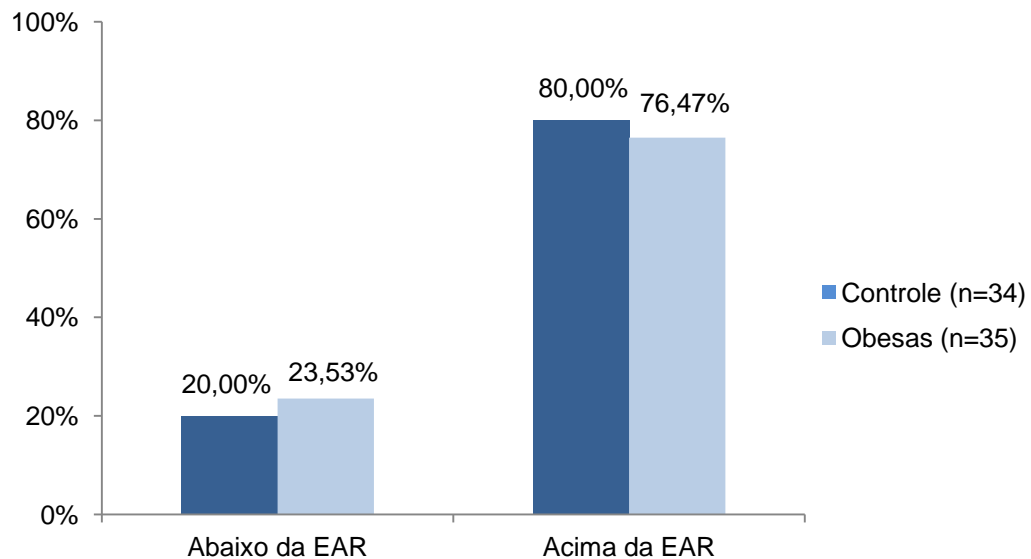
Parâmetros	Grupo	Mediana	Mínimo	Máximo	p
Selênio dietético ( $\mu\text{g}/\text{dia}$ )	Controle (n=35)	54,87	27,46	463,00	0,501
	Obesas (n=34)	68,14	7,60	157,82	
Selênio dietético ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ )	Controle (n=35)	1,02	0,56	8,77	0,006
	Obesas (n=34)	0,72*	0,08	1,86	

\*Valores significativamente diferentes entre as mulheres obesas e grupo controle. Teste de *Mann-Whitney* ( $p < 0,05$ ). Valores de referência de ingestão de selênio: EAR = 45  $\mu\text{g}/\text{dia}$ , faixa etária a partir de 14 anos (ambos os sexos) (IOM, 2006); ou 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$  (KIPP et al., 2015).

A distribuição percentual das participantes do estudo segundo os valores de referência de ingestão dietética de selênio está apresentada na figura 8. Verificou-se que 80% e 76,47% das mulheres obesas e controle, respectivamente, ingeriram quantidade adequada do mineral, segundo as DRI's, e não houve associação

significativa entre o consumo alimentar de selênio e a presença de obesidade ( $p>0,05$ ).

**Figura 8** – Distribuição percentual das participantes segundo os valores de referência de ingestão dietética de selênio. Teresina-PI, Brasil, 2016.



Teste do Qui-Quadrado ( $p=0,722$ ). Valores de referência de ingestão de selênio: EAR = 45  $\mu\text{g}/\text{dia}$ , faixa etária a partir de 14 anos (ambos os sexos) (IOM, 2006).

### 5.3 Parâmetros bioquímicos de avaliação do selênio

Na tabela 4 estão descritas as concentrações de selênio no plasma, nos eritrócitos e na urina, bem como o *clearance* do mineral das mulheres obesas e grupo controle. Verificou-se diferença estatística significativa entre os grupos em relação a todos os parâmetros avaliados, com exceção do selênio urinário ( $p>0,05$ ). Entretanto, ressalta-se que não houve diferença estatística significativa entre as mulheres com obesidade grau I e II (dados não mostrados).

Quanto à adequação das concentrações sanguíneas de selênio segundo os valores de referência, verificou-se que no plasma todas as mulheres obesas apresentaram deficiência, enquanto 32,43% das mulheres do grupo controle estavam com concentrações abaixo do recomendado ( $p<0,001$ ). Em relação ao selênio eritrocitário, todas as mulheres do grupo controle e 89,47% das mulheres obesas apresentaram concentrações adequadas ( $p=0,061$ ).

A figura 9 mostra a distribuição percentual das participantes do estudo considerando o valor de referência de selênio plasmático adotado por Thomson

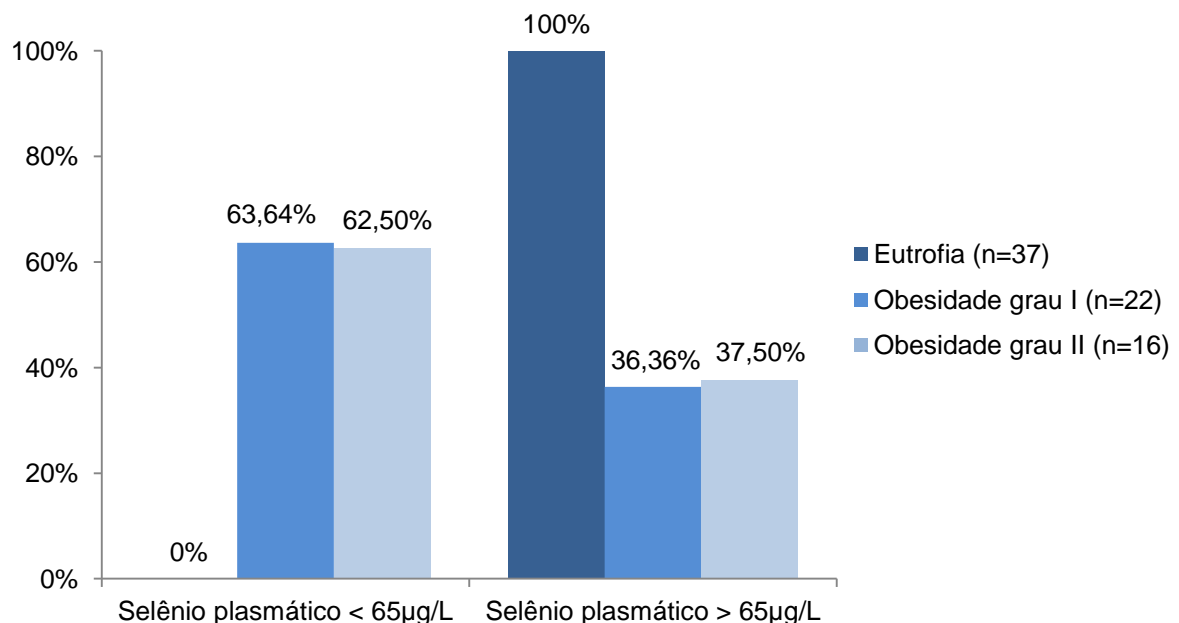
(2004) para otimizar a atividade das enzimas deiodinases. Verificou-se associação entre a presença de obesidade e as concentrações do mineral ( $p < 0,001$ ), no entanto não houve diferença estatística significativa em relação ao grau de obesidade ( $p = 0,604$ ).

**Tabela 4** – Valores médios e desvios padrão das concentrações sanguíneas, urinárias e do *clearance* de selênio das mulheres obesas e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2016.

Parâmetros	Controle (n=37) Média (DP)	Obesas (n=38) Média (DP)	p
Selênio plasmático ( $\mu\text{g/L}$ )	85,64 (9,75)	62,48 (6,85)*	< 0,001
Selênio eritrocitário ( $\mu\text{g/gHb}$ )	0,33 (0,06)	0,28 (0,06)*	< 0,001
Selênio urinário <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/g}$ de creatinina/24h)	42,68 (20,43)	46,82 (20,23)	0,424
<i>Clearance</i> de selênio <sup>a</sup> (mL/min)	0,40 (0,20)	0,59 (0,20)*	0,001

\*Valores significativamente diferentes entre as mulheres obesas e grupo controle, teste *t* de Student ou *Mann-Whitney* ( $p < 0,05$ ). <sup>a</sup>Obesas (n=25) e grupo controle (n=22). Valores de referência: selênio plasmático = 80 a 95  $\mu\text{g/L}$  (THOMSON, 2004) e selênio eritrocitário = 0,18 a 0,55  $\mu\text{g/gHb}$  (VITOUX; ARNAUD; CHAPPUIS, 1999).

**Figura 9** – Distribuição percentual das participantes segundo os valores de referência de selênio plasmático para otimização da atividade das deiodinases. Teresina-PI, Brasil, 2016.



