



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA - MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ - UFPI
PRÓ-REITORIA DE ENSINO E PÓS-GRADUAÇÃO - PRPG
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO - PPGAN

ISLANNE LEAL MENDES

**PERFIL DE SELÊNIO E SUA RELAÇÃO COM OS MARCADORES DE DEFESA
ANTIOXIDANTE EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

TERESINA – PI

2019

ISLANNE LEAL MENDES

**PERFIL DE SELÊNIO E SUA RELAÇÃO COM OS MARCADORES DE DEFESA
ANTIOXIDANTE EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

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.

Linha de Pesquisa: Diagnóstico e Intervenções Nutricionais.

Orientadora: Profa. Dra. Betânia de Jesus e Silva de Almendra Freitas.

TERESINA – PI

2019

Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial do CCS
Serviço de Processamento Técnico

Mendes, Islanne Leal.
M538p Perfil de selênio e sua relação com os marcadores de defesa antioxidante em pacientes com doença renal crônica / Islanne Leal Mendes. -- Teresina, 2019.
101 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, 2019.
“Orientação: Profa. Dra. Betânia de Jesus e Silva de Almendra Freitas.”
Bibliografia

1. Selênio. 2. GPX. 3. SOD. 4. Insuficiência Renal Crônica. 5. Hemodiálise. I. Título.

CDD 613.285

ISLANNE LEAL MENDES

**PERFIL DE SELÊNIO E SUA RELAÇÃO COM OS MARCADORES DE DEFESA
ANTIOXIDANTE EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

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.

Linha de Pesquisa: Diagnóstico e Intervenções Nutricionais.

Aprovada em ____/____/____

Banca examinadora:

Presidente: Prof^a. Dr^a. Betânia de Jesus e Silva de Almendra Freitas

1º Examinador: Prof^a. Dr^a. Vanessa Batista de Sousa Lima

2º Examinador: Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo de Carvalho e Martins

Examinador Suplente: Prof^a. Dr^a. Dilina do Nascimento Marreiro

“Dedico este trabalho aos meus pais, Iweltman (in memorian) e Tânia, por todo apoio, ensinamentos e amor incondicional. Minhas irmãs, Isabelle e Ianne (in memorian), pelo incentivo e força.”

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que sempre me protege e ilumina meus passos, dando-me forças e guiando-me para continuar lutando pelos meus objetivos. Agradeço pela oportunidade, por colocar tantas pessoas iluminadas no meu caminho e por tudo que me permitiu viver nesses anos de mestrado.

Aos meus pais, agradeço por terem me deixado sonhar alto, sempre acreditando em mim e me apoiando na busca pelos meus sonhos. Meus pais são minha inspiração e minha força. Espero dar-lhes orgulho e um dia poder retribuir o que tudo o que fizeram por mim.

Agradeço à minha irmã Isabelle, que sempre esteve ao meu lado na torcida pela chegada deste momento e que com certeza faz meus dias mais alegres. Obrigada pelo incentivo, amizade, compreensão e parceria. Estarei sempre ao seu lado ajudando-lhe a alcançar seus sonhos. Agradeço de coração por sempre enxergar um lado positivo em tudo, independente da dificuldade.

Aos meus tios, agradeço por todo o apoio, cuidado, atenção e carinho. Obrigada por apoiarem meus sonhos, ajudarem nas minhas conquistas e vibrarem com minhas vitórias.

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

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

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), agradeço pela bolsa de estudos concedida.

À minha orientadora Profa. Dra. Betânia Freitas, agradeço pela acolhida e por me proporcionar tantos momentos e oportunidades de aprendizado. As conversas científicas, sem sombra de dúvidas, foram fundamentais para o meu crescimento

profissional e pessoal durante todo esse tempo. Tenho uma grande admiração pela profissional que é. Com certeza será sempre uma inspiração para que eu possa seguir em frente na minha carreira acadêmica. Muito obrigada pela orientação e amizade!

À Clínica Santa Clara, ao Nefrocenter e ao Centro de Terapia Renal, que possibilitaram as coletas e troca de experiências imprescindíveis para conclusão da pesquisa, o meu muito obrigada.

Sou grata ao professor Dr. Gilberto Simeone pela parceria nas análises do selênio. Você foi essencial para conclusão do meu mestrado. Muito obrigada!

À professora Dra. Carla Soraya e à mestre Camila Oliveira, agradeço por terem gentilmente se disponibilizado e viabilizado a realização de análises bioquímicas.

Agradeço a todos os pacientes que participaram da pesquisa, pela disponibilidade, confiança e colaboração, que tornaram este trabalho possível.

Aos funcionários do Departamento de Nutrição, agradeço pela atenção sempre. Em especial, à Luana e à lanca do PPGAN, pela atenção com os alunos da pós, auxílio, amizade e pela disponibilidade em todos os momentos. Nunca vou conseguir palavras suficientes para agradecer.

À professora Dilina Marreiro e à todos do Lanex, pelo acolhimento e ensinamentos e por estarem sempre solícitos em todas as atividades necessárias.

À Mara, pela irmandade, amizade e cumplicidade. Obrigada por todas as conversas na tentativa de me distrair ou esquecer algo que me preocupava, pela paciência, conhecimentos compartilhados, companheirismo e apoio nos momentos de desespero, choros e risadas; por todos os braços e abraços oferecidos nos momentos de ajuda sem horário para acabar. Sou grata por tudo!

Agradeço às minhas nerds Loanne, Elynne, Stéfany, Raísa, Thamara e Maísa pela amizade construída, por todos os momentos de diversão, pelas boas conversas, viagens, trocas de vivências, ensinamentos e pela ajuda em inúmeros momentos em que precisei de apoio e de uma palavra de incentivo. Obrigada por tornarem tudo

mais leve, divertido e por me fazerem lembrar desse grupo com um enorme sorriso no rosto!

Agradeço à Ana Raquel por ser um ser de luz, sempre solícita e disposta a ajudar sem pedir nada em troca. Obrigada pela paciência, apoio e calma nas horas de cansaço e desespero; e por me ensinar, na prática, a fazer o bem sem olhar a quem! Muito obrigada por tudo que fez por mim e que essa bondade esteja sempre comigo para que eu possa passá-la adiante.

À Jennifer e à Kyria, muito obrigada pela amizade e por todo carinho e cuidado nessa reta final com as figuras e os dados da pesquisa. Obrigada pela paciência e pelos conhecimentos compartilhados.

À Gilmara Peres, querida companheira de análises que pareciam intermináveis, obrigada pela parceria, conversas e gargalhadas.

Aos amigos que conquistei nesses anos de mestrado, meu muito obrigada por tudo que vivi!

Aos meus colaboradores, em especial à Vitória e à Camila, agradeço pela ajuda indispensável na condução desta pesquisa. Muito obrigada!

E a todos que direta ou indiretamente me ajudaram e fizeram parte desta jornada, meu MUITO OBRIGADA. Nunca teria alcançado este título sozinha!

RESUMO

MENDES, I. L. **Perfil de selênio e sua relação com os marcadores de defesa antioxidante em pacientes com doença renal crônica.** 2019. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina- PI.

Introdução: A doença renal crônica é uma doença multifatorial, que se manifesta pela perda progressiva e irreversível da função renal, cuja evolução implica em maior risco de comorbidades associadas e depleção nutricional. **Objetivo:** Avaliar o perfil de selênio e sua relação com os marcadores de defesa antioxidante em pacientes com doença renal crônica em terapia hemodialítica. **Materiais e Métodos:** Estudo transversal envolvendo 82 participantes de ambos os sexos, idade superior a 18 anos, atendidos em Centros de Terapia Dialítica em Teresina (PI). Os participantes foram alocados em grupos distintos: grupo constituído por indivíduos com até 5 anos de hemodiálise, e o grupo composto por indivíduos com mais de 5 anos de hemodiálise. Esses grupos foram estratificados por faixa etária, levando em consideração as alterações fisiológicas decorrentes da idade. Foram investigados dados socioeconômicos, parâmetros antropométricos (peso, estatura, circunferências e dobra) para diagnóstico nutricional e determinaram-se as concentrações plasmáticas e eritrocitárias de selênio e das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e glutathiona peroxidase (GPx). Os dados foram analisados no programa *software* SPSS, com a aplicação de testes para avaliar a correlação entre as variáveis, sendo considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$. **Resultados:** As concentrações plasmáticas e eritrocitárias de selênio estavam baixas na amostra. A ingestão dietética de selênio estava acima da EAR. As concentrações da enzima SOD estavam elevadas, e as concentrações de GPX estavam normais. Estratificando-se por grupo etário e por tempo de duração de hemodiálise, os resultados mostraram que os participantes adultos com tempo de duração de hemodiálise acima de 5 anos apresentaram concentrações das enzimas GPX ($p=0,015$) e SOD ($p=0,004$) estatisticamente inferiores ($p < 0,05$) em relação aos participantes com menos tempo de duração da hemodiálise. Não houve correlação entre selênio plasmático e dietético com as enzimas antioxidantes ($p > 0,05$). Houve correlação significativa e positiva entre a concentração de selênio eritrocitário com a enzima SOD em adultos e idosos, e entre a concentração de selênio eritrocitário com a enzima GPx em adultos ($p < 0,05$). **Conclusão:** Os pacientes renais em terapia hemodialítica apresentaram comprometimento no estado nutricional relativo ao selênio, expresso pelas baixas concentrações eritrocitárias e plasmáticas desse mineral, e foi encontrada relação entre o estado nutricional relativo ao selênio e a atividade de SOD em adultos e idosos e a atividade da GPX em adultos, sugerindo-se a associação do mesmo na melhora da defesa antioxidante, para assim reduzir o estresse causado pela doença e pelo tratamento.

Palavras-chave: Selênio. GPX. SOD. Insuficiência Renal Crônica. Hemodiálise.

ABSTRACT

MENDES, I. L. **Selenium profile and its relationship with antioxidant defense markers in patients with chronic kidney disease.** 2019. Dissertation (Master degree) - Postgraduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina-PI.

Introduction: Chronic kidney disease is a multifactorial disease manifested by the progressive and irreversible loss of renal function, whose evolution implies in a higher risk of associated comorbidities and nutritional deficits. **Objective:** To evaluate the selenium profile and its relationship with antioxidant defense markers in patients with chronic renal disease in hemodialysis therapy. **Materials and methods:** A cross-sectional study involving 82 participants of both sexes, aged over 18 years, attending Dialysis Therapy in specialized centers in Teresina (PI). Participants were allocated to two distinct groups: group 1, consisting of individuals with up to 5 years in hemodialysis, and group 2, composed of individuals with more than 5 years of hemodialysis. These groups were stratified by age group, taking into account physiological changes due to age. Socioeconomic data were analyzed, the anthropometric parameters (weight, height, circumference and folds for nutritional diagnosis) were measured, and plasma and erythrocyte concentrations of selenium and antioxidant enzymes (SOD, GSH-Px) were determined. The data were analyzed in the SPSS software program, with the application of tests to evaluate the correlation between the variables, being considered statistically significant $p < 0.05$. **Results:** Serum and erythrocyte selenium low according to the reference standards. The dietary intake of selenium was above EAR. Concentrations of SOD enzymes were elevated relative to normal, and GSH-Px concentrations were consistent with normality. Stratified by age group (adult and elderly) and by duration of hemodialysis, the results showed that adult participants with hemodialysis duration > 5 years had statistically lower ($p < 0.05$) concentrations of GSH-Px ($p = 0.015$) and SOD ($p = 0.004$) than those with less time duration of hemodialysis. There was a significant and positive correlation ($p < 0.001$) between erythrocyte selenium concentrations and SOD and GSH-Px enzymes. There was no correlation between plasma and dietary selenium with antioxidant enzymes ($p > 0.05$). There was a significant and positive correlation ($p < 0.001$) between erythrocyte selenium concentrations and SOD and GSH-Px enzymes. There was no correlation between plasma and dietary selenium with antioxidant enzymes ($p > 0.05$). There was a significant and positive correlation between erythrocyte selenium concentration with SOD enzyme in adults and elderly, and there was a significant and positive correlation between erythrocyte selenium concentration and GSH-Px enzyme in adults ($p < 0.05$). **Conclusion:** The renal patients in hemodialysis therapy present a compromise in the nutritional status related to selenium expressed by the low erythrocyte and plasma concentrations of this mineral, and there was a correlation between erythrocyte selenium with SOD and GSH-Px in adults, evidencing the need to improve antioxidant defense in order to reduce the stress caused by the pathology and treatment.

Keywords: Selenium. GSH-Px. SOD. Chronic Renal Failure. Hemodialysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Estágios da DRC, de acordo com a TFG.	23
Quadro 2	Teores de Selênio em alimentos.	28
Quadro 3	Ingestão Dietética de Referência (DRIs) relativas ao Se em $\mu\text{g}/\text{dia}$ a partir de 14 anos de idade.	29
Figura 3	Fluxograma das etapas realizadas pelos participantes do estudo.	40
Quadro 4	Classificação do estado nutricional de adultos e idosos, segundo o IMC.	42
Quadro 5	Estado nutricional segundo adequação da prega cutânea tricipital, circunferência do braço e circunferência muscular do braço.	43
Quadro 6	Equações para estimativa de peso e estatura de adultos e idosos.	44
Quadro 7	Recomendações diárias de macronutrientes para pacientes em Hemodiálise.	45
Figura 4	Valores de mediana, mínimo e máximo da enzima glutationa peroxidase dos pacientes com doença renal crônica, segundo duração da terapia hemodialítica. Teresina-PI, Brasil, 2019.	60
Figura 5	Valores de mediana, mínimo e máximo da enzima superóxido dismutase dos pacientes com doença renal crônica, segundo duração da terapia hemodialítica. Teresina-PI, Brasil, 2019.	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização socioeconômica e demográfica dos pacientes com doença renal crônica. Teresina-PI, Brasil, 2019.	55
Tabela 2	Valores médios e desvios padrão da idade e parâmetros antropométricos dos pacientes com doença renal crônica. Teresina-PI, Brasil, 2019.	56
Tabela 3	Valores médios e desvios da ingestão de energia, macronutrientes e selênio dos pacientes com doença renal crônica. Teresina-PI, Brasil, 2019.	57
Tabela 4	Distribuição dos pacientes com doença renal crônica em terapia dialítica, segundo valores de referência de selênio plasmático, eritrocitário e das enzimas glutathione peroxidase e superóxido dismutase. Teresina-PI, Brasil, 2019.	57
Tabela 5	Caracterização socioeconômica dos pacientes com doença renal crônica em terapia dialítica, por faixa etária e tempo de duração de hemodiálise. Teresina-PI, Brasil, 2019.	58
Tabela 6	Valores médios e desvios padrão das concentrações de selênio dos pacientes com doença renal crônica, segundo duração da terapia hemodialítica. Teresina-PI, Brasil, 2019.	59
Tabela 7	Valores médios e desvios padrão dos parâmetros de selênio e das enzimas glutathione peroxidase e superóxido dismutase dos pacientes com doença renal crônica, segundo duração da terapia hemodialítica e classificação etária. Teresina-PI, Brasil, 2019.	62
Tabela 8	Análise de correlação linear simples entre os parâmetros do selênio, superóxido dismutase e glutathione peroxidase nos pacientes com doença renal crônica em terapia hemodialítica. Teresina-PI, Brasil, 2019.	63

Tabela 9 Análise de correlação linear simples entre os parâmetros do selênio, superóxido dismutase e glutathione peroxidase nos pacientes com doença renal crônica em terapia hemodialítica, segundo classificação etária. Teresina-PI, Brasil, 2019.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$^1\text{O}_2$	Oxigênio singlet
AJ	Altura do joelho
AMDR	Faixa de distribuição aceitável dos macronutrientes
BHA	Hidroxianisol butilado
BHT	Hidroxitolueno butilado
CAT	Catalase
CB	Circunferência do braço
CMB	Circunferência Muscular do Braço
Cu	Cobre
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Diálise peritoneal
DRC	Doença Renal Crônica
DRI	<i>Dietary Reference Intakes</i>
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i>
EDTA	Ácido etileno diaminotetracético
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ETO	Etoxicina
Fe	Ferro
FNB	<i>Food and Nutrition Board</i>
GAPDH	Gliceraldeído desidrogenase
GPx	Glutathione Peroxidase
GPx1	Glutathione Peroxidase citosólica
H_2O_2	Peróxido de hidrogênio
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HD	Hemodiálise
HNO_2	Ácido nitroso
HO	Heme oxigenase
HOCl	Ácido hipocloroso

IL-1	Interleucina 1
IMC	Índice de massa corporal
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
L·	Alquila
LO·	Alcoxila
LOO·	Peroxila
N ₂ O ₃	Óxido nitroso
NAD ⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NHANES I	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
NO·	Óxido nítrico
NO ₂	Nitrito
NO ₃ ⁻	Nitrato
NOS	Óxido nítrico sintase
NRC	<i>National Research Council</i>
O ₂ [·]	Superóxidos
OH·	Hidroxila
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONOO ⁻	Peroxinitrito
PAPR	Poli-ADP-ribose polimerase do tipo 1
PCT	Prega cutânea triciptal
pmp	Pacientes por milhão de pessoas
R24h	Registro alimentar de 24 horas
RDA	<i>Recommended Dietary Allowance</i>
RL	Radicais livres
Se	Selênio
Se ⁰	Selênio metálico
Sec	Selenocisteína
SeMet	Selenometionina
SeO ₃ ²⁻	Selenito
SeO ₄ ²⁻	Selenato
Sepp1	Selenoproteína P
SOD	Superóxido dismutase

SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UL	<i>Tolerable upper intake level</i>
XO	Xantina oxidase
Zn	Zinco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1 Doença Renal Crônica	21
2.2 Aspectos Metabólicos e Fisiológicos do Selênio	23
2.3 Estresse Oxidativo, Doença Renal e Selênio	29
3 OBJETIVOS	36
3.1 Geral	36
3.2 Específicos	36
4 METODOLOGIA	38
4.1 Caracterização do Estudo e Protocolo Experimental	38
4.2 Avaliação Antropométrica	40
4.2.1 Peso Corporal (kg) E Estatura (cm)	40
4.2.2 Índice de Massa Corporal (IMC).....	40
4.2.3 Circunferência do Braço (CB).....	41
4.2.4 Prega Cutânea Tricipital (PCT)	41
4.2.5 Circunferência Muscular do Braço (CMB)	42
4.3 Avaliação do Consumo Alimentar	43
4.3.1 Análise dos Dados Dietéticos.....	45
4.4 Coleta do Material Biológico	47
4.4.1 Coleta de Sangue.....	47
4.5 Determinação dos Parâmetros Bioquímicos	47
4.5.1 Controle de contaminação e preparo dos reagentes.....	47
4.5.2 Separação dos componentes do sangue	47
4.5.3 Determinação de selênio plasmático e eritrocitário	48
4.5.4 Determinação da hemoglobina.....	49
4.5.5 Análise dos marcadores de defesa antioxidante	50
4.5.5.1 <i>Determinação da atividade da enzima Superóxido Dismutase Eritrocitária (SOD)</i>	50
4.5.5.2 <i>Determinação da atividade da enzima Glutaciona Peroxidase Eritrocitária (GPx)</i>	50
4.6 Tabulação e Análise de Dados	51
5 RESULTADOS	53

5.1 Caracterização da Amostra	53
5.2 Parâmetros Antropométricos de Avaliação do Estado Nutricional	55
5.3 Consumo Alimentar	55
5.4 Parâmetros de Selênio e das Enzimas de Defesa Antioxidante.....	56
6 DISCUSSÃO	66
7 CONCLUSÃO	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74
APÊNDICES	88
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	89
APÊNDICE B - FICHA CLÍNICA DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE	93
APÊNDICE C - REGISTRO ALIMENTAR DE 24 HORAS.....	95
ANEXOS	97
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA / UFPI.....	98

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma doença multifatorial, caracterizada pela perda progressiva e irreversível da função renal, cujo diagnóstico e tratamento devem ser feitos o mais precocemente possível, a fim de retardar a sua progressão, reduzir a mortalidade e o diminuir o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) (ROCHA; MAGALHÃES; LIMA, 2010; CHEN et al., 2016). As comorbidades mais relacionadas com a doença renal são o diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS), as quais correspondem a 60% dos casos de pacientes em tratamento dialítico (SBN, 2018).

