UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FCF / FEA / FSP
Programa de Pós-Graduação Interunidades
em Nutrição Humana Aplicada – PRONUT

CARLA SORAYA COSTA MAIA

O selênio e a glândula tireóide: um estudo em pacientes portadores de disfunções
tireoidianas nos estados do Ceará e São Paulo

Tese para obtenção do grau de
Doutor

Orientador:
Profa. Titular Silvia M. F. Cozzolino

São Paulo

2008

CARLA SORAYA COSTA MAIA

O selênio e a glândula tireóide: um estudo em pacientes portadores de disfunções
tireoidianas nos estados do Ceará e São Paulo

Comissão Julgadora
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa. Titular Silvia M. F. Cozzolino
(Orientador/Presidente)

1º Examinador

2º Examinador

3º Examinador

4º Examinador

São Paulo, ____ de _____ de 2008.

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Maia, Carla Soraya Costa
M217s O selênio e a glândula tireóide: um estudo em pacientes
portadores de disfunções tireoidianas nos estados de Ceará e
São Paulo / Carla Soraya Costa Maia. -- São Paulo, 2008.
117p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
USP. Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade da
USP. Faculdade de Saúde Pública da USP. Curso Interunidades em
Nutrição Humana Aplicada.

Orientador : Cozzolino, Sílvia Maria Franciscato

1. Nutrição : Avaliação nutricional : Ciência dos alimentos
2. Bioquímica nutricional 3. Glândula tireóide : Medicina I.
T. II. Cozzolino, Sílvia Maria Franciscato, orientador.

641.1 CDD

A Deus, minha razão de ser.

*Para **Berlindes, Lucas, Rodrigo e Maria Clara**, que
dão sentido à minha vida, meus grandes amores.*

*A minha Mãe **Dorinha** e minhas irmãs, **Rochane e
Carine** que são meu porto seguro.*

A mãe científica Sílvia Cozzolino
Às minhas amigas-irmãs, Lílíane e Luciana.

"Que hoje haja Paz dentro de mim, que eu possa confiar no poder mais alto que é Deus, pois estou exatamente onde devo estar, que seja feita a vontade de Deus nosso Pai, que eu não me esqueça das possibilidades infinitas que nascem da Fé, que eu possa usar essas bênçãos que recebo e possa transmitir o Amor que me é dado, que eu possa sentir-me satisfeito sabendo que sou filho de Deus e permita-me Senhor, que Sua presença se estabeleça em meus gestos e dê a minha alma a liberdade para cantar, dançar e aquecer-me na Sua Luz, que está aqui para todos nós. Amém!"

Santa Terezinha

AGRADECIMENTOS

Esta tese tem como ponto forte o capítulo de agradecimentos. Na verdade, tudo que está aqui foi construído com muito amor e colaboração de pessoas fantásticas que cruzaram meu caminho e que com certeza levarei eternamente no coração.

Quero dizer a todos o quanto são especiais e que jamais teria conseguido sem vocês. A tese foi apenas um detalhe na conquista de muitas lições. Um aprendizado e amadurecimento que não estão nos papers ou nos livros, mas no gesto, no olhar, no sorriso, no sim, na ajuda, nas reclamações, nos afetos e desafetos vividos. Aqui construí pilares de amizade e fraternidade, afinal de contas os amigos são a família que escolhemos para amar.

A todos o meu agradecimento, respeito e admiração.

SESSÃO SÃO PAULO

Meu agradecimento especial aos pacientes que participaram deste estudo, que possamos contribuir de alguma forma para a melhoria de suas vidas.

À professora Maria Tereza Nunes, a técnica Leonice e sua aluna Marta, pelas primeiras orientações e ensinamentos na área da tireoidologia.

Ao professor Rui Curi e seu aluno Marco Aurélio, pela atenção e solidariedade científica, sua humildade ultrapassa os caminhos da ciência.

À professora Maria Cecília, em especial a sua aluna Luciane Capelo, um verdadeiro anjinho que cruzou o meu caminho. Obrigada pela ajuda e pelo estímulo para não desistir nunca. Vou levar de você o sentimento de fazer dar certo quando se quer...

Ao professor Enrico, a técnica Marli e de forma especial a Clara Sato, pela paciência, amizade e colaboração preciosa na análise de GSH-Px.

Ao professor Jorge Mancini, sua técnica Rosangela e a amiga querida Ana Mara pela perseverança e segurança nas nossas aventuras científicas.

Ao professor Fernando Moreno, seu técnico Renato e seus alunos. Tenho muito orgulho de ter podido aprender com sua sabedoria, vou levar seus ensinamentos, suas orientações, suas brincadeiras, sua amizade para sempre.

Ao professor Thomas Prates Ong pelos ensinamentos e pela paixão pelo que faz. Obrigada por me contaminar com um novo amor, a nutrigenômica.

À querida técnica Ivanir pelo carinho, sorriso e contínua disposição em colaborar para que tudo dê certo.

À professora Célia Colli, sua técnica Tatiana e seus alunos. Fico muito feliz em ter compartilhado da construção de novos conceitos em metodologia de ensino superior e de crescer com seu rigor científico.

Aos secretários do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental – Mônica, Cleo e Edilson. Foi um grande prazer passar este tempo com vocês e ver sua dedicação e competência que vão além da obrigação.

Aos queridos Jorge Lima e Elaine Ychico pelo sorriso acolhedor, pelas orientações rápidas e seguras, pelo carinho de vocês.

A Isabel e Francisco pela competência e atenção na condução de nossos projetos.

Ao Dr. Marcos Tavares, Dra. Simone e membros do Serviço de Cabeça e Pescoço do HC-FMUSP.

Aos membros da Unidade de Tireóide do HC-FMUSP, na pessoa do seu chefe Dr. Meyer Knobel que abriu os caminhos para a realização deste trabalho. Ainda, agradeço de forma especial aos médicos do Serviço Dr. Nicolau Lima, Dra. Suemi, Dr. Eduardo, Dra. Tomoco, Dra. Rosalinda, Dra. Rossana, Dr. Danilo e Dra. Deborah.

Às queridas Silvia Cardia e Jacira que me receberam muito bem no HC-FMUSP e me ajudaram em todos os momentos. São pessoas que fazem a diferença.

Às funcionárias Josefina e Andréia pela colaboração.

À Dra. Glaucia Duarte pelo carinho, orientações e ajuda nos caminhos que me levaram ao Instituto Adolfo Lutz.

Ao Serviço de Medicina Nuclear do HC – FMUSP na pessoa especial da Dra. Tomoco e a funcionária Kioko pelo empenho em buscar participantes para nossa pesquisa, além da receptividade nos deixando muito à vontade.

À professora Nágila Damasceno e suas alunas Sara Lima e Paula pelos aprendizados em conjunto e pelas lições de vida.

A todos meus amigos do Laboratório de Nutrição – Minerais: Cristiane Cominetti, Maritsa Bortoli, Ariana, Fernanda Guilherme, Milena, Vanessa.

Ao amigo querido e braço direito Rafael Barofaldi, sua dedicação, seu desprendimento e disposição em ajudar me cativaram. Você é muito especial.

À amiga Bárbara, que pegou o bonde andando mas que me ajudou muito com seu trabalho e com sua alegria, além de ser “personal stylist”.

Ao técnico e amigo Alexandre que não mediu esforços em me ajudar, sua alegria e sua vontade de agradar a todos é uma benção.

À querida Lurdinha pelo apoio, sorriso e amizade... você é fundamental.

Ao Instituto Adolfo Lutz, na pessoa da chefe do setor de Bioquímica Thelma e a pesquisadora Regina Catarino.

À chefe do Laboratório de Hormônios do HC – FMUSP, Valéria Lando e seus técnicos pela colaboração no estudo.

À professora Silvia Berlanga e seus alunos pela atenção durante o uso de seu laboratório.

À querida amiga Vera Diniz, que me acolheu tantas vezes assim como aos meus filhos. Você é um porto seguro!!!

A Tia Irene e seus familiares pelo carinho e atenção.

Às funcionárias Kátia e Lúcia do Laboratório de Microbiologia de Alimentos pelas contribuições.

SESSÃO CEARÁ

Aos pais e irmãos que ganhei pelo casamento, Neta e Maia e meus cunhados Cássia, Dora e Mariton.

Aos tios de coração Irenildes e Alfredo e minhas primas de coração Cinara e Carolina que tantas vezes acolheram a mim e às minhas crianças.

Aos meus cunhados Ricardo e Alexandre e minha afilhada e sobrinha Mariana pelo amor que me renova.

Ao Serviço de endocrinologia e metabologia do HUWC – UFC nas pessoas do Dr. Renan Montenegro e Dr. Franco.

Aos médicos do ambulatório de tireóide Dra. Rejane, Dr. Celso, Dra. Eveline, Dr. Iuri, Dra. Ana Karina, Dra. Mônica, Dr. Manoel pela atenção e empenho na condução deste trabalho.

Ao Dr. Renan Montenegro Júnior pelas valiosas orientações e exemplo de médico, professor e pesquisador comprometido com o outro.

À Dra. Virginia Fernandes por ser simplesmente especial, seu atendimento carinhoso, humano é maravilhoso. Hoje sou sua fã.

Ao Serviço de Cabeça e Pescoço da Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza, em especial ao Dr. André Pires Cortez.

Aos residentes do Serviço de Endocrinologia Aline Granja, Michelle, Lara, Patricia, Daniel e Manuela pela valiosa ajuda na seleção dos pacientes e no entusiasmo em todos os momentos.

Aos funcionários Marlene, Socorro, Vanda e Marcos.

Ao Dr. Régis do Instituto do Câncer do Ceará.

Ao Dr. Filadelfo do Instituto de Medicina Nuclear.

Ao Dr. Daniel Castro, a funcionária Vanda e a direção da clínica Omnimagem.

À Nazaré, chefe do laboratório de Hormônios do HUWC – UFC e Célia sua técnica pela receptividade e atenção.

Aos colegas do NUGEN da UECE sob a coordenação da Dra. Diana.

À Isabel Guedes pelo exemplo de pesquisadora e pelo seu coração que sempre acolhe mais um colega pesquisador.

Às minhas queridas alunas Larissa, Christielle, Marília e Iana porque foram fundamentais na coleta de dados e para alimentar minha paixão pela docência.

Ainda agradeço às alunas Jayme, Kamila, Natália, Nayana, Mabel e Mayumi.

Ao Xavier pela acolhida providencial quando chegamos em São Paulo.

Aos amigos da UECE, de forma especial a coordenadora do curso de Nutrição Marlene Ávila e Sônia Castro pelo apoio incondicional.

Às atendentes Nirle e Michelle que estão sempre disponíveis para me ajudar.

Ao amigo irmão Paulo Barguil porque confiou sempre em mim, às vezes até mais que eu.

Às funcionárias Sandra (in memorian), Francilvana, Genice e Alzira pela ajuda durante todo esse tempo.

À professora Rosa Mota pelos ensinamentos e serviços estatísticos.

À amiga Virgínia Costa pela presença sempre constante em todo meu doutorado.

À Rita Maranhão pelo carinho e atenção que ultrapassam a prestação de um serviço.

Definitivamente nada teria sido possível sem todos vocês, talvez até tenha esquecido de alguém mas que me perdoe e aceite meu carinho e agradecimento.

À FAPESP, pelo apoio financeiro para a execução deste trabalho.

A CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

A UECE pelo apoio na obtenção da bolsa e liberação para meu doutorado.

Muito obrigada e que Deus os abençoe!!!

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE ABREVIATURAS	I
LISTA DE FIGURAS	II
LISTA DE QUADROS	III
LISTA DE TABELAS	IV
RESUMO	V
ABSTRACT	VI
1. Introdução	01
2. Objetivos	13
Objetivo geral	13
Objetivos específicos	13
Capítulo 1. SELÊNIO, IODO E A GLÂNDULA TIREÓIDE	14
1 Introdução	14
2 Desenvolvimento do tema	15
2.1 O iodo e a glândula tireóide	15
2.2 O selênio e a glândula tireóide	16
2.3 Interação entre selênio e iodo	19
3 Considerações finais	20
4 Referências	21
Capítulo 2. ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO AO SELÊNIO DE PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES NOS ESTADOS DE SÃO PAULO E CEARÁ – BRASIL.....	24
1 Introdução	24
2 Metodologia	25
2.1 Casuística	25
2.2 Fluxograma do estudo	27
2.3 Material e procedimentos	28
2.3.1 Lavagem de material	28

2.3.2 Reagentes	28
2.3.3 Controle de metodologia da análise de selênio	28
2.3.4 Coleta e análise de material biológico	28
2.3.5 Avaliação antropométrica	30
2.3.6 Avaliação do consumo alimentar	31
2.4 Análise estatística dos dados	31
3 Resultados	32
3.1 Caracterização dos grupos estudados	32
3.2 Avaliação dos hormônios tireoidianos	34
3.3 Avaliação bioquímica do selênio	34
3.4 Avaliação da atividade da enzima GSH-Px no eritrócito e MDA plasmático	36
3.5 Avaliação da ingestão de energia e nutrientes	38
4 Discussão	40
5 Conclusões	46
6 Referências	47
Capítulo 3. SELÊNIO E A TIREOIDITE DE HASHIMOTO: UM ESTUDO EM DOIS ESTADOS DO BRASIL.....	51
1 Introdução	51
2 Metodologia	52
2.1 Casuística	52
2.2 Protocolo Experimental.....	53
2.3 Material e procedimentos	54
2.3.1 Lavagem de material	54
2.3.2 Reagentes	54
2.3.3 Controle de metodologia da análise de selênio	54
2.3.4 Coleta e análise de material biológico	54
2.3.5 Avaliação antropométrica	56
2.3.6 Avaliação do consumo alimentar	57
2.4 Análise estatística dos dados	57
3 Resultados	58
3.1 Caracterização dos grupos estudados	58

3.2 Avaliação dos hormônios tireoidianos e Anti-TPO	60
3.3 Avaliação bioquímica de selênio	61
3.4 Avaliação da atividade da enzima GSH-Px	63
3.5 Avaliação do consumo alimentar	65
3.6 Avaliação relativa ao iodo	67
4 Discussão	68
5 Conclusões	73
6 Referências	75
Capítulo 4. AVALIAÇÃO DE SELÊNIO E IODO EM PACIENTES COM DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS EM DOIS ESTADOS DO BRASIL	79
1 Introdução	79
2 Metodologia	81
2.1 Casuística	81
2.2 Material e procedimentos	82
2.2.1 Lavagem de material	82
2.2.2 Reagentes	83
2.2.3 Controle de metodologia da análise de selênio	83
2.2.4 Coleta e análise de material biológico	83
2.2.5 Avaliação antropométrica	84
2.2.6 Avaliação do consumo alimentar	85
2.3 Análise estatística dos dados	86
3 Resultados	87
4 Discussão	92
5 Conclusões	98
6 Referências	100
Capítulo 5. CONCLUSÕES	105
ANEXOS	106

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de variância de uma via
Anti-TPO	Anticorpo anti-peroxidase
BMNT	Bócio Multinodular Tóxico
CH₃SeH	Metilselenol
DIO	Iodotironina 5'-desiodases
DP	Desvio-padrão
DRI	Dietary Reference Intake (Recomendação de Ingestão de Referência)
EAR	Estimated Average Reference (Necessidade Média Estimada)
EDTA	Ácido etilenodiamino tetracético
GSH	Glutathione
GSH-Px	Glutathione peroxidase
GSSeSH	Selenodiglutathione
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HGQTAAS	Espectrometria de absorção atômica por geração de hidretos acoplados a cela de quartzo
HLA	Complexo de Histocompatibilidade Humana
HUWC-UFC	Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará
I⁻	Iodeto
IMC	Índice de Massa Corpórea
IOM	Institute of Medicine

LSD	Least significant difference
MDA	Malondialdeído
NHANES III	Terceiro Levantamento Nacional de Nutrição e Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTU	Propil-tiouracil
RCQ	Relação cintura quadril
RDA	Recommended Dietary Allowances (Ingestão Dietética Recomendada)
rT₃	T ₃ reverso
Se	Selênio
Secis	Selenocisteína
SeIP	Selenoproteína P
SeMet	Selenometionina
SNC	Sistema Nervoso Central
T₃	Triiodotironina
T₄	Tiroxina
T₄L	Tiroxina livre
TR	Tioredoxina redutase
TRAb	Receptor do TSH
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
Trx	Tioredoxina
UL	Tolerable Upper Intake Level (Nível Máximo de Ingestão Tolerável)
USDA	United States Department of Agriculture

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
INTRODUÇÃO	
Figura 1. Metabolismo de Se em mamíferos (adaptado de PAPP et al., 2007). SeMet – selenometionina; Sec – selenocisteína; GSSeSH – selenodiglutationa; CH ₃ SeH – metilselenol; GSH – glutathiona; TR – tioredoxina redutase; Trx – tioredoxina.	2
Capítulo 2. ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO AO SELÊNIO DE PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES NOS ESTADOS DE SÃO PAULO E CEARÁ – BRASIL.	
Figura 1. Distribuição percentual dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados do São Paulo e Ceará, segundo o sexo, 2008.	33
Figura 2. Distribuição da concentração de selênio no plasma dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	36
Figura 3. Distribuição da concentração de selênio no eritrócito dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	36
Figura 4. Determinação da atividade da glutathiona peroxidase no eritrócito dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	37
Figura 5. Ingestão alimentar de selênio (μg/dia) dos pacientes portadores da Doença de Graves dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	40
Capítulo 3. SELÊNIO E A TIREOIDITE DE HASHIMOTO: UM ESTUDO EM DOIS ESTADOS DO BRASIL	
Figura 1. Distribuição percentual dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, segundo o sexo, 2008.	59
Figura 2. Distribuição da concentração de selênio no plasma dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	62
Figura 3. Distribuição da concentração de selênio no eritrócito dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	63
Figura 4. Determinação da atividade da glutathiona peroxidase dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos	64

controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Figura 5. Ingestão alimentar de selênio ($\mu\text{g}/\text{dia}$) dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto dos estados de São Paulo e Ceará, 2008. 67

Figura 6. Ingestão alimentar de iodo ($\mu\text{g}/\text{dia}$) dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto dos estados de São Paulo e Ceará, 2008. 67

Capítulo 4. AVALIAÇÃO DE SELÊNIO E IODO EM PACIENTES COM DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS EM DOIS ESTADOS DO BRASIL

Figura 1. Distribuição percentual da concentração de iodo na urina dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles do estado de São Paulo, 2008. 90

Figura 2. Distribuição percentual da concentração de iodo na urina dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles do estado do Ceará, 2008. 91

LISTA DE QUADROS

	Pág.
Capítulo 2. ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO AO SELÊNIO DE PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES NOS ESTADOS DE SÃO PAULO E CEARÁ – BRASIL.	
Quadro 1. Classificação do diagnóstico nutricional de adultos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000).	30
Capítulo 3. SELÊNIO E A TIREOIDITE DE HASHIMOTO: UM ESTUDO EM DOIS ESTADOS DO BRASIL	
Quadro 1. Classificação do estado nutricional de adultos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000).	56
Capítulo 4. AVALIAÇÃO DE SELÊNIO E IODO EM PACIENTES COM DISFUNÇÕES TIREOÍDIANAS EM DOIS ESTADOS DO BRASIL	
Quadro 1. Classificação do diagnóstico nutricional de adultos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000)	85

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Capítulo 2. ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO AO SELÊNIO DE PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES NOS ESTADOS DE SÃO PAULO E CEARÁ – BRASIL.	
Tabela 1. Caracterização antropométrica dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará e seus respectivos controles, 2008.	33
Tabela 2. Concentração dos hormônios da Tireóide (T ₃ , T ₄ , T ₄ L, TSH) e o anticorpo anti-peroxidase (Anti-TPO) dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	34
Tabela 3. Concentração de selênio plasmático e eritrocitário (µg/L) dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	35
Tabela 4. Determinação da atividade da glutathione peroxidase, da concentração de malonaldeído no plasma dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	38
Tabela 5. Correlação de Pearson (r) das variáveis glutathione peroxidase (GSH-Px), Selênio plasmático e eritrocitário, e Malondialdeído (MDA) dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	38
Tabela 6. Energia e percentual de contribuição energética dos macronutrientes das dietas dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	39
Capítulo 3. SELÊNIO E A TIREOIDITE DE HASHIMOTO: UM ESTUDO EM DOIS ESTADOS DO BRASIL	
Tabela 1. Caracterização antropométrica dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	60
Tabela 2. Concentração dos hormônios da Tireóide (T ₃ , T ₄ , T ₄ L, TSH) e o anticorpo anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	61

Tabela 3.	Concentração de selênio plasmático e eritrocitário ($\mu\text{g/L}$) dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	62
Tabela 4.	Determinação da atividade da glutathiona peroxidase, da concentração de malonaldeído no plasma dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	64
Tabela 5.	Correlação de Pearson (r) das variáveis glutathiona peroxidase (GSH-Px), Selênio plasmático e eritrocitário, e Malondialdeído (MDA) dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	65
Tabela 6.	Energia e percentual de contribuição energética dos macronutrientes das dietas dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	66
Tabela 7.	Excreção urinária de iodo dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	68

Capítulo 4. AVALIAÇÃO DE SELÊNIO E IODO EM PACIENTES COM DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS EM DOIS ESTADOS DO BRASIL

Tabela 1.	Caracterização antropométrica dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	88
Tabela 2.	Concentração dos hormônios da tireóide (T_3 , T_4 , T_4L , TSH) e do anticorpo anti-peroxidase (Anti-TPO) dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	88
Tabela 3.	Médias da razão $T_3:T_4$ dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	89
Tabela 4.	Concentração de selênio plasmático e eritrocitário ($\mu\text{g/L}$) dos pacientes com hipertireoidismo e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	89
Tabela 5.	Concentração de iodo na urina ($\mu\text{g/L}$) dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	90

Tabela 6.	Concentração de iodo ($\mu\text{g}/\text{dia}$) na dieta dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	91
Tabela 7.	Correlação da concentração de iodo na urina e de selênio no plasma e eritrócito dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.	92

RESUMO

MAIA, Carla Soraya Costa. O selênio e a glândula tireóide: um estudo em pacientes portadores de disfunções tireoidianas nos estados de Ceará e São Paulo. Orientadora: Silvia Maria Franciscato Cozzolino. São Paulo; 2008. [Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP].

Introdução: O Selênio é um mineral fundamental para o homem, participa dos mecanismos antioxidantes, influencia o sistema imune e participa ativamente da homeostase da glândula tireóide.

Objetivo: Avaliar o estado nutricional relativo ao selênio de pacientes adultos portadores de hipotireoidismo e hipertireoidismo em atendimento ambulatorial no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

Metodologia: Foram avaliados quatro grupos de pacientes com doença de Graves (Graves), Bócio Multinodular Tóxico (BMNT), Hipotireoidismo pós-tireoidectomia (Hipotireoidismo) e tireoidite de Hashimoto (Hashimoto) em dois estados, São Paulo e Ceará e paralelamente dois grupos controle (São Paulo e Ceará). Foram realizadas caracterização antropométrica e clínica. O Se foi analisado no plasma e eritrócitos, foi medida a atividade da GSH-Px, iodúria, MDA plasmático e dosagens de hormônios tireoidianos e Anti-TPO. O consumo alimentar foi estimado utilizando-se a técnica de recordatório 24 horas.

Resultados: Houve predomínio do sexo feminino em todos os grupos (70-90%); os pacientes e controles apresentaram sobrepeso. O TSH estava aumentado no grupo Hashimoto do Ceará ($116 \pm 63,68 \mu\text{U/mL}$) e o Anti-TPO no grupo Graves de São Paulo ($1277,71 \pm 1077,99 \text{U/mL}$). A maior concentração de Se no plasma foi encontrada no grupo BMNT de São Paulo ($154,09 \mu\text{g/L}$) e nos eritrócitos no grupo BMNT do Ceará ($147,68 \mu\text{g/L}$). Os indivíduos do Ceará apresentaram maior consumo alimentar de iodo.

Conclusões: Nosso estudo demonstrou que os pacientes do Ceará apresentaram melhor estado nutricional relativo ao selênio que os pacientes de São Paulo. Os grupos de São Paulo apresentaram deficiência leve em relação ao selênio. O consumo aumentado de selênio (Ceará) parece reduzir as concentrações de Anti-TPO e desta forma poderia ser um fator positivo para a redução da gravidade das doenças autoimunes da glândula tireóide.

Descritores: selênio, estado nutricional, tireóide

ABSTRACT

MAIA, Carla Soraya Costa. The selenium and thyroid gland: a study in patients with thyroid dysfunction in the states of Ceara and Sao Paulo. Tutor: Silvia Maria Franciscato Cozzolino. Sao Paulo, 2008. [Doctorate thesis – Faculty of Pharmaceutical Science - USP].

Introduction: The Selenium is a mineral essential to human, part of antioxidant mechanisms, influences the immune system and participates actively in homeostasis of the thyroid gland.

Objective: To evaluate the nutritional status of selenium on adult patients bearers of hypothyroidism and hyperthyroidism in ambulatory care at the Hospital of the Faculty of Medicine of the University of Sao Paulo and the University Hospital Walter Cantídio Federal University of Ceara.

Methodology: We evaluated four groups of patients with Graves' disease (Graves), multinodular toxic goiter (BMNT), hypothyroidism after thyroidectomy (hypothyroidism) and Hashimoto's thyroiditis (Hashimoto) in two states, Sao Paulo and Ceara and in two groups control (Sao Paulo and Ceara). We performed anthropometric and clinical characterization. Selenium were analyzed in plasma and red blood cells, was measured the activity of GSH-Px, urinary iodine, MDA and plasma levels of thyroid hormones and anti-TPO. The food consumption was estimated using the technique to recall 24 hours.

Results: There was a preponderance of females in all groups (70-90%); the patients and controls were overweight. The TSH was increased in the Hashimoto group of Ceará ($116 \pm 63.68 \mu\text{U} / \text{ml}$) and Anti-TPO in the Graves group of Sao Paulo ($1277.71 \pm 1077.99 \text{ U} / \text{ml}$). The highest concentration of plasmatic selenium was found in BMNTgroup of Sao Paulo ($154.09 \mu / \text{L}$) and the red cells in the BMNTgroup of Ceará ($147.68 \mu / \text{L}$). The individuals from Ceara had higher dietary intake of iodine.

Conclusions: Our study showed that patients from Ceara had better nutritional status on selenium that patients in Sao Paulo. Groups of Sao Paulo showed mild disabilities in relation to selenium. The increased consumption of selenium (Ceara) appears to reduce the concentrations of anti-TPO and thus could be a positive factor in reducing the severity of autoimmune diseases of the thyroid gland.

Descriptors: selenium, nutritional status, thyroid

1 INTRODUÇÃO

O Selênio (Se) é um mineral traço descoberto em 1817, pelo químico sueco Jons Jakob Berzelius. Sua essencialidade para mamíferos foi detectada por Schwartz e Foltz em 1957 e somente em 1973, Rotruck isolou a enzima antioxidante glutathiona peroxidase (GSH-Px) que contém quatro moléculas de Se em seu sítio ativo na forma de selenocisteína (Secis) (KÖHRLE, 1999a). A selenocisteína (Secis) é chamada de vigésimo primeiro aminoácido.

A primeira recomendação de ingestão de Se para o ser humano somente foi estabelecida em 1980 (Recommended dietary allowances – RDA/National Research Council/Food and Nutrition Board) sendo modificada posteriormente em 1989 e 2000, e, nesta última revisão, quando se instituiu as DRIs (Dietary Reference Intake), as recomendações para Se foram baseadas nos valores de maximização da enzima GSH-Px. A EAR (Estimated Average Reference) foi obtida a partir de estudos de intervenção e a RDA foi definida como a EAR mais duas vezes o coeficiente de variabilidade, sendo fixadas para indivíduos de ambos os sexos com idade acima de 19 anos em 45µg/dia e 55µg/dia respectivamente. O valor tolerável de maior ingestão (UL) é de 400µg/dia.

Nos sistemas biológicos, a Sec, vista como análogo da cisteína, é provavelmente a forma de Se biologicamente mais ativa. O processo absorptivo não é um fator limitante para a biodisponibilidade do Se de alimentos ou de suplementos, sendo geralmente alta, entretanto, pode variar a partir das diferentes fontes na dieta. O ponto crítico da biodisponibilidade de Se parece ser sua incorporação nas selenoenzimas (IOM, 2000).

Em geral, o Se inorgânico é usado para biossíntese de selenoproteínas contendo Secis e não selenometionina (SeMet). É preferencialmente absorvido em situação de deficiência marginal ou grave de Se, enquanto a SeMet é absorvida independente do estado nutricional do indivíduo. Somente o uso de SeMet irá sempre resultar em aumento das concentrações séricas de Se (SCHOMBURG; KOHRLE, 2008).

O armazenamento no corpo é feito em dois compartimentos: O primeiro que age sob regulação da deficiência de Se na dieta, é a GSH-Px 1 hepática, e

o segundo é a selenometionina armazenada nas proteínas do músculo, eritrócitos, pâncreas, fígado, rins, cérebro, pele e trato gastrointestinal. É regulada pelo *turnover* protéico da metionina e independe da necessidade orgânica de Se. A selenometionina não pode ser produzida pelo ser humano, sendo proveniente de fontes alimentares e, assim sendo, incorporada às proteínas humanas (IOM, 2000).

O metabolismo da selenometionina segue a via metabólica dos aminoácidos, é dependente de cofatores como a metionina e vitamina B₆. A suplementação com selenito, selenato ou selenocisteína parece mais eficaz e independe de cofatores para exercer suas atividades. São catabolizadas a selenido que pode ser novamente metabolizado a selenofosfato, tornando-se precursor de selenocisteína e outras selenoproteínas (GONZAGA et al., 2007).

A selenometionina parece ser a forma de melhor retenção nos tecidos humanos. A urina é a principal via de excreção do Se, na forma de trimetilselenônio, selenito e selenato (IOM, 2000). O metabolismo de Se pode ser observado esquematicamente na figura a seguir:

Figura 1. Metabolismo de Se em mamíferos (adaptado de PAPP et al., 2007). SeMet – selenometionina; Sec – selenocisteína; GSSeSH – selenodiglutationa;

CH₃SeH – metilselenol; GSH – glutationa; TR – tioredoxina redutase; Trx – tioredoxina.

A principal forma de Se nos mamíferos é a Secis. É incorporada de forma co-translacional dentro de cadeias polipeptídicas inicialmente caracterizadas na *E. coli*. A Secis é mais reativa que a cisteína, diferindo da mesma por ter o Se no lugar do S, menor valor de pKa e maior nucleofilicidade. Não existe *pool* de Secis livre nas células, sendo convertida a Se elementar durante o catabolismo protéico, para evitar sua incorporação em aminoácidos no lugar da cisteína (LU; HOLMGREN, 2008).