Teste do Qui-Quadrado ( $p < 0,001$ ).

#### 5.4 Parâmetros da função tireoidiana

A tabela 5 apresenta os valores médios e desvios padrão das concentrações séricas dos hormônios tireoidianos das participantes do estudo. Verificou-se que não houve diferença estatística significativa entre as mulheres obesas e grupo controle em relação aos parâmetros avaliados.

**Tabela 5** – Valores médios e desvios padrão das concentrações séricas dos hormônios tireoidianos das mulheres obesas e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2016.

Parâmetros	Controle (n=37)	Obesas (n=38)	p
	Média (DP)	Média (DP)	
TSH ( $\mu$ UI/mL)	1,56 (0,86)	1,54 (0,67)	0,882
T4 livre (ng/dL)	1,01 (0,07)	1,04 (0,10)	0,118
T3 livre (pg/mL)	3,01 (0,30)	3,16 (0,34)	0,057
T3 / T4 livre	0,30 (0,02)	0,30 (0,03)	0,423

Teste *t* de Student ( $p < 0,05$ ).

A tabela 6 apresenta a análise de variância das concentrações séricas dos hormônios tireoidianos pela classificação do IMC. Verificou-se que houve diferença estatística significativa apenas entre as mulheres com obesidade grau II e grupo controle em relação às concentrações de T3 livre sérico ( $p = 0,041$ ).

**Tabela 6** – Análise de variância das concentrações séricas dos hormônios tireoidianos pela classificação do IMC. Teresina-PI, Brasil, 2016.

Parâmetros	Classificação do IMC			p (ANOVA)
	Eutrofia (n=37)	Obesidade grau I (n=22)	Obesidade grau II (n=16)	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
TSH ( $\mu$ UI/mL)	1,56 (0,86) <sup>a</sup>	1,62 (0,79) <sup>a</sup>	1,42 (0,44) <sup>a</sup>	0,736
T4 livre (ng/dL)	1,01 (0,07) <sup>a</sup>	1,02 (0,11) <sup>a</sup>	1,07 (0,09) <sup>a</sup>	0,076
T3 livre (pg/mL)	3,01 (0,30) <sup>a</sup>	3,09 (0,36) <sup>ab</sup>	3,25 (0,30) <sup>b</sup>	0,053
T3 / T4 livre	0,30 (0,02) <sup>a</sup>	0,30 (0,03) <sup>a</sup>	0,30 (0,03) <sup>a</sup>	0,723

Teste *post-hoc* de Tukey. Valores na mesma linha com diferença estatística significativa (letras diferentes) e sem diferença estatística significativa (letras iguais).

A tabela 7 apresenta a concentração sérica dos anticorpos antitireoidianos das participantes do estudo. Ao comparar os valores das medianas, bem como a distribuição dos anticorpos entre os grupos, observou-se que as mulheres obesas apresentaram concentrações elevadas de TPOAb e TgAb quando comparadas ao grupo controle ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 7** – Valores mínimo, máximo e da mediana das concentrações séricas dos anticorpos antitireoidianos das mulheres obesas e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2016.

Parâmetros	Grupo	Mediana	Mínimo	Máximo	p
TPOAb (UI/mL)	Controle (n=37)	0,38	0,10	1,61	0,024
	Obesas (n=38)	0,49*	0,21	1,31	
TgAb (UI/mL)	Controle (n=37)	1,70	0,74	3,95	0,021
	Obesas (n=38)	2,21*	0,87	3,61	

\*Valores significativamente diferentes entre as mulheres obesas e grupo controle. Teste de *Mann-Whitney* ( $p < 0,05$ ).

### 5.5 Relação entre biomarcadores do selênio e da função tireoidiana

A tabela 8 apresenta as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos das mulheres obesas considerando a classificação do selênio plasmático segundo os valores de referência para otimização da atividade das enzimas deiodinases. Verificou-se que não houve diferença estatística significativa entre os grupos ( $p > 0,05$ ).

As tabelas 9 e 10 mostram os resultados da análise de correlação entre os parâmetros do selênio e as concentrações dos hormônios tireoidianos. Verificou-se correlação negativa significativa entre a concentração eritrocitária de selênio e o T4 livre sérico nas mulheres obesas ( $p < 0,05$ ).



**Tabela 8** – Valores médios e desvios padrão das concentrações séricas dos hormônios tireoidianos das mulheres obesas, segundo os valores de referência de selênio plasmático para otimização das deiodinases. Teresina-PI, Brasil, 2016.

Parâmetros	Concentrações de selênio plasmático		p
	Grupo < 65 µg/L (n=24)	Grupo ≥ 65 µg/L (n=14)	
	Média (DP)	Média (DP)	
TSH (µUI/mL)	1,56 (0,75)	1,50 (0,52)	0,782
T4 livre (ng/dL)	1,05 (0,12)	1,03 (0,06)	0,431
T3 livre (pg/mL)	3,20 (0,29)	3,09 (0,41)	0,339
T3 / T4 livre	0,30 (0,03)	0,30 (0,03)	0,622

Teste *t* de Student ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 9** – Análise de correlação linear simples entre os biomarcadores do selênio e da função tireoidiana do grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2016.

Parâmetros	Controle							
	TSH		T4 livre		T3 livre		T3/T4 livre	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Se dietético	-0,285	0,098	-0,071	0,686	0,058	0,741	0,068	0,697
Se plasmático	0,207	0,219	0,067	0,693	0,109	0,519	0,077	0,549
Se eritrocitário	-0,054	0,750	0,003	0,984	0,109	0,522	0,167	0,324
Se urinário	-0,188	0,402	-0,036	0,873	-0,313	0,156	-0,393	0,070

Correlação Linear de *Pearson* ou correlação de postos de *Spearman* ( $p < 0,05$ ). Se (selênio).

**Tabela 10** – Análise de correlação linear simples entre os biomarcadores do selênio e da função tireoidiana das mulheres obesas. Teresina-PI, Brasil, 2016.

Parâmetros	Obesas							
	TSH		T4 livre		T3 livre		T3/T4 livre	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Se dietético	-0,045	0,799	0,038	0,830	0,249	0,156	0,207	0,241
Se plasmático	-0,020	0,903	-0,138	0,410	-0,121	0,471	-0,044	0,794
Se eritrocitário	-0,048	0,774	-0,331	0,042*	-0,289	0,078	0,049	0,768
Se urinário	0,168	0,423	0,357	0,079	0,116	0,581	-0,158	0,451

\*Correlação Linear de *Pearson* ou correlação de postos de *Spearman* ( $p < 0,05$ ). Se (selênio).

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo foi avaliada a relação entre os biomarcadores do selênio e as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos em mulheres obesas. Sobre a análise das concentrações de selênio no plasma, pôde-se observar que as mulheres obesas apresentaram concentrações inferiores aos valores de referência, com diferença estatística significativa quando comparadas ao grupo controle. Esses resultados estão de acordo com aqueles encontrados nos estudos de Alasfar et al. (2011), Arnaud et al. (2006), Cominetti et al. (2012) e Kimmons et al. (2006), os quais também revelaram valores reduzidos de selênio plasmático em indivíduos obesos.

Sobre estes resultados, alguns fatores podem ter contribuído para a redução das concentrações plasmáticas de selênio nas mulheres obesas avaliadas, a exemplo do estresse oxidativo. Este mostra-se elevado com a presença da obesidade, sendo caracterizado pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, aumentando a demanda por enzimas e cofatores enzimáticos antioxidantes, como por exemplo o selênio (DAMMS-MACHADO; WESER; BISCHOFF, 2012; LAY et al., 2014; SAVINI et al., 2013). Outro ponto importante é a provável contribuição da inflamação crônica de baixo grau presente na obesidade na inibição da expressão de selenoproteínas, em particular da SelP, principal proteína responsável pelo transporte desse mineral no plasma (RENKO et al., 2009; ZHANG; CHEN, 2011).

É oportuno chamar atenção para o fato de que a quantidade de selênio presente nas dietas consumidas pelas mulheres obesas estava adequado, segundo as DRI's. Entretanto, nessa discussão, deve-se ressaltar que segundo a opinião de alguns autores, os indivíduos obesos, em função do peso corporal elevado e da presença de alterações metabólicas, podem necessitar de quantidades de selênio superiores aos valores estabelecidos pela recomendação, em torno de 1 µg/kg/dia, para manter o estado nutricional adequado do mineral no organismo (DAMMS-MACHADO; WESER; BISCHOFF, 2012; KIPP et al., 2015). Assim, considerando esse valor, as mulheres obesas consumiam quantidades reduzidas de selênio, o que pode ter contribuído para a redução das concentrações desse oligoelemento no plasma.