Em países desenvolvidos, a prevalência estimada de DRC varia entre 10 e 13% em adultos (MARINHO et al., 2017). No Brasil, estima-se que 11 a 22 milhões de indivíduos adultos apresentem algum grau de disfunção renal (SARMENTO et al., 2018). Pereira et al. (2016) encontraram maior prevalência de DRC em estágios iniciais (21,89%) e nos outros estágios da doença (32,53%). A incidência dessa doença no Brasil e no mundo cresce gradativamente, sendo reconhecida como um problema global de saúde pública (ROSO et al., 2013; PICCOLLI; NASCIMENTO; RIELLA, 2017).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia (2018), até 2017, 126.583 pacientes estavam em terapia renal substitutiva (TRS) no país, predominando a hemodiálise em 90,1% (MARINHO et al., 2017). A hemodiálise induz modificações nas imunoglobulinas e sistema complemento, ativando granulócitos e aumentando a produção de radicais livres, o que compromete a atividade antioxidante (OMRANI et al., 2016). Em situações de desequilíbrio entre a defesa antioxidante e o excesso de radicais livres, instaura-se sobrecarga renal, que acelera a progressão da DRC (CHEN et al., 2016).

Nesse sentido, é oportuno mencionar a participação de nutrientes com ação antioxidante como vitaminas e minerais, que atuam desacelerando a progressão da DRC. O Selênio (Se), em particular, tem sido um mineral bastante estudado por ser cofator essencial da enzima glutathione peroxidase (GPx), e por apresentar função antioxidante e anti-inflamatória (STOCKLER-PINTO et al., 2014).

O *status* de Se encontra-se deficiente na DRC, devido a baixa ingestão alimentar e absorção intestinal, ineficiente ligação com suas proteínas de transporte e perdas aumentadas por meio da urina e da diálise. Esta deficiência contribui para

o aumento do estresse oxidativo que, associado ao tratamento medicamentoso e a própria hemodiálise, pode agravar o risco de doenças cardiovasculares nestes pacientes (FUJISHIMA et al., 2011; STOCKLER-PINTO et al., 2014).

Portanto, justifica-se a realização deste trabalho, com o intuito de avaliar o perfil de selênio e sua associação com os marcadores de defesa antioxidante em pacientes portadores de DRC em terapia hemodialítica, na perspectiva de subsidiar a adoção de estratégias terapêuticas e preventivas eficazes e aptas a romper a cadeia de vulnerabilidade ao estresse oxidativo que tais pacientes apresentam, e assim retardar a progressão da doença renal e de suas comorbidades.

REFERENCIAL TEÓRICO

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença Renal Crônica

Os rins são responsáveis pela excreção dos produtos do catabolismo que foram ingeridos ou produzidos pelo metabolismo nitrogenado (ácido úrico, uréia, sulfatos e fosfatos), pelo equilíbrio ácido-básico (excreção de ácidos não voláteis e recuperação de bicarbonato), pela produção e regulação de hormônios e pela regulação do volume e composição dos líquidos corporais (BRASIL, 2014).

Enfatiza-se ainda a participação dos rins na manutenção do volume extracelular (balanço de sódio e água), na composição iônica (cálcio, fósforo, sódio, cloro, potássio, magnésio), na regulação da pressão arterial sistêmica, da manutenção e regulação de processos metabólicos (gliconeogênese, metabolismo lipídico) (CUPPARI et al., 2014).

A DRC é caracterizada pela perda progressiva e irreversível das funções renais, que pode acontecer após uma insuficiência renal aguda ou como complicação de alguma outra doença. Essa patologia não é passível de cura, mas se descoberta precocemente, pode-se retardar a progressão da mesma, prevenir complicações e reduzir os custos dos cuidados de saúde e morbidade cardiovascular (BASTOS et al., 2009; RIELLA; MARTINS, 2013; PICCOLLI; NASCIMENTO; RIELLA, 2017).

Segundo a International Society of Nephrology (ISN - KDIGO) (2017), a definição da DRC se dá por dois critérios independentes, sendo (1) dano renal por mais de três meses, determinado por anormalidades funcionais ou estruturais do rim, com ou sem decréscimo da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), ou (2) TFG inferior a $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ de área de superfície corporal por período maior ou igual a três meses. A DRC é dividida em seis estágios funcionais e, de acordo com estes, verifica-se a severidade dos sinais e sintomas, os quais podem indicar mudanças na anatomia e fisiologia renal (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011). Os estágios da DRC, de acordo com a TFG, estão expostos no Quadro 1:

Quadro 1. Estágios da DRC, de acordo com a TFG.

ESTÁGIO	DESCRIÇÃO	TFG (mL/min/1,73m ²)
1	Dano renal com TFG aumentada ou normal	>90
2	Dano renal com redução leve da TFG	60 – 89
3a	Redução moderada da TFG	45 – 59
3b		30 – 44
4	Redução grave da TFG	15 – 29
5	Insuficiência Renal terminal	<15

Fonte: Adaptado das Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica no sistema único de saúde (BRASIL, 2014).

A taxa de prevalência de pacientes em TRS é de 1.750 pacientes por milhão de pessoas (pmp) nos Estados Unidos da América e de 1.000 pmp em países da Europa, no Chile e Uruguai (BRASIL, 2014). A estimativa nacional desta prevalência foi de 610 pmp, e a incidência foi de 193 pmp. Quando setorizada por regiões, pode-se constatar prevalência crescente na região Nordeste, aproximando-se da média nacional de 518 pmp (SBN, 2018).

A DRC constitui um grande problema de saúde pública mundial, tendo em vista sua incidência crescente e seus efeitos negativos sobre a qualidade de vida de seus portadores. Apresenta como principais causas, a HAS e o DM, as quais precisam ser controladas precocemente, a fim de retardar a progressão para doença renal e evitar que, uma vez a doença renal instalada, seus portadores evoluam para óbito ou TRS (SBN, 2018).

Nos estágios finais da DRC, os sintomas se intensificam e de acordo com a TFG é indicada a TRS, a qual engloba a hemodiálise (HD), diálise peritoneal (DP) e o transplante renal, visando a remoção adequada dos produtos da degradação metabólica. As indicações para o início da TRS podem ter caráter de urgência ou serem eletivas (MOURA NETO et al., 2014) e depende da presença de disfunções metabólicas como: hiperfosfatemia, hipercalemia, azotemia, inapetência e perda de peso e resistência ao tratamento conservador (NFK, 2002; O´SULLIVAN et al.,

2002).

A partir da década de 1960, a HD tornou-se uma das TRS mais comuns no Brasil, auxiliando na sobrevivência do portador da DRC, apesar de não excluir os riscos de morbimortalidade (OLIVEIRA; AMORIM; FELIZARDO, 2014). O procedimento consiste na passagem do sangue por uma membrana semipermeável do rim artificial, objetivando a difusão dos produtos finais do metabolismo e a ultrafiltração dos líquidos (TERRA et al., 2010).

Vários fatores predisõem as alterações nutricionais em pacientes em HD, destacando-se: perda de proteínas, perda muscular, ingestão deficiente de nutrientes/alimentos, a exemplo do selênio, inflamação, anorexia, estresse oxidativo, distúrbios endócrinos e do equilíbrio ácido-básico (VELLUDO et al., 2007; SOBREIRA et al., 2018; ALIPOOR et al., 2019; ICHIKAWA et al., 2019).

2.2 Aspectos Metabólicos e Fisiológicos do Selênio

O Se é um micronutriente indispensável para o funcionamento adequado do corpo humano, representando cerca de 0,0168g Se/kg de peso corporal. Sua descoberta aconteceu em 1817, pelo químico sueco Jons Jakob Berzelius (GONZAGA; MARTENS; COZZOLINO, 2016). Em 1973, foi aceito como elemento essencial, devido sua participação na enzima GPx (PAPP et al., 2007). Dentre as funções deste mineral, destacam-se: função antioxidante, proteção contra metais tóxicos e preservação do sistema imune (REILLY, 1996; NAVARRO-ALARCON; LÓPEZ-MARTINEZ, 2000).

Os solos em geral contêm entre 1,0 e 1,5 µg/g desse nutriente, exceto os solos muito pobres em Se e os seleníferos (SKRODER et al., 2015). No Brasil, as concentrações de Se encontradas no solo podem apresentar variações entre menos de 0,1 µg/g até 1 µg/g, sendo as menores concentrações observadas nos estados de São Paulo, Minas Gerais e Goiás, enquanto que as mais elevadas foram encontradas nos estados do Ceará, Pará e Amazonas (SHALTOUT et al., 2011). A deficiência nutricional de Se pode ocorrer devido a essas baixas concentrações no solo, pois se a quantidade no solo for inferior a 0,05 µg/g de Se, são produzidos alimentos com concentrações inferiores a 0,1 µg/g. Por outro lado, se o solo contiver mais de 5 µg/g de Se, pode ocasionar intoxicação por este elemento (MARTENS; MARTENS; COZZOLINO, 2016).

Em solos ácidos, o Se apresenta-se em 3 (três) estados de oxidação: Se elementar (0), selenido (+2) e selenito (+4), os quais são menos solúveis e assimiláveis; em contrapartida, nos solos alcalinos, o selenato (+6) é o estado mais comum, sendo mais solúvel e assimilável pelas plantas e animais (ORTUÑO et al., 1997; GONZAGA; MARTENS; COZZOLINO, 2016).

Nos suplementos, o Se se apresenta na forma inorgânica, metálica (Se^0) ou oxianions como selenito (SeO_3^{2-}) e selenato (SeO_4^{2-}). Na forma orgânica, o Se se apresenta como selenocisteína (Sec) em fontes de origem animal, e como selenometionina (SeMet) em fontes de origem vegetal e animal e em alguns suplementos alimentares. A forma selenometilselenocisteína é a principal forma encontrada em vegetais. A forma SeMet é análoga dos aminoácidos sulfurados cisteína e metionina (RAYMAN, 2000; NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008; ALMONDES et al., 2010).

As principais funções biológicas do Se são exercidas por meio das selenoproteínas, (enzimas redox) e de alguns produtos do metabolismo do próprio mineral, que exercem papel antioxidante, atuam no metabolismo dos hormônios tireoidianos, na proteção contra a toxicidade por metais pesados e xenobióticos, reduzem o risco de doenças crônicas não transmissíveis, melhoram a resistência imunológica, a fertilidade, a reprodução, a função neurológica e a estabilidade genômica (MARTENS; COZZOLINO, 2016).

Dentre as selenoproteínas, duas estão diretamente ligadas ao metabolismo do próprio selênio: a selenofosfato sintetase-2, responsável pela conversão do seleneto em monoselenofosfato (etapa da síntese da selenocisteína), e a selenoproteína P (Sepp1), responsável pelo transporte do mineral do fígado para os outros tecidos, de acordo com a necessidade da função celular (COMINETTI, 2013; ROMAN; JITARU; BARBANTE, 2014; BURK; HILL, 2015; GONZAGA; MARTENS; COZZOLINO, 2016).

A sua absorção varia de acordo com a forma na qual o mineral se encontra. Na forma inorgânica de selenito, a absorção acontece no duodeno por difusão simples, com retenção maior que 80% no organismo. Há estudos que referem a boa absorção de Sec (forma orgânica) por transporte ativo com aminoácidos básicos; e 95-98% de absorção de SeMet no intestino delgado por meio de um transporte duplo de sódio e aminoácidos neutros (FAIRWEATHER-TAIT, 1997; FOX; FAIRWEATHER-TAIT, 1999).

O Se, na forma de SeMet, apresenta seus principais sítios de armazenamento nos rins, pâncreas, fígado, estômago, músculos, esqueleto, eritrócitos, cérebro, pele e mucosa gastrointestinal. O Se também pode ser encontrado no plasma, principalmente na forma de Sepp1 (60 a 70%), de GPx (20 a 30%), e 10% ligado a lipoproteínas de baixa densidade e de muito baixa densidade (CASTRO, 2007).

Este mineral é importante para a defesa antioxidante, por participar como componente da enzima GPx (OMRANI et al., 2016). As GPx são selenoproteínas, encontradas em mamíferos, nos quais sua principal ação é reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs), contribuindo para a proteção das membranas do organismo contra a oxidação, preservando os componentes celulares e extracelulares, além dos lipídios de membrana (GONZAGA, 2002; STOCKLER-PINTO et al., 2014).

A GPx reduz as formas inorgânicas de Se, selenito e o selenato à selenido (forma oxidada). Os íons selenito entram na circulação sanguínea e são rapidamente capturados pelos eritrócitos, reduzidos a selenido e conduzidos ao fígado ligados à albumina; já os íons selenato são apreendidos pelos hepatócitos por meio de um sistema de deslocamento, usando fosfato (SUZUKI, 2005).

A primeira enzima antioxidante a ser identificada foi a GPx citosólica (GPx1) por Mills, em 1953. Esta enzima foi encontrada no eritrócito, no citosol das células, e em todos os tecidos, atuando na proteção da hemoglobina contra os danos oxidativos; e estocada no fígado. A GPx1 é um bom biomarcador do estado nutricional relativo ao Se, por ser sensível às alterações deste na dieta, principalmente em indivíduos que apresentam baixas concentrações séricas do mineral. Mas, o consumo de Se for acima da necessidade média estimada (EAR), promover-se-á um efeito platô, ou seja, a atividade da GPx se manifestará constante (SCHWEIZER et al., 2005).

A excreção urinária é a principal via de excreção de Se, por meio do metabólico trimetilselenônio, sendo responsável pela homeostasia corporal do elemento. O aumento da ingestão dietética de Se induz a um aumento da sua excreção urinária (GONZAGA, MARTENS; COZZOLINO, 2016).

Esse mineral apresenta alta toxicidade em função do pequeno intervalo entre a ingestão média recomendada (RDA) e EAR. A intoxicação pode ser aguda ou crônica; a forma aguda ocorre por ingestão acidental ou proposital de altas doses de Se; e a intoxicação crônica, conhecida como selenose, é caracterizada pela perda

de cabelos e unhas, distúrbios gastrointestinais, erupções cutâneas, alterações do sistema nervoso, fadiga, hálito de alho e irritabilidade (IOM, 2006).

O valor estabelecido como limite máximo tolerável de ingestão (*tolerable upper intake level* – UL) para adultos é de 400µg/dia e foi baseado nos sinais comumente observados no quadro de selenose (redução de brilho e perda de unhas e cabelos) (SKRODER et al., 2015).

O Se pode ser obtido por meio do consumo de alimentos, suplementos, água e a quantidade do mineral presente nos alimentos vai variar de acordo com a concentração deste no solo e dos hábitos da população (AMOUROUX et al., 2001; MARTENS; MARTENS; COZZOLINO, 2016). As fontes de Se mais consumidas no Brasil são: frutos do mar, cereais, carnes, gema de ovos e castanhas, em especial a castanha-do-brasil, que é o alimento mais rico em selênio conhecido atualmente (CUPPARI; AVESANI; KAMIMURA, 2013). A biodisponibilidade do selênio depende de uma série de fatores, como: quantidade de Se ingerida e sua origem; ingestão de outros nutrientes, como aminoácidos e sódio; comprometimento na sua digestão; formação de compostos absorvíveis de Se; tempo de trânsito intestinal; presença de doenças do trato gastrointestinal; e estado nutricional relativo ao Se. Enfatiza-se que o fator limitante da biodisponibilidade de Se é a conversão do nutriente para a forma biologicamente ativa (selenocisteína), não necessariamente a absorção (MARTENS; MARTENS; COZZOLINO, 2016).

Quadro 2. Teores de selênio em alimentos.

Alimento	Se (µg/100g) (Ferreira et al., 2002)	Se (µg/100g) (USDA)
Contrafilé bovino frito	1,9	16,8
Filé mignon	5,2	23,7
Fígado bovino	7,3	36,1
Coxa de frango	12,0	18,6
Sobrecoxa de frango	6,4	19,5
Peito de frango	8,9	24,7
Fígado de frango	44,0	82,4
Lombo de porco	7,6	47,7
Pernil de porco	8,0	45,3
Presunto	7,2	20,7
Linguiça de porco defumada	9,0	14,4
Atum enlatado	52,5	76,0
Filé de merluza	28,3	nd
Sardinha em óleo	46,0	52,7
Sardinha em molho de tomate	80,9	40,6
logurte	1,7	3,3
Leite desnatado esterilizado	2,6	3,1
Leite integral pasteurizado	1,9	3,7
Queijo minas frescal	9,9	14,5
Ervilha em conserva	1,8	7,4
Feijão cozido	1,7	5,7
Arroz polido	1,9	7,5
Ovo de galinha inteiro	15,0	34,2
Castanha-do-brasil	5.800,0*	1.917,0
Clara de ovo	5,2	20,0
Gema de ovo	34,0	56,0
Salsicha	6,0	8,2
Arroz integral	2,7	9,8
Farinha de mandioca	0,5	nd
Farinha de trigo	6,4	39,7
Fubá	3,6	15,4
Pão francês	7,3	31,5
Macarrão cozido	2,3	21,0
Alho	nd	14,2
Brócolis cru	nd	2,5
Cebola crua	nd	0,5
Couve-flor cozida	nd	0,5
Repolho cru	nd	0,9

* Castanhas-do-brasil provenientes do Estado do Amazonas. Este valor pode variar entre os estados brasileiros produtores deste alimento (COMINETTI et al., 2011).

O National Research Council (NRC) por meio da Food and Nutrition Board

(FNB) definiu que a concentração de selenoproteínas plasmáticas seria um bom parâmetro para determinar o estado nutricional de Se, vez que essas requerem este nutriente para manutenção de suas atividades nos tecidos (IOM, 2006). As necessidades humanas de Se foram determinadas através da sua ingestão dietética, visando maximizar a atividade da enzima GPx (RAYMAN, 2012) e estabelecer a EAR e a RDA. As recomendações de Se adotadas pelo *Institute of Medicine* (IOM) encontram-se no Quadro 2 (IOM,2006).

Quadro 3. Ingestão Dietética de Referência (DRIs) relativa ao Se em µg/dia a partir de 14 anos de idade.

Idade (anos)	EAR Se µg/dia	RDA Se µg/dia	UL Se µg/dia
>14	45	55	400

Legenda: EAR – Necessidade Média Estimada: valor de ingestão diária de um nutriente suficiente para suprir a necessidade de metade dos indivíduos saudáveis de um determinado grupo do mesmo gênero e estágio de vida; RDA – Ingestão Dietética Recomendada: é o nível de ingestão dietética diária suficiente para atender às necessidades de um determinado nutriente de praticamente todos (97 a 98%) os indivíduos saudáveis de um determinado grupo do mesmo gênero e estágio de vida; UL – Nível Máximo de Ingestão Tolerável: é o valor mais alto da ingestão diária continuada de um nutriente que aparentemente não oferece nenhum efeito adverso à saúde para todos os indivíduos de um mesmo estágio de vida ou gênero.

Fonte: *Institute Of Medicine* (2006).

A avaliação do estado nutricional relativo ao Se é realizada a partir de dados clínicos, imunológicos, bioquímicos e pela avaliação do consumo alimentar. Os parâmetros bioquímicos são usados para a determinação das concentrações de Se e da atividade da GPx e outras selenoproteínas nos diversos compartimentos corporais a partir de amostras de sangue e suas frações, urina, (GONZAGA; MARTENS; COZZOLINO, 2016), cabelos e unhas, estes como marcadores de longo prazo, entretanto, seu uso é limitado por sofrer interferências pelo uso de xampus e esmaltes, pela dieta, idade e ingestão de metionina (YANG; ZHOU, 1989; REILLY, 1996).