Os efeitos do Se no organismo humano são dependentes da sua concentração variando a partir de essencial a antioxidante na variação nanomolar-micromolar, até potencialmente pró-oxidante em concentrações acima das necessárias para síntese máxima de selenoproteínas. Em altas concentrações, os compostos de Se podem se acumular e aumentar os ciclos redox com tióis intracelulares, levando ao estresse oxidativo e danificando os componentes celulares, tendo assim efeitos tóxicos (PAPP et al., 2007).

O envolvimento do Se na manutenção da saúde tem despertado o interesse de muitos pesquisadores na última década. Estudos estão sendo desenvolvidos no sentido de esclarecer a possível função deste elemento-traço essencial na prevenção e tratamento de diversas doenças como o câncer, doenças neurológicas, cardiovasculares e AIDS (BASKETT et al., 2001; JACKSON et al., 2003; THOMSON, 2004a; VEATCH et al., 2005; BECKETT; ARTHUR, 2005).

Outras funções do Se foram propostas, como potencialização do sistema imunológico, modulação dos hormônios da tireóide, destoxificação do organismo contra metais pesados (como cádmio, chumbo, mercúrio, cobre, prata, platina) e xenobióticos; estabilização do metabolismo do ácido araquidônico; além de favorecer a síntese de metionina a partir da homocisteína, diminuindo o risco de doenças cardiovasculares; controle de glicemia e melhoria dos sintomas relacionados ao diabetes. O Se é um potente inibidor da replicação do HIV *in vitro*, sua deficiência está associada à rápida progressão da doença, *in vivo*. A deficiência de Se tem sido associada a problemas neurológicos como depressão, ansiedade, confusão mental e agressividade. Na puberdade, o Se tem importante papel na maturação sexual

masculina, desempenhando função estrutural na formação da cápsula dos espermatozoides, estando ainda envolvido com sua motilidade e perda do flagelo, além da função antioxidante. Estudos mostram que a deficiência de Se tem sido relatada em homens inférteis (PERETZ et al., 1991; NÉVE, 1995; ARTHUR et al., 1990; CHEN; BERRY, 2003; JACKSON et al., 2003; CINAZ et al., 2004; ZAVACKI et al., 2005; SHENKIN, 2006). Muitos estudos têm relatado ainda, a deficiência de Se em pacientes graves com Síndrome do Intestino Curto submetidos à terapia nutricional sem adição deste mineral, sendo revertida com a suplementação endovenosa (VAN RIJ et al., 1979; LIPKIN et al., 1986; FLEMING et al., 1984; MAIA et al., 2004). Também se observou correlação negativa entre concentração sérica de Se e pacientes idosos (BASKETT et al., 2001; CHEN; BERRY, 2003).

Os selenoproteomas entre as espécies são geralmente pequenos isto devido ao pequeno suprimento de Se e o alto gasto energético para sua síntese. No ser humano, por exemplo, são isoladas cerca de 25 famílias e 24 nos ratos. As selenoproteínas são grupos de proteínas que contém Secis como parte integrante da sua cadeia polipeptídica e estão presentes em todas as linhagens celulares (ARTHUR et al., 1990; BEHNE et al., 1990; PAPP et al., 2007).

Atualmente, entre as 25 famílias de selenoproteínas isoladas somente três apresentam papel fisiológico conhecido, bem definido no ser humano. (ARTHUR et al., 1990; BEHNE et al., 1990; PAPP et al., 2007).

O papel bioquímico do Se foi estabelecido como componente do sítio ativo da selenoenzima Glutathione Peroxidase (GSH-Px), que catalisa a redução de peróxidos e, mais recentemente, como parte da enzima Iodotironina 5' - desidase tipo I, envolvida no metabolismo da tireóide, tioredoxina redutase e das selenoproteínas P e W, entre outras. A selenoproteína P tem uma função metabólica que ainda não foi totalmente elucidada, no entanto, acredita-se que a mesma atue como transportadora de Se e até como antioxidante (ARTHUR et al., 1990; AKESSON et al., 1994; EBERLE; HAAS, 1995; SAITO; TAKAHASHI, 2002).

No sistema endócrino, as selenoproteínas atuam na axis da tireóide estando envolvidas na degradação de peróxidos, regulação da transcrição e sistema redox celular, desidatação de hormônios tireoidianos, espermatogênese e vias bioquímicas ainda não elucidadas. Recentemente, as primeiras mutações

em selenoproteínas [proteína ligadora SECIS (SBP) 2 e SEP1] têm sido relacionadas a doenças humanas, como distúrbios no metabolismo dos hormônios da tireóide e uma rara forma de distrofia muscular congênita (BECKETT; ARTHUR, 2005; KÖHRLE et al., 2005).

Dentre as selenoproteínas estão as iodotironina 5'-desiodases (DIO) tipo 1, 2 e 3 que são selenoenzimas com uma única molécula de Se na sua constituição na forma de selenocisteína. Estas desiodases são responsáveis pela conversão do pró-hormônio T_4 (tiroxina) em T_3 (triiodotironina), a forma biologicamente ativa. Estas enzimas participam portanto, da regulação dos hormônios da tireóide, tanto na ativação do T_3 como na degradação do T_3 e T_4 (MORENO et al., 1994; THOMSON, 2004b; ZAVACKI et al., 2005). Assim, o Se parece regular a homeostase da glândula tireóide (BECKETT; ARTHUR, 2005).

A conversão da tiroxina (T_4) em triiodotironina (T_3) é fundamental para a participação destes hormônios nos processos de crescimento e desenvolvimento de vários órgãos e tecidos em vertebrados. A glândula tireóide secreta predominantemente o T_4 que é convertido a T_3 por desiodação. O T_3 apresenta atividade em média, cinco vezes maior que o T_4 . A concentração adequada e a atividade da T_3 dependem da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, da atividade das desiodases e da função dos receptores para hormônios tireoideanos (NUNES, 2003)

As três desiodases (DIO 1, 2 e 3) são caracterizadas como selenoproteínas e responsáveis pela ativação do T_3 circulante e intracelular (ARTHUR et al., 1990; NUNES, 2003). As desiodases apresentam localização e funções diferentes. A DIO 1 presente no fígado, rins, tireóide e pituitária tem sua atividade aumentada no hipertireoidismo e diminuída no hipotireoidismo, sendo bloqueada por um antitireoideano, o propiltiouracil (BIANCO et al., 2002). A DIO 2 é expressa no sistema nervoso central (SNC), hipófise, tecido adiposo marrom, placenta, tireóide e músculo esquelético. Sua atividade é contrária a DIO 1, aumentada no hipotireoidismo e diminuída no hipertireoidismo, sendo inibida pelo T_4 e T_3 reverso (rT_3) (KHÖRLE, 1999a; BIANCO et al., 2002). A DIO 3 é expressa no SNC em desenvolvimento, podendo ser detectada na pele, fígado, placenta e SNC adulto (BECKETT; ARTHUR, 2005). Comporta-se de forma semelhante à DIO 1, aumentada no hipertireoidismo e diminuída no

hipotireoidismo, no entanto, gera produtos inativos como a rT_3 e T_2 a partir de T_4 e T_3 .

Os níveis séricos de T_3 são relativamente constantes em indivíduos saudáveis. As vias de sinalização das desidases em tecidos periféricos constituem o maior determinante do nível de T_3 plasmático. As vias extratireoideanas contribuem com cerca de 80% do T_3 produzido diariamente em indivíduos saudáveis. A via DIO 2, maior que a DIO 1 parece ser a maior fonte de produção extratireoideana de T_3 em humanos, no entanto, no hipertireoidismo, a via DIO 1, que aumenta sua atividade, passa a ser a fonte predominante de T_3 extratireoideano. Quando é feita a administração de propiltiouracil (PTU), uma droga anti-tireoideana que inibe seletivamente a produção de T_3 mediada por DIO 1, observa-se o declínio nas concentrações séricas de T_3 . A via DIO 3, no entanto, é responsável pelo *clearance* de T_3 (BIANCO; KIM, 2006).

As ações das desidases são integradas e assim promovem a manutenção das concentrações séricas de T_3 . Flutuações nas concentrações séricas de T_4 e T_3 levam a mudanças recíprocas e homeostáticas na atividade da DIO 2 e DIO 3. Quando a concentração sérica de T_3 aumenta, a expressão da *Dio3*, que codifica a DIO 3, é aumentada assim como o *clearance* de T_3 , enquanto que a expressão da *Dio2*, que codifica a DIO 2, é ligeiramente reduzida, diminuindo a produção de T_3 . O papel homeostático de DIO 1 é menos intuitivo, tanto que *Dio1* é responsivo ao T_3 (BIANCO; KIM, 2006).

Além da relação direta do Se com a tireóide por meio das desidases, este mineral parece participar de outros mecanismos de controle do metabolismo desta glândula. A GSH-Px 3 produzida e secretada pelo tirócito regula a concentração de H_2O_2 no lúmen folicular. O aumento de hormônio da tireóide aumenta a produção de H_2O_2 na membrana apical e prejudica a produção de GSH-Px 3. Portanto, o H_2O_2 fica disponível para iodinação de tireoglobulina. Na deficiência de Se, a resposta apoptótica ao H_2O_2 está aumentada. Em concentrações adequadas de Se, o sistema tioredoxina redutase e GSH-Px protegem o tirócito da ação dos peróxidos, particularmente a GSH-Px 3 que pode usar o excesso de H_2O_2 e catalizar a polimerização de tireoglobulina presente no colóide (BECKETT; ARTHUR, 2005; SCHMUTZLER et al., 2007).

Vários estudos têm explorado a relação do Se com doenças da glândula

tireóide, e, apesar de que a maior parte dos estudos foi desenvolvida em animais, já mostram fortes associações do Se com essas doenças em humanos.

Vários estudos têm explorado a relação do Se com doenças da tireóide. A grande parte destes estudos é desenvolvida em animais, embora já existam fortes associações do Se com estas doenças em humanos.

A deficiência de Se tem sido um achado constante em doenças da tireóide, em associação ou não com deficiência de iodo e dietas hipocalóricas (KELLY, 2000). A deficiência de Se a longo prazo, leva a uma diminuição da atividade da GSH-Px que na tireóide aumenta a deiodinação tornando-se tóxica para o tirócito, a longo prazo. Esta deficiência também diminui a atividade da DIO 1 levando a uma diminuição periférica na síntese de T_3 e degradação da mesma (BECKETT et al., 1993; KÖHRLE, 1999b; BECKETT; ARTHUR, 2005).

A deficiência de Se também está relatada em vários tipos de câncer e sua baixa concentração nos tecidos da tireóide correlaciona-se com risco aumentado de câncer da tireóide (JACKSON et al., 2003; KUCHARZEWSKI et al., 2003).

No entanto, o consumo excessivo de Se não tem elevado a atividade das selenoenzimas e hormônios tireoideanos em ratos (DHINGRA et al., 2004). As selenoenzimas como a GSH-Px são importantes biomarcadores para Se, mas, parecem não refletir consumo elevado, pois atingem um nível de atividade máxima que não se altera com o aumento da ingestão de Se (HAMBIDGE, 2003; CHEN; BERRY, 2003).

O Se está presente nos solos em concentrações que variam de 1,0 a 1,5 $\mu\text{g/g}$, influenciadas pelo tipo de rocha originária dos solos e pH (FAIRWEATHER-TAIT, 1999). Portanto, sua presença nos alimentos está ligada à concentração dos solos de onde os mesmos são provenientes.

Os solos da região central da Ásia e maior parte dos países da Europa são geralmente deficientes em Se e iodo. A maior parte dos Estados Unidos e Japão não apresentam deficiência destes nutrientes (SCHOMBURG; KOHRLE, 2008).

Assim, a disponibilidade de Se também é variável nas diferentes regiões do Brasil, influenciando no seu consumo, independente das fontes alimentares. Em pesquisa realizada no Brasil, analisando feijões de várias regiões, observou-se que a concentração de Se foi muito diferente de uma região a outra. São Paulo confirmou solo naturalmente pobre em Se, enquanto que o

inverso aconteceu no Ceará, locais de realização da atual pesquisa (MARTENS; COZZOLINO, 2002).

O Se entra nos alimentos de origem animal através das plantas, que absorvem o elemento na sua forma inorgânica a partir do solo. De uma forma global, a concentração de Se varia entre os solos de diversas áreas. Baixa concentração de Se é observada em solos vulcânicos e solos ácidos. A presença de alumínio, ferro e enxofre prejudicam a captação de Se pelas plantas. Nas plantas o Se é convertido a formas orgânicas semelhantes a compostos de Se metilados com baixo peso molecular, aminoácidos com a selenometionina (SeMet) e Sec. SeMet é o maior selenocomposto em grãos de cereais, legumes, feijões e soja. Ele serve também como precursor para síntese de Sec em animais (PAPP et al., 2007; WHRANGER, 2002).

Em estudo realizado com alimentos consumidos no Brasil, verificou-se que alimentos de origem animal, em especial os pescados e derivados do trigo foram as principais fontes de Se. Os autores salientam que as concentrações de Se são baixas nos alimentos brasileiros e que pode ser fator de risco para deficiência deste mineral em especial em populações de baixa renda (FERREIRA et al., 2002).

A elucidação da função do Se em relação às doenças da tireóide ainda é recente e necessita de mais estudos, especialmente em humanos, uma vez que os achados têm apresentado dados conflitantes quando comparados com estudos em animais (HAWKES; KEIM, 2003) justificando a proposta do presente trabalho. Este observará pacientes com disfunção tireoidiana e o estado nutricional dos mesmos relativo ao Se, considerando locais onde as concentrações deste mineral são diferentes (São Paulo e Ceará) buscando identificar uma correlação entre os achados já que o estado nutricional relativo ao Se pode modular os hormônios da tireóide (BROWN; ARTHUR, 2001).

REFERÊNCIAS

AKESSON, B.; BELLEW, T.; BURK, R.F. Purification of selenoprotein P from human plasma. **Biochimical and Biophysical Acta**, v.1204, p.243-249, 1994.

ARTHUR, J.R.; NICOL, F.; BECKETT, G.J. Hepatic iodothyronine 5'-deiodinase. The role of selenium. **Biochemistry Journal**, v.272, p.537-540, 1990.

BASKETT, C.K.; SPATE, V.L.; MASON, M.M.; NICHOLS, T.A.; WILLIAMS, A.; DUBMAN, I.M.; GUDINO, A.; DENISON, J.; MORRIS, J.S. Long-term selenium status in humans. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v.249, n.2, p.429-435, 2001.

BECKETT, G.J.; ARTHUR, J.R. Selenium and endocrine systems. **Journal of Endocrinology**, v. 184, p. 455-465, 2005.

BECKETT, G.J.; PETERSON, F.E.; CHOUDHURY, K.; RAE, P.W.; NICOL, F.; WU, P.S.; TOFT, A.D.; SMITH, A.F.; ARTHUR, J.R. Inter-relationships between selenium and thyroid hormone metabolism in the rat and man. **Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Diseases**, v.5, p.265-267, 1993.

BEHNE, D.; KYRIAKOPOULOS, A.; MEINHOLD, H.; KÖHRLE, J. Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.173, p.1143-1149, 1990.

BIANCO, A.C.; KIM, B.W. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. **Journal of Clinical Investigation**, v.116, n.10, p.2571-2579, 2006.

BIANCO, A.C.; SALVATORE, D.; GEREKEN, B.; BERRY, M.J.; LARSEN, P.R. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. **Endocrine Reviews**, v.23, n.1, p.38-89, 2002.

BROWN, K.M.; ARTHUR, J.R. Selenium, selenoproteins and human health: a review. **Public Health Nutrition**, v.4, n.2B, p.593-599, 2001.

CHEN, J.; BERRY, M.J. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. **Journal of Neurochemistry**, v. 86, n.1, p.1-12, 2003.

CINAZ, P.; KARAKAS, D.S.; ÇAMURDAN, M.O.; BIDEÇİ, A.; AYVALI, E.D.; YÜGEL, C. Goiter prevalence, serum selenium, and urine iodine status in a previously iodine-deficient area in Turkey. **Biological Trace Elements Research**, v.100, p.185-193, 2004.

DHINGRA, S.; SINGH, U.; BANSAR, M.P. Effect of selenium depletion and supplementation on the kinetics of type I 5'-iodothyronine deiodinase and T3/T4 in rats. **Biological Trace Elements Research**, v.97, p.95-103, 2004.

EBERLE, B.; HAAS, H.J. Improved procedure for the purification of selenoprotein Ph from human plasma. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v.9, p.55-57, 1995.

FAIRWEATHER-TAIT, S.J. Bioavailability of selenium. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.51, p.520-523, 1999.

FERREIRA, K.S.; GOMES, J.C.; BELLATO, C.R.; JORDÃO, C.P. Concentração de selênio em alimentos consumidos no Brasil. **Pan American Journal of Public Health**, v.11, n.3, p.172-177, 2002.

FLEMING, C.R.; McCALL, J.T.; O'BRIEN, J.E.; BAILLIE, E.E.; THISTLE, J.L. Selenium status in patients receiving home parenteral nutrition. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.8, p.258-262, 1984.

GONZAGA, I.B.; MARTENS, A.; COZZOLINO, S.M.F. Selênio In: COZZOLINO, SMF. (org) **Biodisponibilidade de nutrientes**. Ed. Manole. 2 ed. São Paulo. 992p. 2007.

HAMBIDGE, M. Biomarkers of trace mineral intake and status. **Journal of Nutrition**, v.133, p.948S-955S, 2003.

HAWKES, W.C.; KEIM, N.L. Dietary selenium intakes modulates thyroid hormone and energy metabolism in men. **Journal of Nutrition**, v.133, p.3443-3448, 2003.

IOM (Institute of Medicine) **Dietary Reference Intakes: vitamins C, vitamins E, selenium and carotenoids**. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000.

JACKSON, M.J.; BROOME, C.S.; McARDLE, F. Marginal dietary selenium intakes in the UK: are there functional consequences? **Journal of Nutrition**, v.133, p.1557S-1559S, 2003.

KELLY, G. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. **Alternative Medicine Reviews**, v.5, n.4, p.306-333, 2000.

KÖHRLE, J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.151, p.103-119, 1999b.

KÖHRLE, J. The trace element selenium and the thyroid gland. **Biochimie**, v.81, p.527-533, 1999a.

KÖHRLE, J.; JAKOB, F.; CONTEMPRÉ, B.; DUMONT, J.E. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. **Endocrine Reviews**, v.26, p.944-984, 2005.

KUCHARZEWSKI, M.; BRAZIEWICZ, J.; MAJEWSKA, U.; GÓZDZ, S. Copper, zinc and selenium in whole blood and thyroid tissue of people with various thyroid diseases. **Biological Trace Elements Research**, v.93, p.9-18, 2003.

LIPKIN, E.; SCHUMANN, L.; YOUNG, J.H. Prediction of whole blood selenium levels in patients on long-term parenteral nutrition. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.10, p.40-44, 1986.

LU, J.; HOLMGREN, A. Selenoproteins. **The Journal of Biological Chemistry**, p. 1-11, 2008. (In press)

MAIA, C.S.C.; WAITZBERG, D.L.; COZZOLINO, S.M.F. Suplementação de selênio em pacientes com síndrome do intestino curto em suporte nutricional parenteral. **Nutrire**, v.28, p.9-24, 2004.

MARTENS, A.; COZZOLINO, S.M.F. Mapeamento da distribuição de selênio em território brasileiro por meio da análise de alimentos nativos: feijão (FASEOLOS VULGARIS L.) e carne bovina para consumo humano e águas e solos oriundas. Relatório PROCESSO FAPESP 00/11578-3 VINCULADO AO PROCESSO 00/11699-5, 2002.

MORENO, M.; BERRY, M.J.; HORST, C.; THOMA, R.; GOGLIA, F.; HARNEY, J.W.; LARSEN, P.R.; VISSER, T.J. Activation and inactivation of thyroid hormone by type I iodothyronine deiodinase. **FEBS Letters**, v.344, p.143-146, 1994.

NÉVE, J. Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 9, p. 65-73, 1995.

NUNES, M.T. Hormônios tireoideanos: mecanismos de ação e importância biológica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.47, n.6, p.639-643, 2003.

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.775-806, 2007.

PERETZ, A.; NÉVE, J.; DUCHATEAU, J.; SIDEROVA, V.; HUYGEN, K.; FAMAËY, J.; CARPENTIER, Y.A. Effects of selenium supplementation on immune parameters in gut failure patients on home parenteral nutrition. **Nutrition**, v.7, n.3, p.215-221, 1991.

SAITO, Y.; TAKAHASHI, K. Characterization of selenoprotein P as a selenium supply protein. **European Journal of Biochemistry**, v.269, p.5746-5751, 2002.

SCHMUTZLER, C.; MENTRUP, B.; SCHOMBURG, L.; HOUANG-VU, C.; HERZOG, V.; KÖHRLE, J. Selenoproteins of the thyroid: expression, location and possible functions of glutathione peroxidase 3. **Biological Chemistry**, v.388, p.1053-1059, 2007.

SCHOMBURG, L.; KOHRLE, J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. **Molecular Nutrition and Food Research**, v.52, p.1-12, 2008.

SHENKIN, A. The key role of micronutrients. **Clinical Nutrition**, v.25, n.1, p.1-13, 2006.

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, 2004a.

THOMSON, C.D. Selenium and iodine intakes and status in New Zealand and Australia. **British Journal Nutrition**, v.91, p.661-672, 2004b.

VAN RIJ, A.M.; THOMPSON, D.; MCKENZIE, J.M.; ROBINSON, M.F. Selenium deficiency in total parenteral nutrition. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.32, p.2076-2085, 1979.

VEATCH, A.E.; BRACKMAN, J.D.; SPATE, V.L.; ROBERTSON, J.D.; MORRIS, J.S. Selenium and nutrition: the accuracy and variability of the selenium content in commercial supplements. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v.264, n.1, p.33-38, 2005.

WHANGER, P.D. Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. **Journal American College of Nutrition**, v.21, p.223-232, 2002.

ZAVACKI A.M.; YING, H.; CHRISTOFFOLETE, M.A.; AERTS, G.; SO, E.; HARNEY, J.W.; CHENG, S.; LARSEN, P.R.; BIANCO, A.C. Type I iodothyronine deiodinase is a sensitive marker of peripheral thyroid status in the mouse. **Endocrinology**, v.146, n.3, p.1568-1575, 2005.

2 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar o estado nutricional relativo ao selênio de pacientes adultos, portadores de hipotireoidismo e hipertireoidismo, em atendimento ambulatorial no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

Objetivos específicos

- Comparar o estado nutricional em relação ao selênio dos pacientes de São Paulo e do Ceará.
- Correlacionar a ingestão de selênio dos pacientes com parâmetros bioquímicos do estado nutricional deste elemento.
- Avaliar a influência do Se no metabolismo da tireóide.
- Investigar o estado nutricional relativo ao Se dos pacientes nas diferentes doenças estudadas.
- Investigar o estado nutricional referente ao Iodo dos pacientes em estudo.

Capítulo 1. SELÊNIO, IODO E A GLÂNDULA TIREÓIDE

1 INTRODUÇÃO

O envolvimento do Selênio (Se) na manutenção da saúde, além de aspectos relacionados à sua essencialidade, tem despertado o interesse de muitos pesquisadores na última década. Estudos estão sendo desenvolvidos no sentido de esclarecer a possível função desse elemento-traço, essencial na prevenção e no tratamento de diversas doenças, como o câncer, doenças neurológicas, cardiovasculares e AIDS (BASKETT et al., 2001; JACKSON et al., 2003; THOMSON, 2004a; BECKETT; ARTHUR, 2005; VEATCH et al., 2005). Outras funções foram descritas, como: potencialização do sistema imunológico, modulação dos hormônios da tireóide, destoxificação do organismo contra metais pesados, reprodução humana, entre outras (PERETZ et al., 1991; NÉVE, 1995; JACKSON et al., 2003; CINAZ et al., 2004; ZAVACKI et al., 2005; SHENKIN, 2006). Muitos estudos relatam, ainda, a deficiência de Se em pacientes graves com Síndrome do Intestino Curto, submetidos à terapia nutricional sem adição desse mineral, que é revertida com a suplementação endovenosa (FLEMING et al., 1984; LIPKIN et al., 1986; MAIA et al., 2004). Indivíduos idosos têm apresentado baixa concentração sérica de Se (BASKETT et al., 2001).

O papel bioquímico do Se foi estabelecido, inicialmente, como o componente do sítio ativo da enzima glutathiona peroxidase (GSH-Px), que catalisa a redução de peróxidos e, mais recentemente, como parte da enzima Iodotironina 5' - deiodinase tipo 1, (DIO 1), envolvida no metabolismo da tireóide, da tioredoxina redutase (TR) e das selenoproteínas P (SeP) e W, dentre outras. A SeP foi denominada, em humanos, selenoproteína Ph, cuja função metabólica ainda não foi totalmente elucidada; no entanto, acredita-se que a mesma atue como transportadora de Se e como antioxidante (ARTHUR et al., 1990; AKESSON et al., 1994; EBERLE; HASS, 1995; SAITO; TAKAHASHI, 2002).

Das cerca de 25 selenoproteínas isoladas, apenas 13 têm papel fisiológico conhecido e dentre estas estão as Iodotironinas 5'-desiodases (DIO 1, 2 e 3), que são selenoproteínas com uma única molécula de Se em sua constituição, na forma de selenocisteína (ARTHUR et al., 1990; BEHNE et al., 1990;

SCHOMBURG; KOHRLE, 2008; LU; HOLMGREN, 2008).

2 DESENVOLVIMENTO DO TEMA

2.1 O iodo e a glândula tireóide

O iodo é a matéria-prima para a síntese de hormônios tireoidianos. Ele é captado ativamente pela glândula tireóide após ser ingerido por meio da dieta. Essa glândula sintetiza duas formas hormonais, a tiroxina (T_4), chamada de pró-hormônio e a triiodotironina (T_3); esta última considerada o hormônio biologicamente ativo. Os hormônios são formados desde a fase fetal; portanto, o consumo adequado de iodo é necessário em todas as fases da vida. Em condições normais, a ingestão média de iodo é de cerca de 200-500 $\mu\text{g}/\text{dia}$. As principais fontes alimentares são os frutos do mar e os derivados do leite e do pão. A baixa ingestão de iodo está relacionada à presença do bócio endêmico, com redução da síntese de hormônios tireoidianos e com o cretinismo. A deficiência de iodo é um problema de saúde pública mundial, e várias estratégias de fortificação de alimentos ou de suplementação com esse elemento têm sido desenvolvidas em diversos países, na tentativa de solucionar as desordens provocadas por essa deficiência, principalmente em populações carentes (BIANCO; KIMURA, 1999).

Os tirócitos captam iodeto (I^-) por mecanismo ativo e concentram-no em seu interior ou no colóide dos folículos. Cerca de 1/5 de todo iodeto que perfunde a tireóide é captado a cada passagem desse elemento pela glândula, e sua concentração nesse local é de 20 a 50 vezes maior que a do plasma.

Esse elemento é capaz de exercer efeitos regulatórios na glândula tireóide. Com a ingestão excessiva e prolongada de iodo, inicialmente ocorre aumento da captação deste; o que resulta em um aumento do conteúdo glandular de iodo. A secreção tireoidiana pode aumentar inicialmente, mas em seguida começam a agir mecanismos reguladores, para promover o retorno às condições normais. Já a administração de altas doses de iodo causa uma rápida inibição da organificação do iodeto e da síntese de T_4 , seguida da inibição da secreção hormonal. Esse fenômeno é chamado “efeito Wolff-Chaikoff”. A redução na ingestão de iodo provoca alterações no sentido

contrário a estes descritos (BIANCO; KIMURA, 1999).

2.2 O selênio e a glândula tireóide

As desiodases (DIO) são selenoproteínas responsáveis pela conversão do pró-hormônio T_4 em T_3 , conforme descrito anteriormente. Essas enzimas participam, portanto, da regulação dos hormônios da tireóide, tanto na ativação do T_3 como na degradação do T_3 e T_4 (MORENO et al., 1994; THOMSON, 2004b). Dessa forma, o Se parece regular parte da função do sistema endócrino (BECKETT; ARTHUR, 2005).

A conversão da tiroxina (T_4) em triiodotironina (T_3) é fundamental para a participação desses hormônios nos processos de crescimento e desenvolvimento de vários órgãos e tecidos de vertebrados. A glândula tireóide secreta, predominantemente, o T_4 que é convertido em T_3 por desiodinação. O T_3 apresenta atividade, em média, cinco vezes maior que o T_4 . A concentração adequada e a atividade do T_3 dependem da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, da atividade das desiodases e da função dos receptores para hormônios tireoideanos (NUNES, 2003).

Foram identificadas três isoformas de desiodases, todas caracterizadas como selenoproteínas responsáveis pela ativação do T_3 circulante e intracelular (ARTHUR et al., 1990; NUNES, 2003).

A DIO 1 presente no fígado, nos rins, na tireóide e na pituitária tem sua atividade aumentada no hipertireoidismo e diminuída no hipotireoidismo, sendo bloqueada por um antitireoídico, o propiltiouracil (PTU) (BIANCO et al., 2002). A DIO 2 é expressa no sistema nervoso central (SNC), na hipófise, no tecido adiposo marrom, na placenta, na tireóide e no músculo esquelético. Sua atividade é contrária à DIO 1, aumentada no hipotireoidismo e diminuída no hipertireoidismo, sendo inibida pelo T_4 e T_3 reverso (rT_3) (BIANCO et al., 2002; KÖHRLE, 1999a). As DIO 1 e 2 são capazes de gerar T_3 e T_2 (inativa) a partir de T_4 e rT_3 , respectivamente. A DIO 3 é expressa no SNC em desenvolvimento, podendo ser detectada na pele, no fígado, na placenta e no SNC adulto (BECKETT; ARTHUR, 2005). Comporta-se de forma semelhante a DIO 1, estando aumentada no hipertireoidismo e diminuída no hipotireoidismo; no entanto, gera produtos inativos como a rT_3 e T_2 a partir de T_4 e T_3 .

A DIO 1 gera T_3 para o líquido extracelular, possibilitando sua ação nos tecidos. A DIO 2 gera T_3 nos próprios tecidos, viabilizando uma ação local mais rápida. A DIO 3 participa na degradação dos hormônios tireoidianos, limitando sua ação biológica. Todas as isoformas de desidases podem ser inibidas por ácido iopanóico e ipodato (NUNES, 2003).

A deficiência de Se parece prejudicar a tolerância ao frio em animais, podendo estar relacionada à baixa expressão da DIO 2 no tecido adiposo marrom, associada à produção reduzida de T_3 , com subsequente redução da expressão da proteína de desacoplamento e da termogênese estimulada por catecolaminas (BECKETT; ARTHUR, 2005).