Ainda nessa abordagem, deve-se destacar que existem limitações para determinação da quantidade de selênio nos alimentos em função da variabilidade de suas concentrações no solo. Associado a isso, a escassez de informações sobre a quantidade desse nutriente em alimentos das diversas regiões geográficas do Brasil e a necessidade do uso de tabelas de composição de alimentos estrangeiras podem superestimar a sua ingestão.

Quanto ao selênio eritrocitário, pôde-se verificar concentrações reduzidas do mineral nas mulheres obesas com diferença estatística significativa quando comparadas ao grupo controle. Sobre este aspecto, percebe-se que a redução nos valores de selênio eritrocitário reflete de forma gradual a deficiência desse mineral no plasma. Além disso, o aumento do estresse oxidativo na obesidade pode ser um fator contribuinte para a redução do selênio nos eritrócitos, pois nessa condição o organismo parece priorizar o aporte desse nutriente para a síntese de selenoproteínas antioxidantes em outros tecidos, levando à redução gradual da síntese da GPx1 e, por sua vez, consequente diminuição nas concentrações de selênio nesse componente sanguíneo.

Entretanto, nessa discussão, vale ressaltar que, segundo os valores de referência, as mulheres obesas estavam com concentrações adequadas de selênio eritrocitário. Tal fato sugere que esse componente sanguíneo é menos responsivo à deficiência de selênio, provavelmente pela meia vida longa de 120 dias e o *turnover* lento do mineral nessas células. Destaca-se ainda que a medula óssea é um dos órgãos que apresentam expressão elevada do receptor apoER2, o qual está envolvido na captação da SelP do plasma para os tecidos, favorecendo assim a incorporação de selênio nos eritrócitos. Outro aspecto importante diz respeito às concentrações eritrocitárias de selênio serem menos sensíveis à influência da inflamação crônica presente nessas participantes, o que pode ter contribuído para a manutenção de suas concentrações adequadas nesse componente sanguíneo (BURK; HILL, 2015; STEFANOWICZ et al., 2013; VITOUX; ARNAUD; CHAPPUIS, 1999; WASTNEY et al., 2011).

Em relação ao selênio urinário, pôde-se observar que as mulheres obesas excretaram quantidades semelhantes ao grupo controle, porém ao analisar a excreção relativa do mineral, foi verificada maior depuração plasmática renal de selênio no grupo de obesas, o que significa que essas mulheres apresentaram menor capacidade de reter esse micronutriente no organismo. Uma possível

explicação para tal resultado advém do fato de que a formação de metabólitos para excreção urinária desse mineral é regulada por meio de um mecanismo de competição, no qual o seleneto é preferencialmente utilizado para a síntese da SeIP no fígado. Assim, o maior *clearance* de selênio pelas obesas pode estar relacionado à redução da síntese de SeIP hepática devido à inflamação crônica de baixo grau presente na obesidade, ocasionando desvio da rota metabólica do seleneto para a síntese dos compostos urinários de selênio (BURK et al., 2006; BURK; HILL, 2015; WASTNEY et al., 2011).

Nessa abordagem, ressalta-se que o metabolismo do selênio é complexo e ainda não está bem elucidado, o que limita a interpretação dos dados relacionados à sua homeostase no organismo das mulheres obesas. Nesse sentido, é oportuno mencionar que o selênio é distribuído para os tecidos de forma “hierárquica”, assim na deficiência desse mineral, as suas concentrações são preferencialmente mantidas adequadas em órgãos específicos, a exemplo do cérebro e glândulas endócrinas. Dessa forma, as concentrações plasmáticas de selênio podem não refletir as concentrações do mineral, bem como a expressão das selenoproteínas, nos demais tecidos (BURK; HILL, 2015; KÖRLE, 2015). É importante destacar também que não existe um biomarcador padrão ouro para avaliação do estado nutricional desse mineral, sendo as concentrações de selênio ou de selenoproteínas no plasma os biomarcadores de maior sensibilidade para identificar o risco de deficiência (COMBS, 2015).

Sobre a análise das concentrações dos hormônios tireoidianos, pôde-se observar que as mulheres obesas não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparadas ao grupo controle. Esses resultados são semelhantes aos encontrados nos estudos de Bakiner et al. (2014), Eray et al. (2011) e Soriguer et al. (2011), os quais também não revelaram diferenças nos níveis de TSH, T3 livre e T4 livre. Ressalta-se, porém, que ao conduzir esta análise estratificando a amostra de acordo com as classes de IMC, verificou-se concentrações de T3 livre discretamente elevadas nas mulheres com obesidade grau II quando comparadas ao grupo controle.

Nessa perspectiva, alguns autores sugerem uma relação positiva entre as concentrações de T3 livre e parâmetros de adiposidade, na qual o ganho de peso favoreceria aumento das concentrações séricas de T3 livre na tentativa de induzir o gasto energético. Assim, percebe-se que as concentrações dos hormônios

tireoidianos parecem refletir uma dinâmica de ganho de peso (KITAHARA et al., 2012; REINEHR, 2010; REN et al., 2014; SORIGUER et al., 2011). Nesse sentido, no estudo de Soriguer et al. (2011) também não foi observada diferença nas concentrações desses hormônios entre indivíduos obesos e eutróficos. No entanto, após seis anos de seguimento, foi verificado que os indivíduos com concentrações iniciais de T3 e T4 livres mais elevadas possuíam maior risco de desenvolver obesidade.

No que diz respeito às concentrações séricas dos anticorpos TPOAb e TgAb, pôde-se observar que as mulheres obesas apresentaram valores elevados quando comparadas ao grupo controle. Destaca-se que o aumento nessas concentrações pode estar relacionado à secreção elevada de citocinas inflamatórias pelo tecido adiposo, fato que parece favorecer a suscetibilidade para o desenvolvimento de doenças autoimunes (MARZULLO et al., 2010; SANTINI et al., 2014).

Na perspectiva de obter melhor entendimento acerca da participação do selênio no metabolismo dos hormônios tireoidianos, foi conduzida análise de correlação. Assim, pôde-se observar que os valores reduzidos de selênio no plasma observados neste estudo parecem não ter comprometido as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos nas mulheres obesas. Ressalta-se ainda que não houve diferença significativa nas concentrações desses hormônios entre as mulheres obesas que apresentaram valores de selênio plasmático inferiores ou acima do ponto de corte de 65 µg/L, valor utilizado como referência para a otimização da atividade das deiodinases, enzimas importantes para o metabolismo dos hormônios tireoidianos (THOMSON, 2004).

É oportuno mencionar que a glândula tireoide possui aporte priorizado de selênio e mantém concentrações adequadas do mineral em situações de deficiência leve a moderada desse micronutriente. De modo semelhante, as enzimas deiodinases estão entre as selenoproteínas menos influenciadas pela deficiência desse mineral (FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011; KÖHRLE, 2015; KÖHRLE; GÄRTNER, 2009).

Todavia, vale destacar a existência de correlação negativa entre as concentrações de T4 livre e o selênio eritrocitário nas mulheres obesas. Sobre este resultado, ressalta-se que a concentração desse micronutriente nos eritrócitos parece refletir a quantidade do mineral presente nos músculos esqueléticos, órgão que contribui para as concentrações de T3 livre no plasma (ABDALLA; BIANCO,

2014; BEHNE; ALBER; KYRIAKOPOULOS, 2010). Assim, o resultado do presente estudo evidencia a participação importante do selênio na conversão de T4 em T3 em resposta à crescente adiposidade, em especial nas mulheres com obesidade grau II.

Vale ressaltar que este estudo possui algumas limitações que merecem ser elencadas. Assim, destaca-se que devido à sua natureza transversal, não foi possível avaliar a temporalidade das alterações observadas nas concentrações de selênio e dos hormônios tireoidianos nas mulheres obesas. Outra limitação diz respeito ao fato de não ter sido considerado neste estudo a influência de outros micronutrientes importantes para a função tireoidiana, a exemplo do iodo. Além disso, o tamanho pequeno da amostra e a inclusão de participantes apenas do sexo feminino podem ter limitado o entendimento sobre a relação entre o selênio e os hormônios tireoidianos na presença da obesidade.

Dessa forma, como perspectivas sobre o tema, considera-se importante investigar a influência do selênio em distúrbios metabólicos e endócrinos presentes na obesidade, em particular, a ação desse mineral na expressão e atividade das enzimas deiodinases tanto em obesos eutireoidianos com valores elevados de TSH quanto naqueles com hipotireoidismo.