Avaliar a atividade da enzima GPx pode ser outra forma de determinar as concentrações de Se no sangue total e no plasma, e para correlacionar com o estado nutricional relativo deste mineral em qualquer indivíduo. Contudo, não é indicador de toxicidade, pois a atividade da GPx chega ao seu limiar máximo, com uma ingestão de 45 µg de Se/dia (MARTENS; MARTENS; COZZOLINO, 2016).

2.3 Estresse Oxidativo, Doença Renal e Selênio

ERO e ERN são átomos ou moléculas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados na sua órbita externa, sendo assim instáveis e reativos, procurando ligar-se a outros elétrons que estejam em estruturas próximas, que são conhecidos como: aceptores (oxidantes) ou doadores (redutores) de elétrons (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2006; VALKO et al., 2006), ou seja, os "radicais geram radicais" (SIES, 1993).

As moléculas reativas ou EROs que derivam do oxigênio são: superóxido ($O_2\cdot^-$); hidroxila ($OH\cdot$); alquila ($L\cdot$); alcoxila ($LO\cdot$); e peroxila ($LOO\cdot$), e as espécies reativas não radicais são: peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido hipocloroso ($HOCl$) e oxigênio singlet (1O_2). As moléculas derivadas do nitrogênio são: óxido nítrico ($NO\cdot$), óxido nitroso (N_2O_3), ácido nitroso (HNO_2), nitrito (NO_2^-), nitrato (NO_3^-) e peroxinitrito ($ONOO^-$) (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2006; FREITAS, 2014).

A produção de EROs ocorre principalmente através do metabolismo aeróbio (SIES, 1993); que, em condições ideais, se mantém em equilíbrio com as defesas antioxidantes. A mitocôndria, através da cadeia transportadora de elétrons, é responsável por metabolizar em média 90% do oxigênio, o que sobra é desviado e utilizado por enzimas oxidases e oxigenases ou em reações químicas diretas com produção de RL (BARBOSA et al., 2010). As fontes enzimáticas para a produção de $O_2\cdot^-$ são as enzimas NADPH oxidases, NOS desacoplada, xantina oxidase (XO), heme oxigenase (HO), ciclo-oxigenase, lipoxigenase, sistema citocromo P450, mieloperoxidase, etc. O $O_2\cdot^-$ mitocondrial é neutralizado pela superóxido dismutase mitocondrial (isoforma SOD2) até H_2O_2 ou de forma espontânea (HUANG; ROSE; HOFFMAN, 2012; BARTZ; SULIMAN; PIANTADOSI, 2015; DI MEO et al., 2016; RADI, 2018).

Valko et al.(2006) salientam que fontes endógenas de radicais livres incluem: cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria, metabolismo da enzima citocromoP450, peroxissomos e ativação de células inflamatórias. A mitocôndria é responsável por uma produção de H_2O_2 expressiva, onde a estimativa do total de oxigênio no organismo é de aproximadamente 2% (VALKO et al., 2006).

Halliwell e Cross (1994) reforçam que as fontes endógenas adicionais de ERO são: os neutrófilos, eosinófilos e macrófagos, ocorrendo a deliberada geração

metabólica de EROs (O_2^- , HOCL e H_2O_2) por meio da ativação fagocítica e por reações de autooxidação, onde compostos como: catecolaminas, ácido ascórbico e flavina reduzida reagem diretamente com o O_2 para formar $O_2^{\cdot-}$ (HALIWELL, CROSS, 1994).

O estresse oxidativo foi definido por SIES (1993), como sendo o desequilíbrio entre substâncias oxidantes e antioxidantes, favorecendo aos oxidantes (EROs e ERNs). Segundo Halliwell e Gutteridge (2006), antioxidante é "qualquer substância que, quando presente em baixas concentrações em comparação com a de um substrato oxidável, atrasa significativamente ou inibe a oxidação desse substrato".

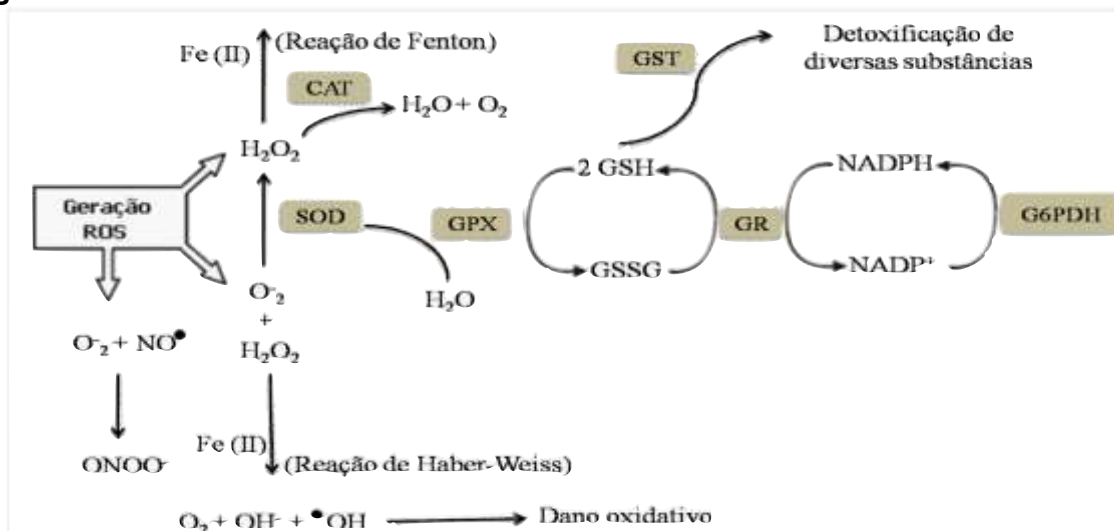
Grandes concentrações de EROs e ERNs causam danos oxidativos a biomoléculas como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, levando a efeitos deletérios e alterando estruturas e/ou função biológica, incluindo as disfunções fisiopatológicas das doenças renais (CEBALLOS-PICOT et al., 1996; BARBOSA et al., 2008). A proteção contra os danos oxidativos pode ser através da prevenção, interceptação e reparo dos RL (SIES, 1993).

O sistema de defesa antioxidante é responsável por reduzir danos causados por EROs e ERNs, através de mecanismos enzimáticos e não enzimáticos representados por enzimas (proteínas) ou nutrientes (vitaminas e minerais), respectivamente (OBERLEY; BUETTNER, 1979; KUMAR; SHARMA; VASUDEVA, 2017).

Os antioxidantes não enzimáticos atuam doando elétrons aos RL, a fim de reduzir os danos por estes induzidos. A sua classificação varia de acordo com a solubilidade ou origem. Quanto à solubilidade (1) solúveis em água, os quais promovem reação com os oxidantes no citosol da célula ou no plasma do sangue (ácido ascórbico, glutathione, ácido lipóico e ácido úrico); e (2) lipossolúveis, atuam protegendo a membrana celular de danos e de peroxidação lipídica, podendo ser sintetizados pelos tecidos, células ou obtidos através da alimentação (Carotenóides, ubiquinona, vitamina E). Quanto à origem (1) podem ser naturalmente encontrados em frutas, vegetais e alimentos de origem animal (frutos do mar, ovos, carnes), por produção endógena das enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD), Catalase (CAT) e GPx; e sintéticos, que são produzidos para estabilizar óleos e gorduras, com intuito de controlar a toxicidade (ETO (etoxiquina), BHT (hidroxitolueno butilado) e BHA (hidroxianisol butilado); e (2) diversos são as substâncias com características antioxidantes, como selênio e zinco (Zn), minerais e

cofatores das enzimas antioxidantes, licopenos, sendo este, o carotenóide mais potente na remoção do anion superóxido (KUMAR; SHARMA; VASUDEVA, 2017).

Figura 1. Sistemas de Defesa Antioxidante Enzimático.



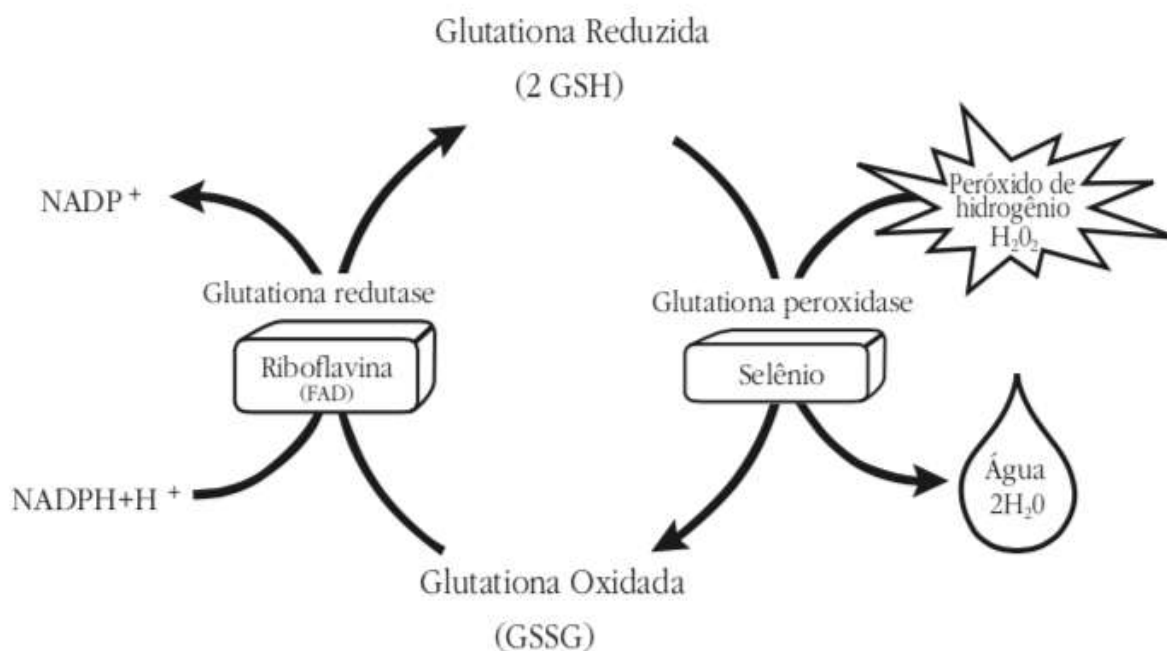
Após a geração dos ROS as enzimas antioxidantes atuam nestas espécies para diminuição das mesmas. Duas importantes reações de formação de ROS é a Reação de Fenton e de Haber-Weiss. A SOD atua na dismutação do $O_2^{\cdot-}$ em H_2O_2 e a CAT atua na degradação do H_2O_2 em H_2O e O_2 . A GPx tem um importante papel na detoxificação do organismo e catalisa a redução de H_2O_2 e de $LOOH^{\cdot}$. ROS Espécies reativa de Oxigênio. SOD superóxido dismutase, CAT catalase; GPx Glutationa peroxidase; GSSG glutationa oxidada; GSH Glutationa reduzida; NADPH nicotinamida adenina dinucleodídeo fosfato reduzida; NADP nicotinamida adenina dinucleodídeo fosfato; Radical Superóxido ($O_2^{\cdot-}$); Peróxido de hidrogênio (H_2O_2); Hidroxila (OH $^{\cdot}$); Hidroperoxila (HO_2^{\cdot}); peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$); óxido nítrico (NO $^{\cdot}$); Oxigênio (O_2); G6PDH (Glicose 6 fosfato dehidrogenase). Fonte: Ribeiro et al., 2005.

Os sistemas enzimáticos são responsáveis por controlar nas células e fluidos corporais, as concentrações das EROs e ERNs (SIES, 1993). Os principais sistemas enzimáticos de defesa antioxidante são as enzimas GPx, SOD, e a CAT, que são dependentes de Se, Zn/cobre (Cu) e ferro (Fe), respectivamente (SIES, 1993; OMRANI et al., 2016), e também inclui variações da glutaciona, como a glutaciona redutase e glutaciona transferase (ZACHARA, 2015).

A enzima SOD participa da reação que elimina o radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e gera peróxido de hidrogênio (H_2O_2), posteriormente decomposto pelas enzimas CAT e GPX. A síntese de SOD é estimulada pela interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), sendo esta encontrada em três isoformas: SOD1 (CuZnSOD), presente nos glóbulos vermelhos; SOD2 (MnSOD), nas mitocôndrias; e SOD3, nos meios extracelulares. O aumento desta enzima na mitocôndria acarreta redução na atividade da gliceraldeído desidrogenase (GAPDH), podendo resultar na ativação da poli-ADP-ribose polimerase do tipo 1 (PAPR) e na redução de NAD^+ , mais que pela

inativação oxidativa direta da enzima (GIACCO; BROWLEE, 2006; CERRILLOS-GUTIÉRREZ et al., 2016; STEPNIEWSKA et al., 2016).

Figura 2. Ciclo oxidação-redução da glutatona.



Fonte: COMINETTI et al., 2011

A GPx é uma enzima capaz de proteger o DNA e outros componentes celulares do dano oxidativo (SCHRAUZER, 2000; GOTO et al., 2007). Levando em conta que o rim é o principal local de síntese de GPx plasmática, o mesmo se torna responsável também pela retenção de Se, pois essa enzima apresenta em seu sítio ativo quatro átomos desse mineral (STADTMAN et al., 2005; PAPP et al., 2007; SHOMBURG; SCHWEIZER, 2009; KASAIKINA et al., 2011; LUBOS; LOSCALZO; HANDY, 2011; RESZKA et al., 2011).

Os mecanismos que explicam o estresse oxidativo em pacientes com DRC são complexos e agravados por fatores relacionados à uremia, à hemodiálise, ao envelhecimento, atrelado a presença de doenças como diabetes e HAS, à administração excessiva de ferro por via parenteral e à inflamação, expressa pelo aumento nos níveis de vários marcadores de dano oxidativo e por uma redução paralela na capacidade de defesa antioxidante (KAO et al., 2010; KUO; TARNG, 2010; POULIANITI et al., 2016).

As Interações de granulócitos com a membrana de diálise estimulam a depleção da atividade antioxidante, contribuindo para o aumento do estresse oxidativo, agravando-se ainda pelos elevados níveis de hidroperóxidos lipídicos plasmáticos e retenção de produtos finais avançados da lipoperoxidação na uremia (SAHNI et al., 2012).

A hemodiálise conduz a mudanças significativas no sistema antioxidante do sangue dos pacientes renais crônicos, cujos efeitos são: (1) interferência na atividade das enzimas antioxidantes e nas concentrações de componentes não-enzimáticos do sistema; (2) redução da atividade da GPx eritrocitária com o tempo de diálise, potencializando os efeitos do estresse oxidativo; (3) Redução das concentrações de Se eritrocitário de acordo com a redução da atividade da GPx (4) redução da atividade da SOD, devido ao aumento dos radicais livres de oxigênio (OLSZEWSKA, 2004).

Além disso, o grau de comprometimento da função renal pode induzir maior desequilíbrio na homeostase redox, comprometimento do sistema de defesa antioxidante e redução das concentrações das vitaminas C e E e sistema glutathiona (CEBALLOS-PICOT et al., 1996; TONELLI et al., 2009; BOSSOLA; TAZZA, 2015; SÁRKÖZY et al., 2018; RUSSA et al., 2019). A desregulação do *status* redox sistêmico se manifesta desde os estágios iniciais da DRC e parece aumentar com a progressão da mesma, de forma que a capacidade antioxidante do corpo não consegue combater essa desordem. Os rins participam na regulação redox, por meio do equilíbrio de eletrólitos e sistemas tampão fisiológicos, otimizando a remoção de toxinas e metabólitos de resíduos que se acumulariam no organismo (KRATA et al, 2017).

As toxinas urêmicas são as principais fontes de estresse oxidativo em pacientes com DRC (SHAN et al., 2010). A retenção dessas toxinas gera inflamação, ativando os linfócitos polimorfonucleares e interleucinas e a resposta imune inata (SANCHEZ-LOZADA et al., 2008).

O estresse oxidativo reflete uma ameaça ao desfecho da doença renal nos pacientes em terapia hemodialítica, pois provoca a progressão acelerada da própria doença, devido à citotoxicidade das espécies reativas, aumento na produção de agentes oxidantes, diminuição das defesas antioxidantes, e as membranas bioincompatíveis podem induzir a produção de endotoxinas no dialisato (DOUNOUSI et al., 2006; CERRILLOS-GUTIÉRREZ et al., 2016; DUNI et al., 2017).

A maior produção de RL associada a deficiência das enzimas antioxidantes podem acarretar o desenvolvimento de anormalidades da função endotelial e aterosclerose subclínica, assim como potencializar desfechos cardiovasculares, os quais são frequentes na presença de quimioterapia oxidativa e glicoxidativa desordenada em pacientes com DRC (YILDIRIM et al., 2017).

Outro fator relevante nos pacientes com DRC é a restrição calórica associada a ingestão deficiente de antioxidantes, absorção prejudicada ou aumento da perda de Se e outros minerais necessários para potencializar a defesa antioxidante durante a TRS, pois o processo de hemodiálise, por si só, pode agravar esse desequilíbrio antioxidante (POULIANITI et al, 2016).

Nesse cenário, pesquisas que focam os benefícios do sistema de defesa antioxidante sobre os danos oxidativos são essenciais, sobretudo em pacientes cujas doenças, por si só, aceleram o estresse oxidativo. A doença renal crônica é uma patologia que acentua o estresse oxidativo e a exaustão das defesas antioxidantes, dessa forma, esta pesquisa teve por objetivo associar os parâmetros de selenio com as enzimas GPX e SOD, na perspectiva de subsidiar a proposição de medidas de intervenção preventivas para o combate aos danos oxidativos nesses pacientes.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o perfil de selênio e sua relação com os marcadores de defesa antioxidante em pacientes com doença renal crônica em terapia hemodialítica em relação a faixa etária e duração do tratamento.

3.2 Específicos

- Caracterizar os portadores de doença renal crônica em hemodiálise quanto aos aspectos socioeconômicos;
- Avaliar o estado nutricional dos portadores de doença renal crônica em terapia dialítica;
- Estimar o consumo alimentar e adequação da dieta em relação aos macronutrientes e selênio;
- Determinar as concentrações plasmáticas e eritrocitárias de selênio;
- Determinar a atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase - SOD e glutathione peroxidase – GPx eritrocitária.

METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

4.1 Caracterização do estudo e protocolo experimental

O estudo foi do tipo transversal envolvendo 82 participantes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, atendidos em Centros de Terapia Dialítica em Teresina (PI). Considerando a duração de hemodiálise, os participantes foram alocados em grupos distintos: um grupo constituído por indivíduos com até 5 anos de HD e um grupo composto por indivíduos com mais de 5 anos de HD. Esses grupos foram estratificados por faixa etária, levando em consideração as alterações fisiológicas recorrentes da idade.