Além da relação direta do Se com a tireóide por meio das desidases, esse elemento parece participar de outros mecanismos de controle metabólico dessa glândula. A GSH-Px 3 produzida e secretada pelo tirócito regula a concentração de H_2O_2 no lúmen folicular. Na tireóide, durante o processo de síntese de T_3 e T_4 , a GSH-Px 3 sofre influência direta do TSH, que, por sua vez, estimula a produção de H_2O_2 na membrana apical. Dessa forma, para a síntese de hormônios tireoidianos, são necessárias as iodotirosinas (moniodotirosina e diiodotirosina), que precisam ser acopladas para formar as iodotironinas. Esse mecanismo depende do iodo (iodeto), da enzima tireoperoxidase, de um elevado suprimento de H_2O_2 e da Tiroglobulina. Portanto, no momento da síntese das iodotironinas, a GSH-Px 3 tem sua síntese reduzida estimulada pelo TSH e, conseqüentemente, o H_2O_2 aumentado fica disponível para iodinação de tiroglobulina. Esse processo favorece a deiodinação, mas a ação antioxidante da GSH-Px 3 continua atuante, evitando maiores danos oxidativos ao tirócito. Na deficiência de Se, a resposta apoptótica ao H_2O_2 está aumentada. Em concentrações adequadas de Se, o sistema Tio redoxina redutase e o GSH-Px protegem o tirócito da ação dos peróxidos (BECKETT; ARTHUR, 2005).

Vários estudos têm explorado a relação do Se com doenças da glândula tireóide, e, apesar de que a maior parte dos estudos foi desenvolvida em animais, já mostram fortes associações do Se com essas doenças em humanos.

A deficiência de Se é um achado constante em doenças da glândula tireóide, em associação ou não com a deficiência de iodo e com dietas

hipocalóricas (KELLY, 2000). A deficiência de Se leva a uma diminuição da atividade da GSH-Px 3 que, na tireóide, aumenta a desiodinação, por favorecer a ação do H_2O_2 nesse processo, tornando-se tóxico para o tirócito em longo prazo. Essa deficiência também diminui a atividade da DIO 1, levando a uma diminuição periférica na síntese de T_3 e degradação da mesma. Todas as selenoproteínas apresentam-se reduzidas na deficiência de Se (BECKETT; ARTHUR, 2005; KÖHRLE, 1999a).

No hipotireoidismo e na deficiência de Se, ocorre indução da atividade da GSH-S-transferase hepática e prejuízo na função dos neutrófilos. O T_4 encontra-se aumentado na deficiência de Se; e o T_3 , diminuído (KÖHRLE, 1999a; KÖHRLE, 1999b). A deficiência em selênio causa um decréscimo de 15 a 20% em T_3 e T_4 .

O Se desempenha importante papel em regiões de bócio endêmico, pois, mesmo com a fortificação do sal de cozinha com o iodo, a incidência dessa doença tem aumentado em algumas populações (CINAZ et al., 2004). Derumeaux et al. (2003) mostraram uma associação inversa entre estado nutricional relativo ao Se e volume da glândula tireóide em mulheres idosas participantes do estudo SUVIMAX (DERUMEUX et al., 2003). Esses resultados sugerem implicação do Se na estrutura da glândula tireóide; o que poderia também protegê-la de doença auto-imune.

Moncayo et al. (2005) reforçam os achados descritos acima, afirmando que é fundamental manter ou recuperar o estado nutricional normal do indivíduo em relação ao Se, para o bom funcionamento da tireóide, diminuindo fenômenos oxidativos e prevenindo a doença auto-imune da glândula (MONCAYO et al., 2005).

Pizzulli e Ranjbar (2000), estudando crianças, sugeriram que a deficiência de Se poderia causar um hipotireoidismo devido à diminuída atividade da DIO 2 (PIZZULI; RANJBAR, 2000).

A deficiência de Se também está relatada em vários tipos de câncer, e a baixa concentração de Se nos tecidos da glândula tireóide poderia estar correlacionada com o risco aumentado de câncer da tireóide (JACKSON et al., 2003; KUCHARZEWSKI et al., 2003).

Por outro lado, o consumo excessivo de Se não tem elevado a atividade das selenoenzimas e dos hormônios tireoideanos em experimentos com ratos

(SAITO; TAKAHASHI, 2002). Selenoenzimas, como, por exemplo, a GSH-Px, são importantes biomarcadores para Se, mas não refletem o consumo elevado desse elemento, uma vez que atingem um nível de atividade máxima que não se altera com o posterior aumento da ingestão (HAMBIDGE, 2003; SCHOMBURG; KOHRLE, 2008).

2.3 Interação entre selênio e iodo

Quantidades adequadas de Se e iodo são necessárias para o metabolismo dos hormônios da glândula tireóide. O iodo é necessário para a síntese de hormônios tireoidianos como componente estrutural destes. A baixa disponibilidade de iodo para a tireóide reduz drasticamente a síntese de hormônio. A produção dos hormônios da tireóide é controlada pelo hormônio folículo estimulante da tireóide, o TSH, liberado pela hipófise em resposta aos níveis de hormônio tireoidiano circulante, e pelo mecanismo autorregulatório da tireóide em resposta à disponibilidade de iodo.

O Se desempenha importante papel no mecanismo de controle metabólico dos hormônios tireoidianos. As iodotironinas desiodases dependentes de Se participam de forma direta da conversão de T₄ em T₃, assim como da formação de compostos inativos. O Se também participa da homeostase da glândula tireóide de forma indireta pela atividade da GSH-Px 3 no tirócito, por meio de sua ação antioxidante.

A relação de Se e iodo no metabolismo da glândula tireóide ainda é complexa. Alguns autores sugerem que a deficiência de Se aumenta os efeitos adversos da deficiência de iodo. Por outro lado, evidências sugerem que o Se tem um efeito moderado nas variáveis clínicas associadas à baixa disponibilidade de iodo, em que a redução sérica de T₄ e T₃ e o aumento do TSH e do peso da glândula tireóide, visto no hipotireoidismo de ratos, sofreu pouca influência com o aumento do Se.

Em estudos de suplementação, a administração de Se e iodo para indivíduos deficientes em ambos os nutrientes causou um rápido aumento na GSH-Px tireoidiana, neutralizando o H₂O₂ produzido e, assim, diminuindo a síntese de hormônios tireoidianos a níveis muito baixos. Em ratos, a restauração da DIO 1 após suplementação de Se pode aumentar a

deiodinação de T_4 a T_3 e T_3 a diiodotironina, e esse catabolismo aumentado dos hormônios tireoidianos pode facilitar a perda de iodo do sistema, agravando o quadro de hipotireoidismo. Outros estudos sugerem ainda, que a alta ingestão de iodo, na presença de deficiência de Se, pode causar danos ao tecido tireoidiano como resultado de uma baixa atividade da GSH-Px tireoidiana durante o estímulo da glândula tireóide (HOTZ et al., 1997).

Bócio e hipotireoidismo em ratos, ligados à deficiência de iodo, podem ser exacerbados pela deficiência de Se. Portanto, existem evidências de que as deficiências de Se e iodo combinadas também possam acarretar consequências fisiológicas e metabólicas para os seres humanos. Na África, a deficiência desses dois nutrientes parece estar relacionada ao desenvolvimento de cretinismo (THOMSON, 2004a).

Na doença de Kashin-Beck, foi observada uma associação positiva significativa entre a deficiência de Se e iodo, sugerindo que a deficiência de iodo também desempenha um papel importante na etiologia dessa doença. Assim, não seria a deficiência isolada de Se a responsável pela necrose dos tecidos tireoidianos observada nessa doença, mas essa deficiência facilitaria a destruição dos mesmos (KÖHRLE, 1999a).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elucidação das funções do Se em relação às doenças da glândula tireóide ainda são recentes e necessitam de mais estudos, especialmente em humanos, uma vez que os achados têm apresentado dados conflitantes, principalmente quando comparados com estudos realizados com animais (HAWKES; KEIM, 2003).

A relação Se, iodo e o metabolismo da glândula tireóide é uma área de estudo fascinante e recente que reforça a influência do comportamento alimentar na fisiologia de todo o corpo humano.

4 REFERÊNCIAS

AKESSON, B.; BELLEW, T.; BURK, R.F. Purification of selenoprotein P from human plasma. **Biochemical and Biophysical Acta**, v.1204, p.243-249, 1994.

ARTHUR, J.R.; NICOL, F.; BECKETT, G.J. Hepatic iodothyronine 5'-deiodinase. The role of selenium. **Biochemistry Journal**, v.272, p.537-540, 1990.

BASKETT, C.K.; SPATE, V.L.; MASON, M.M.; NICHOLS, T.A.; WILLIAMS, A.; DUBMAN, I.M.; GUDINO, A.; DENISON, J.; MORRIS, J.S. Long-term selenium status in humans. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v.249, n.2, p.429-435, 2001.

BECKETT, G.J.; ARTHUR, J.R. Selenium and endocrine systems. **Journal of Endocrinology**, v. 184, p. 455-465, 2005.

BEHNE, D.; KYRIAKOPOULOS, A.; MEINHOLD, H.; KÖHRLE, J. Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.173, p.1143-1149, 1990.

BIANCO, A.C.; SALVATORE, D.; GEREKEN, B.; BERRY, M.J.; LARSEN, P.R. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. **Endocrine Reviews**, v.23, n.1, p.38-89, 2002.

BIANCO, A.C.; KIMURA, E.T. Fisiologia da glândula tireóide. In: AIRES, M.M. **Fisiologia**. 2ª edição. Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 1999. Cap. 60, p.812-828.

CINAZ, P.; KARAKAS, D.S.; ÇAMURDAN, M.O.; BIDEÇI, A.; AYVALI, E.D.; YÜGEL, C. Goiter prevalence, serum selenium, and urine iodine status in a previously iodine-deficient area in Turkey. **Biological Trace Elements Research**, v.100, p.185-193, 2004.

DERUMEAUX, H.; VALEIX, P.; CASTEBON, K.; BENSIMON, M.; BOUNTRON-ROUAULT, M.C.; ARNAUD, J.; HERCBERG, S. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35-60-year old French adults. **European Journal of Endocrinology**, v.148, p.309-315, 2003.

EBERLE, B.; HAAS, H.J. Improved procedure for the purification of selenoprotein Ph from human plasma. **Journal Trace Elements in Medicine and Biology**, v.9, p.55-57, 1995.

FERREIRA, K.S.; GOMES, J.C.; BELLATO, C.R.; JORDÃO, C.P. Concentração de selênio em alimentos consumidos no Brasil. **Pan American Journal of Public Health**, v.11, n.3, p.172-177, 2002.

FLEMING, C.R.; McCALL, J.T.; O'BRIEN, J.E.; BAILLIE, E.E.; THISTLE, J.L. Selenium status in patients receiving home parenteral nutrition. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.8, p.258-262, 1984.

HAMBIDGE, M. Biomarkers of trace mineral intake and status. **Journal of Nutrition**, v.133, p.948S-955S, 2003.

HAWKES, W.C.; KEIM, N.L. Dietary selenium intakes modulates thyroid hormone and energy metabolism in men. **Journal of Nutrition**, v.133, p.3443-3448, 2003.

HOTZ, C.S.; FITZPATRICK, D.W.; TRICK, K.D.; L'ABBÉ, M.R. Dietary iodine and selenium interact to affect thyroid hormone metabolism of rats. **Journal of Nutrition**, v.127, p.1214-1218, 1997.

JACKSON, M.J.; BROOME, C.S.; McARDLE, F. Marginal dietary selenium intakes in the UK: are there functional consequences? **Journal of Nutrition**, v.133, p.1557S-1559S, 2003.

KELLY, G. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. **Alternative Medicine Reviews**, v.5, n.4, p.306-333, 2000.

KÖHRLE, J. The trace element selenium and the thyroid gland. **Biochimie**, v.81, p.527-533, 1999a.

KÖHRLE, J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.151, p.103-119, 1999b.

KUCHARZEWSKI, M.; BRAZIEWICZ, J.; MAJEWSKA, U.; GÓZDZ, S. Copper, zinc and selenium in whole blood and thyroid tissue of people with various thyroid diseases. **Biological Trace Elements Research**, v.93, p.9-18, 2003.

LIPKIN, E.; SCHUMANN, L.; YOUNG, J.H. Prediction of whole blood selenium levels in patients on long-term parenteral nutrition. **JPEN Journal Parenteral and Enteral Nutrition**, v.10, p.40-44, 1986.

LU, J.; HOLMGREN, A. Selenoproteins. **The Journal of Biological Chemistry**, p. 1-11, 2008. (In press)

MAIA, C.S.C.; WAITZBERG, D.L.; COZZOLINO, S.M.F. Suplementação de selênio em pacientes com síndrome do intestino curto em suporte nutricional parenteral. **Nutrire**, v.28, p.9-24, 2004.

MARTENS, A.; COZZOLINO, S.M.F. Mapeamento da distribuição de selênio em território brasileiro por meio da análise de alimentos nativos: feijão (FASEOLOS VULGARIS L.) e carne bovina para consumo humano e águas e solos oriundas. Relatório PROCESSO FAPESP 00/11578-3 VINCULADO AO PROCESSO 00/11699-5, 2002.

MONCAYO, E.; MONCAYO, H.; KAPELARI, K. Nutritional treatment of incipient thyroid autoimmune disease. Influence of selenium supplementation on thyroid function and morphology in children and young adults. **Clinical Nutrition**, v.24, p.530-531, 2005.

MORENO, M.; BERRY, M.J.; HORST, C.; THOMA, R.; GOGLIA, F.; HARNEY, J.W.; LARSEN, P.R.; VISSER, T.J. Activation and inactivation of thyroid hormone by type I iodothyronine deiodinase. **FEBS Letters**, v.344, p.143-146, 1994.

NÉVE, J. Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity. **Journal Trace Elements in Medicine and Biology**, v.9, p.65-73, 1995.

NUNES, M.T. Hormônios tireoideanos: mecanismos de ação e importância biológica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.47, n.6, p.639-643, 2003.

PERETZ, A.; NÉVE, J.; DUCHATEAU, J.; SIDEROVA, V.; HUYGEN, K.; FAMAÉY, J.; CARPENTIER, Y.A. Effects of selenium supplementation on immune parameters in gut failure patients on home parenteral nutrition. **Nutrition**, v.7, n.3, p.215-221, 1991.

PIZZULLI, A.; RANJBAR, A. Selenium deficiency and hypothyroidism. **Biological Trace Elements Research**, v. 77, p.199-208, 2000.

SAITO, Y.; TAKAHASHI, K. Characterization of selenoprotein P as a selenium supply protein. **European Journal Biochemistry**, v.269, p.5746-5751, 2002.

SCHOMBURG, L.; KOHRLE, J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. **Molecular Nutrition and Food Research**, v.52, p.1-12, 2008.

SHENKIN, A. The key role of micronutrients. **Clinical Nutrition**, v.25, n.1, p.1-13, 2006.

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, 2004a.

THOMSON, C.D. Selenium and iodine intakes and status in New Zealand and Australia. **British Journal Nutrition**, v.91, p.661-672, 2004b.

VEATCH, A.E.; BRACKMAN, J.D.; SPATE, V.L.; ROBERTSON, J.D.; MORRIS, J.S. Selenium and nutrition: the accuracy and variability of the selenium content in commercial supplements. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v.264, n.1, p.33-38, 2005.

ZAVACKI A.M.; YING, H.; CHRISTOFFOLETE, M.A.; AERTS, G.; SO, E.; HARNEY, J.W.; CHENG, S.; LARSEN, P.R.; BIANCO, A.C. Type I iodothyronine deiodinase is a sensitive marker of peripheral thyroid status in the mouse. **Endocrinology**, v.146, n.3, p.1568-1575, 2005.

Capítulo 2. ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO AO SELÊNIO DE PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES NOS ESTADOS DE SÃO PAULO E CEARÁ – BRASIL.

1 INTRODUÇÃO

A prevalência das disfunções tireoidianas é de 2 a 4% em indivíduos com mais de 65 anos de idade e de 0,5 a 1% na população em geral. Vários fatores estão envolvidos na gênese das disfunções tireoidianas, entre os quais: mecanismos autoimunes, fatores genéticos relacionados ao sistema de histocompatibilidade humana (HLA) e ambientais (PONTES et al., 2002).

A doença de Graves constitui a forma mais comum de hipertireoidismo (60 a 80%), afetando principalmente as mulheres (5-10:1) entre 40 e 60 anos. Na Inglaterra apresenta uma prevalência de 2% em mulheres e de 0,2% em homens, enquanto que nos EUA estima-se que acometa 0,4% da população. A maioria dos estudos relata taxas de incidência de 0,5/1000 indivíduos/ano e o risco calculado de mulheres e homens desenvolverem hipertireoidismo em alguma fase de suas vidas é de 5% e 1%, respectivamente (PONTES et al., 2002).

A doença de Graves é uma enfermidade autoimune, órgão específica, que difere das demais doenças autoimunes por estar associada ao aumento de função do órgão alvo. Caracteriza-se por infiltração linfocitária da glândula tireóide e ativação do sistema imune com elevação dos linfócitos T circulantes, aparecimento de autoanticorpos que se ligam ao receptor do TSH (TRABb). Clinicamente, a doença de Graves caracteriza-se por aumento difuso e hiperatividade da glândula tireóide, associada ou não a oftalmopatia infiltrativa e, mais raramente, ao mixedema localizado. A tireotoxicose clínica é diretamente causada pelos autoanticorpos que ativam o receptor do TSH (PONTES et al., 2002).

A elevação dos níveis circulantes dos hormônios tireoidianos é responsável por diversos efeitos deletérios em múltiplos órgãos, principalmente no sistema cardiovascular e ósseo. Estudos de base populacional demonstram que pacientes com hipertireoidismo apresentam maior risco de mortalidade

devido a doenças cerebrovasculares, cardiovasculares e fraturas do colo do fêmur (ANDRADE et al., 2001).

Vários estudos têm relatado a deficiência de Se no hipertireoidismo (BECKETT et al., 1991; OLIVIERI et al., 1996; KUCHARZEWSKI et al., 2002). Na doença de Graves não tratada, a suplementação com antioxidantes, entre eles o Se, aumentou as concentrações séricas de Se e a atividade da GSH-Px, justificando a necessidade da suplementação de Se como parte da terapia destes pacientes (VRCA et al., 2004).

Três abordagens terapêuticas são atualmente utilizadas no tratamento do hipertireoidismo da doença de Graves: drogas antitireoidianas, cirurgia e iodo radioativo. Nenhuma delas é considerada ideal, visto que não atuam diretamente na etiologia/patogênese da doença (ANDRADE et al., 2001).

Muitos estudos têm ressaltado a importância de antioxidantes, como o Se, nas doenças da tireóide. Este mineral por apresentar diferente distribuição geoquímica nos solos pode mostrar concentrações diferentes em regiões distintas. No Brasil, as regiões Norte e Nordeste apresentam um solo mais rico neste mineral, enquanto que as demais regiões do país apresentam concentrações menores, em alguns locais são consideradas até deficientes (MARTENS; COZZOLINO, 2002).

O presente trabalho teve como objetivo estudar indivíduos com doença de Graves em dois estados brasileiros (Ceará e São Paulo) onde as concentrações de Se no solo são diferentes e avaliar o estado nutricional relativo ao Se destes pacientes bem como sua relação com os hormônios tireoidianos.

2 METODOLOGIA

2.1 Casuística

O estudo foi de natureza transversal, realizado nos ambulatórios de Tireóide do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC).

A amostra foi constituída por todos os pacientes com hipertireoidismo com interferência autoimune atendidos em 2007 e 2008 nos referidos ambulatórios, sendo excluídos os que não se enquadravam nos critérios de inclusão estabelecidos abaixo, totalizando 24 pacientes. Assim, foram incluídos pacientes com diagnóstico de doença de Graves em tratamento ou não que estivessem em hipertireoidismo no momento da pesquisa. Os pacientes tinham acima de 19 anos sem apresentar, no momento do estudo, nenhuma doença infecto-contagiosa ou crônica não transmissível descompensada (ex.: diabetes). Foram excluídos pacientes diabéticos, pacientes com síndromes disabsortivas, pacientes com doenças tireoidianas transitórias em uso de hormônio nos últimos três meses. Também foram excluídos pacientes consumindo algum suplemento nutricional mineral e bebida alcoólica (superior a duas doses diárias). Foram constituídos grupos controle nos dois estados do estudo com população similar (idade e sexo) ao grupo de estudo, não foram considerados dados sócio-econômicos. Para o cálculo da do número de indivíduos para o grupo controle, foi avaliada a variabilidade das concentrações de Se em situações de deficiência ou não, presentes na literatura. Portanto, foram constituídos quatro grupos: Graves - SP e Graves - CE, Controle-CE e Controle-SP.

Os pacientes foram informados dos objetivos da pesquisa e receberam termo de consentimento esclarecido onde estavam garantidos os direitos ao anonimato, utilização dos dados somente para fins de pesquisa e desistência a qualquer momento da pesquisa sem nenhum prejuízo para o paciente conforme resolução CNS 196/96. Foi custeado o transporte para participação na pesquisa e fornecido desjejum nos dias de coleta de sangue.

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da FCF-USP.

2.2 FLUXOGRAMA DO ESTUDO

2.3 Material e procedimentos

2.3.1 Lavagem de material

Toda vidraria e recipientes plásticos utilizados durante o experimento e análises foram cuidadosamente desmineralizados em banho de ácido nítrico a 20%, por tempo mínimo de 12 horas, e enxaguados dez vezes com água desionizada, e secos em estufa de aço inoxidável para material desmineralizado a 25°C. Posteriormente foram embalados em saco plástico de PVC fino, até o momento do uso, por período máximo de seis meses. Este procedimento foi usado por ser padrão do Laboratório de Nutrição-Minerais embora alguns autores considerem que a contaminação mineral em relação ao Se seja desprezível.

2.3.2 Reagentes

Todos os reagentes utilizados nas análises foram de grau de pureza analítica P.A. A água utilizada para o preparo das soluções, curva de calibração e diluição das amostras foi do tipo Milli-Q®.

2.3.3 Controle da metodologia da análise de selênio

Adotou-se como padrão de referência para controle de qualidade da metodologia utilizada para análise de selênio o material certificado SERONORM® para plasma e eritrócito.

2.3.4 Coleta e análise de material biológico

Foram coletados dos pacientes voluntários 35 mL de sangue, no período da manhã, entre 7:00 e 8:30h, estando os mesmos em jejum de 12 horas. O sangue foi coletado com o uso de seringas plásticas e agulhas de aço inoxidável, ambas estéreis e descartáveis.

O sangue foi distribuído em tubos de polipropileno sem anticoagulante para separação do soro para dosagens de hormônios tireoideanos (10 mL) e com EDTA como anticoagulante para dosagens de selênio no plasma, eritrócito

e GSH-Px no plasma e eritrócito (25 mL). Todas as dosagens foram realizadas em triplicata.

O plasma foi separado do sangue total após centrifugação a 3000 x g, durante 15 minutos (SORVALL[®] RC5C), extraído com pipeta automática e colocado em Eppendorfs[®] de polipropileno, devidamente desmineralizados ou estéreis, e armazenados a -80°C para análises posteriores.

Para obtenção dos eritrócitos, o sangue foi lavado três vezes com 5 mL de solução salina isotônica a 0,9%, homogeneizado lentamente por inversão e centrifugado a 10.000 x g por 10 minutos (SORVALL[®] RC5C); por duas vezes, descartando-se os sobrenadantes em cada processo. Após o último processo a massa eritrocitária foi extraída com pipeta automática e colocada em Eppendorfs[®] de polipropileno, devidamente desmineralizados, e armazenados a -80°C para análises posteriores.

As dosagens de selênio no plasma e eritrócitos foram feitas por espectrometria de absorção atômica com gerador de hidretos acoplado a cela de quartzo – HGQTAAS (HAO et al., 1996; SABÉ et al., 2000; ROMERO et al., 2001; DAVIS; UTHUS, 2002).

Foi realizada dosagem de hemoglobina pelo método da cianometahemoglobina com Kit LABTEST[®] e lido em espectrofotômetro UV visível HITACHI modelo U1100, em um comprimento de onda de 540nm para expressão dos resultados de GSH-Px.

As determinações de TSH, T₃, T₄ e T₄ livre, bem como anti-TPO foram realizadas no laboratório de Endocrinologia do HC-FMUSP. Foram realizadas por método de eletroquimioluminescência utilizando Kits Perkin-Elmer[®].

As amostras de urina dos voluntários foram obtidas por amostragem casual, colhidas em recipiente fornecido pela pesquisadora (Monovett) e acondicionadas a - 20°C para determinação de iodo. Esta determinação foi feita no Laboratório de Bioquímica do Instituto Adolfo Lutz pelo método de digestão urinária de Sandell-Kolthoff modificado, com o objetivo de avaliar uma possível interação da deficiência de iodo com as concentrações de Se.

A atividade da enzima Glutathione Peroxidase (GSH-Px) foi determinada no eritrócito segundo método cinético descrito por Paglia e Valentine (1967). As leituras foram realizadas a 37°C em Analisador bioquímico Lysis, num

comprimento de onda de 340 nm. Foi utilizado Kit comercialmente disponível RANSEL da Randox®.

Foi realizada a determinação de Malondialdeído no plasma dos participantes do estudo de acordo com Okhawa et al. (1979).

2.3.5 Avaliação antropométrica

Foram realizadas medidas antropométricas de peso e estatura em balança Filizola com capacidade máxima de 150kg e divisões de 100g. Foi seguida metodologia de Frisancho (1990).

O IMC foi calculado utilizando a fórmula abaixo e para determinação do diagnóstico nutricional adotou-se a classificação para adultos da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000) (Quadro 1).

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

Quadro 1. Classificação do diagnóstico nutricional de adultos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000).

DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL	IMC(kg/(m) ²)
Baixo peso	< 18,50
Eutrófico	18,50 – 24,99
Sobrepeso/ pré-obeso	25,00 – 29,99
Obesidade grau I	30,00 – 34,99
Obesidade grau II	35,00 – 39,99
Obesidade grau III	≥40,00

Fonte: OMS (2000)

As medidas do perímetro da cintura e do quadril podem classificar os indivíduos de acordo com a distribuição de gordura corporal, por meio da relação cintura-quadril, relacionando-a com o risco de doenças crônicas não transmissíveis, principalmente as cardiovasculares. A relação cintura-quadril foi calculada e classificada segundo Bjorntorp (1985), que adota os seguintes

valores relacionados com o risco de doenças cardiovasculares: Homens: $RCQ \geq 1,0$ e mulheres: $RCQ \geq 0,8$.

2.3.6 Avaliação do consumo alimentar

Foi utilizado o método recordatório de 24 horas (R24h) no dia da coleta de sangue, com material fotográfico para melhor compreensão das porções e dois R24h que foram realizados em entrevistas por telefone, em um dia da semana e um no final de semana, de forma a totalizar três recordatórios, dois em dias de semana e um em dia de final de semana (GIBSON, 1990; FISBERG et al., 2005). O método foi escolhido por ser considerado um método de referência para estimativa de consumo alimentar e apresentar boa correlação com avaliação de consumo de minerais como o Se (SCHRODER et al., 2001).

Foram treinados seis entrevistadores, distribuídos entre os hospitais participantes do estudo.

A composição da dieta em macronutrientes, selênio e iodo foi calculada teoricamente pelo programa NUTWIN, versão 2.5 – CIS-EPM. Os valores de energia foram calculados da mesma forma. O banco de dados do software foi alimentado com os dados da Base de dados Nacional de Nutrientes para Padrão de Referência do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA National Nutrient Database for Standard Reference). Disponível em <http://www.ars.usda.gov/>.

Todos os nutrientes foram ajustados pela energia segundo usando a regressão linear.

Foi verificado o resultado de adequação para EAR e UL (IOM, 2000; 2002).

2.4 Análise estatística dos dados

Inicialmente fez-se uma análise exploratória dos dados, apresentando-os em tabelas, quadros e/ou gráficos. Em seguida foram calculadas as medidas estatísticas e epidemiológicas: média, desvio padrão, mediana e coeficiente de correlação. Para a análise de associação e análise de homogeneidade do grupo caso controle em relação a distribuição de variáveis descritas em tabelas de contingência foi utilizado o teste exato de Fisher. Para a análise de

correlação entre as variáveis quantitativas foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Para verificar a normalidade na distribuição dos dados das variáveis quantitativas utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. A transformação logarítmo Neperiano foi utilizada quando a normalidade da variável não se verificava. Para comparar as médias das variáveis quantitativas entre o grupo controle e o grupo de pacientes, utilizou-se o teste F de Snedecor (três ou mais médias) da ANOVA para modelos fatoriais com interação. A análise de sub hipóteses foi realizada pelo teste de least significant difference (LSD) para saber quais as médias que diferiram. Também utilizou-se o ajuste das variáveis dietéticas por energia. O nível de significância adotado para os testes estatístico foi 5%. Os dados foram processados no software SPSS versão 13.0.

3 RESULTADOS

Foram avaliados 22 pacientes no estado de São Paulo e 12 pacientes no estado do Ceará, após análise dos exames, foram excluídos alguns participantes que não atendiam aos critérios de inclusão do estudo. Desta forma os grupos em estudo de São Paulo e Ceará ficaram com 14 e 10 participantes, respectivamente. Nos grupos controle, da mesma forma, foram avaliados 40 indivíduos em São Paulo e 37 indivíduos no Ceará, finalizando os grupos com 29 e 28 participantes, respectivamente. Os outros voluntários não foram incluídos no grupo Controle por apresentar alguma alteração na tireóide ou na glicemia. Os grupos foram denominados Graves e Controle fazendo distinção por estado.

3.1 Caracterização dos grupos estudados

A distribuição dos participantes quanto ao sexo está apresentada na Figura 1, onde se pode observar o predomínio do sexo feminino, apresentando-se de forma semelhante nos dois estados e diferindo entre os grupos Graves e Controle.

Figura 1. Distribuição percentual dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados do São Paulo e Ceará, segundo o sexo, 2008.

A caracterização antropométrica pode ser observada na Tabela 1, onde os dados de peso e IMC são significativamente maiores nos grupos Controle dos dois estados. O IMC dos grupos Controle encontra-se acima do recomendado pela OMS (2000).