## 7 CONCLUSÃO

- As mulheres obesas avaliadas neste estudo possuem concentrações de selênio adequadas nos eritrócitos e reduzidas no plasma. Associado a isso, o estudo revela valores elevados do *clearance* desse mineral.
- As participantes do estudo apresentam ingestão dietética de selênio adequada segundo as recomendações.
- As mulheres obesas não apresentam alterações nas concentrações séricas dos hormônios tireoidianos.
- O estudo mostra influência do selênio sobre o metabolismo da tireoide nas mulheres obesas, pois revela correlação negativa entre as concentrações eritrocitárias desse mineral e o T4 livre sérico.

A partir dos resultados deste estudo, verifica-se comprometimento do estado nutricional relativo ao selênio nas mulheres obesas avaliadas. Entretanto, as concentrações desse mineral prioritariamente mantidas adequadas nos eritrócitos, e provavelmente em outros tecidos, favorecem a conversão de T4 em T3 a fim de induzir o gasto energético e controlar a adiposidade, em especial, nas mulheres com obesidade grau II.

## REFERÊNCIAS

- AASETH, J. et al. Selenium concentrations in the human thyroid gland. **Biol Trace Elem Res.**, v. 24, n. 02, p. 147-52, 1990.
- ABDALLA, S. M.; BIANCO, A. C. Defending plasma T3 is a biological priority. **Clin Endocrinol. (Oxf.)**, v. 81, n. 05, p. 633-41, 2014.
- AJJAN, R. A. et al. The sodium iodide symporter gene and its regulation by cytokines found in autoimmunity. **J Endocrinol.**, v. 158, n. 03, p. 351-8, 1998.
- ALASFAR, F. et al. Selenium is significantly depleted among morbidly obese female patients seeking bariatric surgery. **Obes Surg.**, v. 21, n. 11, p. 1710-3, 2011.
- ALVARENGA, E. S. L.; ALENCAR, M. A. P. M.; MELO, M. T. S. M. **Alimentos – Medidas caseiras**: correspondência peso-volume. Teresina: UFPI, 2005.
- ÁLVAREZ-CASTRO, P. et al. Función endocrina en la obesidad. **Endocrinol Nutr.**, v. 58, n. 08, p. 422-32, 2011.
- ANÇÃO, M. S. et al. **Programa de apoio à nutrição Nutwin**: versão 1.5. São Paulo: Departamento de Informática em Saúde, SPDM, Unifesp/EPM, 2002. 1 CD-ROM.
- ARNAUD, J. et al. Serum selenium determinants in French adults: the SU.VI.M.AX study. **Br J Nutr.**, v. 95, n. 02, p. 313-20, 2006.
- ARROJO E DRIGO, R.; BIANCO, A. C. Type 2 deiodinase at the crossroads of thyroid hormone action. **Int J Biochem Cell Biol.**, v. 43, n. 10, p. 1432-41, 2011.
- BAIRRAS, C. et al. RAR $\gamma$  and TR $\beta$  expressions are decreased in PBMC and SWAT of obese subjects in weight gain. **J Physiol Biochem.**, v. 66, n 01, p. 29-37, 2010.
- BAKINER, O. et al. Are plasma thyroid-stimulating hormone levels associated with degree of obesity and metabolic syndrome in euthyroid obese patients? A turkish cohort study. **Endocrinol.**, v. 2014, p. 803028, 2014.
- BALISTRERI, C. R.; CARUSO, C.; CANDORE, G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. **Mediators Inflamm.**, v. 2010, n. 802078, p. 01-19, 2010.
- BAYS, H. E. et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. **Expert Rev Cardiovasc Ther.**, v. 06, n. 03, p.343-68, 2008.
- BECKETT, G. J.; ARTHUR, J. R. Selenium and endocrine systems. **J Endocrinol.**, v. 184, n. 03, p. 455-65, 2005.
- BEHNE, D.; ALBER, D.; KYRIAKOPOULOS, A. Long-term selenium supplementation of humans: selenium status and relationships between selenium concentrations in



- skeletal muscle and indicator materials. **J Trace Elem Med Biol.**, v. 24, n. 02, p. 99-105, 2010.
- BERNAL, J.; GUADAÑO-FERRAZ, A.; MORTE, B. Thyroid hormone transporters – functions and clinical implications. **Nat Rev Endocrinol.**, v. 11, n. 12, p. 406-17, 2015.
- BÉTRY, C. et al. Increased TSH in obesity: evidence for a BMI-independent association with leptin. **Diabetes Metab.**, v. 41, n. 03, p. 248-51, 2015.
- BIGGS, R. B.; URZÚA, E. A.; GONZÁLEZ, M. M. El tejido graso como modulador endocrino: cambios hormonales asociados a la obesidad. **Rev Med Chile**, v. 138, n. 10, p. 1294-301, 2010.
- BJERGVED, L. et al. Thyroid function and body weight: a community-based longitudinal study. **PLoS One**, v. 09, n. 04, p. e93515, 2014.
- BŁAŻEWICZ, A. et al. Serum and urinary selenium levels in obese children: a cross-sectional study. **J Trace Elem Med Biol.**, v. 29, p.116-22, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Pesquisa com Seres Humanos. Resolução nº466, de 12 de dezembro de 2012. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2012.
- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- BURK, R. F. et al. Deletion of selenoprotein P upregulates urinary selenium excretion and depresses whole-body selenium content. **Biochim Biophys Acta.**, v. 1760, n. 12, p. 1789-93, 2006.
- BURK, R. F.; HILL, K. E. Regulation of selenium metabolism and transport. **Annu Rev Nutr.**, v. 35, p. 109-34, 2015.
- CABANELAS, A. et al. Acute effects of leptin on 5'-deiodinases are modulated by thyroid state of fed rats. **Horm Metab Res.**, v. 39, n. 11, p. 818-22, 2007.
- CARVALHO, R. F. et al. The association of selenium status with thyroid hormones and anthropometric values in dyslipidemic patients. **Nutr Hosp.**, v. 31, n. 04, p. 1832-8, 2015.
- CASTRO, J. P. W. et al. Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine. **J Clin Invest.**, v. 125, n. 02, p. 769-81, 2015.
- CAYIR, A. et al. Thyroid functions and trace elements in pediatric patients with exogenous obesity. **Biol Trace Elem Res.**, v.157, n. 02, p. 95–100, 2014.

- CHADHA, V. D.; SOOD, A.; DHAWAN, D. K. Sodium selenite enhances thyroid uptake of iodine-131 and regulates thyroid function in rats. **Hell J Nucl Med.**, v. 17, n. 01, p. 27-30, 2014.
- CHENG, S.; LEONARD, J. L.; DAVIS, P. J. Molecular aspects of thyroid hormone actions. **Endocr Rev.**, v. 31, n. 02, p. 139-70, 2010.
- CHROUSOS, G. P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. **N Engl J Med.**, v. 332, n. 20, p. 1351-62, 1995.
- CLARKE, J. T. Colorimetric determination and distribution of urinary creatinine and creatine. **Clin Chem.**, v. 07, n. 04, p. 271-83, 1961.
- COMBS, G. F. Biomarkers of selenium status. **Nutrients**, v. 07, n. 04, p. 2209-36, 2015.
- COMBS, G. F. et al. Effects of selenomethionine supplementation on selenium status and thyroid hormone concentrations in healthy adults. **Am J Clin Nutr.**, v. 89, n. 06, p. 1808-14, 2009.
- COMINETTI, C. et al. Brazilian nut consumption improves selenium status and glutathione peroxidase activity and reduces atherogenic risk in obese women. **Nutr Res.**, v. 32, n. 06, p. 403-7, 2012.
- COMINETTI, C. et al. Considerations about oxidative stress, selenium and nutrigenetics. **Nutrire**, v. 36, n. 03, p. 131-53, 2011.
- DAMMS-MACHADO, A.; WESER, G.; BISCHOFF, S. C. Micronutrient deficiency in obese subjects undergoing low calorie diet. **Nutr J.**, v. 11, p. 34, 2012.
- DAVIS, P. J.; GOGLIA, F.; LEONARD, J. L. Nongenomic actions of thyroid hormone. **Nat Rev Endocrinol.**, v. 12, n. 02, p. 111-21, 2016.
- DICKSON, R. C.; TOMLINSON, R. H. Selenium in blood and human tissues. **Clin Chim Acta.**, v. 16, n. 02, p. 311-21, 1967.
- DRUTEL, A.; ARCHAMBEAUD, F.; CARON, P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. **Clin Endocrinol (Oxf).**, v. 78, n. 02, p. 155-64, 2013.
- DUNTAS, L. H. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 95, n. 12, p. 5180-8, 2010.
- DUNTAS, L. H.; BENVENGA, S. Selenium: an element for life. **Endocrine**, v. 48, n. 03, p. 756-75, 2015.
- ERAY, E. et al. Relationship between thyroid volume and iodine, leptin, and adiponectin in obese women before and after weight loss. **Med Princ Pract.**, v. 20, n. 01, p. 43-6, 2011.