- Os voluntários foram recrutados por meio de entrevista realizada durante as sessões de hemodiálise, por ocasião das quais, receberam informações sobre a pesquisa e foram questionados se desejavam participar da mesma. Para a seleção foram considerados indivíduos de ambos os sexos, sem distinção de raça/cor e que se encaixassem nos seguintes critérios de elegibilidade:

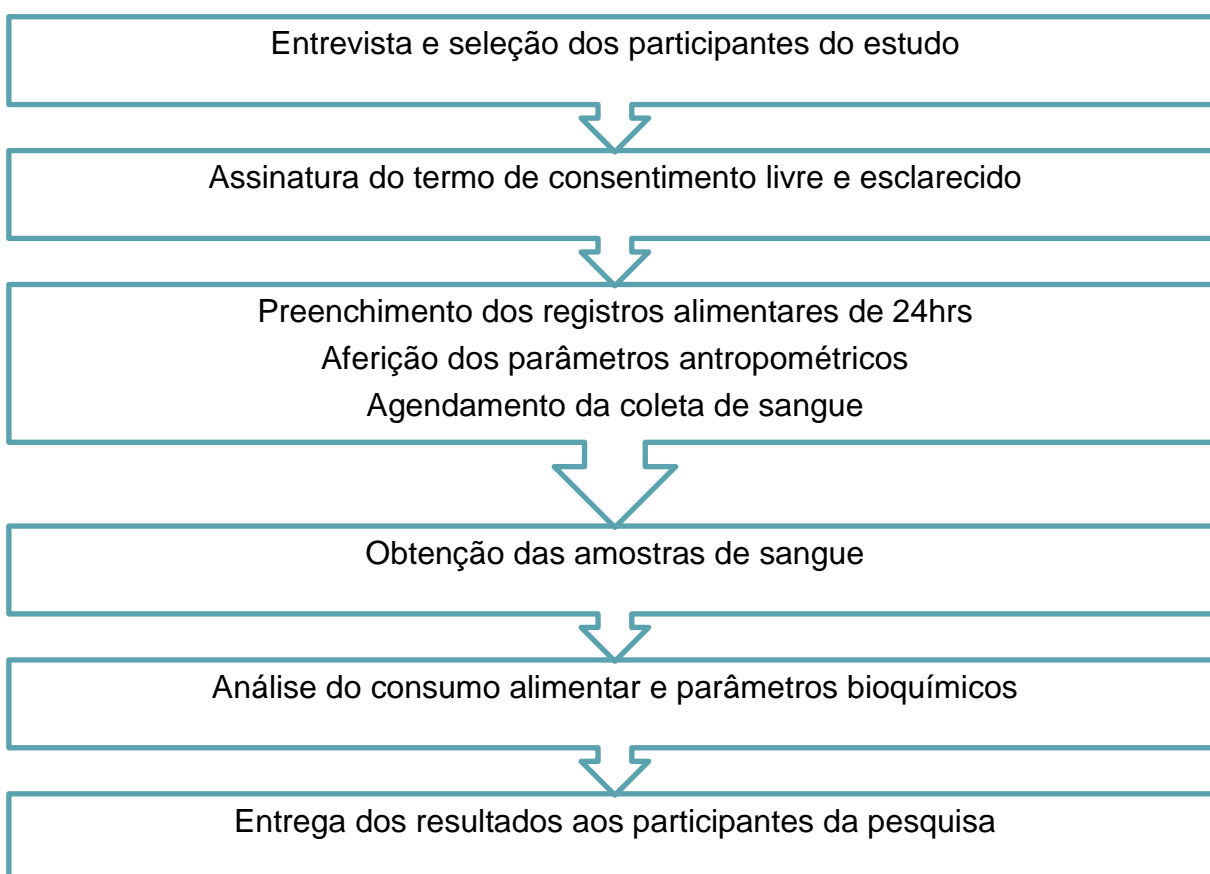
- Pacientes com diagnóstico de DRC em hemodiálise, com capacidade para responder às perguntas;
- Idade superior a 18 anos;
- Não ser fumante;
- Não ingerir qualquer quantidade de álcool;
- No caso de mulheres, não estar grávida ou amamentando;
- Não usar medicamentos ou suplementos que interferem no metabolismo do selênio;
- Não apresentar doenças hepáticas, inflamatórias renais;
- Não apresentar câncer;
- Estar em diálise de manutenção há pelo menos seis meses.

A definição da amostra do estudo foi estimada com base na prevalência de DRC no Piauí no ano de 2016 (SESSO et al., 2017) e considerando o número de pacientes em tratamento nos Centros de Terapia Renal participantes da pesquisa, no ano de 2017. Foi adotado o procedimento de dimensionamento da amostra por estimação da média populacional com nível de confiança de 95%, onde obtivemos o número amostral de 81 pacientes.

O projeto foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (CAAE: 82702617.8.0000.5214 / nº do parecer 2.527.329) (ANEXO A). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE (APÊNDICE A), após serem informados 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 TCLE, foi realizado o cadastro das participantes (APÊNDICE B). A aferição das medidas antropométricas (peso, estatura, circunferência do braço e prega cutânea tricipital), coleta de sangue e o registro alimentar foram realizados nos dias em que os participantes se encontravam nos Centros de terapia, em datas previamente agendadas. A Figura 3 mostra o esquema com as atividades realizadas com os participantes do estudo.

Figura 3. Fluxograma das etapas realizadas pelos participantes do estudo. Teresina – PI, Brasil, 2019.



Fonte: Elaborado pela autora.

4.2 Avaliação antropométrica

Para a avaliação antropométrica foram aferidos o peso corporal pós-HD, estatura, circunferência do braço (CB) e prega cutânea tricipital (PCT). Todas as aferições foram realizadas por nutricionista, segundo técnicas preconizadas pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2011).

4.2.1 Peso corporal (kg) e estatura (cm)

O peso foi obtido em balança antropométrica digital (Welmy®, modelo W 200/50 A), com capacidade máxima de 200 kg, com divisões de 50 gramas, estando os participantes em posição ereta e descalços. A estatura foi medida com antropômetro (Welmy®, modelo W 200/50 A), graduado em centímetros e com barra vertical fixa para posicionamento sobre a cabeça, estando os participantes em posição ereta, descalços, 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 dividido pela estatura elevada ao quadrado (WHO, 2000):

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

A classificação do estado nutricional, a partir da distribuição do IMC, foi realizada segundo a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2000), apresentada no Quadro 3.

Quadro 4. Classificação do estado nutricional de adultos e idosos, segundo o IMC.

Classificação do IMC	Adultos (kg/m²)	Idosos(kg/m²)
Baixo peso	<18,5	<22
Eutrofia	18,5 - 24,99	22 - 27
Excesso de peso	>24,9	>27

Fonte: *World Health Organization* (2000).

4.2.3 Circunferência do Braço (CB)

A CB foi aferida utilizando uma fita métrica, flexível e não extensível, com precisão de 0,1 cm, circulando o ponto médio entre as extremidades da proeminência do olécrano e da ulna, no braço do lado oposto ao do acesso vascular, após o término da sessão de diálise, segundo protocolo da WHO (2000). Os valores de referência utilizados serão da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES I).

$$\text{Adequação da CB (\%)} = \frac{\text{CB obtida (cm)} \times 100}{\text{CB percentil 50}}$$

4.2.4 Prega cutânea tricipital (PCT)

A PCT foi o parâmetro utilizado para diagnóstico nutricional. O aparelho utilizado para essa medida foi o adipômetro científico com pressão uniforme de 9,8g/mm² e sensibilidade 0,1 mm da marca Sanny. A medição da PCT foi aferida no ponto médio entre o acrômio da escápula e o olécrano da ulna. O ponto médio foi obtido com o braço flexionado em 90°. Após a marcação do ponto médio, foi realizado o pinçamento da gordura subcutânea, mensurando-a com o adipômetro. Foram feitas três mensurações para que se obtivesse a média, e assim, o resultado final (FRISANCHO, 1981).

$$\text{Adequação da PCT (\%)} = \frac{\text{PCT obtida (mm)} \times 100}{\text{PCT percentil 50}}$$

4.2.5 Circunferência Muscular do Braço (CMB)

A avaliação da reserva de tecido muscular foi realizada através da CMB, sendo obtido a partir dos valores da CB e da PCT, de acordo com a fórmula abaixo:

$$\text{CMB (cm)} = \text{CB (cm)} - (\text{PCT em mm} \times 0,314)$$

O cálculo de adequação CMB foi realizado por meio da fórmula abaixo para classificação do estado nutricional.

$$\text{Adequação da CMB (\%)} = \frac{\text{CMB obtida (cm)} \times 100}{\text{CMB percentil 50}}$$

A classificação do estado nutricional foi obtida por meio da adequação das medidas da CB, PCT e CMB, de acordo com Blackburn; Bistran (1977), apresentada no Quadro 4.

Quadro 5. Estado nutricional segundo adequação da prega cutânea tricipital, circunferência do braço e circunferência muscular do braço.

Adequação			
Estado Nutricional	PCT (%)	CB (%)	CMB (%)
Desnutrição grave	< 70	< 70	< 70
Desnutrição moderada	70 – 80	≥ 70 a < 80%	≥ 70 – 80
Desnutrição leve	80 – 90	≥ 80 a < 90%	≥ 80 – 90
Eutrofia	90 – 110	≥ 90 a < 110%	≥ 90
Sobrepeso	110 – 120	≥ 110 a < 120%	-
Obesidade	> 120	≥ 120%	-

Fonte: Frisancho (1990); Blackburn; Bistran, 1977.

As medidas antropométricas dos pacientes cadeirantes foram aferidas através da CB e altura do joelho (AJ), para estimar o peso e a altura, conforme protocolos de mensuração e aplicação de equações específicas para estimativa dessas medidas (CHUMLEA et al., 1985; CHUMLEA et al., 1988), conforme apresentado no Quadro abaixo:

Quadro 6. Equações para estimativa de peso e estatura de adultos e idosos.

ESTIMATIVA DE PESO (kg)		
	ADULTOS (19 a 59 anos)	IDOSOS (60 a 80 anos)
Mulheres negras	$(AJ \times 1,24) + (CB \times 2,97) - 82,48$	$(AJ \times 1,50) + (CB \times 2,58) - 84,22$
Mulheres brancas	$(AJ \times 1,24) + (CB \times 2,97) - 82,48$	$(AJ \times 1,09) + (CB \times 2,68) - 65,51$
Homens negros	$(AJ \times 1,09) + (CB \times 3,14) - 83,72$	$(AJ \times 0,44) + (CB \times 2,86) - 39,21$
Homens brancos	$(AJ \times 1,19) + (CB \times 3,14) - 86,82$	$(AJ \times 0,44) + (CB \times 2,86) - 39,21$
ESTIMATIVA DE ESTATURA (cm)		
Mulheres	$[(1,83 \times AJ \text{ em cm}) - (0,24 \times \text{idade})] + 84,88$	
Homens	$[(2,02 \times AJ \text{ em cm}) - (0,04 \times \text{idade})] + 64,19$	

Fonte: Chumlea et al. (1988).

4.3 Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado por meio do registro alimentar de 24 horas (R24h) (APÊNDICE C), aplicado durante três dias, sendo dois dias alternados durante a semana e um de final de semana (um dia de HD, outro sem HD e um dia do final de semana). No momento do preenchimento dos formulários, os participantes foram orientados quanto à forma correta de discriminar os tipos de

refeições, preparações, porcionamento, medidas caseiras, com auxílio de álbum fotográfico de porções, quantidades e horários em que as mesmas foram consumidas.

O consumo energético, de macronutrientes e selênio foram calculados por meio do Software 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 pelos 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 foram utilizados como valores de referência, o intervalo aceitável de distribuição (AMDR) e a EAR contidos nas *Dietary Reference Intakes* (DRI's), levando em consideração os padrões específicos de ingestão para pacientes doentes renais crônicos em hemodiálise como observado no Quadro 6 (NKF, 2003; IOM, 2006).

Quadro 7. Recomendações diárias de macronutrientes para pacientes em hemodiálise.

MACRONUTRIENTES	RECOMENDAÇÃO
Energia	<60 anos - 35 kcal/kg/dia ≥ 60 anos - 30-35 kcal/kg/dia se idade
Proteínas	1,2 g/kg/dia
Carboidratos	50-60% do VET
Lipídios	25 - 35% do VET

Fonte: Mahan, Escott-Stump, Raymond, 2018.

4.3.1 Análise dos dados dietéticos

Após a análise dos R24h dos três dias, verificou-se a normalidade da distribuição dos macronutrientes e do selênio, os quais foram ajustados pela variabilidade intrapessoal e interpessoal, evitando alterações geradas por diferenças no consumo energético (WILLETT; STAMPFER, 1986; JAIME et al., 2003; FISBERG et al., 2005). O cálculo foi realizado em quatro etapas, conforme a seguir apresentado.

Realizou-se análise de regressão linear simples, observando o valor da ingestão energética como variável independente e o valor absoluto do nutriente como a variável dependente. Aplicando-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.

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

Onde:

β_0 = intercepto da regressão linear simples

β_1 = tangente

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

Etapa 2: $Y_r = Y_o + Y_e$

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

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), obtendo-se o coeficiente de correlação, corrigido pela variação intrapessoal e interpessoal. Através da média quadrática intrapessoal fornecida pela ANOVA chega-se ao 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 Evacuation*:

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

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 nas Clínicas de Terapia Renal por profissional técnico em enfermagem no período da manhã, entre 6 e 8 horas, estando os participantes em jejum de, no mínimo, 10 horas. Foram coletados 8 mL de sangue venoso utilizados para análise dos parâmetros do presente estudo, os quais foram distribuídos em tubos a vácuo contendo ácido etileno diaminotetracético (EDTA) para análise do selênio e das enzimas antioxidantes SOD e GPx.

4.5 Determinação dos parâmetros bioquímicos

4.5.1 Controle de contaminação e preparo dos reagentes

Com o objetivo de evitar a contaminação por minerais, toda a vidraria e material de polipropileno utilizado para as análises foram desmineralizados antes do uso, mediante banho em solução de ácido nítrico a 30%, durante intervalo de no mínimo 12 horas. Em seguida, foram enxaguados em água deionizada, no mínimo 10 vezes, secos em estufa e mantidos em depósitos fechados, até a utilização (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 1985). Os reagentes foram preparados e diluídos em água livre de íons processada pelo MILLI-Q® Water System (Continental Water System Corp. El Paso, Texas).

4.5.2 Separação dos componentes do sangue

Para a análise do selênio plasmático, o plasma foi separado do sangue total por centrifugação (centrífuga SIGMA[®] 4K15) a 1764 xg durante 15 minutos a 4°C. Em seguida, o plasma foi aspirado com pipeta automática e acondicionado em microtubos previamente desmineralizados, sendo posteriormente conservados a -35 °C.

Os métodos propostos por Whitehouse et al. (1982) foram utilizados para a separação dos eritrócitos e determinação do selênio. 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 (SIGMA[®] 4K15) a 3500 rpm por 10 minutos, sendo realizadas em triplicata afim de retirar as plaquetas e leucócitos, que são contaminantes dos eritrócitos (plaquetas e leucócitos). Após a última centrifugação, a solução salina foi aspirada e descartada, e a massa eritrocitária foi cuidadosamente aspirada com o auxílio da pipeta automática, sendo transferida para tubos desmineralizados de polipropileno, onde foram mantidos à -35°C para posterior análise.

4.5.3 Determinação do selênio plasmático e eritrocitário

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 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 (NABH₄) montado sobre uma plataforma V-Groove com nebulizador do tipo Babington, com orifício de gás de 70 mm acoplado. O aparelho foi configurado nas 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) HNO₃. 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), HNO₃ 0,1% (v/v).

O Se⁺⁶ foi reduzido para Se⁺⁴ em HCl 4 M, aquecendo a solução diluída a 90°C por 30 min. A escolha das linhas espectrais de análise foi embasada 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 1 g/L de selênio (Spex[®] *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 µg/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) HNO₃. Os limites de detecção foram determinados a partir da equação: 3 × desvio padrão de 10 medições do branco, dividido pela declividade da curva de calibração. Amostras de material de referência certificado (Seronorm[®] 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 µg/L (para maximização da atividade da GPx plasmática) (THOMSON, 2004) e selênio eritrocitário – 0,18 a 0,55 µg/gHb (VITOUX; ARNAUD; CHAPPUIS, 1999).

4.5.4 Determinação da hemoglobina

A concentração de hemoglobina na massa eritrocitária foi determinada conforme o método da cianometahemoglobina para expressar as concentrações de selênio eritrocitário (VAN ASSENDELFT, 1972). Esse método se fundamenta na reação de oxidação do Fe⁺² do grupo heme da hemoglobina pelo ferricianeto, e posterior reação com o cianeto de potássio (KCN) para formar cianeto de hemoglobina (HiCN).

Inicialmente, em um microtubo contendo 300 µL de massa eritrocitária foram adicionados 900 µL de água ultrapura, perfazendo um lisado com proporção 1:4. Em seguida, a uma alíquota de 20 µL desse lisado foram acrescentados 5 mL de solução de Drabkin (Labtest[®], Brasil). A leitura da absorbância foi realizada em espectrofotômetro UV visível (Bel Photonics[®], SP1102, Brasil) considerando o comprimento de onda de 540 nm.

4.5.5 Análise dos marcadores de defesa antioxidante

4.5.5.1 *Determinação da atividade da enzima Superóxido Dismutase Eritrocitária (SOD)*

A atividade da SOD foi determinada nos eritrócitos, pelo método colorimétrico, em um analisador bioquímico Labmax 240, usando um kit disponível comercialmente (Ransod; Randox Laboratories, UK), conforme metodologia recomendada pelo fabricante. Este método emprega xantina oxidase para gerar radicais O₂, que reagem com 2-(4-iodofenil)-3-(4nitrofenol)-5-cloreto de feniltrazol (INT) para formar vermelho formazan. A atividade da SOD é medida por meio do grau de inibição desta reação. Os eritrócitos foram diluídos 300 vezes em tampão fosfato 0,01 mol/l (pH 7,0), de forma que o percentual de inibição ficasse entre 30% e 60%. Para tanto, foram preparados além da amostra, o substrato misto, tampão, xantina oxidase e o padrão, e os resultados foram expressos em U/g de hemoglobina. Valor de referência entre 1102 a 1601 U/g Hb. Os resultados obtidos foram utilizados para cálculo da atividade enzimática, segundo as seguintes fórmulas:

$$\text{SOD (U/mL)} = \text{Absorbância} \times \text{diluição}$$

$$\text{SOD (U/g Hg)} = \text{SOD (U/mL)} / [\text{Hg}] \text{ (g/mL)}$$

4.5.5.2 *Determinação da atividade da enzima Glutationa Peroxidase Eritrocitária (GPx)*

A atividade da enzima GPx foi determinada nos eritrócitos com o auxílio de kit comercial (Ransel 505-RANDOX Laboratories, Crumlin/UK) adaptado para o uso no analisador bioquímico automático Labmax 240. Essa técnica baseia-se na reação em que a enzima GPx catalisa a oxidação da GR por um hidroperóxido. Na presença de GPx e NADPH, a glutationa é convertida à forma reduzida com a oxidação concomitante do NADPH em NADH+. A diminuição na absorbância a 340 nm é, então, determinada (PAGLIA e VALENTINE, 1967). Também foi determinada a concentração de hemoglobina, uma vez que a atividade da enzima foi expressa em U/g de hemoglobina. Valor de referência entre 27,5 a 73,6 U/g Hb

4.6 Tabulação e Análise de Dados

Os dados foram organizados em um banco de dados do Excel[®], para realização da análise das variáveis observadas. Posteriormente, os dados foram exportados para o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 22.0 for Windows[®] para análise estatística dos resultados.

Os dados foram apresentados em média (paramétricos) e mediana (não paramétricos). Para fins de comparação entre grupos, o teste de t de Student foi utilizado para as variáveis com distribuição normal, e o teste de Mann Whitney para aquelas com distribuição não paramétrica. O coeficiente de correlação linear de Pearson ou Spearman foi utilizado para os dados com distribuição normal. A diferença foi considerada estatisticamente significativa quando o valor de $p < 0,05$, admitindo-se um erro de 5%.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

O estudo foi realizado com 82 pacientes sob tratamento hemodialítico, 74,4% eram do sexo masculino, com idade média de $54,3 \pm 13,8$ anos, variando de 21 a 81 anos. A maioria dos participantes (69,5%) apresentava renda mensal de 1-2 salários mínimos, 68,3% eram casados, e 37,9% apresentavam baixo nível de instrução formal/escolaridade, 63,4% faziam hemodiálise até 5 anos.