Tabela 1. Caracterização antropométrica dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Variáveis	São Paulo		Ceará	
	Controle (n=29)	Graves (n=14)	Controle (n=28)	Graves (n=10)
Idade (anos)				
Média ± DP	44,00 ± 7,58	37,43 ± 7,86	46,04 ± 9,86	39,70 ± 9,33
Mediana	43,00	38,50	46,00	41,00
Mínimo	33,00	24,00	29,00	24,00
Máximo	61,00	49,00	65,00	50,00
Peso (kg)				
Média ± DP	72,67 ± 13,03	61,77 ± 10,97	66,90 ± 12,84	61,85 ± 12,78
Mediana	72,10	59,00	64,10	59,60
Mínimo	51,40	48,50	41,60	48,00
Máximo	95,80	85,90	95,30	90,20
RCQ				
Média ± DP	0,86 ± 0,06 ^a	0,84 ± 0,07 ^a	0,85 ± 0,12 ^a	0,84 ± 0,08 ^a
Mediana	0,80	0,80	0,90	0,80
Mínimo	0,70	0,70	0,50	0,70
Máximo	1,00	1,00	1,10	1,00
IMC (kg/(m) ²)				
Média ± DP	27,42 ± 3,97 ^a	24,42 ± 4,99 ^a	26,75 ± 4,43 ^b	23,86 ± 4,27 ^b
Mediana	23,90	22,50	26,00	23,50
Mínimo	21,30	19,70	18,50	18,30
Máximo	37,80	36,70	36,10	33,90

DP: desvio-padrão; RCQ: relação cintura-quadril; IMC: índice de massa corpórea;

3.2 Avaliação dos hormônios tireoidianos

A Tabela 2 apresenta os dados referentes aos hormônios tireoidianos e ao anticorpo Anti-TPO avaliados no estudo. Observa-se que os grupos Graves apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os estados no que diz respeito às concentrações de T_3 , T_4 e Anti-TPO. Os grupos Controle se comportaram de forma semelhante nos dois estados.

Tabela 2. Concentração dos hormônios da Tireóide (T_3 , T_4 , T_4L , TSH) e o anticorpo anti-peroxidase (Anti-TPO) dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Hormônios	São Paulo		Ceará	
	Controle (n=29)	Graves (n=14)	Controle (n=28)	Graves (n=10)
T_3 (ng/dL)				
Média $\pm$ DP	127,14 $\pm$ 18,91	346,66 $\pm$ 122,75	132,11 $\pm$ 20,16	326,90 $\pm$ 164,89
Mediana	128,00	313,00	130,50	239,00
Mínimo	88,00	200,00	102,00	204,00
Máximo	180,00	570,00	209,00	583,00
T_4 (μ g/dL)				
Média $\pm$ DP	8,89 $\pm$ 1,50	20,31 $\pm$ 3,90	8,93 $\pm$ 1,10	19,83 $\pm$ 8,02
Mediana	8,80	19,80	9,10	18,90
Mínimo	5,90	15,60	7,40	13,40
Máximo	11,60	28,10	10,70	28,60
T_4L (ng/dL)				
Média $\pm$ DP	0,99 $\pm$ 0,15	4,73 $\pm$ 1,36	0,95 $\pm$ 0,12	3,68 $\pm$ 1,92
Mediana	1,00	5,60	0,90	3,11
Mínimo	0,80	1,80	0,70	1,64
Máximo	1,30	5,80	1,30	5,80
TSH (μ U/mL)				
Média $\pm$ DP	1,92 $\pm$ 0,90	0,02 $\pm$ 0,01	1,99 $\pm$ 0,70	0,02 $\pm$ 0,01
Mediana	1,70	0,01	1,80	0,01
Mínimo	0,70	0,01	1,00	0,01
Máximo	4,50	0,01	3,80	0,01
Anti-TPO (U/mL)				
Média $\pm$ DP	17,50 $\pm$ 0,00	1227,71 $\pm$ 1078,00	17,50 $\pm$ 0,00	738,20 $\pm$ 906,10
Mediana	17,50	1083,00	17,50	368,00
Mínimo	17,50	78,00	17,50	67,00
Máximo	17,50	3000,00	17,50	3000,00

DP: desvio-padrão;

Valor de referência: T_3 : 70-200 ng/dL; T_4 : 4,5-12,0 (mg/dL); T_4L : 0,7-1,5 ng/dL; TSH: <20 mU/mL; Anti-TPO: <35 U/mL

3.3 Avaliação bioquímica do selênio

A Tabela 3 e as Figuras 2 e 3 mostram os dados bioquímicos referentes ao Se. Quanto ao Se plasmático, cuja avaliação permite observar mudanças no

turnover do nutriente, em São Paulo não houve diferença significativa entre os grupos Controle e Graves. No Ceará o grupo Controle mostrou-se superior aos demais grupos estudados e o Graves inferior aos demais. Já em relação à concentração de Se no eritrócito, observou-se que não existe diferença estatística entre os grupos Controle e Graves em cada estado. No entanto, quando comparamos os estados, observa-se que o estado do Ceará apresenta uma concentração eritrocitária média de Se significativamente superior ao estado de São Paulo, inclusive ultrapassando valores de referência estabelecidos em outros estudos (60 a 120 µg/L – ORTUÑO et al., 1997).

Tabela 3. Concentração de selênio plasmático e eritrocitário (µg/L) dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Concentração de selênio	São Paulo		Ceará	
	Controle (n=29)	Graves (n=14)	Controle (n=28)	Graves (n=10)
Se plasmático (µg/L)				
Média ± DP	66,52 ± 23,61 ^a	78,57 ± 29,01 ^a	83,90 ± 18,03	56,99 ± 19,10
Mediana	63,70	74,50	89,20	60,60
Mínimo	22,20	28,40	43,50	20,90
Máximo	150,40	152,80	123,00	82,90
Se eritrócito (µg/L)				
Média ± DP	79,96 ± 27,20 ^a	94,32 ± 27,68 ^a	122,40 ± 26,79 ^b	127,12 ± 25,15 ^b
Mediana	71,80	89,20	124,60	121,90
Mínimo	40,90	58,30	77,20	89,90
Máximo	131,40	154,70	183,40	180,90

p<0,05

Valor de referência: Se plasmático: 53-109 µg/L (ALEGRIA et al., 1996)

Se eritrocitário: 60-120 µg/L (ORTUÑO et al., 1997)

As Figuras 2 e 3 mostram o comportamento individual das concentrações de Se plasmático e eritrocitário nos diferentes estados, respectivamente.

Figura 2. Distribuição da concentração de selênio no plasma dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Figura 3. Distribuição da concentração de selênio no eritrócito dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

3.4 Avaliação da atividade da enzima GSH-Px no eritrócito e MDA plasmático

Todos os indivíduos avaliados estavam dentro dos valores de referência preconizados pelo fabricante do kit comercial utilizado (RANSEL, RS 505), entre 27,5 e 73,6 U/gHb. Desta forma, não houve diferença estatística entre os

grupos Graves e Controle e nem dos mesmos entre os estados avaliados como mostrado na Figura 4.

a: NS; Valor de referência: 27,5-73,6U/gHb (Kit Ransel;RANDOX®)

Figura 4. Determinação da atividade da glutathiona peroxidase no eritrócito dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Na Tabela 4, pode-se observar os valores médios da atividade da GSH-Px e a concentração plasmática de MDA (produto de oxidação lipídica). Como anteriormente citado, todos os grupos encontram-se dentro dos valores de referência para a atividade da GSH-Px e os grupos do Ceará apresentam atividade superior aos grupos de São Paulo. Quanto ao MDA, o grupo controle de São Paulo apresentou concentração superior ao do Ceará e o contrário ocorreu para os grupos Graves.

Tabela 4. Atividade da glutathiona peroxidase (GSH-Px) e concentração de malondialdeído (MDA) no plasma dos pacientes com doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Grupos	GSH-Px (U/g Hb)	MDA (nmol MDA/mL)
São Paulo		
Controle ^(n= 29)	47,67 ± 18,86	60,64 ± 18,19
Graves ⁽ⁿ⁼¹⁴⁾	40,40 ± 11,14	123,25± 18,99
Ceará		
Controle ⁽ⁿ⁼²⁸⁾	52,84 ± 13,65	71,08 ± 39,89
Graves ⁽ⁿ⁼¹⁰⁾	42,80 ± 12,88	212,96 ±31,42

DP: desvio-padrão;

Na Tabela 5, estão apresentadas as correlações entre as variáveis estudadas. Pode-se observar que o MDA apresentou correlações com Se no plasma somente para o grupo Graves de São Paulo e a GSH-Px correlacionou-se com Se no eritrócito para o grupo Graves do Ceará. No entanto, o pequeno número de pacientes nos grupos nos impossibilitou de concluir a este respeito.

Tabela 5. Correlação de Pearson (r) das variáveis glutathiona peroxidase (GSH-Px), Selênio plasmático e eritrocitário, e Malondialdeído (MDA) dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Grupos	GSHPx e Se plasmático	GSHPx e Se eritrocitário	GSHPx e MDA	MDA e Se plasmático	MDA e Se eritrocitário
São Paulo					
Controle ^(n= 29)	0,327	0,437	-0,021	-0,002	0,030
Graves ⁽ⁿ⁼¹⁴⁾	-0,083	-0,066	0,084	0,652	0,531
Ceará					
Controle ⁽ⁿ⁼²⁸⁾	0,188	0,068	-0,235	0,199	-0,277
Graves ⁽ⁿ⁼¹⁰⁾	-0,081	0,608	0,097	-0,277	0,277

3.5 Avaliação da ingestão de energia e nutrientes

Com relação ao consumo alimentar, os indivíduos participantes dos estados de São Paulo e Ceará se comportaram de diferentes formas no que se refere aos valores estimados de energia e macronutrientes. Quanto à energia,

os indivíduos do estado de São Paulo tiveram consumo superior ao do Ceará, assim como para ingestão de carboidratos. De forma contrária, os indivíduos do Ceará apresentaram maior consumo de proteínas e lipídios. Entre os grupos, o Graves de São Paulo consumiu mais carboidratos que o mesmo grupo do Ceará, enquanto que este consumiu mais lipídios. Esses achados podem ser observados na Tabela 6.

Tabela 6. Energia e percentual de contribuição energética dos macronutrientes das dietas dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Energia e macronutrientes	São Paulo		Ceará	
	Controle (n=29)	Graves (n=14)	Controle (n=28)	Graves (n=10)
Energia (kcal/dia)				
Média ± DP	3871,55±1227,76	3634,02±1925,76	3215,49±1130,02	3351,7±658,14
Mediana	3665,70	3341,20	3148,00	3426,10
Mínimo	1424,00	1120,70	1683,20	2466,30
Máximo	5127,68	7700,00	4345,45	4227,10
Carboidrato (%)				
Média ± DP	55,18±6,48	57,02±8,56	51,16±9,60	47,11±15,37
Mediana	55,60	56,00	53,10	49,90
Mínimo	42,60	43,40	31,40	12,80
Máximo	66,70	71,90	73,10	65,00
Proteína (%)				
Média ± DP	17,43±3,45	16,22±5,58	20,00±4,92	20,92 ± 3,89
Mediana	17,10	15,40	21,10	21,50
Mínimo	10,90	10,00	11,70	14,10
Máximo	25,20	31,40	32,20	26,50
Lipídio (%)				
Média ± DP	26,79 ± 4,86	27,55 ± 6,72	28,84 ± 7,11	31,97± 12,74
Mediana	25,50	28,30	29,20	28,00
Mínimo	16,00	9,70	10,20	20,20
Máximo	37,10	34,90	43,90	60,80

DP: desvio-padrão;

A Figura 5 ilustra os dados de ingestão de Se. Os grupos Graves dos dois estados e o grupo Controle do Ceará não apresentaram diferença significativa entre eles. O grupo controle de São Paulo diferiu significativamente dos demais apresentando valores bem inferior aos demais. Entretanto deve ser ressaltado o problema relacionado ao cálculo destes valores, considerando que as tabelas em uso não incluem dados nacionais. Todos os grupos

apresentaram valores acima da EAR (45µg/dia) estabelecida para este mineral (IOM, 2002).

Figura 5. Ingestão alimentar de selênio (µg/dia) dos pacientes portadores da Doença de Graves e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

No estudo das doenças tireoidianas, a avaliação do consumo de iodo faz-se muito importante. Neste trabalho, o consumo de iodo não diferiu entre os grupos, mas sim entre os estados. O estado do Ceará apresentou valores médios de ingestão de iodo superiores aos de São Paulo. Todos os indivíduos apresentaram-se acima da EAR estimada para este nutriente, inclusive em São Paulo. Não houve nenhuma correlação entre o consumo de iodo, iodúria e as concentrações de Se no plasma ou eritrócito.

4 DISCUSSÃO

Houve dificuldade na obtenção de um número mais significativo de pacientes, este fato deveu-se em parte à estrutura dos serviços terciários como são os hospitais onde este estudo foi realizado. Estes hospitais em geral, atendem os casos mais graves encaminhados pelos serviços primários e secundários que em grande parte cursam nas doenças tireoidianas com complicações associadas como distúrbios cardiovasculares ou diabetes que

foram excluídos deste estudo. Os pacientes que chegavam ao serviço por demanda espontânea eram em menor número e muitas vezes não se adequavam aos critérios de inclusão da pesquisa. Em geral, os serviços primários de saúde acompanham a maior parte dos pacientes com doenças da tireóide.

Quanto ao sexo, os grupos controle foram constituídos de tal forma que a distribuição entre homens e mulheres ficasse próxima dos 50%. Em relação ao grupo estudado, observou-se que em ambos estados há um predomínio do sexo feminino ficando em torno de 70%. Esses dados corroboram com a literatura que mostra em diversos trabalhos que o sexo feminino é mais acometido pelas doenças da tireóide (OLIVIERI et al., 1996; KUCHARZEWSKI, et al., 2002).

O peso dos pacientes com hipertireoidismo, em geral encontra-se abaixo dos indivíduos normais. Acredita-se que mesmo com o aumento do consumo de alimentos que é característico deste grupo, o aumento da demanda energética ocasionado pela doença leva os indivíduos à perda de peso (SANTOS et al., 2002). Neste trabalho, os dados confirmam achados de outros estudos onde o peso dos indivíduos dos grupos Controle está acima do grupo Graves nos dois estados. Observa-se, no entanto, que os grupos de São Paulo apresentam peso superior aos grupos do Ceará. Provavelmente porque o valor estimado para o consumo de energia dos indivíduos de São Paulo foi superior aos grupos do Ceará.

O IMC que estabelece a relação do peso com a estatura mostrou que o grupo Graves estava dentro dos valores considerados normais pela OMS (2000), fato este já esperado. No entanto, observou-se indivíduos classificados como obesos em todos os grupos. Somente no grupo Graves do Ceará foram observados indivíduos com baixo peso. É importante salientar que os grupos Controle dos dois estados apresentaram média de IMC compatível com sobrepeso.

Moncayo et al. (2008) não encontraram correlação entre idade, sexo, peso, estatura e IMC com os níveis séricos de Se. Achado este confirmado em nosso estudo.

Ao contrário, Méplan et al. (2007) identificaram uma associação do IMC com Se para indivíduos com $IMC > 25 \text{ kg}/(\text{m})^2$, portanto com sobrepeso.

Com relação aos hormônios tireoidianos observou-se que os pacientes de São Paulo apresentaram concentrações significativamente superiores aos pacientes do Ceará, exceto para T_4 livre e TSH. O Anti-TPO comportou-se da mesma forma, superior em São Paulo.

O grupo Controle do Ceará, com maior consumo de Se, apresentou correlação com a razão $T_3:T_4$ e níveis de Se no eritrócito. Outras correlações não puderam ser observadas pelo número reduzido de pacientes nos grupos de estudo. Por outro lado, Rayman et al. (2008) não encontraram correlação de $T_3:T_4$ com consumo aumentado de Se.

Esse achado de nosso estudo pode sugerir uma relação do aumento do consumo de Se, aumento de atividade de suas selenoenzimas e assim consequentemente melhoria na conversão de T_4 em T_3 .

As concentrações de Se foram mensuradas no plasma e eritrócito. No plasma, esta concentração está relacionada ao *turnover* do mineral. No presente estudo o grupo Controle Ceará mostrou-se com concentração média de Se plasmático superior aos demais grupos estudados. Acredita-se que este fato deva-se às diferenças encontradas na concentração de Se no solo dos estados estudados. No entanto, este comportamento não foi o mesmo para os grupos Graves, onde a maior concentração plasmática foi observada em São Paulo. Ainda assim, todos os grupos apresentaram os valores médios dentro do considerado como referência neste estudo (53 a 109 $\mu\text{g/L}$, ALEGRIA et al., 1996). Em todos os grupos estudados existem indivíduos abaixo e acima do valor considerado de referência, exceto o grupo Graves do Ceará.

Como esperado, em relação ao grupo Controle os níveis de Se plasmático foram superiores no estado do Ceará. Este grupo também foi superior ao grupo Graves do Ceará. A deficiência de Se tem sido relatada no hipertireoidismo (BECKETT et al., 1991; REGLINSKI et al., 1992; KUCHARZEWSKI et al., 2002; MONCAYO et al., 2008). No entanto, os níveis plasmáticos de Se do grupo Graves de São Paulo não foram associados com os achados da literatura.

Duntas (2003) encontrou em seu estudo, valores plasmáticos de Se entre 70 e 125 $\mu\text{g/L}$. Dessa forma, considerando estes valores, encontramos deficiência para os grupos Controle de São Paulo e Graves do Ceará. Estes valores de

referência não são definidos para Se, mas a literatura sugere valores em torno de 120 µg/L de Se plasmático como um ponto de corte para este mineral.

Nos eritrócitos, os indivíduos do Ceará apresentaram concentrações médias de Se superiores aos grupos de São Paulo, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos do mesmo estado, embora os valores absolutos mostrem uma média superior para os pacientes em relação aos controles. São Paulo apresentou, para os dois grupos, indivíduos abaixo dos valores considerados de referência para este estudo (60 a 120µg/L, ORTUÑO et al., 1997), o que não aconteceu para os grupos do Ceará onde todos os indivíduos apresentaram concentração de Se nos eritrócitos acima dos valores considerados de referência.

Ahiara et al. (1984) mostraram níveis reduzidos de Se no eritrócito em pacientes com hipertireoidismo o que não foi observado em nosso estudo.

O estudo de Martens e Cozzolino (2002) mostrou que os feijões do Ceará possuem maior concentração de Se que todos os demais pesquisados no Brasil, ao contrário dos feijões de São Paulo, cuja concentração de Se foi a menor do país. Este resultado explica em parte os achados de que os níveis plasmáticos e eritrocitários de Se foram superiores no Ceará em todos os grupos. A ingestão protéica dos indivíduos do Ceará também pode estar relacionada aos achados de Se. O consumo elevado de proteínas, e consequentemente dos níveis de metionina podem melhorar a biodisponibilidade de Se, aumentando a absorção deste.

Os trabalhos na área sugerem que os efeitos do Se no sistema imunológico são decorrentes da ação das selenoenzimas, em especial, a GSH-Px. Os estudos de suplementação mostram que a ação do Se sobre o Anti-TPO ocorre quando este anticorpo está bastante alterado e mesmo quando os pacientes não estão deficientes de Se.

No entanto, os efeitos de suplementação sobre o Anti-TPO só ocorre com doses diárias de Se acima de 100µg/dia. Esse achado sugere que o efeito de Se parece não ser somente ligado à GSH-Px visto que 100 µg seria suficiente para tornar sua atividade ótima. Outras selenoenzimas devem estar envolvidas neste processo e 200 µg/dia parecem suprimir a atividade autoimune (TURKER et al., 2006).

Alguns autores sugerem que a GSH-Px 1 e 3, assim como a selenoproteína P circulantes refletem rapidamente a deficiência de Se e que 1µg/kg de peso corporal seria o necessário para que estas selenoproteínas desempenhassem suas atividades de forma adequada (SCHOMBURG; KOHRLE, 2008).

Poucos trabalhos investigaram o comportamento do Se nos compartimentos biológicos associados ao consumo deste mineral através da dieta habitual dos participantes. No presente estudo, observamos que a população do Ceará apresentou-se com indicadores bioquímicos e dietéticos, relacionados ao Se, superiores à população de São Paulo. É importante ressaltar que o Anti-TPO apresentou-se estatisticamente diferente e inferior nos grupos do Ceará, o que pode estar relacionado à capacidade do Se em melhorar a função imunológica.

Em estudos de suplementação de Se, observou-se a redução de Anti-TPO. Turker et al. (2006) realizaram estudo em 88 mulheres com tireoidite autoimune suplementadas com 100 ou 200µg/dia de Se (L-selenometionina). Os autores concluíram que a suplementação com selenometionina suprimiu as concentrações séricas de Anti-TPO, mas somente com doses superiores a 100µg/dia que seria necessário para maximizar a atividade da GSH-Px. Esses achados coincidem com outros estudos utilizando suplementação de Se na forma de selenito de sódio (redução de 57% nas concentrações médias de Anti-TPO) (GARTNER; GASNIER, 2003).

Wertenbruch et al. (2008) demonstraram que altos níveis séricos de Se (> 120µg/L) foram encontrados em doentes de Graves em remissão e observaram correlação negativa entre Se sérico e autoanticorpos para receptor de TSH (TRAb) no mesmo grupo, indicando efeito positivo do Se nos processos tireoidianos autoimunes. Este achado pode justificar o encontrado em nosso estudo onde os pacientes com Graves apresentaram concentrações de Se nos eritrócitos superiores aos Controles.

Vrca et al. (2004) administraram nutrientes antioxidantes (vitaminas E e C, β-caroteno e selênio) em pacientes com doença de Graves recém diagnosticada associada ao tratamento medicamentoso. Os pacientes apresentavam deficiência moderada de Se e receberam dose diária de 60µg por quatro semanas. Os pesquisadores observaram uma queda na

concentração dos hormônios tireoidianos, um aumento na concentração plasmática de Se e da atividade da GSH-Px. Dessa forma, os autores sugerem que a suplementação de Se teve um efeito positivo sobre as desidases 1 e 3 e ainda sobre a GSH-Px.

Considerando a atividade da GSH-Px como um biomarcador para avaliação do estado nutricional relativo ao Se, não foi observado neste estudo nenhuma diferença significativa entre os grupos e os mesmos apresentaram médias dentro dos valores de referência recomendados. Levando em consideração que os dados bioquímicos referentes ao Se não mostraram grande deficiência entre os grupos estudados, os valores referentes à atividade da GSH-Px apenas corroboram com estes achados uma vez que este biomarcador não mostra diferença em sua atividade quando há eutrofia em relação ao Se, ou mesmo quando ele está aumentado (NÉVE, 1995; THOMSON, 1998; VRCA et al., 2004). Dados da literatura, entretanto, mostram que na deficiência grave de Se diminui a atividade da GSH-Px e aumenta os radicais livres na tireóide (KOHRLER, 1999; KOHRLER et al., 2000).

Apesar da relação da atividade da GSH-Px plasmática e eritrocitária com as concentrações de Se ser útil para a avaliação de indivíduos com algum grau de deficiência de Se, isto não acontece com valores maiores que 100µg/L de Se plasmático (REA et al., 1979; THOMSON, 2004).

A concentração de MDA plasmática foi superior no grupo Controle de São Paulo em relação ao Ceará. Em relação aos pacientes com doença de Graves, o grupo do Ceará foi superior aos dois grupos de São Paulo (Controle e Graves). Os pacientes com doença de Graves apresentam um aumento no estresse oxidativo e desta forma os dados do grupo Graves corroboram com os dados da literatura (VRCA et al., 2004).

Os dados de ingestão dietética deste estudo mostram que não há diferença estatística de estimativa energética entre os grupos, mas sim entre os estados, e comprova os valores mais altos para o Ceará conforme já bastante discutido. O consumo de iodo também foi avaliado neste estudo. As concentrações de iodo estimadas nas dietas dos grupos estudados mostraram que os grupos do Ceará foram superiores aos de São Paulo. A deficiência de Se pode agravar os efeitos da deficiência de iodo, o que não foi observado

neste trabalho, já que os grupos encontravam-se adequados para ambos micronutrientes.

5 CONCLUSÕES

Os grupos pesquisados no estudo não apresentaram deficiência de Se. O pequeno número de pacientes nos grupos de estudo impediram que as correlações fossem esclarecedoras.

Foi observada uma correlação positiva da razão $T_3:T_4$, que indica a formação de T_3 proveniente do T_4 , com o Se no eritrócito, para o grupo Controle do Ceará.

Os pacientes com hipertireoidismo não apresentaram deficiência de Se como mostra a literatura. E de uma forma geral, os indivíduos do Ceará possuem concentrações sanguíneas de Se superiores aos de São Paulo.

O consumo de uma dieta rica em Se pode ter efeito benéfico nas doenças autoimunes da tireóide como a doença de Graves.

Mais estudos são necessários para elucidar a relação da razão $T_3:T_4$ com as concentrações sanguíneas de Se, bem como obter os dados de Se dos alimentos de diferentes regiões, sendo a ampliação da amostra fundamental neste processo.

6 REFERÊNCIAS

AIHARA, K.; NISHI, Y.; HATANO, S.; KIHARA, M.; YOSHIMITSU, K.; TAKEICHI, N.; ITO, T.; EZAKI, H.; USUI, T. Zinc, copper, manganese, and selenium metabolism in thyroid disease. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.40, p.26-35, 1984.

ALEGRIA, A.; BARBERA, R.; CLEMENTE, G.; FARRE, R.; GARCIA, M.J.; LARGADA, M.J. Selenium and glutathione peroxidase reference values in whole blood and plasma of a reference population living in Valencia, Spain. **Journal Trace Element Medical Biologic**, v.10, p.223-228, 1996.

ANDRADE, V.A.; GROSS, J.L.; MAIA, A.L. Tratamento do hipertireoidismo da doença de Graves. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Maetabologia**, v.45, n.6, p.609-618, 2001.

BECKETT, G.J.; NICOL, F.; RAE, P.W.H.; BEECH, S.; GUO, Y.; ARTHUR, J.R. Effects of combined iodine and selenium deficiency on thyroid hormone metabolism in rats. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.57, p.240S-243S, 1991.

BJÖRNTORP, P. Regional patterns of fat distribution. **Annals of Internal Medicine**, v.103, p.994-995, 1985.

DAVIS, C.D.; UTHUS, E.O. Dietary selenite and azadeoxy: cytidine treatments affect dimethylhydrazine-induced aberrant crypt formation in rat colon and DNA methylation in HT-29 cells. **Journal of Nutrition**, v.132, p.292-297, 2002.

DUNTAS, L.H. The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. **Thyroid**, v.16, n.5, p.455-460, 2006.

DUNTAS, L.H.; MANTZOU, E.; KOUTRAS, D.A. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. **European Journal of Endocrinology**, v.148, p.389–393, 2003.

FISBERG, R.M.; MARTINI, L.A.; SLATER, B. Métodos de inquéritos alimentares In: FISBERG, R.M.; SLATER, B.; MARCHIONI, D.M.L.; MARTINI, L.A **Inquéritos alimentares – métodos e bases científicos**. Manole: São Paulo, 2005. p.1-31.

FRISANCHO, A.R. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutrition status**. The University of Michigan Press: USA, 1990.

GÄRTNER, R.; GASNIER, B.C. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. **Biofactors**, v.19, p.164-170, 2003.

GÄRTNER, R.; GASNIER, B.C.; DIETRICH, J.W.; KREBS, B.; ANGSTWURM, M.W. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.87, p.1687-1691, 2002.

GIBSON, R.S. Food consumption of individual In: **Principles of nutritional assessment**. Nova York: Oxford University Press, 1990. p.37-54.

HAO, D.-Q.; XIE, G.-H.; ZHANG, Y.-M.; TIAN, G.J. Determination of serum selenium by hydride generation flame atomic absorption spectrometry. **Talanta**, v.43, p.595-600, 1996.

HILL, K.E.; XIA, Y.; AKESSON, B.; BOEGLIN, M.E.; BURK, R.F. Selenoprotein P concentration in plasma is an index of selenium status in selenium-deficient and selenium-supplemented Chinese subjects. **Journal of Nutrition**, v.126, p.138-145, 1996.

IOM (Institute of Medicine) **Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and acids (macronutrients)**. Washington, D.C.: National Academy Press, 2002.

IOM (Institute of Medicine) **Dietary Reference Intakes: vitamine C, vitamine E, selenium and carotenoids**. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000.

KORHLE, J. The trace element selenium and thyroid gland. **Biochimie**, v.81, p.527-533, 1999.

KORHLE, J.; BRIGELIUS-FLOHE R.; BOCK, A.; GARTNER, R.; MEYER, O.; FLOHE, L. Selenium in biology: facts in medical perspectives. **Biological Chemistry**, v.381, p.849-864, 2000.

KUCHARZEWSKI, M.; BRAZIEWICZ, J.; MAJEWSKA, U.; GÓZDZ, S. Selenium in whole blood and thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. **Biological Trace Elements Research**, v.88, p.25-30, 2002.

MARTENS, A.; COZZOLINO, S.M.F. Mapeamento da distribuição de selênio em território brasileiro por meio da análise de alimentos nativos: feijão (FASEOLOS VULGARIS L.) e carne bovina para consumo humano e águas e solos oriundas. Relatório PROCESSO FAPESP 00/11578-3 VINCULADO AO PROCESSO 00/11699-5, 2002.

MÉPLAN, C.; CROSLEY, L. K.; NICOL, F.; BECKETT, G.J.; HOWIE, A.F.; HILL, K.E.; HORGAN, G.; MATHERS, J.C.; ARTHUR, J.R.; HESKETH, J.E. Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of selenoprotein markers to selenium supplementation in a genderspecific manner (the SELGEN study). **The FASEB Journal**, v.21, p.1-12, 2007.

MONCAYO, R.; KROISS, A.; OBERWINKLER, M.; KARAKOLCU, F.; STARZINGER, M.; KAPELARI, K.; TALASZ, H.; MONCAYO, H. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. **BMC Endocrine Disorders**, v.8, n.2, 2008.

NÉVE, J. Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v.9, p.65-73, 1995.

NUTWIN: Programa de apoio à nutrição [software em CD-ROM]. Versão 1.5. São Paulo: UNIFESP – Universidade Federal do Estado de São Paulo; 2002.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for Lipid Peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, p. 351-358, 1979.

OLIVIERI, O.; GIRELLI, D.; STANZIAL, A.M.; ROSSI, L.; BASSI, A.; CORROCHER, R. Selenium, zinc and thyroid hormones in healthy subjects. **Trace Elements Research**, v.51, p.31-41, 1996.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). The problem of overweight and obesity. In: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: **World Health Organization**, 2000. [WHO Technical Report Series, 897].

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.

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.158-169, 1967.

PONTES, A.A.N.; ADAN, L.F.; COSTA, A.D.M.; BENÍCIO, A.V.L.; SILVA, C.R.A.; MORAIS, R.M.; PEDROSA, V.C. Prevalência de doenças da tireóide em uma comunidade do Nordeste Brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 46, n. 5, p. 544-549, 2002.

RAYMAN, M.P.; THOMPSON, A.J.; BEKAERT, B.; CATTERICK, J.; GALASSINI, R.; HALL, E.; WARREN-PERRY, M.; BECKETT, G.J. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.87, n.2, p.370-378, 2008.

REA, H.M.; THOMSON, C.D.; CAMPBELL, D.R.; ROBINSON, M.F. Relation between erythrocyte selenium concentrations and glutathione peroxidase (EC 1.11.1.9) activities of New Zealand residents and visitors to New Zealand. **British Journal of Nutrition**, v.42, p.201-208, 1979.

REGLINSKI, J.; SMITH, W.E.; WILSON, R.; HALLS, D.J.; MCKILLOP, J.H.; THOMSON J.A. Selenium in Graves' Disease. **Clinica Chimica Acta**, v.211, n.3, p.189-190, 1992.