FAIRWEATHER-TAIT, S. J. et al. Selenium in human health and disease. **Antioxid Redox Signal.**, v. 14, n. 07, p. 1337-83, 2011.

FERNÁNDEZ-REAL, J. M. et al. Thyroid hormone receptor alpha gene variants increase the risk of developing obesity and show gene–diet interactions. **Int J Obes (Lond.)**, v. 37, n. 11, p. 1499-505, 2013.

FERREIRA, K. S. et al. Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. **Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health**, v. 11, n. 03, p. 172-7, 2002.

FISBERG, R. M. et al. **Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas**. São Paulo: Manole, 2005.

GAMMELGAARD, B. et al. Estimating intestinal absorption of inorganic and organic selenium compounds by in vitro flux and biotransformation studies in Caco-2 cells and ICP-MS detection. **Biol Trace Elem Res.**, v. 145, n. 02, p. 248-56, 2012.

GEREBEN, B. et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. **Endocr Rev.**, v. 29, n. 07, p. 898–938, 2008.

GERMAIN, D. L.; GALTON, V. A.; HERNANDEZ, A. Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges. **Endocrinology**, v. 150, n. 03, p. 1097-107, 2009.

GHAMARI-LANGROUDI, M. et al. Regulation of thyrotropin-releasing hormone-expressing neurons in paraventricular nucleus of the hypothalamus by signals of adiposity. **Mol Endocrinol.**, v. 24, n. 12, p. 2366-81, 2010.

GNOCCHI, D. et al. Emerging role of thyroid hormone metabolites. **Acta Physiol. (Oxf.)**, v. 217, n. 03, p. 184-216, 2016.

GOYENS, P. et al. Selenium deficiency as a possible factor in the pathogenesis of myxoedematous endemic cretinism. **Acta Endocrinol (Copenh.)**, v. 114, n. 04, p. 497-502, 1987.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annu Rev Immunol.**, v. 29, p. 415-45, 2011.

HALL, J. E. Hormônios metabólicos da tireoide. In: HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 955-67.

HAMMES, S. R.; DAVIS, P. J. Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.**, v. 29, n. 04, p. 581-93, 2015.

HARRINGTON, J. M. et al. Analysis of human serum and whole blood for mineral content by ICP-MS and ICP-OES: development of a mineralomics method. **Biol Trace Elem Res.**, v. 160, n. 01, p. 132-42, 2014.

HAWKES, W. C. et al. High-selenium yeast supplementation in free-living North American men: no effect on thyroid hormone metabolism or body composition. **J Trace Elem Med Biol.**, v. 22, n.02, p. 131-42, 2008.

HAWKES, W. C.; KEIM, N. L. Dietary selenium intake modulates thyroid hormone and energy metabolism in men. **J Nutr.**, v. 133, n. 11, p. 3443-8, 2003.

HOERMANN, R. et al. Homeostatic control of the thyroid-pituitary axis: perspectives for diagnosis and treatment. **Front Endocrinol. (Lausanne)**, v. 06, n. 177, p. 1-17, 2015.

HOWIE, A. F. et al. Thyroidal extracellular glutathione peroxidase: a potential regulator of thyroid-hormone synthesis. **Biochem J.**, v. 308, n. 03, p. 713-7, 1995.

IACOBELLIS, G. et al. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. **Clin Endocrinol (Oxf.)**, v. 62, n. 04, p. 487-91, 2005.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009**: tabelas de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2011a.

\_\_\_\_\_. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009**: tabela de medidas referidas para os alimentos consumidos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2011b.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ. **Normas analíticas do Instituto Adolfo Lutz**. 3. ed. São Paulo: IMESP, 1985.

IOM (Institute of Medicine). **Dietary reference intakes**: the essential guide to nutrient requirements. Washington: National Academy Press, 2006.

JAIME, P. C. et al. Comparative study among two methods for energy adjustment for nutrient intake. **Nutrire**, v. 26, p. 11-8, 2003.

JAIN, R. B. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. **Biol Trace Elem Res.**, v. 159, n. 01, p. 87-98, 2014.

JÍLKOVÁ, Z. M. et al. Modulation of type I iodothyronine 5'-deiodinase activity in white adipose tissue by nutrition: possible involvement of leptin. **Physiol. Res.**, v. 59, n. 04, p. 561-9, 2010.

KIMMONS, J. E. et al. Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. **Med Gen Med.**, v. 08, n. 04, p. 59, 2006.

KIPP, A. P. et al. Revised reference values for selenium intake. **J Trace Elem Med Biol.**, v. 32, p. 195-9, 2015.

KITAHARA, C. M. et al. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. **PLoS One**, v. 07, n. 04, p. e34979, 2012.

KÖHRLE, J. Selenium and the thyroid. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.**, v. 22, n. 05, p. 392-401, 2015.

KÖHRLE, J.; GÄRTNER, R. Selenium and thyroid. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.**, v. 23, n. 06, p. 815–27, 2009.

KRYUKOV, G. V. et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. **Science**, v. 300, n. 5624, p. 1439–43, 2003.

KUROKAWA, S.; BERRY, M. J. Selenium: role of the essential metalloid in health. In: SIGEL, A.; SIGEL, H.; SIGEL, R. K. O (Ed.). **Interrelations between essential metal ions and human diseases**. Houten: Springer Netherlands, 2013. p. 499-534.

KURYLOWICZ, A. et al. Obesity is associated with a decrease in expression but not with the hypermethylation of thermogenesis-related genes in adipose tissues. **J Transl Med.**, v. 13, 2015.

LABUNSKYY, V. M.; HATFIELD, D. L.; GLADYSHEV, V. N. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. **Physiol Rev.**, v. 94, n. 03, p. 739-77, 2014.

LARSEN, P. R.; ZAVACKI, A. M. Role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. **Eur Thyroid J.**, v. 01, n. 04, p. 232-42, 2012.

LAY, S. L. et al. Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. **Oxid Med Cell Longev.**, v. 2014, n. 908539, p. 01-18, 2014.

LEONI, S. G. et al. Selenium increases thyroid-stimulating hormone-induced sodium/iodide symporter expression through thioredoxin/apurinic/aprimidinic endonuclease 1-dependent regulation of paired box 8 binding activity. **Antioxid Redox Signal.**, v. 24, n. 15, p. 855-66, 2015.

LIPS, M. A. et al. Roux-en-Y gastric bypass and calorie restriction induce comparable time-dependent effects on thyroid hormone function tests in obese female subjects. **Eur J Endocrinol.**, v. 169, n. 03, p. 339-47, 2013.

LITTLE, A. G. A review of the peripheral levels of regulation by thyroid hormone. **J Comp Physiol B.**, v. 186, n. 06, p. 677-88, 2016.

LONGHI, S.; RADETTI, G. Thyroid function and obesity. **J Clin Res Pediatr Endocrinol.**, v. 05, suppl. 01, p. 40-4, 2013.

MAHMOODIANFARD, S. et al. Effects of zinc and selenium supplementation on thyroid function in overweight and obese hypothyroid female patients: a randomized double-blind controlled trial. **J Am Coll Nutr.**, v. 34, n. 05, p. 391-9, 2015.

MARCELLO, M. A. et al. Obesity and thyroid cancer. **Endocr Relat Cancer**, v. 21, n. 05, p. T255-71, 2014.