Tabela 1. Caracterização socioeconômica e demográfica dos pacientes com doença renal crônica. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros		% (n)
Grupo etário	Adulto	57,3 (47)
	Idoso	42,7 (35)
Sexo	Feminino	25,6 (21)
	Masculino	74,4 (61)
Renda familiar	>1 SM	4,9 (4)
	1 – 2 SM	69,5 (57)
	2 – 3 SM	17,1 (14)
	> SM	8,5 (7)
Estado civil	Solteiro	20,7 (17)
	Casado	68,3 (56)
	Divorciado	6,1 (5)
	Viúvo	4,9 (4)
Escolaridade	Analfabeto	37,9 (31)
	EF incompleto	32,9 (27)
	EF completo	6,1 (5)
	EM incompleto	4,9 (4)
	EM completo	13,4 (11)
	ES incompleto	2,4 (2)
Tempo de hemodiálise	ES completo	2,4 (2)
	Até 5 anos	63,4 (52)
	Mais de 5 anos	36,6 (30)

SM = Salário mínimo, EF = Ensino fundamental, EM = Ensino médio, ES = Ensino superior

5.2 Idade e 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 dos participantes deste estudo estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Valores médios e desvios padrão da idade e parâmetros antropométricos dos pacientes com doença renal crônica. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros	Média ± DP (n=82)
Idade (anos) ^a	57,50 (21,0 – 81,0)
Peso corporal (kg)	62,21 ± 13,10
Estatura (m)	1,61 ± 0,08
IMC (kg/m ²)	23,75 ± 4,08
CB (cm)	26,73 ± 3,68
PCT ^a	9,60 (2,60 – 27,0)
CMB	23,19 ± 2,89

^a Valores apresentados como mediana, mínimo e máximo. IMC = índice de massa corpórea, CB = circunferência do braço, PCT = prega cutânea tricipital, CMB = circunferência muscular do braço.

5.3 Consumo alimentar

Os valores médios e desvios-padrão da ingestão de energia, macronutrientes e selênio encontrados nas dietas consumidas pelos participantes do estudo estão descritos na Tabela 3. Os resultados mostraram consumo de carboidratos e lipídios compatível com as recomendações nutricionais, ingestão proteica levemente superior às recomendações, consumo calórico inferior as recomendações e de selênio dietético, superior à RDA.

Tabela 3. Valores médios e desvio padrão da ingestão de energia, macronutrientes e selênio dos pacientes com doença renal crônica. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros	Média ± DP (n=82)
Energia (Kcal)	1242,27 ± 530,54
Carboidrato (%)	48,89 ± 9,54
Proteína (%)	21,83 ± 4,37
Proteína (g/kg)	1,38 ± 0,68
Lipídio (%)	29,27 ± 7,74
Selênio dietético (mcg/dia)	77,62 ± 24,44

Valores de referência: 50 a 60% de carboidratos, 10 a 25% de proteína, 1,2g/kg de proteína e 25 a 35% de lipídio; RDA = 55 µg selênio/dia, UL = 400 µg selênio/dia faixa etária a partir de 14 anos (ambos os sexos) (IOM,2006).

5.4 Parâmetros de selênio e das enzimas de defesa antioxidante

Na Tabela 4 observamos o percentual de adequação das concentrações de selênio plasmático e eritrocitário. Todos os participantes apresentaram baixas concentrações de Se plasmático e 59,5% destes, apresentaram baixas concentrações de Se eritrocitário. A enzima GPx estava adequada em 56,8% da amostra e a enzima SOD estava aumentada em 95,1% dos participantes, segundo valores de referência.

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes com doença renal crônica em terapia dialítica, segundo valores de referência de selênio plasmático, eritrocitário e das enzimas glutathiona peroxidase e superóxido dismutase. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros		% (n)
Selênio Plasmático (n=80)	<80	100 (80)
	80 - 95	0,0 (0)
	> 95	0,0 (0)
Selênio Eritrocitário (n=79)	<0,18	59,5 (47)
	0,18 – 0,55	40,5 (32)
	> 0,55	0,0 (0)
GPx (n=81)	<27,5	6,2 (5)
	27,5 – 73,6	56,8 (46)
	> 73,6	37,0 (30)
SOD (n=81)	<1102	0,0 (0)
	1102 – 1601	4,9 (4)
	> 1601	95,1 (77)

Valores de referência: selênio plasmático = 80 a 95 µg/L (para maximização da atividade da GPx plasmática); selênio eritrocitário = 0,18 a 0,55 µg/gHb; GPx = 27,5 a 73,6 U/g Hb; SOD = 1102 a 1601 U/g Hb.

A Tabela 5 apresenta a caracterização socioeconômica dos pacientes com doença renal crônica em terapia dialítica, estratificados por grupo etário, devido aos aspectos fisiológicos que poderiam intervir nos resultados e por tempo de duração a que se submetiam a hemodiálise (por mais de 5 anos e por menos de 5 anos).

Tabela 5 – Caracterização socioeconômica dos pacientes com doença renal crônica em terapia dialítica, por grupo etário e tempo de duração de hemodiálise. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros		Adultos		Idosos	
		Até 5 anos de HD % (n)	Mais de 5 anos % (n)	Até 5 anos de HD % (n)	Mais de 5 anos % (n)
Sexo	Feminino	27,6 (8)	27,8 (5)	34,8 (8)	0,0 (0)
	Masculino	72,4 (21)	72,2 (13)	65,2 (15)	100,0 (12)
Renda	>1 SM	6,9 (2)	0,0 (0)	8,7 (2)	0,0 (0)
	1 – 2 SM	69,0 (20)	66,7 (12)	69,6 (16)	75,0 (9)
	2 – 3 SM	20,7 (6)	16,7 (3)	17,4 (4)	8,3 (1)
	> SM	3,4 (1)	16,7 (3)	4,3 (1)	16,7 (2)
Estado civil	Solteiro	24,1 (7)	33,3 (6)	17,4 (4)	0,0 (0)
	Casado	65,5 (19)	61,1 (11)	65,2 (15)	91,7 (11)
	Divorciado	3,4 (1)	5,6 (1)	8,7 (2)	8,3 (1)
	Viúvo	6,9 (2)	0,0 (0)	8,7 (2)	0,0 (0)
Escolaridade	Analfabeto	24,1 (7)	16,7 (3)	69,6 (16)	41,7 (5)
	EF incompleto	37,9 (11)	33,3 (6)	17,4 (4)	50,0 (6)
	EF completo	3,4 (1)	16,7 (3)	4,3 (1)	0,0 (0)
	EM incompleto	13,8 (4)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)
	EM completo	13,8 (4)	22,2 (4)	8,7 (2)	8,3 (1)
	ES incompleto	3,4 (1)	5,6 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)
	ES completo	3,4 (1)	5,6 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)

SM = Salário mínimo, EF = Ensino fundamental, EM = Ensino médio, ES = Ensino superior

A Tabela 6 mostra as concentrações séricas e eritrocitárias de selênio segundo duração da terapia hemodialítica. As concentrações do mineral não apresentaram diferença estatística entre os grupos.

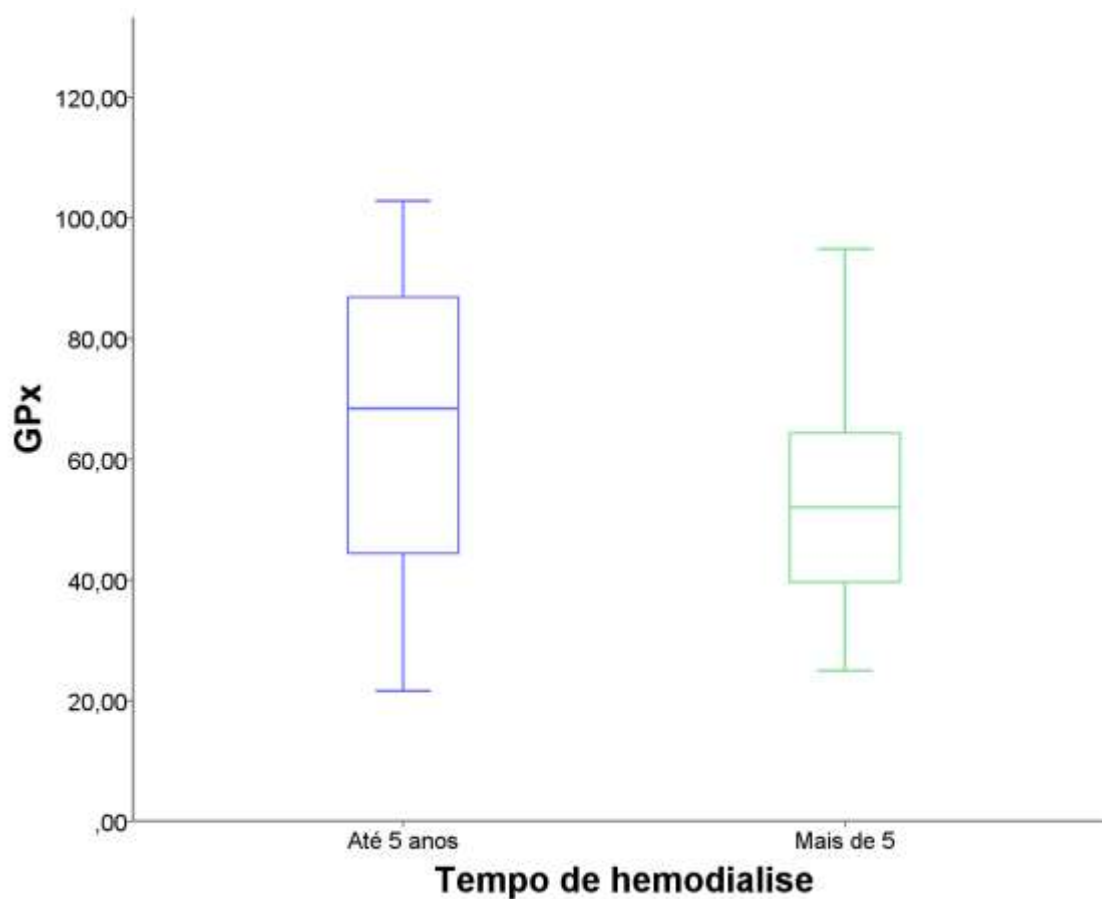
Tabela 6. Valores médios e desvios padrão das concentrações de selênio dos pacientes com doença renal crônica, segundo duração da terapia hemodialítica. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros	Até 5 anos de HD	Mais de 5 anos	p
	(n=51) Média ± DP	(n=29) Média ± DP	
Se plasmático (µg/L)	58,57 ± 2,84	59,00 ± 4,47	0,647
Se eritrocitário (µg/g Hb)	0,17 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,175

Valores de referência: selênio plasmático = 80 a 95 µg/L; selênio eritrocitário = 0,18 a 0,55 µg/gHb. P>0,05

Na figura 4 observamos a atividade da enzima GPx dos participantes por tempo de duração de hemodiálise. Os resultados apontam para redução significativa nas concentrações de GPx com a duração da hemodiálise (p=0,013), apesar de seus valores mantem-se compatíveis com a normalidade.

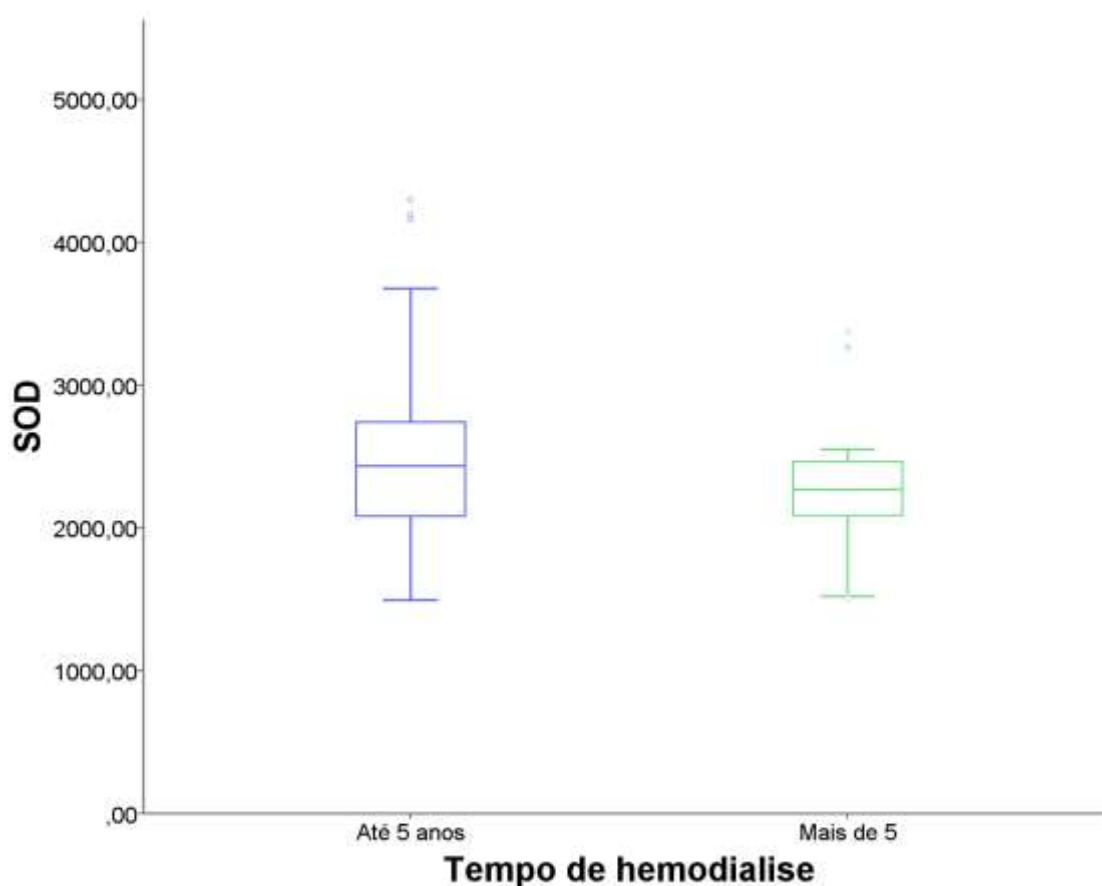
Figura 4. Valores de mediana, mínimo e máximo da atividade da enzima glutathiona peroxidase dos pacientes com doença renal crônica, segundo duração da terapia hemodialítica. Teresina-PI, Brasil, 2019.



Legenda: Teste *Mann-Whitney* ($p=0,013$) ; GPx = 27,5 a 73,6 U/g Hb

Na Figura 5 observamos as concentrações da enzima SOD dos participantes por tempo de duração de hemodiálise, e os resultados não apresentaram diferença estatística ($p=0,100$) entre os grupos.

Figura 5. Valores de mediana, mínimo e máximo da enzima superóxido dismutase dos pacientes com doença renal crônica, segundo duração da terapia hemodialítica. Teresina-PI, Brasil, 2019.



Legenda: Teste *Mann-Whitney* ($p=0,100$); SOD = 1102 a 1601 U/g Hb;

A tabela 7 mostra que os participantes adultos com tempo de duração de hemodiálise > de 5 anos apresentaram concentrações das enzimas GPX ($p=0,015$) e SOD ($p=0,004$) estatisticamente inferiores em relação aos participantes com menos tempo de duração da hemodiálise. Os participantes idosos, independente do tempo de duração da hemodiálise, apresentaram semelhantes concentrações das enzimas GPX e SOD.

Tabela 7. Valores médios e desvios padrão dos parâmetros de selênio e das enzimas glutathiona peroxidase e superóxido dismutase dos pacientes com doença renal crônica, segundo duração da terapia hemodialítica e classificação etária. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros	Adultos		p	Idosos		P
	< 5 anos de HD (n=29) Média ± DP	> 5 anos de HD (n=18) Média ± DP		< 5 anos de HD (n=23) Média ± DP	> 5 anos de HD (n=12) Média ± DP	
Se plasmático (µg/L)	58,94 ± 2,86	60,26 ± 4,78	0,252	58,12 ± 2,80	57,20 ± 3,41	0,400
Se eritrocitário (µg/g Hb)	0,17 ± 0,02	0,17 ± 0,02	0,233	0,17 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,480
GPx ^a	70,61 ± 22,45	53,48 ± 21,84*	0,015	59,03 (21,61 – 100,81)	51,66 (27,45 – 74,86)	0,366
SOD ^a	2481,25 (1894,02 – 4193,98)	2241,60 (1515,47 – 2548,51)*	0,004	2274,24 (1493,52 – 4295,93)	2421,10 (1532,77 – 4171,66)	0,651

*Valores significativamente diferentes entre os com doença renal crônica em terapia dialítica com até cinco anos ou mais, teste *t* de Student ou teste *Mann-Whitney* ($p > 0,05$). ^a Valores apresentados como mediana, mínimo e máximo. Valores de referência: selênio plasmático = 80 a 95 µg/L (para maximização da atividade da GPx plasmática); selênio eritrocitário = 0,18 a 0,55 µg/gHb; SOD = 1102 a 1601 U/g Hb; GPx = 27,5 a 73,6 U/g Hb.

A Tabela 8 mostra os resultados da análise de correlação linear simples entre os parâmetros do selênio e as concentrações das enzimas antioxidantes na amostra total. Houve correlação significativa e positiva ($p < 0,001$) entre as concentrações de selênio eritrocitário e as enzimas SOD e GPX. Não houve correlação entre selênio plasmático e dietético com as enzimas antioxidantes ($p > 0,05$).

Tabela 8. Análise de correlação linear simples entre os parâmetros do selênio, superóxido dismutase e glutathiona peroxidase nos pacientes com doença renal crônica em terapia hemodialítica. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros	SOD		GPx	
	r	p	r	P
Selênio Dietético	0,075	0,508	0,048	0,672
Selênio Plasmático	-0,102	0,370	0,159	0,159
Selênio Eritrocitário	0,425*	<0,001	0,466*	<0,001

* Correlação significativa, coeficiente de *Pearson* ou *Spearman*.

A Tabela 8 mostra os resultados da análise de correlação linear simples entre os parâmetros do selênio e as concentrações das enzimas antioxidantes segundo o grupo etário. Houve correlação significativa e positiva entre a concentração de selênio eritrocitário e a enzima SOD ($p = 0,013$) e GPx ($p < 0,001$) em adultos e com a enzima enzima SOD em idosos ($p = 0,003$). Não houve correlação entre selênio plasmático e dietético com as enzimas antioxidantes ($p > 0,05$).

Tabela 9. Análise de correlação linear simples entre os parâmetros do selênio, superóxido dismutase e glutatona peroxidase nos pacientes com doença renal crônica em terapia hemodialítica, segundo classificação etária. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros	Adultos				Idosos			
	SOD		GPx		SOD		GPx	
	R	p	r	p	r	p	r	p
Selênio Dietético	0,153	0,311	-0,094	0,533	0,211	0,225	-0,007	0,969
Selênio Plasmático	-0,269	0,074	0,095	0,533	0,135	0,438	0,201	0,247
Selênio Eritrocitário	0,368*	0,013	0,595*	<0,001	0,490*	0,003	0,292	0,088

*Correlação significativa, coeficiente de *Pearson* ou *Spearman*.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Neste estudo foi avaliada a relação entre os parâmetros de selênio e as concentrações das enzimas de defesa antioxidante glutathiona peroxidase e superóxido dismutase em pacientes renais crônicos em terapia hemodialítica. É importante salientar a inexistência de um biomarcador padrão ouro na 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).

As concentrações de selênio plasmático e eritrocitário apresentaram valores inferiores ao padrão de normalidade em 100% e em 59,5% da amostra, respectivamente. Alinhando-se aos resultados deste estudo, Petrova et al. (2017) encontraram concentrações plasmáticas de selênio diminuídas em pacientes com DRC em diálise crônica ($45,3 \mu\text{g/mL} \pm 6,8 \mu\text{g/mL}$) em relação ao grupo controle ($101,6 \mu\text{g/mL} \pm 10,9 \mu\text{g/mL}$; $P < 0,001$), atribuindo tal achado a diminuição da ingestão de proteínas e aumento das perdas proteicas urinárias. Dados semelhantes foram encontrados em estudo de Stockler-Pinto et al. (2014), no qual todos os pacientes em HD apresentavam deficiência nas concentrações plasmáticas de Se.