ROMERO, D.C.; BLANCO, L.F.; SÁNCHEZ, P.H.; RODRIGUEZ, E.; MAJEM, L. Serum selenium concentration in a representative sample of the Canadian population. **Science of the Total Environment**, v.269, p.65-73, 2001.

SABÉ, A.R.; RUBIO, A.; BELTRAN, L.G. Determination of selenium in human blood specimens by electrothermal atomic absorption. **Analytica Chimica Acta**, v.419, p.121-135, 2000.

SANTOS, K.B.; VAISMAN, M.; CRUZ FILHO, R.A; BARRETO, N.D.M.; SALVADOR, B.A.; SOUZA, A.M.O.; NÓBREGA, A.C.L. Disfunção muscular esquelética e composição corporal no hipertireoidismo. **Arquivos Brasileiros de endocrinologia e Metabologia**, v.46, n.6, p. 626-631, 2002.

SCHRODER, H.; COVAS, M.I.; MARRUGAT, J.; VILA, J.; PENA, A.; ALCANTARA, M.; MASIÁ, R. Use of a three-day estimated food record, a 72-hour recall and a food-frequency questionnaire for dietary assessment in a Mediterranean Spanish population. **Clinical Nutrition**, v.20, n.5, p.429-437, 2001.

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

THOMSON, C.D. Selenium speciation in human body fluids. **Analyst**, v.123, p.827-831, 1998.

TURKER, O.; KUMANLIOGLU, K.; KARAPOLAT, I.; DOGAN, I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. **Journal of Endocrinology**, v.190, p.151-156, 2006.

VRCA, V.B.; SKREB, F.; CEPELAK, I.; ROMIC, Z.; MAYER, L. Supplementation with antioxidants in the treatment of graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. **Clinica Chimica Acta**, v.341, p.55-63, 2004.

WERTENBRUCH, T.; WILLENBERG, H.S.; SARGET, C.; NGUYEN, T.B.; BAHLO, M.; FELDKAMP, J.; GROEGER, C.; HERMSEN, D.; SCHERBAUM, W.A.; SCHOTT, M. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease. **Medicinal Chemistry**, v.3, n.3, p.281-4, 2007.

XIA, Y.; HILL, K.E.; BYRNE, D.W.; XU, J.; BURK, R.F. Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.81, p.829-834, 2005.

Capítulo 3. SELÊNIO E A TIREOIDITE DE HASHIMOTO: UM ESTUDO EM DOIS ESTADOS DO BRASIL

1 INTRODUÇÃO

O selênio (Se) é um nutriente essencial para a saúde humana. Suas funções biológicas estão ligadas a cerca de 25 selenoproteínas. Entre estas selenoenzimas estão a glutathionas peroxidases (GSH-Px), tioredoxinas redutases (TR), iodotironinas desiodases (DIO) e selenoproteína P(SeP). Todas parecem desempenhar papel fundamental na função da tireóide e homeostase dos hormônios tireoidianos. Além disso, a glândula tireóide contém a maior concentração de Se do corpo humano (BROWN; ARTHUR, 2001; BECKETT; ARTHUR, 2005).

O hipotireoidismo é representado principalmente pela tireoidite de Hashimoto, que ocorre pela destruição progressiva e crônica da glândula tireóide por auto-anticorpos determinando a redução progressiva da secreção dos hormônios tireoidianos. Caracteriza-se pela presença ou não do bócio e queixas clínicas como cansaço, astenia, edema, ganho de peso, sonolência, pele seca, irregularidade menstrual, depressão, constipação, rouquidão e intolerância ao frio (CORONHO et al., 2001; LARSEN et al., 2003). O anticorpo Anti-TPO é característico da tireoidite de Hashimoto. A determinação bioquímica deste anticorpo está estabelecida como um método sensível de detecção e monitoramento das doenças tireoidianas autoimunes (incluindo a tireoidite de Hashimoto) (MAZOPAKIS et al., 2007).

O Se parece desempenhar um papel importante em regiões de bócio endêmico, pois mesmo com a fortificação do sal com o iodo a incidência desta doença tem aumentado em algumas populações (CINAZ et al., 2004). Derumeaux et al. (2003) mostraram uma associação inversa entre o estado nutricional relativo ao Se e o volume da glândula tireóide em mulheres idosas participantes do estudo SU.VI.MAX. Sugerindo implicação do Se na estrutura da tireóide, podendo também protegê-la da doença autoimune.

Moncayo et al. (2005) reforçam os achados descritos acima, afirmando que é fundamental manter ou recuperar o estado nutricional relativo ao Se para um bom

funcionamento da tireóide, diminuindo fenômenos oxidativos e prevenindo doença autoimune da glândula.

Em estudos de suplementação com Se, observou-se a redução de Anti-TPO. Turker et al. (2006) realizaram estudo em 88 mulheres com tireoidite autoimune suplementadas com 100 ou 200µg/dia de Se (L-selenometionina). Os autores concluíram que a suplementação com selenometionina suprimiu as concentrações séricas de Anti-TPO, mas somente com doses superiores a 100µg/dia que seria necessário para maximizar a atividade da GSH-Px. Esses achados coincidem com outros estudos utilizando suplementação de Se na forma de selenito de sódio (redução de 57% nas concentrações médias de Anti-TPO) (GARTNER; GASNIER, 2003).

Pizzulli e Ranjbar (2000), estudando crianças, sugeriram que a deficiência de Se poderia causar um hipotireoidismo devido à atividade prejudicada da DIO 2.

Muitos estudos têm ressaltado a importância de antioxidantes, como o Se, nas doenças da tireóide. Este mineral, por apresentar variabilidade na distribuição geoquímica dos solos, pode ser responsável pelas variações nas concentrações deste elemento nos alimentos e também no estado nutricional relativo a este em indivíduos de regiões diferentes. O Brasil, por ser um país de dimensões continentais, apresenta solos com constituições variáveis. As regiões Norte e Nordeste apresentam solo mais rico neste mineral, enquanto que as demais regiões do país apresentam concentrações menores, em alguns locais são consideradas deficientes (MARTENS; COZZOLINO, 2002).

O presente trabalho teve como objetivo estudar indivíduos com tireoidite de Hashimoto em dois estados brasileiros (Ceará e São Paulo) onde as concentrações de Se no solo são diferentes e avaliar o estado nutricional relativo ao Se destes grupos bem como sua relação com os hormônios tireoidianos.

2 METODOLOGIA

2.1 Casuística

O estudo foi de natureza transversal. Os dados foram coletados nos ambulatórios de Tireóide do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC).

A amostra foi constituída de todos os pacientes com hipotireoidismo com interferência autoimune que se enquadravam nos critérios da pesquisa e que foram aos serviços acima citados nos anos de 2007 a junho de 2008. Assim, foram incluídos pacientes com tireoidite de Hashimoto (com níveis séricos de TSH acima de 20 $\mu\text{U/mL}$). Os pacientes tinham acima de 19 anos sem apresentar, no momento do estudo, nenhuma doença infecto-contagiosa ou crônica não transmissível descompensada (ex.: diabetes). Foram excluídos pacientes diabéticos, pacientes com síndromes disabsortivas, pacientes com doenças tireoidianas transitórias em uso de hormônio nos últimos três meses. Também foram excluídos pacientes consumindo algum suplemento nutricional mineral e bebida alcoólica (superior a duas doses diárias). Foram constituídos grupos controle nas duas cidades do estudo com população similar (idade e sexo) à da amostra, não foram considerados dados sócio-econômicos. Para o cálculo das amostras utilizadas, foi avaliada a variabilidade das concentrações de Se em situações de deficiência ou não, presentes na literatura. Portanto, foram constituídos quatro grupos: Hashimoto - SP e Hashimoto - CE, Controle - SP e Controle - CE.

Os pacientes foram informados dos objetivos da pesquisa e receberam termo de consentimento esclarecido onde estavam garantidos os direitos ao anonimato, utilização dos dados somente para fins de pesquisa e desistência a qualquer momento da pesquisa sem nenhum prejuízo para o paciente conforme resolução CNS 196/96. Foi custeado o transporte para participação na pesquisa, fornecido jejum nos dias de coleta de sangue.

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da FCF-USP.

2.2 Protocolo Experimental

Triagem de pacientes (prontuários);

Esclarecimentos da pesquisa aos pacientes;

Coleta de sangue em jejum de 12 horas;

Coleta de urina casual para dosagem de iodo;

Avaliação antropométrica;

Entrevista com pacientes (anamnese clínica e alimentar);

Aplicação de recordatório de 24 horas (em três dias - dois na semana e um no final de semana).

2.3. Material e procedimentos

2.3.1 Lavagem de material

Toda vidraria e recipientes plásticos utilizados durante o experimento e análises foram cuidadosamente desmineralizados em banho de ácido nítrico a 20%, por tempo mínimo de 12 horas, enxaguados em água deionizada, e secos em estufa de aço inoxidável para material desmineralizado a 25°C. Posteriormente embalados em sacos plásticos de PVC fino, até o momento do uso, por um período máximo de seis meses. Este procedimento foi utilizado por ser padrão do Laboratório de Nutrição-Minerais/USP embora alguns autores considerem que a contaminação mineral em relação ao Se seja desprezível.

2.3.2 Reagentes

Todos os reagentes utilizados nas análises foram de grau de pureza analítica P.A. A água utilizada para o preparo das soluções, curva de calibração e diluição das amostras foi do tipo Milli-Q®.

2.3.3 Controle da metodologia da análise de selênio

Adotou-se como padrão de referência para controle de qualidade da metodologia utilizada para análise de selênio o material certificado SERONORM® para plasma e sangue total.

2.3.4 Coleta e análise de material biológico

Foram coletados dos voluntários da pesquisa 35 mL de sangue, no período da manhã, entre 7:00 e 8:30h, estando os mesmos em jejum de 12 horas. O

sangue foi coletado com o uso de seringas plásticas e agulhas de aço inoxidável, ambas estéreis e descartáveis.

O sangue foi distribuído em tubos de polipropileno sem anticoagulante para separação do soro para dosagens de hormônios tireoidianos (10 mL) e com EDTA como anticoagulante para dosagens de selênio no plasma, eritrócito e atividade da GSH-Px no eritrócito (25 mL). Todas as dosagens foram realizadas em triplicata, exceto a atividade da GSH-Px.

O plasma obtido a partir do sangue total após centrifugação a 3000 x g, durante 15 minutos (SORVALL® RC5C), foi extraído com pipeta automática e colocado em Eppendorfs® de polipropileno, devidamente desmineralizados, e armazenados a -80°C para análises posteriores.

Para obtenção dos eritrócitos, o sangue foi lavado três vezes com 5 mL de solução salina isotônica a 0,9%, homogeneizado lentamente por inversão e centrifugado a 10.000 x g por 10 minutos (SORVALL® RC5C); por duas vezes, descartando-se os sobrenadantes em cada processo. Após o último processo a massa eritrocitária foi extraída com pipeta automática e armazenada em Eppendorfs® de polipropileno, devidamente desmineralizados, e mantidos a -80°C para análises posteriores.

As dosagens de selênio no plasma e eritrócitos foram feitas por espectrometria de absorção atômica com gerador de hidretos acoplado a cela de quartzo – HGQTAAS (HAO et al., 1996; SABÉ et al., 2000; ROMERO et al., 2001; DAVIS; UTHUS, 2002).

Foi realizada dosagem de hemoglobina pelo método da cianometahemoglobina com Kit LABTEST® e lido em espectrofotômetro UV visível HITACHI modelo U1100, em um comprimento de onda de 540nm para expressão dos resultados de GSH-Px.

As determinações de TSH, T₃, T₄ e T₄ livre, bem como anti-TPO foram realizadas no laboratório de Endocrinologia do HC-FMUSP. Foram realizadas por método de eletroquimioluminescência utilizando Kits Perkin-Elmer®.

As amostras de urina dos voluntários foram obtidas por amostragem casual, colhidas em recipiente fornecido pela pesquisadora (Monovett) e acondicionado a -20°C para determinação de iodo. Esta determinação foi feita no Laboratório de Bioquímica do Instituto Adolfo Lutz pelo método de digestão

urinária de Sandell-Kolthoff, com o objetivo de avaliar uma possível interação da deficiência de iodo com as concentrações de Se.

A atividade da enzima Glutathione Peroxidase (GSH-Px) foi determinada no eritrócito segundo método cinético descrito por Paglia e Valentine (1967). As leituras foram realizadas a 37°C em Analisador bioquímico Lysis, num comprimento de onda de 340 nm. Foi utilizado Kit comercialmente disponível RANSEL da Randox® (RS 505).

Foi realizada a determinação de Malondialdeído no plasma dos participantes do estudo de acordo com Okhawa et al. (1979).

2.3.5 Avaliação antropométrica

Foram realizadas medidas antropométricas de peso e estatura em balança Filizola com capacidade máxima de 150kg e divisões de 100g. Foi seguida metodologia de Frisancho (1990).

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado usando a fórmula abaixo e para determinação do estado nutricional adotou-se a classificação para adultos da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000) (Quadro 1).

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

Quadro 1. Classificação do diagnóstico nutricional de adultos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000).

DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL	IMC(kg/(m) ²)
Baixo peso	< 18,50
Eutrófico	18,50 – 24,99
Sobrepeso/ pré-obeso	25,00 – 29,99
Obesidade grau I	30,00 – 34,99
Obesidade grau II	35,00 – 39,99
Obesidade grau III	≥40,00

Fonte: OMS (2000)

As medidas do perímetro da cintura e do quadril podem classificar os indivíduos de acordo com a distribuição de gordura corporal, por meio da relação

cintura-quadril, relacionando-a com o risco de doenças crônicas não transmissíveis, principalmente as cardiovasculares. A relação cintura-quadril (RCQ) foi calculada e classificada segundo Bjorntorp (1985), que adota os seguintes valores relacionados com o risco de doenças cardiovasculares: Homens – $RCQ \geq 1,0$, e mulheres – $RCQ \geq 0,8$.

2.3.6 Avaliação do consumo alimentar

Foi utilizado o método recordatório de 24 horas (R24h) no dia da coleta de sangue, com material fotográfico para melhor compreensão das porções e dois R24h que foram realizados em entrevistas por telefone, em um dia da semana e um no final de semana, de forma a totalizar três recordatórios, dois em dias de semana e um em dia de final de semana (GIBSON, 1990; FISBERG et al., 2005). O método foi escolhido por ser considerado um método de referência para estimativa de consumo alimentar e apresentar boa correlação com avaliação de consumo de minerais como o Se (SCHRODER et al., 2001).

Foram treinados seis entrevistadores, distribuídos entre os hospitais participantes do estudo.

A composição da dieta em macronutrientes, selênio e iodo foi calculada teoricamente pelo programa NUTWIN, versão 2.5 – CIS-EPM. Os valores de energia foram calculados da mesma forma. O banco de dados do software foi alimentado com os dados da Base de dados Nacional de Nutrientes para Padrão de Referência do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA National Nutrient Database for Standard Reference). Disponível em <http://www.ars.usda.gov/>.

Todos os nutrientes foram ajustados pela energia segundo usando a regressão linear.

Foi verificado o resultado de adequação para EAR e UL (IOM, 2000; 2002).

2.4 Análise estatística dos dados

Inicialmente fez-se uma análise exploratória dos dados, apresentando-os em tabelas, quadros e/ou gráficos. Em seguida foram calculadas as medidas estatísticas e epidemiológicas: média, desvio padrão, mediana e coeficiente de

correlação. Para a análise de associação e análise de homogeneidade do grupo caso controle em relação a distribuição de variáveis descritas em tabelas de contingência foi utilizado o teste exato de Fisher. Para a análise de correlação entre as variáveis quantitativas foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Para verificar a normalidade na distribuição dos dados das variáveis quantitativas utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. A transformação logarítmico Neperiano foi utilizada quando a normalidade da variável não se verificava. Para comparar as médias das variáveis quantitativas entre o grupo controle e o grupo de pacientes, utilizou-se o teste F de Snedecor (três ou mais médias) da ANOVA para modelos fatoriais com interação. A análise de sub hipóteses foi realizada pelo teste de least significant difference (LSD) para saber quais as médias que diferiram. Também utilizou-se o ajuste das variáveis dietéticas por energia. O nível de significância adotado para os testes estatístico foi 5%. Os dados foram processados no software SPSS versão 13.0.

3 RESULTADOS

Foram avaliados 17 pacientes no estado de São Paulo e 16 pacientes no estado do Ceará, após avaliação dos exames, foram incluídos apenas os participantes que atendiam aos critérios de inclusão do estudo. Desta forma os grupos em estudo de São Paulo e Ceará ficaram com 13 e 12 participantes, respectivamente. Nos grupos controle foram avaliados 40 indivíduos em São Paulo e 37 indivíduos no Ceará, finalizando os grupos com 29 e 28 participantes, respectivamente. Da mesma forma, foram incluídos apenas os voluntários que atendiam aos critérios de inclusão do estudo. Os grupos foram denominados como Hashimoto e Controle fazendo apenas distinção por estado.

3.1 Caracterização dos grupos estudados

A distribuição dos participantes quanto ao sexo está apresentada na Figura 1, onde observa-se o predomínio do sexo feminino, apresentando-se de forma semelhante nos dois estados e diferindo entre os grupos Hashimoto e Controle.

Figura 1. Distribuição percentual dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará e seus respectivos controles, segundo o sexo, 2008.

A Tabela 1 mostra a caracterização dos grupos estudados quanto à antropometria. Os grupos não apresentaram diferenças estatísticas entre eles, exceto para idade no grupo Hashimoto do Ceará que é mais jovem, em média, que os demais. O IMC está acima da referência da OMS (2000).

Tabela 1. Caracterização antropométrica dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Variáveis	São Paulo		Ceará	
	Controle (n=29)	Hashimoto (n=13)	Controle (n=28)	Hashimoto (n=12)
Idade (anos)				
Média ± DP	44,00 ± 7,58	44,54 ± 13,99	46,04 ± 9,86	39,83 ± 12,59
Mediana	43,00	42,00	46,00	35,50
Mínimo	33,00	29,00	29,00	24,00
Máximo	61,00	77,00	65,00	63,00
Peso (kg)				
Média ± DP	72,67 ± 13,03	70,65 ± 6,90	66,90 ± 12,84	69,43 ± 11,91
Mediana	72,10	68,80	64,10	65,80
Mínimo	51,40	62,20	41,60	55,00
Máximo	95,80	86,70	95,30	99,50
RCQ				
Média ± DP	0,86 ± 0,06	0,87 ± 0,05	0,85 ± 0,12	0,82 ± 0,07
Mediana	0,80	0,90	0,90	0,80
Mínimo	0,70	0,80	0,50	0,70
Máximo	1,00	1,00	1,10	1,00
IMC (kg/(m) ²)				
Média ± DP	27,42 ± 3,97	28,92 ± 3,26	26,75 ± 4,43	29,13 ± 4,98
Mediana	23,90	28,70	26,00	27,50
Mínimo	21,30	25,70	18,50	24,10
Máximo	37,80	37,00	36,10	39,90

DP: desvio-padrão; RCQ: relação cintura-quadril; IMC: índice de massa corpórea;

3.2 Avaliação dos hormônios tireoidianos e Anti-TPO

A Tabela 2 mostra os valores de hormônios tireoidianos e Anti-TPO para os grupos estudados. Observa-se uma diferença estatisticamente significativa em relação ao T₄ livre e TSH. O grupo Hashimoto do Ceará, de acordo com os parâmetros estudados, pode ser considerado em estado mais grave que os Hashimoto de São Paulo.

Tabela 2. Concentração dos hormônios da Tireóide (T_3 , T_4 , T_4L , TSH) e o do anticorpo anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Hormônios	São Paulo		Ceará	
	Controle ⁽ⁿ⁼²⁹⁾	Hashimoto ⁽ⁿ⁼¹³⁾	Controle ⁽ⁿ⁼²⁸⁾	Hashimoto ⁽ⁿ⁼¹²⁾
T_3 (ng/dL)				
Média $\pm$ DP	127,14 $\pm$ 18,91	98,39 $\pm$ 38,83	132,11 $\pm$ 20,16	51,42 $\pm$ 42,16
Mediana	128,00	118,00	130,50	44,00
Mínimo	88,00	51,00	102,00	18,50
Máximo	180,00	136,00	209,00	158,00
T_4 (μ g/dL)				
Média $\pm$ DP	8,89 $\pm$ 1,50	6,36 $\pm$ 2,50	8,93 $\pm$ 1,10	2,05 $\pm$ 2,44
Mediana	8,80	7,00	9,10	0,80
Mínimo	5,90	1,80	7,40	0,80
Máximo	11,60	9,40	10,70	7,90
T_4L (ng/dL)				
Média $\pm$ DP	0,99 $\pm$ 0,15	0,71 $\pm$ 0,32*	0,95 $\pm$ 0,12	0,11 $\pm$ 0,22*
Mediana	1,00	0,70	0,90	0,01
Mínimo	0,80	0,01	0,70	0,01
Máximo	1,30	1,24	1,30	0,70
TSH (μ U/mL)				
Média $\pm$ DP	1,92 $\pm$ 0,90	33,36 $\pm$ 19,16*	1,99 $\pm$ 0,70	116,75 $\pm$ 63,68*
Mediana	1,70	23,60	1,80	119,20
Mínimo	0,70	20,60	1,00	31,10
Máximo	4,50	72,40	3,80	210,60
Anti-TPO (U/mL)				
Média $\pm$ DP	17,50 $\pm$ 0,00	775,31 $\pm$ 892,37	17,50 $\pm$ 0,00	794,75 $\pm$ 990,69
Mediana	17,50	386,00	17,50	395,00
Mínimo	17,50	44,00	17,50	131,00
Máximo	17,50	3000,00	17,50	3000,00

DP: desvio-padrão;

* : diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Valor de referência: T_3 : 70-200 ng/dL; T_4 : 4,5-12,0 (mg/dL); T_4L : 0,7-1,5 ng/dL;

TSH: <20 mU/mL; Anti-TPO: <35 U/mL

3.3 Avaliação bioquímica de selênio

Observa-se no presente estudo, que os grupos Hashimoto apresentam concentração plasmática de Se superior aos grupos Controle nos dois estados. E que somente o grupo Controle do Ceará foi estatisticamente inferior aos demais. Quanto às concentrações de Se nos eritrócitos, os grupos do Ceará apresentam valores superiores aos de São Paulo. É importante ressaltar que os grupos do Ceará apresentam concentração eritrocitária média de Se superior ao valor de referência considerado neste estudo (Tabela 3).

Tabela 3. Concentração de selênio plasmático e eritrocitário ($\mu\text{g/L}$) dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Concentração de selênio	São Paulo		Ceará	
	Controle (n=29)	Hashimoto (n=13)	Controle (n=28)	Hashimoto (n=12)
Se plasmático ($\mu\text{g/L}$)				
Média $\pm$ DP	66,52 $\pm$ 23,6 ^a	70,64 $\pm$ 30,16 ^a	57,56 $\pm$ 23,80 ^b	78,57 $\pm$ 29,01 ^a
Mediana	63,70	66,59	50,40	74,50
Mínimo	22,20	38,79	34,30	28,40
Máximo	150,40	139,04	115,70	152,80
Se eritrócito ($\mu\text{g/L}$)				
Média $\pm$ DP	79,96 $\pm$ 27,20 ^c	117,17 $\pm$ 88,83 ^a	122,40 $\pm$ 26,79 ^a	139,02 $\pm$ 34,97 ^b
Mediana	71,80	95,50	124,60	133,20
Mínimo	40,90	53,60	77,20	93,60
Máximo	131,40	184,55	183,40	194,10

p<0,05

Valor de referência: Se plasmático: 53-109 $\mu\text{g/L}$ (ALEGRIA et al., 1996)

Se eritrocitário: 60-120 $\mu\text{g/L}$ (ORTUÑO et al., 1997)

As Figuras 2 e 3 mostram a distribuição de cada participante do estudo quanto às concentrações de Se no plasma e eritrócito, respectivamente.

Figura 2. Distribuição da concentração de selênio no plasma dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Figura 3. Distribuição da concentração de selênio no eritrócito dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

3.4 Avaliação da atividade da enzima GSH-Px

A avaliação da atividade da selenoenzima GSH – Px, utilizada como biomarcador na avaliação do estado nutricional relativo ao Se, não mostrou nenhuma diferença significativa entre os grupos estudados como observado na Figura 4.

a: NS; Valor de referência: 27,5-73,6U/gHb (Kit Ransel;RANDOX®)

Figura 4. Determinação da atividade da glutathiona peroxidase dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

A Tabela 4 mostra a média da atividade da GSH-Px e MDA nos grupos estudados. Observa-se que os grupos de São Paulo apresentaram atividade da GSH-Px inferior aos grupos do Ceará. Enquanto que para as concentrações de MDA o grupo Graves de São Paulo foi superior aos grupos do Ceará.

Tabela 4. Determinação da atividade da glutathiona peroxidase, da concentração de malondialdeído no plasma dos pacientes com tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Grupos	GSH-Px (U/g Hb)	MDA (nmol MDA/mL)
São Paulo		
Controle ^(n= 29)	47,67 ± 18,86	60,64 ± 18,19*
Hashimoto ⁽ⁿ⁼¹³⁾	42,10 ± 17,65	113,23± 62,50*
Ceará		
Controle ⁽ⁿ⁼²⁸⁾	52,84 ± 13,65	71,08 ± 39,89
Hashimoto ⁽ⁿ⁼¹²⁾	44,58 ± 11,77	70,00 ± 27,87

DP: desvio-padrão; *: diferença estatisticamente significativa (p<0,05);

O grupo Hashimoto de São Paulo apresentou correlação entre Se no plasma e GSH-Px no eritrócito, e o grupo Hashimoto do Ceará apresentou correlação semelhante entre a GSH-Px e o Se no eritrócito (Tabela 5).

Tabela 5. Correlação de Pearson (r) das variáveis glutathiona peroxidase (GSH-Px), Selênio plasmático e eritrocitário, e Malondialdeído (MDA) dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Grupos	GSHPx e Se plasmático	GSHPx e Se eritrocitário	GSHPx e MDA	MDA e Se plasmático	MDA e Se eritrocitário
São Paulo					
Controle ^(n= 29)	0,327	0,437	-0,021	-0,002	0,030
Hashimoto ⁽ⁿ⁼¹³⁾	0,647	0,089	-0,003	-0,070	-0,065
Ceará					
Controle ⁽ⁿ⁼²⁸⁾	0,188	0,068	-0,235	0,199	-0,277
Hashimoto ⁽ⁿ⁼¹²⁾	0,131	0,609	-0,091	0,212	0,345

3.5 Avaliação do consumo alimentar

O grupo Controle de São Paulo apresentou um consumo médio de energia estatisticamente superior aos demais grupos estudados. O consumo em percentual de carboidratos, não variou entre os grupos dentro do mesmo estado, foi superior no grupo Controle de São Paulo. O grupo Hashimoto do Ceará apresenta maior consumo percentual de proteínas e grupo Hashimoto de São Paulo, maior consumo percentual de lipídios (Tabela 6).

Tabela 6. Energia e percentual de contribuição energética dos macronutrientes das dietas dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Energia e macronutrientes	São Paulo		Ceará	
	Controle (n=29)	Hashimoto (n=13)	Controle (n=28)	Hashimoto (n=10)
Energia (kcal/dia)				
Média ± DP	3871,55±1227,76 ^a	2098,77±807,99 ^b	3215,49±1130,02 ^b	2925,32±1437,03 ^b
Mediana	3665,70	1981,00	3148,00	2861,40
Mínimo	1424,00	890,00	1683,20	668,20
Máximo	5127,68	3768,70	4345,45	3879,15
Carboidrato (%)				
Média ± DP	55,18±6,48 ^a	51,18±9,28 ^a	51,16±9,60 ^b	51,9±12,99 ^b
Mediana	55,60	52,60	53,10	52,10
Mínimo	42,60	32,50	31,40	19,10
Máximo	66,70	63,70	73,10	73,30
Proteína (%)				
Média ± DP	17,43±3,45 ^a	20,39±5,34 ^a	20,00±4,92 ^b	22,62±6,36 ^b
Mediana	17,10	19,80	21,10	21,00
Mínimo	10,90	12,10	11,70	12,40
Máximo	25,20	30,50	32,20	35,30
Lipídio (%)				
Média ± DP	26,79±4,86 ^a	30,32±4,34 ^a	28,84±7,11 ^a	25,47±9,68 ^a
Mediana	25,50	30,30	29,20	25,40
Mínimo	16,00	24,10	10,20	8,00
Máximo	37,10	36,30	43,90	45,50

DP: desvio-padrão;

Quanto ao consumo de Se através dos alimentos, a concentração deste mineral foi estimada a partir de banco de dados de composição de alimentos internacionais. A concentração média de Se encontrada nas dietas dos participantes ficaram acima da EAR para este nutriente. O grupo Controle do Ceará apresentou maior concentração de Se que os demais grupos estudados (Figura 5).

$p < 0,001$

Figura 5. Ingestão alimentar de selênio ($\mu\text{g}/\text{dia}$) dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

3.6 Avaliação relativa ao iodo

A ingestão média de iodo foi superior nos grupos do Ceará em relação aos grupos de São Paulo (Figura 6). A iodúria apresentou média dentro do normal para todos os grupos estudados (Tabela 7). Desta forma, o iodo alimentar e urinário não apresentou nenhuma correlação com os parâmetros relativos ao Se.

$p < 0,001$

Figura 6. Ingestão alimentar de iodo ($\mu\text{g}/\text{dia}$) dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Tabela 7. Excreção urinária de iodo dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Parâmetro	São Paulo		Ceará	
	Controle ⁽ⁿ⁼²⁹⁾	Hashimoto ⁽ⁿ⁼¹³⁾	Controle ⁽ⁿ⁼²⁸⁾	Hashimoto ⁽ⁿ⁼¹⁰⁾
Iodo na urina (µg/L)				
Média ± DP	275,14±102,37 ^a	275,89±122,18 ^a	216,07±127,52 ^b	247,67±182,68 ^b
Mediana	291,10	230,80	178,00	209,40
Mínimo	17,30	128,60	65,50	30,50
Máximo	414,80	517,00	535,20	637,00

Valor de referência: 100-300 µg/L

4 DISCUSSÃO

A dificuldade na obtenção de um número mais significativo de pacientes no estudo, deveu-se em parte a estrutura dos serviços terciários como são os hospitais onde o estudo foi realizado. Estes hospitais em geral, atendem aos casos mais graves encaminhados pelos serviços primários e secundários que em grande parte cursam nas doenças tireoidianas com complicações associadas como distúrbios cardiovasculares ou diabetes que foram excluídos deste estudo. Os pacientes que chegavam ao serviço por demanda espontânea eram em menor número e muitas vezes não se adequavam aos critérios da pesquisa. Em geral, os serviços primários de saúde acompanham a maior parte dos pacientes com doenças da tireóide, em especial os pacientes com tireoidite de Hashimoto cujo controle e acompanhamento são simples e de baixo custo.