- MARSILI, A. et al. Physiological role and regulation of iodothyronine deiodinases: a 2011 update. **J Endocrinol Invest.**, v. 34, n. 05, p. 395–407, 2011.
- MARTENS, I. B. G.; MARTENS, A.; COZZOLINO, S. M. F. Selênio. In: COZZOLINO, S. M. F. (Org.). **Biodisponibilidade de nutrientes**. 4. ed. Barueri, SP: Manole, 2012. p. 721-65.
- MARZULLO, P. et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 95, n. 08, p. 3965-72, 2010.
- MEHDI, Y. et al. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. **Molecules**, v. 18, n. 03, p. 3292-311, 2013.
- MITTAG, J. et al. Thyroid hormones regulate selenoprotein expression and selenium status in mice. **Plos One**, v. 05, n. 09, p. e12931, 2010.
- MULLUR, R.; LIU, Y.; BRENT, G. A. Thyroid hormone regulation of metabolism. **Physiol Rev.**, v. 94, n. 02, p. 355–82, 2014.
- MUSCOGIURI, G. et al. High-normal TSH values in obesity: is it insulin resistance or adipose tissue's guilt? **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, n. 01, p. 101-6, 2013.
- NANNIPIERI, M. et al. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: effects of weight loss. **Int J Obes (Lond.)**, v. 33, n. 09, p. 1001-6, 2009.
- NAVARRO-ALARCON, M.; CABRERA-VIQUE, C. Selenium in food and the human body: a review. **Sci Total Environ.**, v. 400, n. 1-3, p. 115-41, 2008.
- NIEDZIELSKI, P.; SIEPAK, M. Analytical methods for determining arsenic, antimony and selenium in environmental samples. **Pol J Environ Stud.**, v. 12, n. 06, p. 653-67, 2003.
- OH, J. Y.; SUNG, Y. A.; LEE, H. J. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women. **Korean J Intern Med.**, v. 28, n. 02, p.180-6, 2013.
- ORTEGA, F. J. et al. Subcutaneous fat shows higher thyroid hormone receptor- $\alpha$ 1 gene expression than omental fat. **Obesity**, v. 17, n. 02, p. 2134-41, 2009.
- ORTEGA, F. J. et al. Type I iodothyronine 5'-deiodinase mRNA and activity is increased in adipose tissue of obese subjects. **Int J Obes (Lond.)**, v. 36, n. 02, p. 320-4, 2012.
- OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat Rev Immunol.**, v. 11, n. 02, p. 85-97, 2011.

- PACIFICO, L. et al. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. **Clin Chim Acta**, v. 413, n. 03-04, p. 396–405, 2012.
- PARSHUKOVA, O. et al. Features of selenium metabolism in humans living under the conditions of North European Russia. **Int Arch Occup Environ Health**, v. 87, n. 06, p. 607-14, 2014.
- PINHEIRO, A. B. V. et al. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.
- RAYMAN, M. P.; INFANTE, H. G.; SARGENT, M. Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation. **Br J Nutr.**, v. 100, n. 02, p. 238–53, 2008.
- REFETTOFF, S. Thyroid hormone serum transport proteins. In: DE GROOT, L. J. (Ed.). **Endotext – Thyroid disease manager**. South Dartmouth: MDText.com, 2015.
- REINEHR, T. Obesity and thyroid function. **Mol Cell Endocrinol.**, v. 316, n. 02, p. 165–71, 2010.
- REN, R. et al. Association between thyroid hormones and body fat in euthyroid subjects. **Clin Endocrinol (Oxf.)**, v. 80, n. 04, p. 585-90, 2014.
- RENKO, K. et al. Down-regulation of the hepatic selenoprotein biosynthesis machinery impairs selenium metabolism during the acute phase response in mice. **FASEB J.**, v. 23, n. 06, p. 1758-65, 2009.
- ROBBERECHT, H.J.; DEELSTRA, H.A. Selenium in human urine: determination, speciation and concentration levels. *Talanta*, v. 31, n. 07, p-497-508, 1984.
- ROBINSON, J. R. et al. Urinary excretion of selenium by New Zealand and North American human subjects on differing intakes. **Am J Clin Nutr.**, v. 41, n. 05, p. 1023-31, 1985.
- ROBINSON, M. F. et al. Long-term supplementation with selenate and selenomethionine: urinary excretion by New Zealand women. **Br J Nutr.**, v. 77, n. 04, p. 551-63, 1997.
- ROEF, G. et al. Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid middle-aged subjects. **Thyroid**, v. 24, n. 02, p. 223-31, 2014.
- ROMAN, M.; JITARU, P.; BARBANTE, C. Selenium biochemistry and its role for human health. **Metallomics**, v. 06, n. 01, p. 25-54, 2014.
- ROTONDI, M. et al. A hypoechoic pattern of the thyroid at ultrasound does not indicate autoimmune thyroid diseases in patients with morbid obesity. **Eur J Endocrinol.**, v. 163, n. 01, p. 105-9, 2010.
- RUPÉREZ, A. I.; GIL, A; AGUILERA, C. M. Genetics of oxidative stress in obesity. **Int J Mol Sci.**, v. 15, n. 02, p. 3118-44, 2014.

SANTINI, F. et al. The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. **Eur J Endocrinol.**, v. 171, n. 04, p. R137-52, 2014.

SAVINI, I. et al. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. **Int J Mol Sci.**, v. 14, n. 05, p. 10497-538, 2013.

SCHMUTZLER, C. et al. Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. **Biol Chem.**, v. 388, n. 10, p. 1053-9, 2007.

SCHOMBURG, L. et al. Synthesis and metabolism of thyroid hormones is preferentially maintained in selenium-deficient transgenic mice. **Endocrinology**, v. 147, n. 03, p. 1306-13, 2006.

SCHOMBURG, L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. **Nat Rev Endocrinol.**, v. 08, n. 03, p. 160–71, 2012.

SCHOMBURG, L.; KÖHRLE, J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. **Mol Nutr Food Res.**, v. 52, n. 11, p. 1235-46, 2008.

SCHUMM-DRAEGER, P. M. Sodium/iodide symporter (NIS) and cytokines. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 109, n. 01, p. 32-44, 2001.

SCHWEIZER, U.; STEEGBORN, C. New insights into the structure and mechanism of iodothyronine deiodinases. **J Mol Endocrinol.**, v. 55, n. 03, p. R37-52, 2015.

SCHWARS, K; FOLTZ, C. M. Selenium as an integrant part of Factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. **J Am Chem Soc.**, v. 79, n. 12, p. 3292-3, 1957.

SLATER, B.; MARCHIONI, D. L.; FISBERG, R. M. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. **Rev Saúde Pública**, v. 38, n. 04, p. 599-605, 2004.

SOLANKI, A. et al. Relationship of serum thyroid stimulating hormone with body mass index in healthy adults. **Indian J Endocrinol Metab.**, v. 17, supl. 01, p. 167–9, 2013.

SORIGUER, F. et al. Thyroid hormone levels predict the change in body weight: a prospective study. **Eur J Clin Invest.**, v. 41, n. 11, p. 1202-9, 2011.

STEFANOWICZ, F. A. et al. Erythrocyte selenium concentration as a marker of selenium status. **Clin Nutr.**, v. 32, n. 05, p. 837-42, 2013.

TACO. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos**. 4. ed. Campinas, SP: NEPA-UNICAMP, 2011.



TAYLOR, P. N. et al. A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 98, n. 09, p. 3562-71, 2013.

THOMSON, C. D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. **Eur J Clin Nutr.**, v. 58, n. 03, p. 391–402, 2004.

TORTORA, G. J.; NIELSEN, M. T. Sistema endócrino. In: TORTORA, G. J.; NIELSEN, M. T. **Princípios de anatomia humana**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 807-33.

TRAYHURN, P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. **Physiol Rev.**, v. 93, n. 01, p. 1–21, 2013.

USDA (Department of Agriculture). **National Nutrient Database for Standard Reference**: selenium (release 28). 2015.

VAISMAN, M.; ROSENTHAL, D.; CARVALHO, D. P. Enzimas envolvidas na organificação tireoidiana do iodo. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 48, n. 01, p. 09-15, 2004.

VAN ASSENDELFT, O. W. The measurement of hemoglobin. In: IZAK, G.; LEWIS, S. M. **Modern concepts in hematology**: symposia of the International Committee for Standardization in Hematology. New York: Academic Press, 1972, p. 14-25.

VANDERPAS, J. B. et al. Selenium deficiency mitigates hypothyroxinemia in iodine-deficient subjects. **Am J Clin Nutr.**, v. 57, supl. 02, p. 271S-5S, 1993.

VISSER, T. J.; PEETERS, R. P. Metabolism of thyroid hormone. In: DE GROOT, L. J. (Ed.). **Endotext – Thyroid disease manager**. South Dartmouth: MDText.com, 2012.

VITOUX, D.; ARNAUD, J.; CHAPPUIS, P. Are copper, zinc and selenium in erythrocytes valuable biological indexes of nutrition and pathology? **J Trace Elem Med Biol.**, v. 13, n. 03, p.113-28, 1999.

WASTNEY, M. E. et al. A human model of selenium that integrates metabolism from selenite and selenomethionine. **J Nutr.**, v. 141, n. 04, p. 708-11, 2011.

WHITEHOUSE, R. C. et al. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. **Clin Chem.**, v. 28, n. 03, p. 475-80, 1982.

WHO (World Health Organization). **Obesity**: preventing and managing the global epidemic – report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 2000.

WILLETT, W. C.; HOWE, G. R.; KUSHI, L. H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. **Am J Clin Nutr.**, v. 65, supl. 04, p.1220-8, 1997.