Alguns fatores podem ter contribuído para esta redução, como: o estresse metabólico causado pelo processo de filtração sanguínea, realizado na hemodiálise, as comorbidades associadas à doença e à terapia dialítica, que cursam com marcado estresse oxidativo e aumento da peroxidação lipídica, requerendo maior demanda das enzimas envolvidas com a defesa antioxidante, destacando-se a SOD e a GPX, cujo cofator é selênio (DAMMS-MACHADO; WESER; BISCHOFF, 2012; SAVINI et al., 2013; LAY et al., 2014). Outros fatores que poderiam contribuir para este cenário são: a inflamação crônica, que inibe a expressão de algumas selenoproteínas, em particular da SepP1, responsável pelo transporte desse mineral no plasma, a absorção intestinal prejudicada, o aumento de perdas urinárias e a ligação anormal às proteínas transportadoras de Se (RENKO et al., 2009; ZHANG; CHEN, 2011; AZIZ et al., 2018).

A redução do selênio eritrocitário retrata, de forma gradual, a deficiência do mesmo no plasma. Nesta circunstância, o organismo parece priorizar o aporte desse nutriente para a síntese de GPx1 em outros tecidos, levando à redução gradual da mesma e, por sua vez, diminuição nas concentrações de selênio nesse componente

sanguíneo. Reiteram-se ainda os efeitos do estresse oxidativo, como condição propícia a promover a depleção do selênio nos eritrócitos, pois os glóbulos vermelhos são a "primeira linha de defesa" no contato do sangue com o processo de HD (OLSZEWSKA, 2004). Salienta-se que sua concentração nos eritrócitos reflete estado nutricional a longo prazo, devido a sua incorporação na síntese dos mesmos, que tem uma meia vida de 120 dias (PETROVA et al., 2017).

Baixos níveis de selênio plasmático e eritrocitário contribuem para o aumento do estresse oxidativo e da inflamação, induzindo a disfunção endotelial, rigidez arterial e hipertensão (SWART et al., 2018).

É conveniente lembrar que o selênio é distribuído para os tecidos de forma organizada, para que suas concentrações sejam mantidas adequadas em órgãos específicos, a exemplo do cérebro e glândulas endócrinas. Assim, as concentrações plasmáticas e eritrocitárias de selênio podem não refletir as concentrações do mineral, bem como a expressão das selenoproteínas, nos demais tecidos (BURK; HILL, 2015; KÖRLE, 2015).

O consumo dietético adequado de selênio parece não ter influenciado as concentrações reduzidas de selênio plasmático e eritrocitário, o que nos leva a sugerir que o comportamento dos parâmetros bioquímicos de Se avaliados reflete a demanda metabólica por antioxidantes. É relevante destacar a existência de limitações para a determinação da quantidade de selênio nos alimentos, levando em consideração a variabilidade de suas concentrações no solo, o que poderia superestimar a sua ingestão no estudo (AZIZ et al., 2016).

O aporte calórico desses pacientes não refletiu os inúmeros estímulos catabólicos relacionados à doença e ao tratamento hemodialítico, pois a análise da dieta mostrou um aporte calórico em torno de 21kcal/kg, contribuindo para a depleção de massa magra e adiposa, comuns nesses pacientes. Alinhando a este resultado, Araújo et al. (2006) constataram ingestão de energia <25kca/kg/dia e de proteína <1,0g/kg/dia, avaliados pelo registro alimentar de três dias, associando-se a menor sobrevida dos pacientes em hemodiálise; no mesmo sentido, Machado, Bazanelli, Simony (2014) encontraram consumo médio de energia correspondente a 19kcal/kg, atribuindo-se às alterações hormonais e inflamatórias.

O estudo ainda revelou concentrações médias da enzima SOD aumentadas em 95,1% dos participantes, o que pode ser justificado pela estimulação do sistema de defesa antioxidante endógeno pelas agressões oxidativas que, por sua vez,

provocam uma resposta metabólica de defesa. Esta enzima é um dos principais elementos do sistema de defesa antioxidante primário e a primeira a reagir frente ao estresse oxidativo (OLSZEWSKA, 2004).

Compatibilizando-se ao estudo atual, Ninic et al. (2018) encontraram elevadas concentrações plasmática de SOD, atribuindo à diminuição da excreção renal. Põem-se em evidencia, a maior expressão do gene da isoenzima SOD nos pacientes que se encontram nos estágios mais avançados da lesão renal, provavelmente devido ao esforço oxidativo aumentado e à defesa antioxidante atenuada (NINIC et al., 2018; SADAUSKIENE et al., 2018) conforme o estadiamento dos participantes do estudo em questão. Por outro lado Petrova et al. (2017), encontraram concentrações de SOD diminuídas em pacientes com DRC em diálise crônica ($422,6 \text{ nmol/L} \pm 51,1 \text{ nmol/L}$) em relação ao grupo controle ($847,5 \text{ nmol/L} \pm 75,4 \text{ nmol/L}$; $P < 0,001$).

Salienta-se por oportuno que a elevação das concentrações de SOD, não indica melhora das defesas antioxidantes como um todo e não exclui a deficiência de alguns antioxidantes (BIANCHI et al., 2009).

As concentrações de GPX estão normais na maioria dos participantes, somente 6,2% destes apresentavam-na reduzida. Apesar da ausência de correlação entre selenio dietético e GPx, o consumo dietético superior a RDA de selênio poderia explicar o resultado, vez que o mineral é cofator da enzima mencionada acima. É oportuno salientar que o efeito da ingestão dietética de Se sobre a atividade de GPx em eritrócitos dura cerca de 100 – 120 dias, o que sugere que este seja incorporado à enzima durante a eritropoiese (ZACHARA et al., 2006).

Como o estudo reúne pacientes renais crônicos no estágio V, era de se esperar diminuição na atividade de GPX, vez que esta depende da função renal; por outro lado, a hemodiálise, por promover a remoção de ligandóides ou agentes tóxicos de natureza endógena, poderia contribuir para minimizar ou desacelerar tal redução, conforme relatam os autores Martin-Mateo et al. (1999), que, após a sessão de HD, a atividade enzimática aumentava em 20% em relação ao valor pré-HD.

Opondo-se ao estudo ora apresentado, Martin-Mateo; Del Canto-Jafiez; Barrero-Martinez (1998) encontraram atividade de GPX reduzida em torno de 50% em pacientes renais crônicos em relação aos saudáveis, e na opinião dos autores, este achado estaria associado a baixa produção renal da enzima. No mesmo sentido, Ceballos-Picot et al. (1996) afirmam que o declínio progressivo da atividade

plasmática de GPx resultaria de um dano gradual de uma parte ativa do néfron, responsável pela biossíntese desta enzima e, Aziz et al. (2016) relatam que a presença de toxinas no sangue dos pacientes com DRC poderia inibir a atividade da enzima, vez que as células epiteliais tubulares proximais renais são a principal fonte da mesma.

O resultado da associação entre as concentrações dos parâmetros de selênio, SOD e GPX com o tempo de duração de hemodiálise sugeriu maior demanda da enzima GPX para conter o avanço do estresse oxidativo, com o prolongamento de tratamento; assim, ao longo dos anos, a hemodiálise e a redução nas concentrações de selênio plasmático e eritrocitário poderiam justificar essa redução na atividade da GPx.

Prosseguindo-se a discussão, buscou-se investigar a relação dos parâmetros avaliados com grupo etário e tempo de duração de hemodiálise, e o resultado mostrou atividade deprimida de GPX e SOD em adultos com maior duração do tratamento, podendo-se justificar pela maior demanda antioxidante com a continuidade da HD ou podendo-se relacionar à perda destes antioxidantes pela membrana do dialisador (ZARGARI; SEDIGHI, 2015)..

Sabe-se que, durante a terapia dialítica, pode haver diminuição dos íons cobre e zinco, que são cofatores da SOD e de selênio que é cofator de GPX; pode haver aumento na produção de íons superóxido e peróxido de hidrogênio, e a terapia com eritropoetina e ferro pode contribuir para aumento do estresse oxidativo (SADAUSKIENE et al., 2018). Pugalendhi et al. (2012) evidenciaram que a diminuição da atividade da GPx nos eritrócitos decorreria do acúmulo de peróxido de hidrogênio, que poderia causar inibição da atividade da SOD.

Na perspectiva de alcançar melhor entendimento acerca da participação do selênio no sistema de defesa antioxidante, foi conduzida análise de correlação linear simples, e os resultados mostraram correlação positiva entre selênio eritrocitário e as enzimas GPx e SOD, reforçando a dependência de GPx por selênio, que se baseia na atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase-GSH-redutase, impulsionando a proteção oxidativa dos eritrócitos. E devido ao efeito sinérgico da enzima SOD e da GPX, há de se supor que o déficit de selênio eritrocitário compromete a atividade da SOD, o que implica em redução da dismutação do radical superóxido (O_2^-) em forma menos danosa às células (BARREIROS; DAVID;

DAVID, 2006; SILVA; MARREIRO, 2012). No mesmo sentido, Aziz et al. (2016) evidenciaram correlação positiva entre o Se eritrocitário e a GPx.

Por outro lado, Zachara et al. (2000 e 2004) postulam que a atividade plasmática diminuída de GPx não estaria relacionada com a deficiência de Se no sangue. Em outro estudo, que incluiu participantes saudáveis de três áreas geográficas diferentes, incluindo Nova Zelândia, Oregon e Dakota do Sul, foi indicado que essa correlação só era evidente em pessoas com muito baixo nível de selênio (59 ± 11 ng / ml em sangue total) (WHANGER et al., 1988).

O estudo mostrou a relação entre envelhecimento e o status antioxidante dos participantes, evidenciada pela correlação positiva e significativa entre selênio eritrocitário e SOD em idosos. Neste grupo etário, intensificam-se os efeitos pró-oxidantes, aptos a aumentar a demanda das enzimas antioxidantes endógenas, para frear o estresse oxidativo, o qual causa danos às células e é considerado um dos fatores preponderantes para explicar as alterações fisiológicas e metabólicas associadas ao envelhecimento. Estudos confirmam que a atividade de enzimas antioxidantes no sangue humano apresenta uma ampla variabilidade interindividual e sugere que esta variabilidade possa ser atribuída à intensidade do estresse oxidativo e, pelo menos na parte, à idade dos indivíduos.

A falta de correlação entre as concentrações de selênio dietético com as enzimas antioxidantes poderia, parcialmente, ser explicada pela baixa ingestão alimentar de outros nutrientes antioxidantes, como Zinco, Cobre, vitamina C vitamina E e carotenóides, em razão de dietas restritivas adotadas por pacientes renais, na tentativa de evitar a retenção de eletrólitos e alguns minerais como Fósforo e potássio (KUMAR; SHARMA; VASUDEVA, 2017).

Vale ressaltar que este estudo apresenta algumas limitações que merecem ser elencadas. Destaca-se o fato de não ter sido considerada a influência de outros micronutrientes importantes para a função antioxidante, a exemplo do zinco/cobre; o pequeno tamanho da amostra pode ter limitado o efeito esclarecedor dos testes estatísticos; não houve um grupo controle com indivíduos saudáveis. Além disso, um dos principais problemas na avaliação de dietas é a imprecisão no relato de ingestão das mesmas, a subnotificação mostra-se predominante na DRC, conforme salienta Mafra et al. (2012). Uma população maior e um tempo prolongado do estudo são recomendados em pesquisas subseqüentes para melhor evidenciar os benefícios dos minerais antioxidantes sobre o estresse oxidativo.

Considerando a complexidade da doença renal crônica e a influência do estresse oxidativo na sua progressão e risco cardiovascular, sugere-se a realização de mais estudos, focalizando o status antioxidante e pró-oxidante dos doentes, como estratégia para escolher a abordagem adequada para maximizar a proteção antioxidante, que se encontra prejudicada, e avaliar a ação do mineral Selênio na expressão e na atividade das enzimas antioxidantes.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

A despeito do consumo dietético acima da RDA de selênio, os participantes do estudo apresentavam concentrações de selênio no plasma e nos eritrócitos reduzidas, o que sugere que a atuação dos parâmetros bioquímicos avaliados reflete a demanda metabólica por antioxidante. O selênio eritrocitário foi correlacionado com as enzimas GPx e SOD, evidenciando a sua ação como antioxidante.

O maior tempo de duração do tratamento hemodialítico induziu redução na atividade das enzimas GPx e SOD, mostrando assim a relação entre a duração do tratamento e a redução da defesa antioxidante endógena, vez que a mesma, nesta circunstância, é mais acionada, na perspectiva de proteger o parênquima renal dos danos oxidativos, de contribuir para desacelerar a progressão da doença e para diminuir a vulnerabilidade cardiovascular de seus portadores. Os efeitos do envelhecimento se manifestaram pela correlação entre selênio e atividade da enzima SOD, a primeira barreira antioxidante, sugerindo uma maior demanda por antioxidante com o avançar da idade, a fim de minimizar o estresse oxidativo. E não houve correlação entre selênio plasmático e dietético com as enzimas antioxidantes

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALIPOOR, E.; KARIMBEIKI, R.; SHIVAPPA, N.; YASERI, M.; HEBERT, J. R.; HOSSEINZADEH-ATTAR, M. J. Dietary inflammatory index and parameters of diet quality in normal weight and obese patients undergoing hemodialysis. **Nutrition**, v. 61, p. 32-37, 2019.
- ALMONDES, K G. S; LEAL, G. V. S.; COZZOLINO, S. M. F.; PHILIPPI, S. T.; RONDÓ, P. H. C. O papel das selenoproteínas no câncer. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 4, p. 484-8, 2010.
- ALVARENGA, E. S. L.; ALENCAR, M. A. P. M.; MELO, M. T. S. M. **Alimentos – Medidas caseiras: correspondência peso-volume**. Teresina: UFPI, 2005.
- AMOUREUX, D. A.; LISS, P. S. B.; TESSIER, E. A.; HAMREN-LARSSON, M. B.; DONARD, O. F. X. Role of oceans as biogenic sources of selenium. **Earth and Planetary Science Letters**, v. 189, n. 3/4, p. 277-283, 2001.
- ANÇÃO, M. S.; CUPPARI, L.; DRAINE, A. S.; SINGULEM, D. **Programa de apoio à nutrição Nutwin: versão 1.5**. São Paulo: Departamento de Informática em Saúde, SPDM, Unifesp/EPM, 2002. 1 CD-ROM.
- ARAÚJO, I. C.; KAMIMURA, M. A.; DRAIBE, S. A.; CANZIANI, M. E.; MANFREDI, S. R.; AVESANI, C. M. et al. Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. **Journal of Renal Nutrition**, v. 16, p. 27-35, 2006.
- AZIZ, M. A.; MAJEED, G. H.; DIAB, K. S.; AL-TAMIMI, R. J. The association of oxidant–antioxidant status in patients with chronic renal failure. **Renal Failure**, v. 38, n. 1, p. 20-26, 2016.
- BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; DE PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo : avaliação de marcadores. **Nutrire Revista Da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, v. 33, n. 2, p. 111–128, 2008.
- BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; DE PAULA, S. O.; RODRIGUES, V. P.; MINIM, V. P. R. et al. Oxidative stress: concept, implication sand modulating factors. **Revista de Nutrição**, Campinas. v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.
- BARTZ, R. R.; SULIMAN, H. B.; PIANTADOSI, C. A. Redox mechanisms of cardiomyocyte mitochondrial protection. **Frontiers in Physiology**, v. 6, 2015.
- BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar

estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia.**, v. 33, n. 1, p. 93-108, 2011.

BASTOS, R. M. R.; BASTOS, M. G.; RIBEIRO, L. C.; BASTOS, R.V.; TEIXEIRA, M. T. B. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 em adultos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 1, p. 40-44, 2009.

BIANCHI, P. A.; BARP, J.; THOMÉ, F. S.; BELLÓ-KLEIN, A. Effect of a hemodialysis session on oxidative stress of chronic kidney disease patients. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, p. 175-182, 2009.

BLACKBURN, G. L.; BISTRAN, B. R. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 1, p. 11-22, 1977.

BŁAŻEWICZ, A.; KLATKA, M.; ASTEL, A.; KORONA-GLOWNIAK, I.; DOLLIVER, W.; SZWERC, W. et al. Serum and urinary selenium levels in obese children: a cross-sectional study. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 29, p.116-22, 2015.

BOSSOLA, M.; TAZZA, L. Wishful thinking: the surprisingly sparse evidence for a relationship between oxidative stress and cardiovascular disease in hemodialysis patients. **Seminars in Dialysis**, v. 28, p. 224–230, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes Clínicas para o cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC**, Brasília, DF, 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal.pdf. Acesso em: 12 dez. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Pesquisa com Seres Humanos. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde**. Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. 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.; BROWN, D. G.; SEELY, R. J.; SCAIEF, C. C. J. Influence of dietary and injected selenium on whole-body retention, route of excretion, and tissue retention of $^{75}\text{SeO}_3^{2-}$ in the rat. **The Journal of Nutrition**, v. 102, p. 1049-55, 1972.

BURK, R. F.; HILL, K. E. Regulation of selenium metabolism and transport. **Annual Review of Nutrition**, v. 35, p. 109-34, 2015.

CASTRO, M. W. Selenio em los pacientes críticos com resposta inflamatória sistêmica: revisão. **Nutrición Hospitalaria**, v. 22, n.3, p. 295-306, 2007.

CEBALLOS-PICOT, I.; WITKO-SARSAT, V.; MERAD-BOUDIA, M.; NGUYEN, A. T.; THÉVENIN, M.; JAUDON, M. C. et al. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. **Free Radical Biology & Medicine – Journal**, v. 21, p. 845-53, 1996.

CHEN, C. H.; YANG, W. C.; HSIAO, Y. H.; HUANG, Y. C. High homocysteine, low vitamin B-6, and increased oxidative stress are independently associated with the risk of chronic kidney disease. **Nutrition**, v. 32, n. 2, p. 236-41, 2016.

CERRILLOS-GUTIÉRREZ, J. I.; MIRANDA-DIAZ, A. G.; PRECIADO-ROJAS, P.; GÓMEZ-NAVARRO, B.; SIFUENTES-FRANCO, S.; CARRILLO-IBARRA, S. et al. The Beneficial Effects of Renal Transplantation on Altered Oxidative Status of ESRD Patients. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, p. 1-6, 2016.

CHUMLEA, W. C.; GUO, S.; ROCHE, A. F.; STEINBAUGH, M. L. Prediction of body weight for the non-ambulatory elderly from anthropometry. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 88, n. 5, p. 564- 8, 1988.

CHUMLEA, W. C.; ROCHE, A. F.; STEINBAUGH, M. L. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 3, n. 5, p. 116-20, 1985.

COMBS, G. F. Biomarkers of selenium status. **Nutrients**, v. 7, n. 04, p. 2209-36, 2015.

COMINETTI, C.; BORTOLI, M. C.; PURGATTO, E.; ONG, T. P.; MORENO, F. S.; GARRIDO JR, A. B.; COZZOLINO, S. M. Associations between glutathione peroxidase-1 Pro198Leu polymorphism, selenium status, and DNA damage levels in obese women after consumption of Brazil nuts. **Nutrition**, v. 27, n. 9, p. 891-896, 2011.

COMINETTI, C.; BORTOLI, M. C.; ABDALLA, D. S. P.; COZZOLINO, S. M. F. Considerations about oxidative stress, selenium and nutrigenetics. **Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. J. Brazilian Soc. Food Nutr.**, São Paulo, SP, v. 36, n. 3, p. 131-153, dez. 2011.

COMINETTI, C. Selênio. *In*: COZZOLINO, S. M. F. e COMINETTI, C. **Bases Bioquímicas e Fisiológicas da Nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença**. Barueri: Manole, 2013. cap. 14.