Quanto ao sexo, os grupos controle foram constituídos de tal forma que a distribuição entre homens e mulheres ficasse próxima dos 50%. Em relação ao grupo Hashimoto, observou-se que em ambos estados há um predomínio do sexo feminino ficando este acima dos 90%. Esses dados corroboram com a literatura que mostra em diversos trabalhos que o sexo feminino é mais acometido pelas doenças da tireóide (OLIVIERI et al., 1996; KUCHARZEWSKI et al, 2002).

O peso corporal dos pacientes com hipotireoidismo, em geral encontra-se acima daqueles dos indivíduos sem a doença. Acredita-se que estes pacientes tenham redução do metabolismo basal e desta forma aumentem de peso durante os períodos ativos da doença. Neste trabalho, os dados confirmam achados de outros estudos onde o peso dos indivíduos com Hashimoto está superior ao do

Controle no Ceará, mas não difere do grupo Controle em São Paulo (CORONHO, 2001; LARSEN; DAVIES, 2003). Observa-se, no entanto, que os grupos de São Paulo apresentam peso superior aos grupos do Ceará. Provavelmente porque o valor estimado para o consumo de energia dos indivíduos de São Paulo foi superior aos grupos do Ceará.

O IMC que estabelece a relação do peso com a estatura, mostrou que todos os grupos estavam acima dos valores considerados normais pela OMS, fato este já esperado para os pacientes, mas não para os grupos Controle. Observou-se indivíduos classificados como obesos em todos os grupos. Este fato chama atenção para a presença de sobrepeso e obesidade mesmo em populações consideradas saudáveis.

Méplan et al. (2007) identificaram associação do IMC com Se, em indivíduos com $IMC > 25 \text{ kg}/(\text{m})^2$, este fato não se confirmou em nosso estudo, onde nenhuma correlação foi encontrada.

A conversão de T_4 em T_3 demonstrada pela razão $T_3:T_4$ foi avaliada em nosso estudo, onde observou-se uma correlação entre esta razão e as concentrações de Se nos eritrócitos apenas para o grupo Controle do Ceará. Já. Rayman et al. (2008) não encontraram correlação de $T_3:T_4$ com consumo aumentado de Se.

As concentrações de Se foram mensuradas no plasma e eritrócito. No plasma, esta concentração está relacionada ao turnover do mineral. No presente estudo os grupos Hashimoto apresentaram concentração plasmática de Se superior aos grupos Controle nos dois estados, e o grupo Controle do Ceará foi estatisticamente inferior aos demais. Ainda assim, todos os grupos apresentaram a média dentro dos valores considerados como referência neste estudo (53 a 109 $\mu\text{g}/\text{L}$, ALEGRIA et al., 1996). Estes dados não confirmam os achados da literatura que referem valores baixos de Se no plasma ou soro para estes pacientes.

Duntas (2003) encontrou em seu estudo, valores plasmáticos de Se entre 70 e 125 $\mu\text{g}/\text{L}$. Dessa forma, considerando estes valores, encontramos deficiência na média dos grupos Controle dos dois estados, mas não para os grupos Hashimoto. Estes valores de referência não são definidos para Se, mas a literatura sugere valores em torno de 120 $\mu\text{g}/\text{L}$ como um ponto de corte para este mineral. Portanto, se considerarmos a concentração plasmática de 120 $\mu\text{g}/\text{L}$ como

limite para Se plasmático, podemos considerar os participantes deste estudo como deficientes em Se.

Em duas regiões do mundo (Nova Zelândia e Austrália) com população em risco para deficiência de Se, Thomson (2004) sumariza as pesquisas que apresentam uma variação plasmática de 71-94 µg/L na Nova Zelândia e 76,92- 87,56µg/L na Austrália nos últimos 12 anos. Os achados do presente estudo se aproximam dos referidos acima, caracterizando novamente os dois estados avaliados como deficientes em Se, considerando somente esta variável.

Nos eritrócitos, os indivíduos do Ceará apresentaram concentração média de Se superior aos grupos de São Paulo, mostrando diferença estatisticamente significativa entre os grupos do mesmo estado. O estado do Ceará apresentou para os dois grupos, média acima dos valores considerados de referência para este estudo (60 a 120 µg/L, ORTUÑO et al., 1997). Como a concentração eritrocitária de Se reflete um estado nutricional de mais longo prazo referente a este mineral, nos permitimos sugerir que os indivíduos do Ceará apresentam estado nutricional de Se melhor que indivíduos de outras regiões do Brasil, como observados nos estudos de Silva (2002) que avaliou idosas no estado de São Paulo (85,5µg/L) e Bortoli (2005) que estudou adultos ovolactovegetarianos (60µg/L). Os dados do Ceará estão próximos dos encontrados por Gonzaga (2002) estudando crianças do Amapá suplementadas com castanha do Brasil, na merenda escolar (133,2µg/L).

O estudo de Martens e Cozzolino (2002) mostrou que os feijões do Ceará possuem maior concentração de Se que todos os demais pesquisados no Brasil, ao contrário dos feijões de São Paulo, cuja concentração de Se foi a menor do país. Este resultado pode explicar em parte os achados de que os níveis plasmáticos e eritrocitários de Se, foram superiores para os indivíduos do Ceará em todos os grupos, exceto a concentração plasmática do grupo Hashimoto. A ingestão protéica dos indivíduos do Ceará pode estar relacionada aos achados de Se. O elevado consumo de proteínas, e consequentemente de metionina pode melhorar a biodisponibilidade de Se, aumentando a absorção deste.

Os trabalhos na área sugerem que os efeitos do Se no sistema imunológico são decorrentes da ação das selenoenzimas, em especial, da GSH-Px. Os estudos de suplementação mostram que a ação do Se sobre o Anti-TPO ocorre quando

este anticorpo está bastante alterado e mesmo quando os pacientes não estão deficientes de Se.

No entanto, os efeitos de suplementação sobre o Anti-TPO só ocorre com doses diárias de Se acima de 100µg. Esse achado sugere que o efeito de Se parece não ser somente ligado a GSH-Px visto que 100µg já seriam suficientes para tornar sua atividade ótima. Outras selenoenzimas devem estar envolvidas neste processo e 200µg/dia parece suprimir a atividade autoimune (TURKER et al., 2006).

No presente estudo, observamos que de forma geral, a população do Ceará apresentou-se com indicadores bioquímicos e dietéticos, relacionados ao Se, superiores à população de São Paulo. É importante ressaltar que o Anti-TPO não apresentou diferença estatística entre os estados apesar do TSH estar superior no grupo Hashimoto do Ceará. A presença de doença em atividade moderada poderia explicar o encontrado apesar do maior consumo de Se no estado do Ceará.

Em estudos de suplementação com Se, observou-se a redução de Anti-TPO. Turker et al. (2006) realizaram estudo em 88 mulheres com tireoidite autoimune (Hashimoto) suplementadas com 100 ou 200µg/dia de Se (L-selenometionina). Os autores concluíram que a suplementação com selenometionina suprimiu as concentrações séricas de Anti-TPO. Esses achados coincidem com outros estudos utilizando suplementação de Se na forma de selenito de sódio (redução de 57% nas concentrações médias de Anti-TPO) (GARTNER; GASNIER, 2003).

Mazopakis et al. (2007) suplementaram 80 mulheres na Grécia, com 200µg/dia de Se (L-selenometionina) por seis meses. As participantes foram diagnosticadas com hipotireoidismo clínico e subclínico e apresentaram 875 IU/mL como valor médio inicial de Anti-TPO. A redução de Anti-TPO foi de 9,9% nos seis meses do estudo com a continuidade do estudo (12 meses) foi observada redução de 21% no Anti-TPO. Os achados sugerem a importância do Se no controle das doenças autoimunes da tireóide.

Karanikas et al. (2008) suplementaram 36 pacientes com tireoidite autoimune (200µg/dia de Se – selenito de sódio) por três meses. As pacientes apresentavam 524 IU/mL de Anti-TPO basal. Os autores não encontram nenhum benefício da suplementação de Se para este grupo. No entanto, acredita-se que o

curto período de suplementação associado a uma doença de atividade moderada possa ser a resposta para a não observação do benefício imunológico do Se. Em nossos pacientes, que também apresentavam doença de atividade moderada, não encontramos correlação dos parâmetros de Se com o Anti-TPO.

A forma química do Se utilizada nos estudos de suplementação sugere uma diferença nos resultados encontrados. A selenometionina parece ser mais rapidamente incorporada às selenoenzimas e o selenito de sódio parece agir primeiro no *pool* de Se circulante. Isto explicaria em parte, os resultados de Karanikas et al. (2007).

Considerando a atividade da GSH-Px como um biomarcador para avaliação do estado nutricional relativo ao Se, não foi observado neste estudo nenhuma diferença significativa entre os grupos e os mesmos apresentaram médias dentro dos valores de referência recomendados. Levando em consideração que os dados bioquímicos referentes ao Se não mostraram deficiência entre os grupos estudados, os valores referentes à atividade da GSH-Px apenas corroboram com estes achados uma vez que este biomarcador não mostra diferença em sua atividade quando há eutrofia em relação ao Se, ou mesmo quando ele está aumentado (NEVE, 1995; THOMSON, 1998; VRCA et al., 2004). Nossos dados não encontraram nenhuma correlação do Se ou GSH-Px com hormônios tireoidianos ou Anti-TPO.

No entanto, parecem claros os benefícios imunológicos do Se nas doenças autoimunes da tireóide. O mecanismo de ação deste efeito e os alvos do Se não são claros. Alguns autores acreditam que a suplementação em indivíduos deficientes de Se restaura a atividade da GSH-Px que é um importante mediador na supressão do Anti-TPO causada pelo Se (TURKER, 2008).

Quanto ao consumo de proteínas, todos os grupos estavam acima do recomendado independente dos estados, fato este que pode melhorar a biodisponibilidade do Se cuja absorção pode estar facilitada. Observou-se que o grupo Controle Ceará apresentou maior média de consumo de proteínas e maior concentração de Se na dieta.

O Se presente nos alimentos e, conseqüentemente na alimentação humana, sofre influência do solo onde os mesmos são produzidos. Trabalhos mostram que a região Nordeste do Brasil apresenta um solo rico neste mineral.

Os resultados deste estudo mostraram que para os indivíduos aparentemente saudáveis (grupos Controle) a estimativa da concentração de Se na dieta foi superior no estado do Ceará. No entanto, para o grupo Hashimoto não houve diferença estatística. Desta forma, os grupos com hipotireoidismo apresentaram um elevado consumo de Se, mesmo considerando o fato de que os dados de concentração de Se nos alimentos foram obtidos de tabelas internacionais e não de tabelas locais. Estes dados ainda são escassos no Brasil, embora nosso grupo de pesquisa venha trabalhando atualmente na obtenção de dados de concentração de Se em alimentos regionais.

Vários estudos têm avaliado o consumo dietético de Se. Na Inglaterra foi encontrada ingestão média 29-39 µg/dia de Se (RAYMAN, 2000) e nos Estados Unidos de acordo com o Terceiro Levantamento Nacional de Nutrição e Saúde (NHANES III) foi em média de 106 µg/dia (IOM, 2000). Em relação ao consumo, nossos dados aproximam-se do NHANES III e conseqüentemente de um país que é em geral, suficiente de Se, mais uma vez reforçando a necessidade de tabelas de composição de alimentos baseadas em dados de alimentos locais.

O consumo de iodo também foi avaliado neste estudo. As concentrações de iodo estimadas nas dietas dos grupos estudados mostraram que aquelas dos grupos do Ceará foram superiores às de São Paulo, no entanto não diferiram estatisticamente entre os grupos Hashimoto e Controle. A deficiência de Se pode agravar a deficiência de iodo, o que não foi observado neste trabalho, já que os grupos encontravam-se adequados para ambos micronutrientes.

Considerando a importância do Se nos distúrbios da glândula tireóide, recomenda-se mais estudos, com um número maior de participantes para elucidação dos mecanismos envolvidos na ação do Se no sistema imunológico de pacientes com tireoidite de Hashimoto.

5 CONCLUSÕES

Os pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles do Ceará apresentaram melhor estado nutricional relativo ao Se quando comparados aos pacientes com Tireoidite de Hashimoto e seus respectivos controles em São

Paulo, no entanto estas diferenças não se correlacionaram com os hormônios tireoidianos ou o Anti-TPO.

Não houve deficiência de iodo para os grupos estudados.

6 REFERÊNCIAS

- ALEGRIA, A.; BARBERA, R.; CLEMENTE, G.; FARRE, R.; GARCIA, M.J.; LARGADA, M.J. Selenium and glutathione peroxidase reference values in whole blood and plasma of a reference population living in Valencia, Spain. **Journal Trace Element Medical Biologic**, v.10, p.223-228, 1996.
- BECKETT, G.J.; ARTHUR, J.R. Selenium and endocrine systems. **Journal of Endocrinology**, v. 184, p. 455-465, 2005.
- BJÖRNTORP, P. Regional patterns of fat distribution. **Annals of Internal Medicine**, v.103, p.994-995, 1985.
- BORTOLI, M. C. Avaliação do estado nutricional relativo ao zinco e ao selênio de ovolactovegetarianos, praticantes de yoga, na cidade de São Paulo. Paulo, 2005. 101 p. (Dissertação de mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).
- BROWN, K.M.; ARTHUR, J.R. Selenium, selenoproteins and human health: a review. **Public Health Nutrition**, v.4, n.2B, p.593-599, 2001.
- CINAZ, P.; KARAKAS, D.S.; ÇAMURDAN, M.O.; BIDEÇI, A.; AYVALI, E.D.; YÜGEL, C. Goiter prevalence, serum selenium, and urine iodine status in a previously iodine-deficient area in Turkey. **Biological Trace Elements Research**, v.100, p.185-193, 2004.
- CORONHO, Victor. Hipotireoidismo. In: CORONHO, Victor et al. **Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p.400-411.
- DAVIS, C.D.; UTHUS, E.O. Dietary selenite and azadeoxy: cytidine treatments affect dimethylhydrazine-induced aberrant crypt formation in rat colon and DNA methylation in HT-29 cells. **Journal of Nutrition**, v.132, p.292-297, 2002.
- DERUMEAUX, H.; VALEIX, P.; CASTEBON, K.; BENSIMON, M.; BOUNTRON-RUAULT, M.C.; ARNAUD, J.; HERCBERG, S. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35-60-year old French adults. **European Journal of Endocrinology**, v.148, p.309-315, 2003.
- DUNTAS, L.H.; MANTZOU, E.; KOUTRAS, D.A. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. **European Journal of Endocrinology**, v.148, p.389-393, 2003.
- FISBERG, R.M.; MARTINI, L.A.; SLATER, B. Métodos de inquéritos alimentares In: FISBERG, R.M.; SLATER, B.; MARCHIONI, D.M.L.; MARTINI, L.A **Inquéritos alimentares – métodos e bases científicos**. Manole: São Paulo, 2005. p. 1-31.
- FRISANCHO, A.R. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutrition status**. The University of Michigan Press: USA, 1990.

GÄRTNER, R.; GASNIER, B.C. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. **Biofactors**, v.19, p. 164-170, 2003.

GIBSON, R.S. Food consumption of individual In: **Principles of nutritional assessment**. Nova York: Oxford University Press, 1990. p. 37-54.

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

HAO, D.-Q.; XIE, G.-H.; ZHANG, Y.-M.; TIAN, G.J. Determination of serum selenium by hydride generation flame atomic absorption spectrometry. **Talanta**, v.43, p.595-600, 1996.

IOM (Institute of Medicine) **Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and acids (macronutrients)**. Washington, D.C.: National Academy Press, 2002.

IOM (Institute of Medicine) **Dietary Reference Intakes: vitamines C, vitamines E, selenium and carotenoids**. Washington, D.C., National Academy Press, 2000.

KARANIKAS, G.; SCHUETZ, M.; KONTUR, S.; DUAN, H.; KOMMATA, S.; SCHOEN, R.; ANTONI, A.; KLETTER, K.; DUDCZAK, R.; WILLHEIM, M. No Immunological Benefit of Selenium in Consecutive Patients with Autoimmune Thyroiditis. **Thyroid**, v.18, n.1, p.7-12, 2008.

KUCHARZEWSKI, M.; BRAZIEWICZ, J.; MAJEWSKA, U.; GÓZDZ, S. Selenium in whole blood and thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. **Biological Trace Elements Research**, v.88, p.25-30, 2002.

LARSEN, P.R.; DAVIES, T.F. Hypothyroidism and Thyroiditis. In: Larsen PR, et al., editors. **Williams textbook of endocrinology**. 10 ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2003. p. 423-55.

MARTENS, A.; COZZOLINO, S.M.F. Mapeamento da distribuição de selênio em território brasileiro por meio da análise de alimentos nativos: feijão (FASELOS VULGARIS I.) e carne bovina para consumo humano e águas e solos oriundas. Relatório PROCESSO FAPESP 00/11578-3 VINCULADO AO PROCESSO 00/11699-5, 2002.

MAZOKOPAKIS, E.E.; PAPADAKIS, J.A.; PAPADOMANOLAKI, M.J.; BATISTAKIS, A.G.; GIANNAKOPOULOS, T.G.; PROTOPAPADAKIS, E.E.; GANOTAKIS, E.S. Effects of 12 Months Treatment with L-Selenomethionine on Serum Anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. **Thyroid**, v.17, n.7, p.609-612, 2007.

MÉPLAN, C.; CROSLEY, L. K.; NICOL, F.; BECKETT, G.J.; HOWIE, A.F.; HILL, K.E.; HORGAN, G.; MATHERS, J.C.; ARTHUR, J.R.; HESKETH, J.E. Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of

selenoprotein markers to selenium supplementation in a genderspecific manner (the SELGEN study). **The FASEB Journal**, v. 21, p.1-12, 2007.

MONCAYO, E.; MONCAYO, H.; KAPELARI, K. Nutritional treatment of incipient thyroid autoimmune disease. Influence of selenium supplementation on thyroid function and morphology in children and young adults. **Clinical Nutrition**, v.24, p.530-531, 2005.

NÉVE, J. Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v.9, p.65-73, 1995.

NutWin: Programa de apoio à nutrição [software em CD-ROM]. Versão 1.5. São Paulo: UNIFESP – Universidade Federal do Estado de São Paulo; 2002.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for Lipid Peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, V. 95, p. 351-358, 1979.

OLIVIERI, O.; GIRELLI, D.; STANZIAL, A.M.; ROSSI, L.; BASSI, A.; CORROCHER, R. Selenium, zinc and thyroid hormones in healthy subjects. **Trace Elements Research**, v.51, p.31-41, 1996.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). The problem of overweight and obesity. In: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: **World Health Organization**, 2000. [WHO Technical Report Series, 897].

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.

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.158-169, 1967.

PIZZULLI, A; RANJBAR, A. Selenium deficiency and hypothyroidism. **Biological Trace Element Research**, v.77, p.199-208, 2000.

RAYMAN, M.P. The importance of selenium to human health. **Lancet**, v.15, n.356, p.233-241, 2000.

RAYMAN, M.P.; THOMPSON, A.J.; BEKAERT, B.; CATTERICK, J.; GALASSINI, R.; HALL, E.; WARREN-PERRY, M.; BECKETT, G.J. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.87, n.2, p.370-378, 2008.

ROMERO, D.C.; BLANCO, L.F.; SÁNCHEZ, P.H.; RODRIGUEZ, E.; MAJEM, L. Serum selenium concentration in a representative sample of the Canadian population. **Science of the Total Environment**, v.269, p.65-73, 2001.

SABÉ, A.R.; RUBIO, A.; BELTRAN, L.G. Determination of selenium in human blood specimens by electrothermal atomic absorption. **Analytica Chimica Acta**, v.419, p.121-135, 2000.

SCHRODER, H.; COVAS, M.I.; MARRUGAT, J.; VILA, J.; PENA, A.; ALCANTARA, M.; MASIÁ, R. Use of a three-day estimated food record, a 72-hour recall and a food-frequency questionnaire for dietary assessment in a Mediterranean Spanish population. **Clinical Nutrition**, v.20, n.5, p.429-437, 2001

SILVA, V. L. Avaliação do estado nutricional relativo ao selênio de mulheres idosas não institucionalizadas. Efeito De uma dieta enriquecida com castanha-do-Brasil (*Bertholletia excelsa*, L.) no estado nutricional relativo ao selênio de idosos não institucionalizados. São Paulo, 2002. 77 p. (Dissertação de mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).

THOMSON, C.D. Selenium speciation in human body fluids. **Analyst**, v.123, p.827-831, 1998.

TURKER, O.; KARAPOLAT, I. There Is Immunological Benefit of Selenium Treatment in Autoimmune Thyroiditis. **Thyroid**, v.18, n.6, p.671-672, 2008.

TURKER, O.; KUMANLIOGLU, K.; KARAPOLAT, I.; DOGAN, I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. **Journal of Endocrinology**, v.190, p.151-156, 2006.

VRCA, V.B.; SKREB, F.; CEPELAK, I.; ROMIC, Z.; MAYER, L. Supplementation with antioxidants in the treatment of graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. **Clinica Chimica Acta**, v.341, p.55-63, 2004.

Capítulo 4. AVALIAÇÃO DE SELÊNIO E IODO EM PACIENTES COM DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS EM DOIS ESTADOS DO BRASIL

1 INTRODUÇÃO

O iodo é a matéria-prima para a síntese de hormônios tireoidianos como componente estrutural destes. Ele é captado ativamente pela glândula tireóide após ser ingerido por meio da dieta. A baixa disponibilidade de iodo para a tireóide reduz drasticamente a síntese de hormônio. A produção dos hormônios da tireóide é controlada pelo hormônio folículo estimulante da tireóide, o TSH, liberado pela hipófise em resposta aos níveis de hormônio tireoidiano circulante, e pelo mecanismo autorregulatório da tireóide em resposta à disponibilidade de iodo.

Essa glândula sintetiza duas formas hormonais, a tiroxina (T_4), chamada de pró-hormônio e a triiodotironina (T_3), esta última considerada o hormônio biologicamente ativo. Os hormônios são formados desde a fase fetal; portanto, o consumo adequado de iodo é necessário em todas as fases da vida. Em condições normais, a ingestão média de iodo é de cerca de 200-500 $\mu\text{g}/\text{dia}$. As principais fontes alimentares são os frutos do mar e os derivados do leite e do pão. A baixa ingestão de iodo está relacionada à presença do bócio endêmico, com redução da síntese de hormônios tireoidianos e com o cretinismo. A deficiência de iodo é um problema de saúde pública mundial, e várias estratégias de fortificação de alimentos ou de suplementação com esse elemento têm sido desenvolvidas em diversos países, na tentativa de solucionar as desordens provocadas por essa deficiência, principalmente em populações carentes (BIANCO; KIMURA, 1999).

Os tirócitos captam iodeto (I^-) por mecanismo ativo e concentram-no em seu interior ou no colóide dos folículos. Cerca de 1/5 de todo iodeto que perfunde a tireóide é captado a cada passagem desse elemento pela glândula, e sua concentração nesse local é de 20 a 50 vezes maior que a do plasma.

Esse elemento é capaz de exercer efeitos regulatórios na glândula tireóide. Com a ingestão excessiva e prolongada de iodo, inicialmente ocorre aumento da captação deste; o que resulta em um aumento do conteúdo glandular de iodo. A secreção tireoidiana pode aumentar inicialmente, mas em seguida começam a

agir mecanismos reguladores, para promover o retorno às condições normais. Já a administração de altas doses de iodo causa uma rápida inibição da organificação do iodeto e da síntese de T_4 , seguida da inibição da secreção hormonal. Esse fenômeno é chamado “efeito Wolff-Chaikoff”. A redução na ingestão de iodo provoca alterações no sentido contrário a estes descritos (BIANCO; KIMURA, 1999).

Quantidades adequadas de Se e iodo são necessárias para o metabolismo dos hormônios da glândula tireóide. O Se desempenha importante papel no mecanismo de controle metabólico dos hormônios tireoidianos. As iodotironinas desidases dependentes de Se participam de forma direta da conversão de T_4 em T_3 , assim como da formação de compostos inativos. O Se também participa da homeostase da glândula tireóide de forma indireta pela atividade da GSH-Px 3 no tirócito, por meio de sua ação antioxidante.

A relação de Se e iodo no metabolismo da glândula tireóide ainda é complexa. Alguns autores sugerem que a deficiência de Se aumenta os efeitos adversos da deficiência de iodo. Por outro lado, evidências sugerem que o Se tem um efeito moderado nas variáveis clínicas associadas à baixa disponibilidade de iodo, em que a redução sérica de T_4 e T_3 e o aumento do TSH e do peso da glândula tireóide, visto no hipotireoidismo de ratos, sofreu pouca influência com o aumento do Se.

Em estudos de suplementação, a administração de Se e iodo para indivíduos deficientes em ambos os nutrientes causou um rápido aumento na GSH-Px tireoidiana, neutralizando o H_2O_2 produzido e, assim, diminuindo a síntese de hormônios tireoidianos a níveis muito baixos. Em ratos, a restauração da DIO 1 após suplementação de Se pode aumentar a deiodinação de T_4 a T_3 e T_3 a diiodotironina, e esse catabolismo aumentado dos hormônios tireoidianos pode facilitar a perda de iodo do sistema, agravando o quadro de hipotireoidismo. Outros estudos sugerem ainda, que a alta ingestão de iodo, na presença de deficiência de Se, pode causar danos ao tecido tireoideano como resultado de uma baixa atividade da GSH-Px tireoidiana durante o estímulo da glândula tireóide (HOTZ et al., 1997).

Bócio e hipotireoidismo em ratos, ligados à deficiência de iodo, podem ser exacerbados pela deficiência de Se. Portanto, existem evidências de que as

deficiências de Se e iodo combinadas também possam acarretar consequências fisiológicas e metabólicas para os seres humanos. Na África, a deficiência desses dois nutrientes parece estar relacionada ao desenvolvimento de cretinismo (THOMSON, 2004a).

Na doença de Kashin-Beck, foi observada uma associação positiva significativa entre a deficiência de Se e iodo, sugerindo que a deficiência de iodo também desempenha um papel importante na etiologia dessa doença. Assim, não seria a deficiência isolada de Se a responsável pela necrose dos tecidos tireoidianos observada nessa doença, mas essa deficiência facilitaria a destruição dos mesmos (KÖHRLE, 1999).

O presente estudo teve por objetivo avaliar os parâmetros envolvidos no estado nutricional relativo ao Se e iodo, bem como investigar a influência do Se no metabolismo da tireóide.

2 METODOLOGIA

2.1 Casuística

O estudo foi de natureza transversal, realizado nos ambulatórios de Tireóide do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC).

A amostra foi constituída por todos os pacientes com hipertireoidismo com e sem interferência autoimune atendidos em 2007 e 2008 nos referidos ambulatórios, sendo incluídos os que se enquadravam nos critérios estabelecidos abaixo, totalizando 36 pacientes. Assim, foram incluídos pacientes com diagnóstico de doença de Graves ou bócio multinodular tóxico (BMNT) diagnosticados por cintilografia em tratamento ou não, que estivessem em hipertireoidismo no momento da pesquisa. Foram estudados ainda, pacientes com tireoidite de Hashimoto e hipotireoidismo pós-tireoidectomia. Os pacientes tinham acima de 19 anos sem apresentar, no momento do estudo, nenhuma doença infecto-contagiosa ou crônica não transmissível descompensada (ex.: diabetes). Foram não incluídos pacientes diabéticos, pacientes com

síndromes disabsortivas, pacientes com doenças tireoidianas transitórias em uso de hormônio nos últimos três meses. Também não foram incluídos pacientes consumindo algum suplemento nutricional mineral e bebida alcoólica (superior a duas doses diárias). Foi constituído grupo controle nos dois estados do estudo com população similar (idade e sexo) ao grupo de estudo, não foram considerados dados sócio-econômicos. Para o cálculo da amostra utilizada para o grupo controle, foi avaliada a variabilidade das concentrações de Se em situações de deficiência ou não, presentes na literatura. Portanto, foram constituídos dez grupos: GRAVES - SP e GRAVES - CE, BMNT – SP e BMNT – CE, HASHIMOTO – SP e HASHIMOTO – CE, HIPOTIREOIDISMO – SP e HIPOTIREOIDISMO – CE, CONTROLE - CE e CONTROLE - SP.

Os pacientes foram informados dos objetivos da pesquisa e receberam termo de consentimento esclarecido onde estavam garantidos os direitos ao anonimato, utilização dos dados somente para fins de pesquisa e desistência a qualquer momento da pesquisa sem nenhum prejuízo para o paciente conforme resolução CNS 196/96. Foi custeado o transporte para participação na pesquisa, fornecido jejum nos dias de coleta de sangue.

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da FCF-USP.

2.2 Material e procedimentos

2.2.1 Lavagem de material

Toda vidraria e recipientes plásticos utilizados durante o experimento e análises foram cuidadosamente desmineralizados em banho de ácido nítrico a 20%, por tempo mínimo de 12 horas, enxaguados dez vezes com água desionizada, e secos a 25°C em estufa de aço inoxidável para material desmineralizado. Posteriormente foram embalados em sacos plásticos de PVC fino, até o momento do uso, por período máximo de seis meses. Este procedimento foi usado por ser padrão do Laboratório de Nutrição-Minerais embora alguns autores considerem que a contaminação mineral em relação ao Se seja desprezível.

2.2.2 Reagentes

Todos os reagentes utilizados nas análises foram de grau de pureza analítica p.a. A água utilizada para o preparo das soluções, curva de calibração e diluição das amostras foi do tipo Milli-Q®.

2.2.3 Controle da metodologia da análise de selênio

Adotou-se como padrão de referência para controle de qualidade da metodologia utilizada para análise de selênio o material certificado SERONORM® para plasma e eritrócito.

2.2.4 Coleta e análise de material biológico

Foram coletados dos voluntários da pesquisa 35 mL de sangue, no período da manhã, entre 7:00 e 8:30h, estando os mesmos em jejum de 12 horas. O sangue foi coletado com o uso de seringas plásticas e agulhas de aço inoxidável, ambas estéreis e descartáveis.

O sangue foi distribuído em tubos de polipropileno sem anticoagulante para separação do soro para dosagens de hormônios tireoidianos (10 mL) e com EDTA como anticoagulante para dosagens de selênio no plasma, eritrócito e GSH-Px no plasma e eritrócito (25 mL). Todas as dosagens foram realizadas em triplicata.

O plasma foi separado do sangue total após centrifugação a 3000 x g, durante 15 minutos (SORVALL® RC5C), extraído com pipeta automática e colocado em Eppendorfs® de polipropileno, devidamente desmineralizados ou estéreis, e armazenados a -80°C para análises posteriores.