WILLETT, W.; STAMPFER, M. J. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. **Am J Epidemiol.**, v. 124, n. 01, p. 17-27, 1986.

WINKEL, L. H. E. et al. Selenium cycling across soil-plant-atmosphere interfaces: a critical review. **Nutrients**, v. 07, n. 01, p. 4199-239, 2015.

WU, Q. et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 100, n. 11, p. 4037-47, 2015.

ZHANG, Y.; CHEN, X. Reducing selenoprotein P expression suppresses adipocyte differentiation as a result of increased preadipocyte inflammation. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, v. 300, n. 01, p. E77-85, 2011.

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga – Teresina/PI  
CEP: 64049-550 - Fone (86) 3237-2062

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título do projeto:** Influência dos minerais na disfunção dos hormônios da tireoide e sua relação com marcadores de inflamação e do estresse oxidativo em mulheres obesas.

**Pesquisador responsável:** Dra. Dilina do Nascimento Marreiro

**Instituição/Departamento:** UFPI/ Departamento de Nutrição

**Pesquisadores participantes:** Dra. Dilina do Nascimento Marreiro, Mayara Monte Feitosa, Larissa Cristina Fontenelle.

**Telefone para contato (inclusive a cobrar):** (086) 99806-0385/ (86) 98853-6054

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo sobre qualquer dúvida que tiver. Este estudo será conduzido pelas Mestrandas Larissa Cristina Fontenelle e Mayara Monte Feitosa, sob orientação da Prof<sup>a</sup>. Dra. Dilina do Nascimento Marreiro. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine este documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não será penalizada. Em caso de dúvida, você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí pelo telefone (086) 3215 5437.

## DESCRIÇÃO DA PESQUISA

Esta pesquisa tem por objetivo avaliar a “Influência dos minerais na disfunção dos hormônios da tireoide e sua relação com marcadores de inflamação e do estresse oxidativo em mulheres obesas”. Para tanto, a voluntária será submetida à coleta de sangue venoso para análise do zinco e selênio, determinação de citocinas inflamatórias, malondialdeído, enzimas antioxidantes e concentrações dos hormônios da tireoide, à coleta de urina para determinação de zinco e selênio urinário e, além disso, será determinado o consumo alimentar por meio de registros alimentares. Não será realizada entrevista gravada ou filmada.

Ao participar da pesquisa, a voluntária não sofrerá nenhum prejuízo; no entanto, poderá sentir leve desconforto em vista da coleta do material biológico, requerido para realização desta pesquisa. Alguns procedimentos deverão realizar-se junto à Universidade Federal do Piauí, cabendo à voluntária e/ou responsável comparecer à mesma quando for solicitada, em dia e hora a serem estabelecidos de acordo com a disponibilidade de ambas as partes (pesquisador e voluntária).

As participantes do estudo terão como benefícios os resultados dos exames bioquímicos das amostras de sangue e de urina, que serão fornecidos após a realização dos mesmos, e orientação nutricional.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Piauí (Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, Teresina, Piauí, Brasil; telefone: (86) 3215-5734; fax (86) 3215-5560).

Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei ou por sua solicitação, somente o pesquisador, a equipe do estudo, Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo. O projeto terá duração de dois anos, com término previsto para o segundo semestre de 2015.

Nomes e assinaturas dos pesquisadores

Larissa Cristina Fontenelle / Mayara Monte Feitosa

Dilina do Nascimento Marreiro

## CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Influência dos minerais na disfunção dos hormônios da tireoide e sua relação com marcadores de inflamação e do estresse oxidativo em mulheres obesas”, como sujeito. Tive pleno conhecimento das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Discuti com as mestrandas Mayara Monte Feitosa e/ ou Larissa Cristina Fontenelle sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais serão os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo, voluntariamente, em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo. A retirada do consentimento ao estudo não acarretará penalidades ou prejuízos.

Teresina \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.**

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Observações complementares** \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B - FICHA DE CADASTRO DAS PARTICIPANTES DA PESQUISA



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga – Teresina/PI  
CEP: 64049-550 - Fone (86) 3237-2062

### 1 IDENTIFICAÇÃO

Nº Formulário: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ anos  
Endereço: \_\_\_\_\_  
Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_  
Telefone: \_\_\_\_\_ Celular 1: \_\_\_\_\_ Celular 2: \_\_\_\_\_  
Escolaridade: \_\_\_\_\_ Ocupação: \_\_\_\_\_  
Renda familiar: \_\_\_\_\_  
Número de pessoas em casa: \_\_\_\_\_

### 2 HISTÓRIA CLÍNICA

a) Fumantes: Sim ( ) Não ( ) b) Uso de medicamentos: Sim ( ) Não ( ) Quais?

b) Consumo de Bebidas alcoólicas: Sim ( ) Não ( ) Frequência?

c) Uso de Suplementos: Sim ( ) Não ( ) Quais?

d) Presença de doenças: Sim ( ) Não ( ) Qual ?  
Insuficiência Renal Crônica ( ) Diabetes ( ) Doença Hepática ( )  
Outras: \_\_\_\_\_

e) Faz tratamento para perder peso: Sim ( ) Não ( )

### 3 PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Peso (kg)	Estatura (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Circunferência da Cintura (cm)	Estado Nutricional

### 4 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

Selênio plasmático (µg/L)		TSH (µUI/mL)	
Selênio eritrocitário (µgSe/gHb)		T4 livre (ng/mL)	
Selênio urinário (µgSe/g creatinina/24h)		T3 livre (pg/mL)	
Creatinina urinária (mg/24h)		TPOAb (UI/mL)	
Clearance de selênio (mL/min)		TgAb (UI/mL)	

## APÊNDICE C - REGISTRO ALIMENTAR

### Registro diário de sua alimentação



Nº Formulário: \_\_\_\_\_

- ❖ Nós vamos avaliar sua alimentação. Pedimos que anote neste registro alimentar **tudo** que você **comer e beber** durante todo o dia e à noite. Você deverá anotar todos os alimentos consumidos, sendo 2 dias durante a semana e um dia no final de semana, totalizando 3 dias.
- ❖ Durante o preenchimento deste registro alimentar, alguns aspectos são importantes:
  1. Preencher logo **após o consumo** do alimento;
  2. Especificar as **marcas** dos alimentos industrializados;
  3. Procurar identificar o **tamanho** das frutas, vegetais, pedaços de carne, ou a **quantidade** que cada alimento é consumido, bem como o tipo de preparação (**frito, cozido, assado**) e caso haja molho, que tipo foi utilizado.
  4. Diferenciar qual o **utensílio** é usado, por exemplo:
    - Colher – de chá, de sobremesa, de sopa, de servir ou concha
    - Xícara – de chá ou de café
    - Copo – grande ou de requeijão (americano)
    - Prato de sobremesa
  5. Consumo mensal de óleo e sal da família: \_\_\_\_\_



**A:** Colher de servir; **B:** Colher de sopa; **C:** Colher de sobremesa; **D:** Colher de chá; **E:** Concha de servir **F:** Prato de sobremesa



Copo americano



**G:** Xícara cheia; **H:** Xícara nivelada; **I:** Xícara média





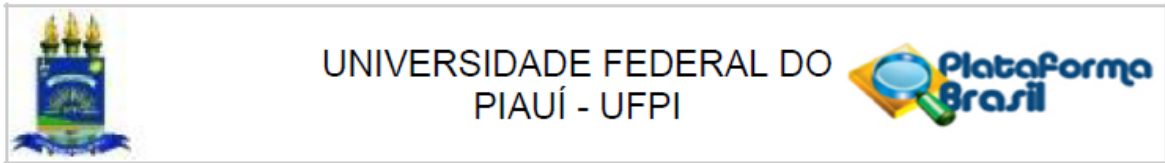
## **APÊNDICE D – INSTRUÇÕES ÀS PARTICIPANTES QUANTO À OBTENÇÃO DE URINA DE 24 HORAS**

A obtenção da urina será realizada em frasco plástico de 5 litros, previamente desmineralizado, sem conservante e deve ser mantida REFRIGERADA até o horário da entrega. Será fornecido um funil plástico, desmineralizado, que não deverá ser lavado, sendo guardado em saco plástico limpo e protegido de contaminação por poeira.

A urina deverá ser obtida da seguinte forma: pela manhã, ao acordar o paciente irá desprezar a primeira urina, ou seja, não deverá guardá-la no frasco; a partir da segunda urina todas deverão ser guardadas no frasco com a ajuda do funil até a primeira urina do dia seguinte.