CUPPARI, L.; AVESANI, C. M.; KAMIMURA, M. A. **Nutrição na Doença Renal Crônica**. 1ª ed. São Paulo: Manole, 2013.

CUPPARI, L.; AVESANI, C. M.; MENDONÇA, C. O. G.; MARTINI, L. A.; MONTE, J. C. M. **Guia de nutrição: nutrição clínica do adulto**. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2014.

DAMMS-MACHADO, A.; WESER, G.; BISCHOFF, S. C. Micronutrient deficiency in obese subjects undergoing low calorie diet. **Nutrition Journal**, v. 11, p. 34, 2012.

DI MEO, S.; REED, T. T.; VENDITTI, P.; VICTOR, V. M. Role of ROS and RNS Sources in physiological and pathological conditions. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2016.

DOUNOUI, E.; PAPAVALIIOU, E.; MAKEDOU, A.; IOANNOU, K.; KATOPODIS, K. P.; TSELEPIS, A. et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 48, p. 752–760, 2006.

DUNI, A.; LIAKOPOULOS, V.; RAPSOMANIKIS, K. P.; DOUNOUI, E. Chronic kidney disease and disproportionately increased cardiovascular damage: does oxidative stress explain the burden?. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2017.

ESPER, R. J.; NORDABY, R. A.; VILARIN, J. O.; PARAGANO, A.; CACHARRO, J. L.; MACHADO, R. A. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. **Cardiovascular Diabetology**, v. 5, n. 4, 2006.

FAIRWEATHER-TAIT, S. J. Bioavailability of selenium. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 51, p. S20-S23, 1997.

FERREIRA, K. S.; GOMES, J. C.; BELLATO, C. R.; JORDÃO, C. P. Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 11, n. 3, p. 172-7, 2002.

FISBERG, R. M.; SLATER, B.; MARCHIONI, D. M. L.; MARTINI, L. A. **Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas**. Barueri, São Paulo: Manole, 2005.

FOX, T.; FAIRWEATHER-TAIT, S. J. Selenium. In.: HURRELL, R. (ed.). **The mineral fortification of foods**. Leatherhead: Leatherhead Publishing, v. 2, p. 1-44, 1999.

FREITAS, B. J. A. **Possíveis marcadores de estresse oxidativo no cancer de pele não melanoma: efeito da suplementação de vitaminas C e E e mineral zinco em indivíduos que tiveram câncer de pele**. 2014. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Universidade Federal do Piauí/Universidade de Campinas, 2014.

FRISANCHO, A. R. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. **University of Michigan**, 1990, 189 p.

FRISANCHO, A. R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 34, p. 2540-2545, 1981.

FUJISHIMA, Y.; OHSAWA, M.; ITAI, K.; KATO, K.; TANNO, K.; TURIN, T. C. et al. Serum selenium levels are inversely associated with death risk among hemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 26, p. 3331–3338, 2011.

GIACCO, F.; BROWNLEE, M. Oxidative stress and diabetic complications. **Circulation Research**, v. 107, p. 597-605, 2006.

GONZAGA, I. B. **Avaliação nutricional relativa ao selênio em crianças com dieta enriquecida de castanha-do-Brasil (*Bertholletia excelsa*, L.)**. 2002. 115 p. Tese (Doutorado em Ciências dos Alimentos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2002.

GONZAGA, I. B.; MARTENS, A.; COZZOLINO, S. M. F. Selênio. *In*: COZZOLINO, S. M. F. (org.) **Biodisponibilidade de nutrientes**. 5. ed. Barueri: Manole, 2016. cap. 26, p. 539-577.

GOTO, H.; YANAGIMACHI, M.; KAJWARA, R.; KUROKI, F.; YOKOTA, S. Lack of mitochondrial depolarization by oxidative stress is associated with resistance to buthioninesulfoximine in acute lymphoblastic leukemia cells. **Leukemia Research - Journal**, v. 31, p. 1301-9, 2007.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free Radicals in Biology and Medicine**, 4 ed., Oxford University Press, Oxford. 2006.

HALLIWELL, B.; CROSS, C. E. Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. **Environ health Perspect**, 102(10):5- 12, 1994.

HARRINGTON, J. M.; YOUNG, D. J.; ESSADER, A. S.; SUMMER, S. J.; LEVINE, K. E. Analysis of human serum and whole blood for mineral content by ICP-MS and ICP-OES: development of a mineralomics method. **Biological Trace Element Research**, v. 160, n. 01, p. 132-42, 2014.

HUANG, Z.; ROSE, A. H.; HOFFMANN, P. R. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 16, n.7, 2012.

ICHIKAWA, H.; SUGIMOTO, M.; SAKAO, Y.; SAHARA, S.; OHASHI, N.; SANO, K. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection improves nutrition status in Japanese hemodialysis patients: a pilot study. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 64, n. 1, p. 91-95, 2019.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference Intakes: the essential guide to nutrient requirements**. Washington, DC: National Academy Press, 2006.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids**. Washington, DC: National Academy Press: 2006.

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

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.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: tabela de medidas referidas para os alimentos consumidos no Brasil**. Rio de Janeiro: IBGE, 2011b.

JAIME, P. C.; LATORRE, M. R. D. O.; FORNÉS, N. S.; ZERBINI, C. A. F. Comparative study among two methods for energy adjustment for nutrient intake. **Nutrire**, v. 26, p. 11-8, 2003.

KAO, M. P.; ANG, D. S.; PALL, A.; STRUTHERS, A. D. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. **Journal of human hypertension**, v. 24, n. 1, p. 1–8, 2010.

KASAIKINA, M. V.; KRAVTSOVA, M. A.; LEE, B. C.; SERAVALLI, J.; PETERSON, D. A.; WALTER, J. et al. Dietary selenium affects host selenoproteome expression by influencing the gut microbiota. **The FASEB Journal**, v. 25, p. 2492-2499, 2011.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD- -MBD Update Work Group. KDIGO 2017 **Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)**. *Kidney Int (Suppl)* 2017;7:1-59.

KÖHRLE, J. Selenium and the thyroid. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 22, n. 05, p. 392-401, 2015.

KRATA, N.; ZAGOZDZON, R.; FORONCEWICZ, B.; MUCHA, K. Oxidative Stress In Kidney Diseases: The Cause or the Consequence? **Arch Immunol Ther Exp (Warsz)**, v.66, n.3, p.211-220, 2018.

KUMAR, S.; SHARMA, S.; VASUDEVA, N. Review on antioxidants and evaluation procedures. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, 2017.

KUO, K. L.; TARNG, D. C. Oxidative stress in chronic kidney disease. **Adaptive medicine**, v. 2, n. 2, p. 87–94, 2010.

LAY, S. L.; SIMARD, G.; MARTINEZ, M. C.; ANDRIANTSITOHAINA, R. Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, n. 908539, p. 01-18, 2014.

LUBOS, E.; LOSCALZO, J.; HANDY, D. E. Glutathione Peroxidase-1 in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 15, n. 7, p. 1957-1998, 2011.

MACHADO, A. D.; BAZANELLI, A. P.; SIMONY, R. F. Avaliação do consumo alimentar de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. **Revista Ciência & Saúde**, v. 7, n. 2, p. 76-84, 2014.

MAFRA, D.; MORAES, C.; LEAL, V. O.; FARAGE, N. E.; STOCKLER-PINTO, M. B.; FOUQUE, D. Underreporting of energy intake in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional study. **Journal of Renal Nutrition**, v. 22, p. 578-83, 2012.

MAHAN, I. K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia** 14a ed, rio de janeiro: Elsevier, 2018.

MARINHO, A. W. G. B.; PENHA, A. P.; SILVA, M. T.; GALVÃO, T. F. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, p. 379-388, 2017.

MARTENS, I. B. G.; MARTENS, A.; COZZOLINO, S. M. F. Selênio. *In*: COZZOLINO, S. M. F. (org.) **Biodisponibilidade de nutrientes**. 5.ed. Barueri: Manole, 2016. p. 721-765.

MARTIN-MATEO, M. C.; DEL CANTO-JAFIEZ, E.; BARRERO-MARTINEZ, M. J. Oxidative stress and enzyme activity in ambulatory renal failure patients undergoing continuous peritoneal dialysis. **Renal Failure**, v.20, p. 117–124, 1998.

MARTIN-MATEO, M. C.; SANCHEZ-PORTUGAL, M.; IGLESIAS, S.; DE PAULA, A.; BUSTAMANTE, J. Oxidative stress in chronic renal failure. **Renal Failure**, v.21, p. 155–167, 1999.

MOURA NETO, J. A.; SOUZA, A. F. P.; MOURA, D. Q.; OLIVEIRA, G. M.; PASCHOALIN, S. P.; PASCHOALIM, E. L. et al. Modalidade de terapia renal substitutiva como preditora de sintomas depressivos. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, v. 63, n. 4, p. 354-359, 2014.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **American Journal of Kidney Disases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, New York, n. 39, n. 2, p. 1-266, 2002.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. **American Journal of Kidney Disases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, New York, v. 41, n.3, p. 1-92, 2003.

NAVARRO-ALARCON, M.; CABRERA-VIQUE, C. Selenium in food and the human body: a review. **Science of the Total Environment**, v. 400, n. 1/3, p. 115-141, 2008.

NAVARRO-ALARCON, M.; LÓPEZ-MARTINEZ, M. C. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. **Science of the Total Environment**, v. 249, n. 1/3, p. 347-371, 2000.

NIEDZIELSKI, P.; SIEPAK, M. Analytical methods for determining arsenic, antimony and selenium in environmental samples. **Polish Journal of Environmental Studies**, v. 12, n. 6, p. 653- 67, 2003.

NINIĆ, A.; SOPIĆ, M.; MUNJAS, J.; SPASOJEVIĆ-KALIMANOVSKA, V.; KOTUR-STEVLJEVIĆ, J.; BOGAVAC-STANOJEVIĆ, N. et al. Association Between Superoxide Dismutase Isoenzyme Gene Expression and Total Antioxidant Status in Patients with an End-Stage Renal Disease. **Balkan Medical Journal**, v. 35, n. 6, p. 431-436, 2018.

OBERLEY, L. W.; BUETTNER, G. R. Role of superoxide dismutase in cancer: a review. **Cancer Research**, v. 39, p. 1141–9, 1979.

OLIVEIRA, A. M.; AMORIM, W. M.; FELIZARDO, D. B. Evolução da Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal no Brasil (1999 a 2004). **Saúde & Transformação Social**, Florianópolis, v. 5, n. 3, p. 105-112, 2014.

OLSZEWSKA, M. The effect of hemodialysis on some parameters of the antioxidant system in the blood of patients with chronic renal failure. **Annales Academiae Medicae Stetinensis**, v. 50, n. 1, p. 41-52, 2004.

OMRANI, H.; GOLMOHAMADI, S.; PASDAR, Y.; JASEMI, K.; ALMASI, A. Effect of selenium supplementation on lipid profile in hemodialysis patients. **Journal of Renal Injury Prevention**, v. 5, n. 4, p. 179-182, 2016.

ORTUÑO, J.; ROS, G.; PERIAGO, M. J.; MARTINEZ, C.; LOPEZ, G.; RODRIGO, J. Importância nutricional del selenio. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v. 47, n. 1, p. 6-13, 1997.

O'SULLIVAN, A. J.; LAWSON, J. A.; CHAN, M.; KELLY, J. J. Body composition and energy metabolism in chronic renal insufficiency. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, New York, v. 39, n. 2, p. 369-75, 2002.

PAGLIA, D. E.; VALENTINE, W. N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 70, n. 1, p. 158-69, 1967.

PAPP, L. V.; LU, J.; HOLMGREN, A.; KHANNA, K. K. From Selenium to Selenoproteins: Synthesis, Identity, and Their Role in Human Health. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 9, n. 7, p. 776-806, 2007.

PEREIRA, E. R. S.; PEREIRA, A. C. P.; ANDRADE, G. B.; NAGHETTINI, A.V.; PINTO, F. K. M. S.; BATISTA, S. R. et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos atendidos na Estratégia de Saúde da Família. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 1, p. 22-30, 2016.

PETROVA, J.; MANOLOV, V.; HADJIDEKOVA, S.; YONOVA, D.; BOGOV, B.; VASILEV, V. et al. Quantification of Hcpidin, Se, Zn, SOD and GPX in Chronic Kidney Disease Patients with Ischemic Stroke. **Austin Journal of Cardiovascular Disease and Atherosclerosis**, v.4, n.1, 2017.

PICCOLLI, A. P.; NASCIMENTO, M. M.; RIELLA, M. C. Prevalência da doença renal crônica em uma população do Sul do Brasil (estudo Pro-Renal). **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 4, p. 384-390, 2017.

PINHEIRO, A. B. V.; LACERDA, E. M. A.; BENZECRY, E. H.; GOMES, M. C. S.; COSTA, V. M. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

POULIANITI, K.P.; KALTSATOU, A.; MITROU, G.I.; JAMURTAS, A.Z.; KOUTEDAKIS, Y.; MARIDAKI, M.; STEFANIDIS, I.; SAKKAS, G.K.; KARATZAFERI, C. Systemic redox imbalance in chronic kidney disease: A systematic review. **Oxid Med Cell Longev**, 2016.

PUGALENDHI, V.; GURUMURTHY, P.; PANICKER, T. M. R.; KORATH, P.; JAGADEESAN, J.; ANGELINA, T. T. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients of end stage renal. **Journal of International Medical Sciences Academy**, v. 25, p. 225-227, 2012.

RADI, R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 23, p. 5839–5848, 2018.

RAYMAN, M. P. Selenium and human health. **Lancet (London, England)**, v. 379, n. 9822, p.1256–68, mar. 2012.

RAYMAN, M. P. The importance of selenium to human health. **The Lancet**, v. 356, n. 9225, p. 233- 241, 2000.

REILLY, C. **Selenium in food and health**. Londres: Blackie Academic and Professional, 1996, 338p.

RENKO, K.; HOFMANN, P. J.; STOEDTER, M.; HOLLENBACH, B.; BEHREND, T.; KÖHRLE, J. et al. Down-regulation of the hepatic selenoprotein biosynthesis machinery impairs selenium metabolism during the acute phase response in mice. **The FASEB Journal**, v. 23, n. 06, p. 1758-65, 2009.

RESZKA, E.; JABLONSKA, E.; GROMADZINSKA, J.; WASOWICZ, W. Relevance of selenoprotein transcripts for selenium status in humans. **Genetics And Nutrition**, v. 7, n. 2, 2011.

RIBEIRO, S. M.R., QUEIROZ, J. H., PELÚZIO, M. C. G., COSTA, N. M. B., MATTA, S. L. P. A formação e os efeitos das espécies reativas de oxigênio no meio biológico. **Biosci J**, 21(3): 133-149, 2005.

RIELLA, M. C.; MARTINS, C. **Nutrição e o Rim**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

ROCHA, E. R.; MAGALHÃES, S. M.; LIMA, V. P. Repercussão de um protocolo fisioterapêutico intradialítico na funcionalidade pulmonar, força de preensão manual e qualidade de vida de pacientes renais crônicos. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 32, n. 4, p. 359-371, 2010.

ROMAN, M.; JITARU, P.; BARBANTE, C. Selenium biochemistry and its role for human health. **Metallomics**, v. 6, n. 1, p. 25-54, 2014.

ROSO, C. C.; BEUTER, M.; JACOBI, C. S.; SILVA, C. T.; PERRANDO, M. S.; BRUINSMA, J. L. Progressão da Insuficiência Renal Crônica: Percepções de pessoas em pré-diálise. **Revista de Enfermagem**, v. 3, p. 581-588, 2013.

RUSSA, D.; PELLEGRINO, D.; MONTESANTO, A.; GIGLIOTTI, P.; PERRI, A.; RUSSA, A.; BONOFILIO, R. Oxidative balance and Inflammation in Hemodialysis Patients: Biomarkers of Cardiovascular Risk? **Oxid Med Cell Longev**, p.1-7, 2019.

SADAUSKIENE, I.; LIEKIS, A.; STANEVICIENE, I.; VIEZELIENE, D.; ZEKONIS, G.; SIMAKAUSKIENE, V. et al. Post-exposure distribution of selenium and aluminum ions and their effects on superoxide dismutase activity in mouse brain. **Molecular Biology Reports**, v. 45, p. 2421-2427, 2018.

SAHNI, N.; GUPTA, K. L.; RANA, S. V.; PRASAD, R.; BHALLA, A. K. Intake of Antioxidants and their Status in Chronic Kidney Disease Patients. **Journal of Renal Nutrition**, v. 22, n. 4, p. 389–399, 2012.

SANCHEZ-LOZADA, L. G.; SOTO, V.; TAPIA, E.; AVILA-CASADO, C.; SAUTIN, Y. Y.; NAKAGAWA, T. et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 295, p. 1134–41, 2008.

SÁRKÖZY, M.; KOVÁCS, Z. Z. A.; KOVÁCS, M. G.; GÁSPÁR, R.; SZÚCS, G.; DUX, L. Mechanisms and Modulation of Oxidative/Nitrative Stress in Type 4 Cardio-Renal Syndrome and Renal Sarcopenia. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. 1648, 2018.

SARMENTO, L. R.; FERNANDES, P. F. C. B. C.; PONTES, M. X.; CORREIA, D. B. S.; CHAVES, V. C. B.; CARVALHO, C. F. A. et al. Prevalência das causas primárias de doença renal crônica terminal (DRCT) validadas clinicamente em uma capital do Nordeste brasileiro. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 40, n. 2, p. 130-135, 2018.

SAVINI, I.; CATANI, M. V.; EVANGELISTA, D.; GASPERI, V.; AVIGLIANO, L. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 5, p. 10497-538, 2013.

SCHWEIZER, F. U.; STRECKFUSS, P.; PELT, B. A.; CARLSON, D. L.; HATFIELD, J.; KOHRLE, L. et al. Hepatically derived seleno protein P is a key factor for kidney but not for brain selenium supply, **Biochemical Journal**, v. 386, p. 221–226, 2005.

SCHRAUZER, G. N. Anticarcinogenic effects of selenium. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 57, p. 1864-73, 2000.

SESSO, R. S.; LOPES, A. A.; THOMÉ, F. S.; LUGON, J. R.; MARTINS, C. T. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 3, p. 261-266, 2017.

SHALTOUT, A. A.; CASTILHO, I. N.; WELZ, B.; CARASEK, R.; MARTENS, I. B.; MARTENS, A. et al. Method development and optimization for the determination of selenium in bean and soil samples using hydride generation electrothermal atomic absorption spectrometry. **Talanta**, v. 85, n. 3, p. 1350- 1356, 2011.

SHAN, Y.; ZHANG, Q.; LIU, Z.; HU, X.; LIU, D. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in adults over 40 years: A population study from Central China. **Nephrology (Carlton)**, v. 15, p. 354–61, 2010.

SHOMBURG, L.; SCHWEIZER, U. Hierarchical regulation of selenoprotein Expression and sex-specific effects of selenium. **Biochimica e Biophysica Acta**, v. 1790, p. 1453-1462, 2009.

SIES, H. Strategies of antioxidant defense. **European Journal of Biochemistry**, v. 215, n. 2, p. 213–219, 1993.

SILVA, M. M.; MARREIRO, D. N. Participação da enzima superóxido dismutase e do zinco no estresse oxidativo no exercício físico. **Revista Nutrição em Pauta**, v. 20, n. 113, p. 35-39, 2012.

SKRODER, H. M.; HAMADANI, J. D.; TOFAIL, F.; PERSSON, L. A.; VAHTER M. E.; KIPPLER, M. J. Selenium status in pregnancy influences children's cognitive function at 1.5 years of age. **Clinical Nutrition**, n. 34, p. 923-930, 2015.

SLATER, B.; MARCHIONI, D. L.; FISBERG, R. M. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 4, p. 599-605, 2004.