Para obtenção dos eritrócitos, o sangue foi lavado três vezes com 5 mL de solução salina isotônica a 0,9%, homogeneizado lentamente por inversão e centrifugado a 10.000 x g por 10 minutos (SORVALL® RC5C); por duas vezes, descartando-se os sobrenadantes em cada processo. Após o último processo a massa eritrocitária foi extraída com pipeta automática e colocada em Eppendorfs® de polipropileno, devidamente desmineralizados, e armazenados a -80°C para análises posteriores.

As dosagens de selênio no plasma e eritrócitos foram feitas por espectrometria de absorção atômica com gerador de hidretos acoplado a cela de quartzo – HGQTAAS (HAO et al., 1996; SABÉ et al., 2000; ROMERO et al., 2001; DAVIS; UTHUS, 2002).

Foi realizada dosagem de hemoglobina pelo método da cianometahemoglobina com Kit LABTEST[®] e lido em espectrofotômetro UV visível HITACHI modelo U1100, em um comprimento de onda de 540nm para expressão dos resultados de GSH-Px.

As determinações de TSH, T₃, T₄ e T₄ livre, bem como Anti-TPO foram realizadas no laboratório de Endocrinologia do HC-FMUSP. Foram realizadas por método de eletroquimioluminescência utilizando Kits Perkin-Elmer[®].

As amostras de urina dos voluntários foram obtidas por amostragem casual, colhidas em recipiente fornecido pela pesquisadora (Monovett) e acondicionadas a -20°C para determinação de iodo. Esta determinação foi feita no Laboratório de Bioquímica do Instituto Adolfo Lutz pelo método de digestão urinária de Sandell & Kolthoff (1937) modificado, com o objetivo de avaliar uma possível interação da deficiência de iodo com as concentrações de Se.

A atividade da enzima Glutathione Peroxidase (GSH-Px) foi determinada no eritrócito segundo método cinético descrito por Paglia e Valentine (1967). As leituras foram realizadas a 37°C em Analisador bioquímico Lysis, num comprimento de onda de 340 nm. Foi utilizado Kit comercialmente disponível RANSEL (RS 505 Randox[®]).

2.2.5 Avaliação antropométrica

Foram realizadas medidas antropométricas de peso e estatura em balança Filizola com capacidade máxima de 150kg e divisões de 100g. Foi seguida metodologia de Frisancho (1990).

O IMC foi calculado utilizando a fórmula abaixo e para determinação do diagnóstico nutricional adotou-se a classificação para adultos da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000) (Quadro 1).

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

Quadro 1. Classificação do diagnóstico nutricional de adultos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000).

DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL	IMC(kg/(m)²)
Baixo peso	< 18,50
Eutrófico	18,50 – 24,99
Sobrepeso/ pré-obeso	25,00 – 29,99
Obesidade grau I	30,00 – 34,99
Obesidade grau II	35,00 – 39,99
Obesidade grau III	≥40,00

Fonte: OMS (2000)

As medidas do perímetro da cintura e do quadril podem classificar os indivíduos de acordo com a distribuição de gordura corporal, por meio da relação cintura-quadril, relacionando-a com o risco de doenças crônicas não transmissíveis, principalmente as cardiovasculares. A relação cintura-quadril foi calculada e classificada segundo Bjorntorp (1985), que adota os seguintes valores relacionados com o risco de doenças cardiovasculares: Homens: RCQ ≥ 1,0 e mulheres: RCQ ≥ 0,8.

2.2.6 Avaliação do consumo alimentar

Foi utilizado o método recordatório de 24 horas (R24h) no dia da coleta de sangue, com material fotográfico para melhor compreensão das porções e dois R24h que foram realizados em entrevistas por telefone, em um dia da semana e um no final de semana, de forma a totalizar três recordatórios, dois em dias de semana e um em dia de final de semana (GIBSON, 1990; FISBERG et al., 2005). O método foi escolhido por ser considerado um método de referência para estimativa de consumo alimentar e apresentar boa correlação com avaliação de consumo de minerais como o Se (SCHRODER et al., 2001).

Foram treinados seis entrevistadores, distribuídos nos hospitais participantes do estudo.

A composição da dieta em macronutrientes, selênio e iodo foi calculada teoricamente pelo software NUTWIN, versão 2.5 – CIS-EPM. Os valores de energia foram calculados da mesma forma. O banco de dados do software foi alimentado com os dados da Base de dados Nacional de Nutrientes para Padrão de Referência do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA National Nutrient Database for Standard Reference). Disponível em <http://www.ars.usda.gov/>.

Todos os nutrientes foram ajustados pela energia usando a regressão linear.

Foi verificado o resultado de adequação para EAR e UL (IOM, 2000; 2002).

2.3 Análise estatística dos dados

Inicialmente fez-se uma análise exploratória dos dados, apresentando-os em tabelas, quadros e/ou gráficos. Em seguida foram calculadas as medidas estatísticas e epidemiológicas: média, desvio padrão, mediana e coeficiente de correlação. Para a análise de associação e análise de homogeneidade do grupo caso controle em relação a distribuição de variáveis descritas em tabelas de contingência foi utilizado o teste exato de Fisher. Para a análise de correlação entre as variáveis quantitativas foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Para verificar a normalidade na distribuição dos dados das variáveis quantitativas utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. A transformação logarítmo Neperiano foi utilizada quando a normalidade da variável não se verificava. Para comparar as médias das variáveis quantitativas entre o grupo controle e o grupo de pacientes, utilizou-se o teste F de Snedecor (três ou mais médias) da ANOVA para modelos fatoriais com interação. A análise de sub hipóteses foi realizada pelo teste de least significant difference (LSD) para saber quais as médias que diferiram. Também utilizou-se o ajuste das variáveis dietéticas por energia. O nível de significância adotado para os testes estatístico foi 5%. Os dados foram processados no software SPSS versão 13.0.

3 RESULTADOS

Foram avaliados 22 pacientes no estado de São Paulo e 12 pacientes no estado do Ceará com doença de Graves, após avaliação dos exames, não foram incluídos alguns participantes que não atendiam aos critérios de inclusão do estudo. Desta forma os grupos em estudo de Graves em São Paulo e Ceará ficaram com 14 e 10 participantes, respectivamente. No grupo de pacientes com BMNT ficaram no estudo sete pacientes de São Paulo e cinco do Ceará. No grupo Hashimoto foram avaliados 17 pacientes do estado de São Paulo e 16 pacientes no estado do Ceará, finalizando o estudo com 13 e 12 participantes, respectivamente. Quanto ao grupo Hipotireoidismo, foram avaliados muitos pacientes que foram submetidos a tireoidectomia, 41 pacientes em São Paulo e 26 no Ceará, totalizando 13 e 10 pacientes, respectivamente.

Nos grupos controle foram avaliados 40 indivíduos em São Paulo e 37 indivíduos no Ceará, finalizando os grupos com 29 e 28 participantes, respectivamente, após não serem incluídos indivíduos com alterações tireoidianas e com alguma doença crônica diagnosticada durante o estudo.

Quanto à idade, os grupos estudados não diferiram entre eles e nem entre os estados, com exceção do grupo BMNT que em São Paulo apresentou média de idade superior aos demais grupos ($67 \pm 13,58$ anos).

Na Tabela 1, observa-se que apenas os pacientes do grupo Graves nos dois estados e o grupo BMNT do Ceará encontram-se dentro dos padrões considerados normais para o IMC. Todos os demais grupos encontram-se em média na categoria de sobrepeso.

Tabela 1. Caracterização antropométrica dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Grupos	Peso (kg)	RCQ	IMC (kg/(m) ²)
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
São Paulo			
Controle ^(n= 29)	72,67 ± 13,03*	0,86 ± 0,06	27,42 ± 3,97
Graves ⁽ⁿ⁼¹⁴⁾	61,77 ± 10,97	0,84 ± 0,07	24,42 ± 4,99
BMNT ⁽ⁿ⁼⁷⁾	68,83 ± 22,01*	0,92 ± 0,10*	26,90 ± 6,73*
Hashimoto ⁽ⁿ⁼¹³⁾	70,65 ± 6,90	0,87 ± 0,05	28,93 ± 3,26
Hipotireoidismo ⁽ⁿ⁼¹³⁾	71,13 ± 11,21*	0,89 ± 0,10	27,77 ± 5,23*
Ceará			
Controle ⁽ⁿ⁼²⁸⁾	66,90 ± 12,84*	0,85 ± 0,12	26,75 ± 4,43
Graves ⁽ⁿ⁼¹⁰⁾	61,85 ± 12,78	0,84 ± 0,08	23,86 ± 4,27
BMNT ⁽ⁿ⁼⁵⁾	56,26 ± 8,34*	0,82 ± 0,05*	22,84 ± 2,66*
Hashimoto ⁽ⁿ⁼¹²⁾	69,43 ± 11,91	0,82 ± 0,07	29,13 ± 4,98
Hipotireoidismo ⁽ⁿ⁼¹⁰⁾	65,26 ± 10,51*	0,87 ± 0,17	25,77 ± 3,83*

DP: desvio-padrão; RCQ: relação cintura-quadril; IMC: índice de massa corpórea; * diferença estatística (p<0,05)

Na Tabela 2, observa-se os dados dos hormônios tireoidianos. No entanto, chama-se atenção para a concentração sérica de Anti-TPO que apresenta diferença estatisticamente significativa entre os estados de São Paulo e Ceará para o grupo Graves.

Tabela 2. Concentração dos hormônios da tireóide (T₃, T₄, T₄L, TSH) e do anticorpo anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Grupos	T ₃ (ng/dL)	T ₄ (μg/dL)	T ₄ L (ng/dL)	TSH (μU/mL)	Anti-TPO
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
São Paulo					
Controle ^(n= 29)	127,14±18,91	8,89±1,50	0,99±0,15	1,92±0,90	17,50±0,00
Graves ⁽ⁿ⁼¹⁴⁾	346,66±122,7*	20,31±3,90	4,73±1,36	0,02±0,01	1227,71±1078,0*
BMNT ⁽ⁿ⁼⁷⁾	144,43±28,3*	11,85±3,60	1,98±1,37	0,77±1,16*	17,50±0,00
Hashimoto ⁽ⁿ⁼¹³⁾	98,39±38,83*	6,36±2,50*	0,71±0,32*	33,36±19,16*	775,31±892,37
Hipotireoidismo ⁽ⁿ⁼¹³⁾	40,15±33,78	2,51±3,58	0,19±0,41	147,90±83,3*	17,50±0,00
Ceará					
Controle ⁽ⁿ⁼²⁸⁾	132,11±20,16	8,93±1,10	0,95±0,12	1,99±0,70	17,50±0,00
Graves ⁽ⁿ⁼¹⁰⁾	326,90±164,9*	19,83±8,02	3,68±1,92	0,02±0,01	738,20±906,1*
BMNT ⁽ⁿ⁼⁵⁾	203,40±153,1*	11,88±5,71	2,21±2,04	0,29±0,60*	17,50±0,00
Hashimoto ⁽ⁿ⁼¹²⁾	51,42±42,16*	2,05±2,44*	0,11±0,22*	116,75±63,7*	794,75±990,69
Hipotireoidismo ⁽ⁿ⁼¹⁰⁾	47,35±39,34	2,36±2,26	0,14±0,28	118,61±53,8*	17,50±0,00

DP: desvio-padrão; * diferença estatisticamente significativa (p<0,05)

A Tabela 3 mostra a média da razão $T_3:T_4$ para todos os grupos. No Ceará, todos os grupos são estatisticamente diferentes e em São Paulo, BMNT e Hashimoto não diferem.

Tabela 3. Médias da razão $T_3:T_4$ dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Grupos	São Paulo		Ceará	
	N	Média $\pm$ DP	N	Média $\pm$ DP
Controle	29	14,38 $\pm$ 0,82	28	14,79 $\pm$ 0,86
Graves	14	16,87 $\pm$ 4,00	10	17,30 $\pm$ 4,05
BMNT	07	15,42 $\pm$ 1,79	05	15,66 $\pm$ 2,16
Hashimoto	13	17,57 $\pm$ 4,33*	12	30,26 $\pm$ 2,68*
Hipotireoidismo	13	20,10 $\pm$ 1,71	10	22,41 $\pm$ 2,18

DP: desvio-padrão; * diferença estatisticamente significativa entre os estados ($p < 0,05$)

A Tabela 4 mostra os dados de Se no plasma e eritrócito dos pacientes. Observa-se que o grupo Controle do Ceará apresenta, em média, concentrações de Se plasmáticas e eritrocitárias superiores aos participantes de São Paulo. De forma geral, em especial as concentrações de Se no eritrócito encontram-se superiores no Ceará.

Tabela 4. Concentração de selênio plasmático e eritrocitário ($\mu\text{g/L}$) dos pacientes com hipertireoidismo e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Grupos	Se plasmático ($\mu\text{g/L}$)	Se eritrócito ($\mu\text{g/L}$)
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP
São Paulo		
Controle ⁽ⁿ⁼²⁹⁾	66,52 $\pm$ 23,61*	79,96 $\pm$ 27,20*
Graves ⁽ⁿ⁼¹⁴⁾	78,57 $\pm$ 29,01*	94,32 $\pm$ 27,68
BMNT ⁽ⁿ⁼⁷⁾	154,09 $\pm$ 153,04*	153,75 $\pm$ 143,42*
Hashimoto ⁽ⁿ⁼¹³⁾	98,84 $\pm$ 97,03*	117,17 $\pm$ 88,83*
Hipotireoidismo ⁽ⁿ⁼¹³⁾	98,72 $\pm$ 53,41*	102,66 $\pm$ 46,41
Ceará		
Controle ⁽ⁿ⁼²⁸⁾	83,90 $\pm$ 18,03*	122,40 $\pm$ 26,79*
Graves ⁽ⁿ⁼¹⁰⁾	57,00 $\pm$ 19,10*	127,12 $\pm$ 25,15
BMNT ⁽ⁿ⁼⁵⁾	80,87 $\pm$ 14,59*	147,68 $\pm$ 9,44*
Hashimoto ⁽ⁿ⁼¹²⁾	57,56 $\pm$ 23,79*	139,02 $\pm$ 34,97*
Hipotireoidismo ⁽ⁿ⁼¹⁰⁾	65,97 $\pm$ 14,46*	139,50 $\pm$ 30,00

$p < 0,05$; * diferença estatisticamente significativa

Se plasmático: 53-109 $\mu\text{g/L}$ (ALEGRIA et al., 1996)

Se eritrocitário: 60-120 $\mu\text{g/L}$ (ORTUÑO et al., 1997)

A excreção de iodo pode ser observada na Tabela 5. Em média, observa-se a iodúria superior nos participantes de São Paulo, exceto para o grupo Graves. Todos os pacientes apresentam valores médios de iodúria considerados normais pela OMS (100 – 300 µg/L).

Tabela 5. Concentração de iodo na urina (µg/L).dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Grupos	São Paulo		Ceará	
	N	Média ± DP	n	Média ± DP
Controle	29	275,14 ± 102,34	28	216,08 ± 127,52*
Graves	14	109,10 ± 81,87*	09	366,84 ± 109,05*
BMNT	07	225,00 ± 134,03	05	223,94 ± 147,52*
Hashimoto	13	275,89 ± 122,18	12	247,68 ± 182,68*
Hipotireoidismo	13	211,80 ± 119,16	10	138,54 ± 146,81*

DP: desvio-padrão; * diferença estatisticamente significativa (p<0,05)

Abaixo, as figuras 1 e 2 mostram de forma clara a distribuição dos pacientes quanto aos padrões de referência para excreção urinária de iodo.

Figura 1. Distribuição percentual da concentração de iodo na urina dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles do estado de São Paulo, 2008.

Figura 2. Distribuição percentual da concentração de iodo na urina dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles do estado do Ceará, 2008.

As concentrações de iodo na dieta são superiores em todos os grupos do Ceará como observado na Tabela 6.

Tabela 6. Concentração de iodo (µg/dia) na dieta dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Grupos	São Paulo*		Ceará*	
	N	Média ± DP	N	Média ± DP
Controle	29	173,41 ± 13,99	28	222,80 ± 25,22
Graves	14	174,30 ± 7,87	09	240,28 ± 58,29
BMNT	07	175,65 ± 18,82	05	214,74 ± 6,46
Hashimoto	13	168,04 ± 8,23	12	219,18 ± 22,46
Hipotireoidismo	13	162,43 ± 8,31	10	252,76 ± 101,51

DP: desvio-padrão; * diferença estatisticamente significante ($p < 0,05$)

Realizando uma correlação entre os valores bioquímicos de Se e a iodúria observa-se que houve correlação positiva somente para o grupo Controle do Ceará, entre Se eritrocitário e iodúria (Tabela 7).

Tabela 7. Correlação da concentração de iodo na urina e de selênio no plasma e eritrócito dos pacientes com disfunções tireoidianas e seus respectivos controles dos estados de São Paulo e Ceará, 2008.

Variáveis	São Paulo			Ceará		
	Iodúria			Iodúria		
	N	r	P	N	r	p
<i>Se plasmático</i>						
Controle	29	-0,266	0,164	28	0,780	-0,055
Graves	14	0,024	0,935	10	0,798	0,100
BMNT	07	0,107	0,819	12	0,873	0,100
Hashimoto	13	0,027	0,929	05	0,080	-0,524
Hipotireoidismo	13	0,049	0,873	10	0,556	0,212
<i>Se eritrocitário</i>						
Controle	29	-0,180	0,349	28	0,934	0,016
Graves	14	0,451	0,106	10	0,187	-0,483
BMNT	07	0,214	0,645	12	0,285	-0,600
Hashimoto	13	0,137	0,655	05	0,713	-0,119
Hipotireoidismo	13	0,231	0,448	10	0,293	0,370

4 DISCUSSÃO

A estrutura terciária dos serviços onde o estudo foi realizado é um fato que pode explicar a dificuldade para obtenção de um número mais significativo de pacientes. Estes hospitais em geral atendem aos casos mais graves encaminhados pelos serviços primários e secundários, que em grande parte cursam nas doenças tireoidianas com complicações associadas, como distúrbios cardiovasculares ou diabetes, que não foram incluídos neste estudo. Os pacientes que chegavam ao serviço por demanda espontânea eram em menor número e muitas vezes não se adequavam aos critérios da pesquisa. Em geral, os serviços primários de saúde acompanham a maior parte dos pacientes com doenças da tireóide.

Os pacientes do grupo Hipotireoidismo, especificamente, retornavam ao hospital onde tinham realizado a tireoidectomia em períodos variados (10 dias, 15 dias, 30 dias), muitas vezes repondo T₄, e dessa forma muitos pacientes estavam eutireoidianos, e portanto, não incluídos no estudo. Este fato causou uma grande diminuição do número de participantes deste grupo.

Quanto à idade, a média dos grupos ficou ao redor dos 49 anos, dado que se aproxima da literatura que afirma que as doenças da tireóide são mais comuns a partir dos 50 anos de idade. Entretanto, vale ressaltar que os pacientes com BMNT de São Paulo apresentaram uma média de idade bem superior aos demais (67 anos). No entanto, devido ao pequeno número de pacientes não foi possível observar outras características específicas deste grupo. Alguns pacientes afirmaram que recusaram a radioiodoterapia e por isso permaneciam doentes.

Observando as características antropométricas, percebe-se que os indivíduos com hipertireoidismo têm o peso e o IMC inferior aos demais pacientes, exceto para o grupo BMNT de São Paulo, fato que pode ser justificado pelo aumento da idade deste grupo, que em geral está associado com o aumento de peso e IMC. Os demais grupos de estudo, inclusive os grupos Controle foram classificados na categoria sobrepeso da OMS (2000), o que muito preocupa os pesquisadores da área de nutrição e os demais pesquisadores da área de saúde.

O IMC que estabelece a relação do peso com a estatura mostrou que os grupos com hipertireoidismo estavam dentro dos valores considerados normais pela OMS (2000). No entanto, em todos os grupos foram observados indivíduos classificados como obesos. Somente no grupo Graves do Ceará foi encontrado indivíduos com baixo peso. No grupo BMNT, por causa da idade média, alguns indivíduos podem ser considerados eutróficos (NSI, 1992).

Moncayo et al. (2008) não encontraram correlação entre idade, sexo, peso, estatura e IMC com os níveis séricos de Se. Achado este confirmado em nosso estudo.

Os hormônios tireoidianos, o hormônio estimulante da tireóide (TSH) e o anticorpo anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) também foram avaliados neste estudo. Observou-se que o grupo Graves de São Paulo apresentou valores superiores ao mesmo grupo do Ceará, principalmente em relação às concentrações de Anti-TPO. Quanto aos BMNT, os dados sugerem que os pacientes do Ceará apresentam a doença mais ativa que em São Paulo.

Para os pacientes do grupo hipotireoidismo e Hashimoto, o TSH apresentou-se superior no Ceará, sem diferença no Anti-TPO.

Em estudos de suplementação de Se, observou-se a redução de Anti-TPO. Turker et al. (2006) realizaram estudo em 88 mulheres com tireoidite autoimune

suplementadas com 100 ou 200 µg/dia de Se (L-selenometionina). Os autores concluíram que a suplementação com selenometionina suprimiu as concentrações séricas de Anti-TPO, mas somente com doses superiores a 100µg/dia que seria necessário para maximizar a atividade da GSH-Px. Esses achados coincidem com outros estudos utilizando suplementação de Se na forma de selenito de sódio (redução de 57% nas concentrações médias de Anti-TPO) (GARTNER; GASNIER, 2003).

Wertenbruch et al. (2008) demonstraram que altos níveis séricos de Se (> 120 µg/L) foram encontrados em doentes de Graves em remissão e observaram correlação negativa entre Se sérico e autoanticorpos para receptor de TSH (TRAb) no mesmo grupo, indicando efeito positivo do Se nos processos tireoidianos autoimunes. Desta forma, nossos achados que demonstram o aumento de Se nos pacientes com Graves, podem sugerir um estado de remissão da doença. No entanto, maiores investigações são necessárias para tornar este dado conclusivo.

Alguns estudos referem redução de T_4 durante a suplementação de Se (OLIVIERI et al., 1995; DUFFIELD et al.; 1999). Este achado não foi observado para os pacientes do Ceará que embora não suplementados, apresentam conforme amplamente discutido maior consumo alimentar de Se.

Quando avaliamos a razão $T_3:T_4$ em nosso estudo, observamos que em São Paulo os valores foram inferiores ao do Ceará, apresentando diferença estatística somente para o grupo Hashimoto. Como sugerido por Zimmerman & Kohrle (2002), a razão $T_3:T_4$ diminuída reflete menor atividade da DIO 1.

O grupo Controle do Ceará apresentou correlação entre a razão $T_3:T_4$ e níveis de Se no eritrócito. Outras correlações não puderam ser observadas pelo número reduzido de pacientes nos grupos de estudo. Em outro trabalho com consumo de Se aumentado, Rayman et al. (2008) não encontraram correlação de $T_3:T_4$ e Se.

Foi encontrada correlação positiva entre a razão $T_3:T_4$ e os parâmetros de avaliação de Se em idosos saudáveis na Italia com deficiência marginal de Se, demonstrando uma reduzida conversão periférica de T_4 . Com a suplementação de Se houve redução no T_4 e nenhuma alteração na razão $T_3:T_4$ (OLIVIERI et al.,

1995;1996). Outros trabalhos não demonstraram efeito da deficiência marginal de Se no metabolismo ou volume da tireóide (CINAZ et al., 2004).

Thomson et al. (2005) realizaram três estudos intervencionais e dois estudos observacionais sobre o efeito de Se na glândula tireóide. Não houve correlação significativa entre os parâmetros de avaliação nutricional relativa ao Se e os hormônios tireoidianos controlados por sexo antes e após a suplementação. A suplementação de Se aumentou a atividade da GSH-Px e gerou uma pequena mudança na razão $T_3:T_4$. Dois estudos mostraram pequena redução no T_4 plasmático e discreto aumento na razão $T_3:T_4$. Neste estudo da Nova Zelândia, os autores sugerem que as concentrações plasmáticas de Se estavam adequadas para que as desidases (65-70 $\mu\text{g/L}$) e a GSH-Px (85-90 $\mu\text{g/L}$) exercessem sua atividade ótima. Zimmermann & Korhle (2002) sugerem que a razão $T_3:T_4$ pode ser um importante indicador da conversão diminuída de T_4 em T_3 em condições de deficiência de Se.

Em relação às dosagens de Se no plasma, não se observou o esperado para os pacientes. Os quatro grupos estudados apresentaram concentrações plasmáticas de Se superiores em São Paulo. Nos grupos eutireoidianos, denominados grupos Controle, as concentrações plasmáticas de Se foram superiores para os voluntários do Ceará. É importante ressaltar que os dados referentes ao plasma também são considerados possíveis de alterações bruscas e sofrem grande influência do meio (estresse/alimentação).

Levando em consideração o trabalho de Thomson et al. (2005) pode-se inferir que as concentrações plasmáticas de Se nos grupos de ambos estados investigados no presente estudo são suficientes, em média, para maximizar a atividade das desidases e GSH-Px. Este achado se confirma pela ausência de correlação entre Se no plasma ou eritrócito e hormônios tireoidianos e atividade normal da GSH-Px em todos os grupos.

Considerando as concentrações de Se nos eritrócitos, observou-se que os grupos do Ceará foram os que apresentaram valores superiores, o que já era esperado considerando o trabalho de Martens e Cozzolino (2002) e outros estudos que apontam para valores superiores de Se nos solos das regiões norte e nordeste e uma deficiência de Se para as regiões sudeste e centro-oeste.

A relação do Se com o metabolismo dos hormônios da tireóide tem sido largamente estudada, principalmente em estudos de suplementação em animais (CONTEMPRÉ et al., 1993; THOMPSON et al., 1995; CAMPOS –BARROS et al., 1997; HOTZ et al., 1997). Em humanos são poucos os estudos disponíveis, e, a maioria intervencional sem avaliar o consumo alimentar.

O presente estudo difere de outros estudos realizados para investigar a relação do Se com a glândula tireóide pois além de incluir biomarcadores relacionados ao estado nutricional de Se, também considerou parâmetros relacionados ao iodo e investigou dados dietéticos.

No estudo de Moreno – Reyes et al. (2003) os pacientes foram suplementados por 12 meses com Se e iodo ou somente iodo. Os grupos não mostraram diferença significativa nas concentrações séricas de hormônios tireoidianos e nem da tireotropina. Esse trabalho está em concordância com trabalhos prévios que sugeriram um efeito moderado do Se sobre os hormônios tireoidianos (THOMSON, 2005).

Nosso estudo não investigou o efeito de suplementação, mas sim os efeitos da dieta rica ou não em Se sobre os hormônios tireoidianos, e assim como nos trabalhos acima referidos, não houve grande diferença na concentração dos hormônios tireoidianos. No entanto, essa diferença foi marcante na concentração de Anti-TPO nos grupos Graves que nos sugeriu uma associação entre o maior consumo de Se, as concentrações de Se no eritrócito, e uma menor concentração de Anti-TPO no Ceará. Não exploraremos os dados de consumo de Se, os mesmos foram estimados com base em tabelas americanas de composição de alimentos que possuem um solo rico neste mineral, podendo assim alterar os dados, principalmente de São Paulo.

Este efeito moderado do Se na glândula tireóide em situações normais de consumo de Se pode ser justificada considerando que a tireóide, assim como outros órgãos endócrinos, pode reter o Se e manter normal a atividade de suas selenoproteínas (MORENO-REYES et al., 2003).

A glândula tireóide pode acumular Se mesmo em condições de deficiência deste na dieta. Os mecanismos específicos da retenção seletiva de Se em órgãos e tecidos ainda não é bem entendida. Recentemente em estudos com ratos transgênicos deficientes de Se observou-se que a glândula tireóide mantém a

concentração de Se independente dos níveis circulantes de Se plasmático (SCHOMBURG et al., 2006).

Brauer et al. (2006) estudaram o Se e a prevalência de bócio em situações de iodo suficiente. Investigaram o volume da tireóide, Se e iodo urinários. E nesse estudo o Se urinário não foi fator de risco independente para o desenvolvimento do bócio, demonstrando que a deficiência de iodo exerce maior influência que o Se no desenvolvimento do bócio.

No bócio, a perda de Se urinário pode aumentar em animais e humanos levando a uma redução na selenoproteína P circulante e consequentemente no transporte de Se, causando prejuízo na captação ou retenção deste elemento nestes pacientes (DREHER et al., 1997; SCHOMBURG et al., 2006).

A deficiência grave de Se e iodo combinadas pode aumentar o TSH e consequentemente o peso e volume da tireóide e isso ocorre de modo mais importante que na deficiência isolada de iodo (CONTEMPRE & DENEFF, 1994).

Quanto à excreção urinária de iodo, verificou-se que em média, estes valores foram superiores para os participantes de São Paulo, com exceção do grupo Graves, ainda que todos os pacientes tenham apresentado valores médios de iodúria considerados normais pela OMS (100 – 300 µg/L).

Observou-se ainda que a maioria dos indivíduos do grupo Controle de São Paulo (48,3%) apresentava a iodúria elevada, sugerindo um consumo excessivo deste nutriente. Zimmerman (2008) e autores nacionais que estudaram escolares e adultos de uma região petroquímica de São Paulo (DUARTE et al., 2004; CAMARGO et al., 2006) chamam a atenção para o consumo de alimentos ricos em sal iodado (no caso do Brasil) que pode vir a ser um fator de risco para o consumo excessivo de iodo.

No entanto, ao avaliar a concentração de iodo na dieta, observou-se que no Ceará o consumo é mais alto que em São Paulo, fato já esperado, uma vez que as regiões próximas ao mar apresentam menor carência de iodo. A investigação mais detalhada dos alimentos citados nos R24h pode melhor esclarecer o fato que em São Paulo os indivíduos apresentam uma maior iodúria que no Ceará.

Por outro lado, na Nova Zelândia, as campanhas para redução do consumo de sal e de alimentos processados podem vir a ser um risco para deficiência de iodo como demonstrado por Thomson (2004).

Os valores bioquímicos de Se e a iodúria não apresentaram correlação, exceto para o grupo Controle do Ceará, onde houve uma correlação positiva entre Se eritrocitário e iodúria.

O Se parece proteger a tireóide contra doença autoimune bem como influenciar na sua ecoestrutura. Essa afirmação foi constatada por Derumeaux et al. (2003) que mostrou uma associação inversa entre o estado nutricional relativo ao Se e o volume da tireóide em mulheres idosas, mas não em homens do estudo SU.VI.MAX.

Iodo e selênio são minerais fundamentais para a homeostase da glândula tireóide. Esta área é fascinante e muitos estudos ainda são necessários para esclarecer a importância do consumo de Se na homeostase da tireóide e seu efeito nas disfunções desta glândula.

5 CONCLUSÕES

Os grupos foram compostos predominantemente por indivíduos do sexo feminino. Estes apresentaram média de idades semelhantes exceto para o grupo BMNT de São Paulo.

Os indivíduos não apresentaram diferença de peso dentro dos estados, mas ao compararmos os dois, os indivíduos de São Paulo apresentaram maiores médias de peso.