**ATENÇÃO: Todo o material será fornecido pelo pesquisador.**

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA/UFPI



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Influência de minerais na disfunção dos hormônios da tireoide e sua relação com marcadores de inflamação e do estresse oxidativo em mulheres obesas

**Pesquisador:** Dilina do Nascimento Marreiro

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 31879614.5.0000.5214

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Piauí - UFPI

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 894.181

**Data da Relatoria:** 21/12/2014

#### Apresentação do Projeto:

Estudo caso-controle a ser desenvolvido com 80 mulheres obesas, na faixa etária entre 18 e 50 anos de idade, atendidas em um centro de saúde da rede estadual, Teresina/PI. Simultaneamente, serão coletados dados de mulheres eutróficas, sem diagnóstico de obesidade, com características semelhantes ao grupo caso em relação à idade, gênero e situação socioeconômica, as quais constituirão o grupo controle.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a influência de minerais na disfunção dos hormônios da tireoide e sua relação com marcadores de inflamação e do estresse oxidativo em mulheres obesas.

Objetivo Secundário:

Determinar as concentrações de zinco e selênio plasmático, eritrocitário e urinário nas participantes do estudo e comparar com o grupo controle; Analisar o consumo alimentar e adequação da dieta em relação à macronutrientes, zinco e selênio;

Determinar as concentrações dos hormônios da tireoide nas participantes do estudo; Determinar as concentrações séricas das citocinas IL-1, IL-6, IL-10, TNF- do hormônio leptina; Determinar as

**Endereço:** Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa  
**Bairro:** Ininga **CEP:** 64.049-550  
**UF:** PI **Município:** TERESINA  
**Telefone:** (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PIAUÍ - UFPI



Continuação do Parecer: 894.181

concentrações plasmáticas do malondialdeído, marcador do estresse oxidativo e a atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase e glutathione peroxidase; o Investigar a existência de correlação entre os parâmetros bioquímicos do zinco e selênio, as concentrações dos hormônios da tireoide, as concentrações séricas de citocinas e leptina e as concentrações plasmáticas de malondialdeído em mulheres obesas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

"Ao participar da pesquisa, a voluntária não sofrerá nenhum prejuízo; no entanto, poderá sentir leve desconforto em vista da coleta do material biológico, requerido para realização desta pesquisa. Espera-se, por meio desta pesquisa, conhecer o estado nutricional relativo ao zinco e selênio em mulheres obesas e identificar a possível influência destes minerais nos distúrbios dos hormônios da tireoide, e sua relação com marcadores de inflamação e do estresse oxidativo em mulheres obesas. Associado a isso, pretende-se, ainda, a partir dos dados obtidos, propor intervenções que possam auxiliar na melhora da qualidade de vida da população obesa, além de divulgar os resultados desta pesquisa em revistas indexadas e em eventos científicos."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Considerando a disfunção dos hormônios da tireoide envolvida na fisiopatologia da obesidade, contribuindo para o estresse oxidativo e a inflamação crônica de baixo grau, bem como a importância da deficiência de zinco e selênio nesses distúrbios, torna-se evidente a necessidade da realização de pesquisas para melhor esclarecer o papel desses minerais na manifestação da disfunção dos hormônios da tireoide, presentes em pacientes obesos, o que certamente contribuirá para definir estratégias de intervenção terapêutica no controle metabólico desse distúrbio nessa doença.

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

Todos os termos foram apresentados corretamente.

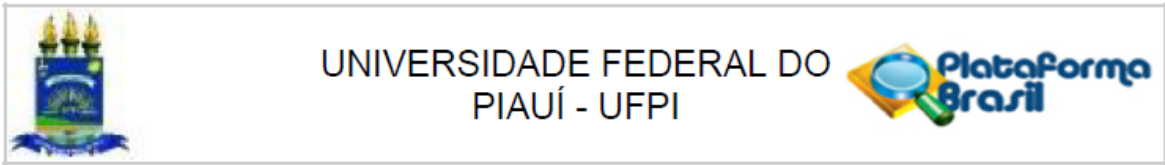
**Recomendações:**

Sem recomendações.

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

O projeto se encontra apto para aprovação.

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa  
 Bairro: Ininga CEP: 64.049-550  
 UF: PI Município: TERESINA  
 Telefone: (86)3237-2332 Fax: (86)3237-2332 E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 894.181

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Sr.(a) Pesquisador(a),

em cumprimento ao previsto na Resolução 466/12, o CEP-UFPI aguarda o envio dos relatórios parciais e final da pesquisa, elaborados pelo pesquisador, bem como informações sobre sua eventual interrupção e sobre ocorrência de eventos adversos.

Ainda, para assegurar o direito do participante e preservar o pesquisador, revela-se importante alertar que o TCLE e o Termo de Assentimento deverão ser rubricados em todas as suas folhas, tanto pelo participante quanto pelo(s) pesquisador(es), devendo ser assinados na última folha.

## ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA/HGV

HOSPITAL GETÚLIO VARGAS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Influência de minerais na disfunção dos hormônios da tireoide e sua relação com marcadores de inflamação e do estresse oxidativo em mulheres obesas

**Pesquisador:** Dilina do Nascimento Marreiro

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 31879614.5.3001.5613

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Piauí - UFPI

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 933.363

**Data da Relatoria:** 10/12/2014

#### Apresentação do Projeto:

A pesquisa será desenvolvida em estudo caso-controle a ser desenvolvido com 85 mulheres obesas pré-menopausadas, na faixa etária entre 18 e 50 anos de idade, atendidas em um centro de saúde da rede estadual, Teresina/PI. Simultaneamente, serão coletados dados de mulheres eutróficas, sem diagnóstico de obesidade, com características semelhantes ao grupo caso em relação à idade, gênero e situação socioeconômica, as quais constituirão o grupo controle. As voluntárias serão recrutadas da demanda espontânea de um centro de saúde estadual. O tamanho da amostra poderá ser modificado após realização do cálculo amostral pelo setor de estatística da Universidade Federal do Piauí.

As obesas participantes do estudo serão selecionadas por meio de entrevista.

A coleta será realizada de janeiro a julho de 2015.

Ao participar da pesquisa, a voluntária não sofrerá nenhum prejuízo; no entanto, poderá sentir leve desconforto em vista da coleta do material biológico, requerido para realização desta pesquisa. Alguns procedimentos deverão realizar-se junto à Universidade Federal do Piauí, cabendo à voluntária e/ou responsável comparecer à mesma quando for solicitada, em dia e hora a serem estabelecidos de acordo com a disponibilidade de ambas as partes (pesquisador e voluntária).

Endereço: FREI SERAFIM, 2352

Bairro: CENTRO

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3221-5704

CEP: 64.001-020

E-mail: c.arquimedes@uol.com.br

HOSPITAL GETÚLIO VARGAS



Continuação do Parecer: 933.363

As participantes do estudo terão como benefícios os resultados dos exames bioquímicos das amostras de sangue e de urina, que serão fornecidos após a realização dos mesmos, e orientação nutricional. Em qualquer etapa do estudo, as voluntárias terão acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

**Objetivo da Pesquisa:**

Esta pesquisa tem por objetivo avaliar a "Influência dos minerais na disfunção dos hormônios da tireoide e sua relação com marcadores de inflamação e do estresse oxidativo em mulheres obesas".

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A possível dificuldade para a execução desta pesquisa envolve a baixa adesão das mulheres obesas a participar do estudo. Entretanto, considerando a experiência dos pesquisadores envolvidos no projeto, tal dificuldade não tornará inviável a execução do mesmo dentro do cronograma estabelecido. Associado a isso, a pesquisa não traz nenhum risco aos participantes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Por meio desta pesquisa, será possível conhecer o estado nutricional relativo ao zinco e selênio em mulheres obesas e identificar a possível influência destes minerais nos distúrbios dos hormônios da tireoide, e sua relação com marcadores de inflamação e do estresse oxidativo em mulheres obesas. Também pretende-se, ainda, a partir dos dados obtidos, propor intervenções que possam auxiliar na melhora da qualidade de vida da população obesa, além de divulgar os resultados desta pesquisa em revistas indexadas e em eventos científicos.

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

O projeto apresenta todos os documentos conforme a resolução 466/2012 do CNS.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

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

O projeto encontra-se aprovado por atender todas as recomendações da resolução 466/2012 do CNS.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Endereço: FREI SERAFIM, 2352

Bairro: CENTRO

UF: PI

Telefone: (86)3221-5704

Município: TERESINA

CEP: 64.001-020

E-mail: c.arquimedes@uol.com.br

HOSPITAL GETÚLIO VARGAS



Continuação do Parecer: 933.363

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

parecer aprovado de acordo com a resolução 466/2012.