SOBREIRA, A. A. P.; SANTOS, J. C.; OLIVEIRA, D. A.; SANTANA, W. J.; MACHADO, C. M. Benefícios da terapia nutricional em paciente com síndrome metabólica e insuficiência renal: relato de caso. **Revista E-ciência**, v. 6, n. 1, p. 31-35, 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Censo de Diálise SBN 2017**, Rio de Janeiro: SBN, 2018. Disponível em: Acesso em: <https://sbn.org.br/app/uploads/sbninforma114-2.pdf> 25 de nov. 2018.

STADTMAN, T. C.; OGASAWARA, Y.; LACOURCIERE, G. M.; ISHII, K. Characterization of potential selenium-binding proteins in the seleno phosphate synthetase system. **The National Academy of Sciences of the USA**, v. 102, n. 4, p. 1012-1016, 2005.

STĘPNIEWSKA, J.; DOŁĘGOWSKA, B.; CECERSKA-HERYĆ, E.; GOŁEMBIEWSKA, E.; MALINOWSKA-JĘDRASZCZYK, A.; MARCHELEK-MYŚLIWIEC, M. et al. The activity of antioxidant enzymes in blood platelets in different types of renal replacement therapy: a cross-sectional study. **International Urology and Nephrology**, v. 48, p. 593-599, 2016.

STOCKLER-PINTO, M. B.; MAFRA, D.; MORAES, C.; LOBO, J.; BOAVENTURA, G. T.; FARAGE, N. E. et al. Brazil Nut (*Bertholletia excelsa*, H.B.K.) Improves Oxidative

Stress and Inflammation Biomarkers in Hemodialysis Patients. **Biological Trace Element Research**, v. 158, n. 1, p. 105-112, 2014.

STOCKLER-PINTO¹, M. B.; OLAF, M.; AZEVEDO, S. R. G.; FARAGE, N. L.; DORNELES, P. R.; COZZOLINO, S. M. F. et al. Níveis de selênio plasmático em pacientes em hemodiálise: Comparação entre Norte e Sudeste do Brasil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 4, p. 490-495, 2014.

SUZUKI, K. T. Metabolomics of selenium: Se metabolites based on speciation studies. **Journal of Scientific Computing**, v. 51, n. 2, p. 107-44, 2005.

SWART, R.; SCHUTTE, A. E.; VAN ROOYEN, J. M.; MELS, C. M. C. Serum selenium levels, the selenoprotein glutathione peroxidase and vascular protection: The SABPA study. **Food Research International**, v. 104, p. 69-76, 2018.

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

TAJBAKSH, R.; QORBANI, M.; MEHRPOUR, G.; RAHIMZADEH, M.; AZIMZADEH, M. M.; MIRMIRANPOUR, H. Effect of Hemodialysis on Oxidants and Antioxidant Factors in Chronic Renal Failure. **Saudi Journal of Kidney Disease and Transplantation**, v. 28, n. 3, p. 507-516, 2017.

TERRA, F.S.; COSTA, A. M. D. D.; FIGUEIREDO, E. T.; MORAIS, A. M.; COSTA, M. D.; COSTA, R.D. As principais complicações apresentadas pelos pacientes renais crônicos durante as sessões de hemodiálise. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 8, n. 2, p. 187-192, 2010.

THOMSON, C. D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 58, p. 391-402, 2004.

TONELLI, M.; WIEBE, N.; HEMMELGARN, B.; KLARENBACH, S.; FIELD, C.; MANN, S. et al. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. **BMC Medicine**, v. 19, p. 7-25, 2009.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. **National Nutrient Database for Standard Reference: selenium (release 28)**, 2015.

VALKO, C. J.; RHODES, J.; MONCOL, M.; IZAKOVIC, M.; MAZUR, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemico-Biological Interactions**, v. 160, p. 1-40, 2006

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.

VELLUDO, C. M.; KAMIMURA, M. A.; MOREIRA, P. F. P.; AVESANI, C. M.; RIBEIRO, F. S. M.; VASSELAI, P. et al. Estimativa de Ingestão Protéica de Pacientes em Hemodiálise: Comparação entre Registro Alimentar e Equivalente

Protéico de Aparecimento de Nitrogênio (PNA). **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 29, n. 4, 2007.

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

WHANGER, P. D.; BEILSTEIN, M. A.; THOMSON, C. D.; ROBINSON, M. F.; HOWE, M. Blood selenium and glutathione peroxidase activity of populations in New Zealand Oregon, and South Dakota. *The FASEB Journal*, v. 2, n. 12, p. 2996-3002, 1988.

WHITEHOUSE, R. C.; PRASAD, A. S.; RABBANI, P. I.; COSSACK, Z. T. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. **Clinical Chemistry**, v. 28, n. 3, p. 475-480, 1982.

WILLETT, W. C.; HOWE, G. R.; KUSHI, L. H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 65, suppl. 04, p.1220-8, 1997.

WILLETT, W.; STAMPFER, M. J. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. **American Journal of Epidemiology**, v. 124, n. 1, p. 17-27, 1986.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic – report of a WHO consultation**. Geneva, 2000.

YANG, G. Q.; ZHOU, R. Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. I. Selenium intake and tissue selenium levels of the inhabitants. **Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease**, Berlin, v. 3, p. 77-87, 1989.

YILDIRIM, M.; KARAHAN, M.; KUCUK, H. E.; DEMIR, T.; DEMIR, H.; TURAN, H. et al. Increased Oxidative Stress in Living Kidney Donors: Correlation of Renal Functions With Antioxidant Capacity. **Transplantation Proceedings**, v. 49, p. 407-410, 2017.

ZACHARA, B. A.; ADAMOWICZ, A.; TRAFIKOWSKA, U.; PILECKI, A.; MANITIUS, J. Decreased plasma glutathione peroxidase activity in uraemic patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 84, p. 278-81, 2000.

ZACHARA, B. A.; GROMADZIŃSKA, J.; WĄSOWICZ, W.; ZBRÓG, Z. Red blood cell and plasma glutathione peroxidase activities and selenium concentration in patients with chronic kidney disease: A review. **Acta Biochimica Polonica Journal**, v. 53, n. 4, p. 663-667, 2006.

ZACHARA, B. A.; KOTERSKA, D.; MANITIUS, J.; SADOWSKI, L.; DZIEDZICZKO, A.; SALAK, A. et al. Selenium Supplementation on Plasma Glutathione Peroxidase Activity in Patients with End-Stage Chronic Renal Failure. **Biological Trace Element Research**, v. 97, 2004.

ZACHARA, B. A. Selenium and Selenium- Dependent Antioxidants in Chronic Kidney Disease. **Advances in Clinical Chemistry**, v. 68, p. 131-51, 2015.

ZARGARI, M.; SEDIGHI, O. Influence of Hemodialysis on Lipid Peroxidation, Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant Capacity in Chronic Renal Failure Patients. **Nephro-Urology Monthly**, v. 7, n. 4, 2015.

ZHANG, Y.; CHEN, X. Reducing selenoprotein P expression suppresses adipocyte differentiation as a result of increased preadipocyte inflammation. **American Journal of Physiology-Endocrinoly and Metabolism**, v. 300, n. 1, p. 77-85, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO PIAUÍ

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) à participar dessa pesquisa de forma totalmente voluntária. Antes de concordar em participar desta pesquisa é muito importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento. Os pesquisadores deverão responder todas as suas dúvidas antes que você decida participar. Você tem o direito de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma penalidade e sem perder os benefícios aos quais tenha direito.

ESCLARECIMENTOS SOBRE A PESQUISA

Título do projeto: PERFIL DE SELÊNIO E SUA RELAÇÃO COM OS MARCADORES DE DEFESA ANTIOXIDANTE EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Pesquisador: Islanne Leal Mendes

Orientador: Dra Betânia de Jesus e Silva de Almendra Freitas

Instituição/Departamento: Departamento de Nutrição -UFPI

Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar): (85) 999202122

Local da coleta de dados: Hospital Getúlio Vargas (HGV), Centro de Terapia Renal (CTR), Clínica Santa Clara, Nefrocenter

DESCRIÇÃO DA PESQUISA

O propósito desta pesquisa é avaliar o perfil do selênio e sua relação com os marcadores de defesa antioxidante em pacientes com doença renal crônica.

Para a obtenção dos dados serão realizados encontros para acompanhamento e aferição de dados antropométricas, coleta de dados de consumo alimentar, coleta de sangue para realização de exames bioquímicos.

Sua participação é voluntária e isenta de qualquer custo, e caso aceite participar, será garantido o sigilo sobre sua identidade. Você terá plena e total liberdade para desistir do estudo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou constrangimento para você.

Esta pesquisa oferece riscos mínimos, somente no que diz respeito ao possível constrangimento no preenchimento de questionários, coleta de dados antropométricos e de consumo alimentar. Caso isso venha ocorrer, o participante poderá se manifestar para que se possa discutir e propor novos encaminhamentos e/ou sua saída da pesquisa. A coleta de sangue também oferecerá riscos mínimos para contornar tais riscos será realizada por profissional capacitado e seguirá as normas de biossegurança. Os participantes receberão todo o suporte necessário ao longo da coleta de dados a fim de que qualquer risco que possa vir a ocorrer sejam mínimos. Os participantes do estudo terão como benefícios diretos os resultados de todas as análises que serão feitas, e que serão fornecidos após a realização dos mesmos, além disso, também receberão orientação nutricional.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Você poderá fazer as perguntas que julgar necessário antes de concordar em participar do estudo e no caso de qualquer dúvida ou reclamação em relação ao estudo, pode manter contato com o pesquisador que estará a sua disposição para esclarecimentos, podendo ligar para os seguintes telefones: (85) 999202122 (Islanne). Ou pelo e-mail: islanne@gmail.com.

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 2018. Você terá o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem que passe por qualquer tipo de constrangimento por parte do pesquisador.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Departamento de Nutrição - UFPI e a outra será fornecida a você.

Este projeto também será analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí - UFPI, localizado no Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga – Teresina – PI, CEP: 64049-550.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA NA PESQUISA

Eu, _____, RG _____, CPF _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “PERFIL DE SELÊNIO E SUA RELAÇÃO COM OS MARCADORES DE DEFESA ANTIOXIDANTE EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA”, como participante. Tive pleno conhecimento das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Discuti com a pesquisadora Islanne Leal Mendes sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais serão os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. 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 ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido.

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: _____

Nomes e assinaturas dos pesquisadores

Islanne Leal Mendes

Betânia de Jesus e Silva de Almendra Freitas

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato: Comitê de Ética em Pesquisa – UFPI - Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga - CEP: 64.049-550 - Teresina – PI - tel.: (86) 3215-5737 - email: cep.ufpi@ufpi.br web: www.ufpi.br/cep.

APÊNDICE B – FICHA CLÍNICA DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Data da Avaliação: ____/____/____

IDENTIFICAÇÃO

Nº de identificação: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Idade: _____ Sexo: () F () M

Renda Familiar: () < 1 sm () 1-2 sm () 2 - 3 sm () > 3 sm

Estado civil: () solteiro () casado () divorciado () viúvo () outros

Escolaridade do paciente: _____

Profissão/ocupação: _____

DADOS CLÍNICOS

Tempo em HD (em meses / anos) _____ SEG. TER. QUAR. QUI. SEX. SAB

Etiologia da doença:

() DM () HAS () Rim policístico () Nefrite tubulo intersticial

() Glomerulonefrite () Outras causas () Desconhecida

Presença de doenças:

() Obesidade () Hipertensão arterial () Diabetes Mellitus

() Doenças cardiovasculares () Dislipidemia () Outras: _____

Uso de medicamentos: () S () N. Se sim, qual: _____

Uso de suplemento vitamínico/mineral: () S () N. Se sim, qual:

Prática de exercício físico: () S () N Se sim, qual: _____

Quantas vezes por semana: _____

DADOS BIOQUIMICOS

Análises:

Se plasmático	Se eritrocitário	SOD eritrocitário	GPx eritrocitário

DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso	Estatura	PCT	CB	CMB

APÊNDICE C – REGISTRO ALIMENTAR DE 24 HORAS

Nº: _____ Semana () Final de semana ()

REFEIÇÃO	ALIMENTOS	QUANTIDADE (medida caseira)
Café da manhã		
Lanche da manhã		
Almoço		
Lanche da tarde		
Jantar		

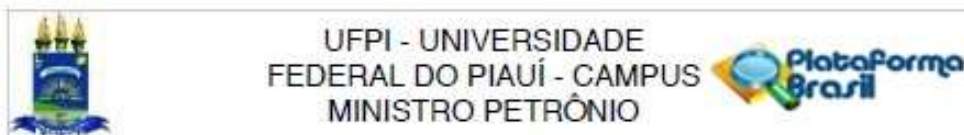
Ceia		
-------------	--	--

MEDIDAS CASEIRAS



ANEXOS

ANEXO A- PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA/UFPI



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL DE SELÊNIO E SUA RELAÇÃO COM OS MARCADORES DE DEFESA ANTIOXIDANTE EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Pesquisador: BETÂNIA DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA FREITAS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 82702617.8.0000.5214

Instituição Proponente: Universidade Federal do Piauí - UFPI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

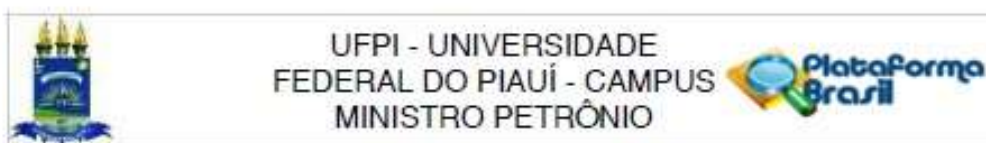
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.527.329

Apresentação do Projeto:

O presente projeto traz como tema a Doença Renal Crônica (DRC). A DCR é uma doença multifatorial, que se manifesta pela perda progressiva e irreversível da função renal, cujo progressão da doença implica maior risco de comorbidades associadas e déficit nutricional. Diante disso, o objetivo da pesquisa é avaliar o perfil de selênio e sua relação com os marcadores de defesa antioxidante em pacientes com doença renal crônica em terapia dialítica. Para isso, a pesquisadora utilizará um estudo de caso-ontrole, descritivo exploratório, observacional, de corte transversal, onde serão avaliados: Grupo 1 (caso) – pacientes com diagnóstico de DRC em terapia dialítica; Grupo 2 (controle) – pacientes sem diagnóstico de DRC. Será realizado em Centros de terapia renal de Teresina, com amostragem por conveniência. Serão investigados dados socioeconômicos, clínicos, antropométricos (peso, estatura, circunferência e dobra para diagnóstico nutricional) e bioquímicos (creatinina, uréia, PCR, albumina), além das determinações das concentrações plasmáticas e eritrocitárias de selênio e das de enzimas antioxidantes (SOD, GPx). Será utilizado o software SPSS para avaliar a correlação entre as variáveis e será considerados estatisticamente significativo $p < 0,05$. O projeto tem o intuito de agregar conhecimentos a cerca da doença renal crônica, ressaltando o efeito do selênio sobre a defesa antioxidante nesses pacientes.

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio 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: 2.527.329

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar o perfil de selênio e sua relação com os marcadores de defesa antioxidante em pacientes com doença renal crônica em terapia dialítica.

Objetivo Secundário:

- Caracterizar os portadores de doença renal crônica em terapia dialítica quanto aos aspectos socioeconômicos, hábitos de vida e condições clínicas.
- Determinar o estágio da doença renal
- Avaliar o estado nutricional dos portadores de doença renal crônica em

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Poderá existir um desconforto e risco mínimo para os participantes da pesquisa inerente a coleta de sangue. Para controlar esse risco, o procedimento será realizado por profissional treinado e capacitado, seguindo todas as normas de biossegurança. Além disso, o/a participante da pesquisa pode sentir um certo constrangimento ao relatar os alimentos que ingere habitualmente durante o inquérito alimentar ou mesmo durante a aferição das medidas antropométricas. Para minimizar esse risco, os avaliadores serão treinados e os procedimentos serão realizados em sala reservada na qual estará apenas a participante da pesquisa e o avaliador.

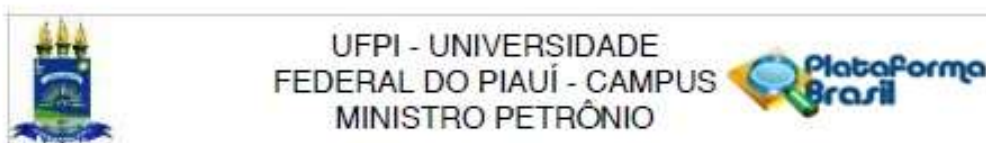
Benefícios:

O/a participante conhecerá as concentrações séricas de selênio e de enzimas antioxidantes, na perspectiva de estabelecer associação com o risco de progressão do doença renal. Os benefícios proporcionados por esta pesquisa incluem desde o conhecimento de deficiência dos parâmetros bioquímicos avaliados, assim como a adoção de estratégias preventivas com vistas a redução do estresse oxidativo e desaceleração da doença renal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e o projeto possui um desenho metodológico bem definido, contemplando

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



Continuação do Parecer: 2.527.929

o cuidado com os preceitos éticos. O estado da arte foi descrito e a coordenadora da pesquisa possui experiência na área. Os riscos e benefícios estão bem definidos no projeto e no TCLE. Esta pesquisa poderá trazer novas informações que poderão subsidiar o cuidado com pacientes portadores de Doença Renal Crônica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios foram inseridos, exceto o TERMO DE ANUÊNCIA (AUTORIZAÇÃO) DOS SERVIÇOS DE SAÚDE onde serão realizadas as coletas de dados. Foi verificada apenas a anuência da Clínica Santa Clara.

Recomendações:

Considerando a Resolução do CNS nº 466 de 2012, solicito ao pesquisador:

- Inserir a anuência (autorização /ciência) de todos os locais onde serão realizadas as coletas de dados. Além disso, recomenda-se que o documento seja elaborado com papel timbrado que contenha os dados dos locais de pesquisa;

- Retificar e atualizar o cronograma da pesquisa, pois conforme documento inserido na Plataforma Brasil a coleta de dados seria iniciada em Janeiro de 2018.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

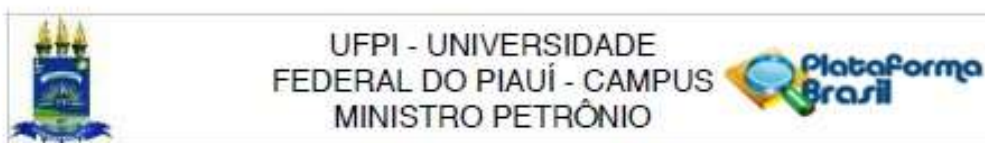
Projeto de pesquisa com parecer APROVADO e apto para início da coleta de dados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_995243.pdf	31/01/2018 23:11:31		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	31/01/2018 23:11:13	BETÂNIA DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA FREITAS	Aceito
Outros	Instrumento_de_coleta_de_dados.pdf	30/01/2018 15:14:59	BETÂNIA DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA	Aceito
Outros	carta_de_encaminhamento.pdf	30/01/2018	BETÂNIA DE JESUS	Aceito

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio 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: 2.527.329

Outros	carta_de_encaminhamento.pdf	15:12:18	SILVA DE ALMENDRA	Aceito
Outros	Curriculo_Betania.pdf	30/01/2018 15:08:56	BETÂNIA DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	30/01/2018 14:58:53	BETÂNIA DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_clinica_santa_clara.pdf	13/12/2017 10:19:38	BETÂNIA DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA	Aceito
Outros	Termo_de_confidencialidade.pdf	20/10/2017 10:41:04	BETÂNIA DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_dos_pesquisadores.pdf	20/10/2017 10:29:54	BETÂNIA DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	perfil_de_selenio.pdf	11/09/2017 13:55:29	BETÂNIA DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	11/09/2017 13:52:07	BETÂNIA DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	11/09/2017 13:50:37	BETÂNIA DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

TERESINA, 06 de Março de 2018

Assinado por:
Herbert de Sousa Barbosa
(Coordenador)

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portela - 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