Quanto ao IMC, todos os indivíduos estudados encontravam-se com sobrepeso exceto no hipertireoidismo.

Os hormônios tireoidianos de comportaram de forma semelhante entre os grupos e nos estados, no entanto, as concentrações de TSH estavam aumentadas no grupo Hashimoto do Ceará. E as concentrações de Anti-TPO do grupo Graves estavam aumentadas em São Paulo.

A razão $T_3:T_4$ não apresentou diferença estatística entre os grupos, embora demonstrasse discreto aumento nos grupos do Ceará. A conversão T_4 para T_3

parece estar aumentada nos grupos do Ceará que apresentam melhor estado nutricional relativo ao Se.

As concentrações de Se plasmático foram superiores em São Paulo, exceto para o grupo Controle e nos eritrócitos foram superiores no Ceará

Todos os indivíduos de São Paulo apresentaram maior excreção urinária de iodo.

De forma geral, o consumo alimentar de Se e iodo são superiores nos grupos do Ceará.

Os dados bioquímicos de Se não apresentaram correlação com iodúria.

Podemos então afirmar, que neste estudo os pacientes do Ceará apresentaram melhor estado nutricional relativo ao Se que os de São Paulo.

Mais estudos são necessários para elucidar a relação da razão $T_3:T_4$ com as concentrações sangüíneas de Se, bem como obter os dados de Se da dieta analisados em alimentos locais. A ampliação da amostra é fundamental neste processo.

6 REFERÊNCIAS

ALEGRIA, A.; BARBERA, R.; CLEMENTE, G.; FARRE, R.; GARCIA, M.J.; LARGADA, M.J. Selenium and glutathione peroxidase reference values in whole blood and plasma of a reference population living in Valencia, Spain. **Journal Trace Element Medical Biologic**, v.10, p.223-228, 1996.

BIANCO, A.C.; KIMURA, E.T. Fisiologia da glândula tireóide. In: AIRES, M.M. **Fisiologia**. 2ª edição. Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 1999. Cap. 60, p.812-828.

BJÖRNTORP, P. Regional patterns of fat distribution. **Annals of Internal Medicine**, v.103, p.994-995, 1985.

BRAUER, V.F.H; SCHWEIZER, U.; KOHRLE, J.; PASCHKE, R. Selenium and goiter prevalence in borderline iodine sufficiency. **European Journal of Endocrinology**, v.155, p.807-812, 2006.

CAMARGO, R.Y.A.; TOMIMORI, E.K.; NEVES, S.C; KNOBEL, M.; MEDEIROS-NETO, G. Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban área neighboring a petrochemical complex and a control área in São Paulo, Brazil. **Clinics**, v.61, n.4, p.307-312, 2006.

CAMPOS-BARROS, A.; MEINHOLD, H; WALZOG, B; BEHNE, D. Effects of selenium and iodine deficiency on thyroid hormone concentrations in the central nervous system of the rat. **European Journal of Endocrinology**, v.136, p.316-326, 1997.

CINAZ, P.; KARAKAS, D.S.; ÇAMURDAN, M.O.; BIDEÇI, A.; AYVALI, E.D.; YÜGEL, C. Goiter prevalence, serum selenium, and urine iodine status in a previously iodine-deficient área in Turkey. **Biological Trace Elements Research**, v.100, p.185-193, 2004.

CONTEMPRÉ, B.; DENEFF, J.F. The iodothyronine deiodinase and 5'-deiodination. Bailliere's. **Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.8, p.285-304, 1994.

CONTEMPRÉ, B.; DENEFF, J.F.; DUMONT, J.E.; MANY, M.C. Selenium deficiency aggravates the necrotizing effects of a high iodide dose in iodine deficient rats. **Endocrinology**, v.132, p.1866-1868, 1993.

DAVIS, C.D.; UTHUS, E.O. Dietary selenite and azadeoxy: cytidine treatments affect dimethylhydrazine-induced aberrant crypt formation in rat colon and DNA methylation in HT-29 cells. **Journal of Nutrition**, v.132, p.292-297, 2002.

DERUMEAUX, H.; VALEIX, P.; CASTEBON, K.; BENSIMON, M.; BOUNTRON-RUAULT, M.C.; ARNAUD, J.; HERCBERG, S. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35-60-year old French adults. **European Journal of Endocrinology**, v.148, p.309-315, 2003.

DREHER, I.; SCHMUTZLER, C.; JAKOB, F.; KOHRLE, J. Expression of selenoproteins in various rat and human tissues and cell lines. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, V. 11, p. 83-91, 1997.

DUARTE, G.C.; TOMIMORI, E.K. BORIOLLI, R.A.; FERREIRA, J.E.; CATARINO, R.M.; CAMARGO, R.Y.A.; MEDEIROS-NETO, G. Avaliação ultra-sonográfica da tireóide e determinação da iodúria em escolares de diferentes regiões do Estado de São Paulo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.48, p.842-848, 2004.

DUFFIELD, A.J.; THOMSON, C.D.; HILL, K.E.; WILLIAMS, S. An estimation of selenium requirements for New Zealanders. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.70, p.896-903, 1999.

FAO/WHO. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION / WORLD HEALTH ORGANIZATION "Expert consultation on human vitamin and mineral requirements". Disponível em: URL: <http://www.fao.org/es/ESN/Vitmi/vitmi.html>.

FISBERG, R.M.; MARTINI, L.A.; SLATER, B. Métodos de inquéritos alimentares In: FISBERG, R.M.; SLATER, B.; MARCHIONI, D.M.L.; MARTINI, L.A **Inquéritos alimentares – métodos e bases científicos**. São Paulo, Manole, 2005, p. 1-31.

FRISANCHO, A.R. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutrition status**. The University of Michigan Press: USA, 1990.

GÄRTNER, R.; GASNIER, B.C. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. **Biofactors**, v.19, p. 164-170, 2003.

GIBSON, R.S. Food consumption of individual In: **Principles of nutritional assessment**. Nova York: Oxford University Press, 1990. p. 37-54.

HAO, D.-Q.; XIE, G.-H.; ZHANG, Y.-M.; TIAN, G.J. Determination of serum selenium by hydride generation flame atomic absorption spectrometry. **Talanta**, v.43, p.595-600, 1996.

HOTZ, C.S.; FITZPATRICK, D.W.; TRICK, K.D.; L'ABBÉ, M.R. Dietary iodine and selenium interact to affect thyroid hormone metabolism of rats. **Journal of Nutrition**. v.127, p.1214-1218, 1997.

IOM (Institute of Medicine) **Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and acids (macronutrients)**. Washington, D.C., National Academy Press, 2002.

IOM (Institute of Medicine) **Dietary Reference Intakes: vitamines C, vitamines E, selenium and carotenoids**. Washington, D.C., National Academy Press, 2000.

KÖHRLE, J. The trace element selenium and the thyroid gland. **Biochimie**, v.81, p.527-533, 1999a.

LARSEN, P.R.; DAVIES, T.F. Hypothyroidism and Thyroiditis. In: Larsen PR, et al., editors. **Williams textbook of endocrinology**. 10 ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2003. p.423-55.

MARTENS, A.; COZZOLINO, S.M.F. Mapeamento da distribuição de selênio em território brasileiro por meio da análise de alimentos nativos: feijão (FASELOS VULGARIS L.) e carne bovina para consumo humano e águas e solos oriundas. Relatório PROCESSO FAPESP 00/11578-3 VINCULADO AO PROCESSO 00/11699-5, 2002.

MÉPLAN, C.; CROSLEY, L. K.; NICOL, F.; BECKETT, G.J.; HOWIE, A.F.; HILL, K.E.; HORGAN, G.; MATHERS, J.C.; ARTHUR, J.R.; HESKETH, J.E. Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of selenoprotein markers to selenium supplementation in a genderspecific manner (the SELGEN study). **The FASEB Journal**, v.21, p.1-12, 2007.

MONCAYO, R.; KROISS, A.; OBERWINKLER, M.; KARAKOLCU, F.; STARZINGER, M.; KAPELARI, K.; TALASZ, H.; MONCAYO, H. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. **BMC Endocrine Disorders**, v.8, n.2, 2008.

MORENO-REYES, R.; MATHIEUS, F.; BOELAERT, M.; BEGAUX, F.; SUETENS, C.; RIVERA, M.T.; NEVE, J.; PERLMUTTER, N.; VANDERPAS, J. Selenium and iodine supplementation of rural Tibetan children affected by Kashin-Beck osteoarthropathy. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.78, p.137-144, 2003.

Nutrition Screening Initiative (NSI). **Interventions manual for professionals caring for older Americans**. Washington, DC: Nutrition Screening Initiative, 1992.

NutWin: Programa de apoio à nutrição [software em CD-ROM]. Versão 1.5. São Paulo: UNIFESP – Universidade Federal do Estado de São Paulo; 2002.

OLIVIERI, O.; GIRELLI, D.; AZZINI, M.; STANZILA, A.M.; RUSSO, C.; FERRONI, M.; CORROCHER, R. Low selenium status in the elderly influences thyroid hormones. **Clinical Science**, v.89, p.637-642, 1995.

OLIVIERI, O.; GIRELLI, D.; STANZIAL, A.M.; ROSSI, L.; BASSI, A.; CORROCHER, R. Selenium, zinc and thyroid hormones in healthy subjects. **Trace Elements Research**, v.51, p.31-41, 1996.

Organização Mundial da Saúde (OMS). The problem of overweight and obesity. In: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: **World Health Organization**, 2000. [WHO Technical Report Series, 897].

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.

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.158-169, 1967.

RAYMAN, M.P.; THOMPSON, A.J.; BEKAERT, B.; CATTERICK, J.; GALASSINI, R.; HALL, E.; WARREN-PERRY, M.; BECKETT, G.J. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.87, N.2, p.370-378, 2008.

ROMERO, D.C.; BLANCO, L.F.; SÁNCHEZ, P.H.; RODRIGUEZ, E.; MAJEM, L. Serum selenium concentration in a representative sample of the Canadian population. **Science of the Total Environment**, v.269: p.65-73, 2001.

SABÉ, A.R.; RUBIO, A.; BELTRAN, L.G. Determination of selenium in human blood specimens by electrothermal atomic absorption. **Analytica Chimica Acta**, v.419, p.121-135, 2000.

SANDELL, E.B.; KOLTHOFF, I.M. Micro determination of iodine by catalytic method. **Microchimica Acta**. V.1, p.9-25, 1937.

SCHOMBURG, L.; KOHRLE, J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 52, p.1-12, 2008.

SCHOMBURG, L.; RIESE, C.; MICHAELIS M.; GRIEBERT, E.; KLEIN, M.O.; SAPIN, R.; SCHEWEIZER, U.; KOHRLE, J. Synthesis and metabolism of thyroid hormones is preferentially maintained in selenium-deficient transgenic mice. **Endocrinology**, v.147, p.1306-1313, 2006.

SCHRODER, H.; COVAS, M.I.; MARRUGAT, J.; VILA, J.; PENA, A.; ALCANTARA, M.; MASIA, R. Use of a three-day estimated food record, a 72-hour recall and a food-frequency questionnaire for dietary assessment in a Mediterranean Spanish population. **Clinical Nutrition**, v.20, n.5, p.429-437, 2001.

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, 2004a.

THOMSON, C.D. Selenium speciation in human body fluids. **Analyst**, v.123, p.827-831, 1998.

THOMSON, D.C.; MCLACHLAN, S.K.; GRANT, A.M.; PATERSON, E.; LILICO, A.J. The effect of selenium on thyroid status in a population with marginal selenium and iodine status. **British Journal of Nutrition**, v.94, p.962-968, 2005.

TURKER, O.; KUMANLIOGLU, K.; KARAPOLAT, I.; DOGAN, I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. **Journal of Endocrinology**, v.190, p.151-156, 2006.

ZIMMERMANN, M.B.; KOHRLE, J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. **Thyroid**, v.12, p.867-879, 2002.

Capítulo 5. CONCLUSÕES

Nosso estudo demonstrou que os pacientes do Ceará apresentaram melhor estado nutricional relativo ao Se que os pacientes de São Paulo. Os grupos de São Paulo apresentaram deficiência leve em relação ao Se.

A ingestão de Se foi maior nos grupos do Ceará mesmo considerando a falta de tabelas de composição de alimentos com produtos locais.

As concentrações de Se nos eritrócitos foi maior no Ceará.

Foi observada uma correlação da razão $T_3:T_4$, que indica a formação de T_3 proveniente do T_4 , com o Se no eritrócito, para o grupo Controle do Ceará.

O consumo aumentado de selênio (Ceará) parece reduzir as concentrações de Anti-TPO e assim reduzir a gravidade da doença.

Não houve deficiência de iodo para os grupos estudados.

Os pacientes com hipertireoidismo não apresentaram deficiência de Se como mostra a literatura. E de uma forma geral, os indivíduos do Ceará possuem concentrações sanguíneas de Se superiores aos de São Paulo. Estes achados podem estar relacionados à remissão da doença.

Não houve correlação entre as dosagens bioquímicas de Se e iodúria.

Entretanto, considerando a importância do Se nos distúrbios da glândula tireóide, recomenda-se mais estudos, com um número maior de participantes para elucidação dos mecanismos envolvidos na ação do Se no sistema imunológico de pacientes com doenças autoimunes.

ANEXOS

Anexo 1

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FCF/FEA/FSP

Programa de Pós-Graduação Interunidades em Nutrição Humana Aplicada

**Instruções para os Membros de Bancas Julgadoras de
Mestrado/Doutorado**

1. O candidato fará uma apresentação oral do seu trabalho, com duração máxima de trinta minutos.

2. Os membros da banca farão a arguição oral. Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para arguir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta.

2.1 Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a arguição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. A sessão de defesa será aberta ao público.

4. Terminada a arguição por todos os membros da banca, a mesma se reunirá reservadamente e expressará na ata (relatório de defesa) a aprovação ou reprovação do candidato, baseando-se no trabalho escrito e na arguição.

4.1 Caso algum membro da banca reprove o candidato, a Comissão Julgadora deverá emitir um parecer a ser escrito em campo exclusivamente indicado na ata.

4.2 O candidato será aprovado por unanimidade ou por maioria.

5. Uma cópia da ata de defesa será encartada na versão definitiva do trabalho, que será depositada na biblioteca.

6. Dúvidas poderão ser esclarecidas junto à Secretaria de Pós-Graduação: pgfarma@usp.br, (11) 3091 3621.

São Paulo, 21 de março de 2005.

Profa. Dra. Silvia Maria Franciscato Cozzolino

Presidente da CPG/PRONUT/USP

Anexo 2

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP**Ofício CEP nº 146/2006

São Paulo, 31 de outubro de 2006.

Ilmo(a). Sr(a).
Carla Soraya Costa Maia
Orientadora Profa. Silvia Maria Franciscato Cozzolino
FBA

Prezado(a) Senhor(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião realizada em 26 de setembro de 2006, **APROVOU** o projeto "Influência do selênio na atividade das desidrogenases de pacientes com distúrbios tireoidianos atendidos em ambulatórios de tireóide do HC-FMUSP e HUWC-UFC" (Protocolo CEP nº 317) apresentado por Vossa Senhoria.

Lembramos que após a execução de 50% do cronograma do projeto, deverá ser apresentado um relatório parcial, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97.

Atenciosamente,

Profa. Dra. Valentina Porta
Coordenadora do Comitê de Ética Pesquisa
FCF/USP

Anexo 3

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

Anexo I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

- 1. NOME DO PACIENTE** :
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº** : **SEXO** : .M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO** :/...../.....
- ENDEREÇO** : **Nº** : **APTO** :
- BAIRRO** : **CIDADE** :
- CEP** : **TELEFONE** : DDD (.....)
- 2. RESPONSÁVEL LEGAL** :
- NATUREZA** (grau de parentesco, tutor, curador etc.) :
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE** : **SEXO** : M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO** :/...../.....
- ENDEREÇO** : **Nº** : **APTO** :
- BAIRRO** : **CIDADE** :
- CEP** : **TELEFONE** : DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

- 1. TÍTULO DO PROTOCOLO** Estado nutricional relativo ao Selênio de pacientes adultos com hipotireoidismo e hipertireoidismo em ambulatórios de Tireóide do HC-FMUSP e HUWC-UFC

PESQUISADOR: Carla Soraya Costa Maia

CARGO/FUNÇÃO: pós-graduanda

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRN 2959

UNIDADE DO HCFMUSP: Endocrinologia - Tireóide

- 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA**:

SEM RISCO ☐

RISCO MÍNIMO ☒

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

- 4. DURAÇÃO DA PESQUISA** : 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa: Avaliar o estado nutricional relativo ao selênio de pacientes adultos portadores de hipotireoidismo ou hipertireoidismo em atendimento ambulatorial no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

A pesquisa constará de 30 pacientes com hipotireoidismo, 30 pacientes com hipertireoidismo e 30 indivíduos sem as patologias (grupo controle). Como fatores de exclusão estão os pacientes diabéticos, que tenham doença aguda grave no período da pesquisa ou aqueles que estejam tomando suplementos que possam interferir nos resultados. O estudo dará ênfase a analisar a concentração de Selênio (mineral antioxidante) no sangue e calcular o que é consumido de selênio na dieta através de recordatório de alimentação. Os participantes receberão todas as orientações necessárias para a realização da pesquisa. E não terão nenhum ônus na participação da mesma.

Depois de você ter dado o consentimento informado por escrito para participar desse estudo e depois de você ter sido avaliado, para satisfazer todos os critérios de admissão estabelecidos no protocolo desse estudo, você irá coletar 35 ml de sangue (para dosar os hormônios da tireóide – T3, T4, T4 livre, TSH, e anti-TPO e os testes do mineral selênio) e depois responder questionário sobre alimentação por três vezes (uma no dia da consulta e outras duas vezes por telefone). Também será coletado por você no hospital uma amostra de urina para calcular o iodo que se relaciona com a função da tireóide.

Após a etapa anterior você passará por uma avaliação inicial, antropométrica (medidas corporais) que constará da verificação das medidas da cintura, quadril, peso, estatura. Para verificarmos seu estado nutricional.

3. desconfortos e riscos esperados

Como será coletada amostra de sangue como parte dos procedimentos do estudo, você pode sentir alguma dor no local da punção e/ou tontura.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Será realizada orientação nutricional de acordo com dados encontrados na pesquisa do sangue e medidas corporais. Com os resultados da pesquisa poderá ser feita uma intervenção com adequação ou suplementação de Selênio que poderá vir a minimizar os sintomas e manifestações das doenças da tireóide, bem como deficiência de iodo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Anonimato (sua identidade será preservada). Os resultados serão fornecidos exclusivamente para o respectivo participante, sendo apenas destinados a discussões e publicações científicas.
2. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
3. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. Cada participante tem a liberdade de abandonar a pesquisa em qualquer momento que ache conveniente, sem que haja qualquer dano para o mesmo.
4. A pesquisa não oferece nenhum risco significativo ao participante. Os cuidados aos pacientes serão garantidos nas unidades de Tireóide dos hospitais participantes.

OBS: Caso haja sobra de amostra de sangue autorizo utilização para dosagem de outros minerais como Zinco.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. Sílvia M. Franciscato Cozzolino - Faculdade de Ciências Farmacêuticas / USP end. Av. Lineu Prestes, 580 Bl. 14 Cid. Universitária SP Tel: 3091-3625

Doutoranda Carla Soraya Costa Maia - Faculdade de Ciências Farmacêuticas / USP end. Av. Lineu Prestes, 580 Bl. 14 Cid. Universitária SP Tel: 3091-3625
Universidade Estadual do Ceará – Nutrição – Tel: 3101-9830

Dr. Meyer Knobel – Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina – USP
Unidade de Tireóide Tel.: 3069-6123

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo 4

Página 1 de 2

Fenixweb

Universidade de São Paulo

BRASIL

Usuário - 427660
Carla Soraya Costa Maia

Ficha Aluno

Pós-Graduação

Apresentação

Ajuda

Período de matrícula

Disciplinas oferecidas

Catálogo de disciplinas

Orientadores

Acesso Restrito

Alterar Senha

Alterar Email

Pré-matrícula

Solicitar matrícula de

acompanhamento

Ficha do aluno

Cancelamento de matrícula

Carteira USP

Universidade de São Paulo
Documento sem validade oficial

89131 - 427660/2 - Carla Soraya Costa Maia

Email: csoraya@usp.br
Data de Nascimento: 13/02/1972
Cédula de Identidade: RG - 1339309-87 - CE
Local Nascimento: Estado do Ceará
Nacionalidade: Brasileira
Graduação: Nutricionista - Centro de Ciências da Saúde - Universidade Estadual do Ceará - Ceará - Brasil - 1995
Mestrado: Mestre em Nutrição Humana Aplicada - Área: Nutrição Humana Aplicada - Universidade de São Paulo - - São Paulo - Brasil - 1997

Sair

Curso: Doutorado em Nutrição Humana Aplicada
Área: Nutrição Humana Aplicada
Data da Matrícula: 12/07/2004
Início da Contagem de Prazo: 12/07/2004
Data Limite: 09/11/2008
Orientador(es): Prof(a). Dr(a). Silvia Maria Franciscato Cozzolino - 12/07/2004 a -- E.Mail: smfcozzo@usp.br
Proficiência em Línguas: Inglês, Aprovado em 12/07/2004
Prorrogação: 120 dias - Período de 12/07/2008 a 09/11/2008
Exame de Qualificação: Aprovado em 05/12/2007
Data do Depósito do Trabalho:
Data máxima para aprovação da Banca:
Título do Trabalho:
Data de Aprovação da Banca:
Data Máxima para Defesa:
Data da Defesa:
Resultado da Defesa:
Ocorrência: Última matrícula em 24/07/2008

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Hor.	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Sit. Matric.
FBA5728-1	Aprimoramento Didático	09/11/2004	29/11/2004	30	0	0.00	-	N	Pré-matrícula indeferida
HNT5703-2	Introdução à Investigação Científica em Alimentos, Nutrição e Saúde Pública	01/03/2005	13/06/2005	60	4	100.00	A	N	Concluída
HNT5717-4	Nutrição em Geriatria	08/03/2005	16/05/2005	30	2	100.00	A	N	Concluída
	Radicais Livres nas Doenças Neurodegenerativas:								

MNE5741-1	Clinica, Genética Mitochondrial e Orientação Terapêutica	16/05/2005	29/05/2005	60	0	0.00	-	N	Matricula cancelada
Atividade do Programa	Estágio realizado no Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará	01/08/2005	30/11/2005	-	2	0.00	-	-	-
MCM5846-2	Fundamentos Teóricos e Práticos da Biologia Molecular Aplicada à Endocrinologia.	01/09/2006	29/09/2006	120	8	100.00	B	N	Concluída
HNT5725-2	Recomendações de Energia e Nutrientes	02/10/2006	08/11/2006	60	0	0.00	-	N	Matricula cancelada
FBA5728-2	Aprimoramento Didático	03/10/2006	30/10/2006	60	4	100.00	A	N	Concluída

Créditos mínimos exigidos	Para Exame de Qualificação	Para Depósito de Dissertação/Tese	Créditos obtidos	
Disciplinas:	20	20	Disciplinas:	20
Atividades Programadas:	0	0	Atividades Programadas:	0
Seminários:	0	0	Seminários:	0
Estágios:	0	0	Estágios:	0
Total:	20	20		20

Créditos Atribuídos à Tese : 76

<p>Conceito até 31/12/1996:</p> <p>A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; D - Insuficiente, sem direito a crédito; E - Reprovado, sem direito a crédito; I - Incompleto; J - Abandono Justificado; T - Transferência.</p> <p>Conceito a partir de 02/01/1997:</p> <p>A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.</p> <p>Um(1) crédito equivale a (15) horas de atividade programada.</p>

Situação em: 05/11/2008 20:51

Créditos | Fale conosco

© 1999 - 2007 - Departamento de Informática da Codage/USP

Anexo 5

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Carla Soraya Costa Maia)

Página 1 de 4

Carla Soraya Costa Maia

possui graduação em Nutrição pela Universidade Estadual do Ceará (1994) e mestrado em Nutrição Humana Aplicada pela Universidade de São Paulo (1997) e doutoranda na mesma área. Atualmente é professor adjunto da Universidade Estadual do Ceará. Tem experiência na área de Nutrição, com ênfase em Nutrição Clínica, atuando principalmente nos seguintes temas: avaliação nutricional, selênio aplicado a medicina, selênio e zinco: avaliação nutricional. Biologia molecular aplicada avaliação de selênio.

(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 09/09/2008

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/2879750916488596>

Links para
Outras Bases:
Diretório de grupos de
pesquisa

Dados pessoais

Nome Carla Soraya Costa Maia

**Nome em citações
bibliográficas** MAIA, C. S. C.

Sexo Feminino

Endereço profissional Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Colegiado de Nutrição,
Avenida Paranjana, 1700
Itaperi
60000-000 - Fortaleza, CE - Brasil
Telefone: (85) 31019830 Fax: (85) 31019830
URL da Homepage: <http://www.uece.br>

Formação acadêmica/Titulação

2004 Doutorado em Nutrição Humana Aplicada.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Orientador: .

1995 - 1997 Mestrado em Nutrição Humana Aplicada.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Efeito da suplementação de selênio em pacientes com síndrome do intestino curto submetidos à nutrição parenteral domiciliar. Ano de Obtenção: 1997.
Orientador: Sílvia Maria Franciscato Cozzolino.
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
Palavras-chave: Selênio aplicado a medicina; Selênio: avaliação nutricional: ciência dos alimentos.
Grande área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição / Subárea: Análise Nutricional de População.
Grande área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição / Subárea: Bioquímica da Nutrição.
Grande área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição.
Setores de atividade: Nutrição e alimentação; Cuidado à saúde das pessoas.

1990 - 1994 Graduação em Nutrição. Universidade Estadual do Ceará, UECE, Brasil.

Atuação profissional

Universidade Estadual do Ceará, UECE, Brasil.

Vínculo institucional

1998 - Atual Vínculo: Celetista, Enquadramento Funcional: Professor adjunto, Carga horária: 40. Regime: Dedicção exclusiva.

Outras informações Coordenadora do curso de Nutrição de novembro de 1999 a setembro de 2000

Vínculo institucional

1999 - 2000 Vínculo: Celetista, Enquadramento Funcional: Coordenador do curso de Nutrição da UECE, Carga horária: 40

Atividades

2001 - Atual Ensino, Nutrição e Exercício Físico, Nível: Especialização.

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Carla Soraya Costa Maia)

Página 2 de 4

	Disciplinas ministradas Nutrição e dietética aplicada Nutrição e exercício físico
2001 - Atual	Ensino, Nutrição Clínica na Infância, Nível: Especialização.
	Disciplinas ministradas Dietoterapia I
1999 - Atual	Ensino, Gestão da Qualidade Em Serviço de Alimentação, Nível: Especialização.
	Disciplinas ministradas Controle de qualidade de alimentos
8/1998 - Atual	Ensino, Nutrição, Nível: Graduação.
	Disciplinas ministradas Educação nutricional Estágio em nutrição normal Exercício profissional em Nutrição Metodologia da pesquisa e do trabalho científico Nutrição Normal
Universidade Federal do Ceará, UFC, Brasil.	
Vínculo institucional	
2002 - 2002	Vínculo: Outro, Enquadramento Funcional: Professor
Outras informações	Ministrando disciplina como professora convidada no curso de especialização em saúde do adolescente
Atividades	
5/2002 - 6/2002	Ensino, Saúde do Adolescente, Nível: Especialização.
	Disciplinas ministradas Nutrição e seus distúrbios

Áreas de atuação

1. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição / Subárea: Bioquímica da Nutrição.
2. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição / Subárea: Nutrição Clínica.

Idiomas

Inglês	Compreende Razoavelmente, Fala Pouco, Lê Bem, Escreve Pouco.
Espanhol	Compreende Razoavelmente Lê Razoavelmente.
Francês	Compreende Razoavelmente, Fala Pouco, Lê Razoavelmente, Escreve Razoavelmente.

Produção em C,T & A

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

1. MAIA, C. S. C. ; WAITZBERG, D. L. ; COZZOLINO, S. M. F. . suplementação de selenio em pacientes com síndrome do intestino curto. Nutrire (SBAN), v. 28, p. 28-2, 2004.

Capítulos de livros publicados

1. MAIA, C. S. C. ; COZZOLINO, S. M. F. . Selênio, Iodo e a glândula tireóide. In: Sílvia Maria franciscato Cozzolino. (Org.). Biodisponibilidade de Nutrientes. 2 ed. São Paulo: Manole, 2007, v. . p. 899-909.
2. PIRES, L. V. ; MAIA, C. S. C. ; COZZOLINO, S. M. F. . Minerais e oligoelementos. In: Fernando José de Nóbrega. (Org.). O que você quer saber sobre nutrição: perguntas e respostas comentadas. 1 ed. Barueri: Manole, 2007, v. . p. 143-162.

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Carla Soraya Costa Maia)

Página 3 de 4

3. MAIA, C. S. C.. Nutrição e doenças neurológicas. In: Helena Alves de Carvalho Sampaio; Maria Olganê Dantas Sabry. (Org.). Nutrição em doenças crônicas - prevenção e controle. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2007, v. , p. 157-170.

Resumos publicados em anais de congressos

1. ★ MAIA, C. S. C. ; COZZOLINO, S. M. F. ; WAITZBERG, D. L. . Suplementação de selênio em pacientes com síndrome do intestino curto submetidos à nutrição parenteral. In: V Congresso da Sociedade Brasileira de alimentação e nutrição, 2003, Belo Horizonte. Nutrição: perspectivas para o próximo século. São Paulo : Editora e impressora Artgraphic Ltda., 2003.
2. VERDE, P. L. ; MAIA, C. S. C. . Perfil nutricional de mães de crianças assistidas no setor de internamento do Instituto de Prevenção à Desnutrição e Excepcionalidade. In: VI semana universitária da UECE, 2001, Fortaleza, 2001.
3. ★ MAIA, C. S. C. ; COZZOLINO, S. M. F. ; WAITZBERG, D. L. . Avaliação nutricional relativa ao selênio de pacientes com síndrome do intestino curto submetidos à nutrição parenteral domiciliar. In: I Jornada Norte-Nordeste de Nutrição Clínica, 2000, Fortaleza, 2000.
4. BRITO, F. C. R. ; CASTRO, L. M. S. ; SOUSA, L. C. R. ; PEREIRA, K. C. ; MAIA, C. S. C. . Adequação dos cardápios da empresa Hidracor segundo recomendação do Programa de Alimentação do Trabalhador. In: IV Semana Universitária da UECE, 1999, Fortaleza, 1999.
5. MAIA, C. S. C. ; MARREIRO, D. ; COZZOLINO, S. M. F. . Determinação da concentração de selênio em cinco variedades de alho comercializadas na grande São Paulo.. In: IV Congresso da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição, 1996, São Paulo, 1996.

Produção técnica**Demais tipos de produção técnica**

1. MAIA, C. S. C. . Nutrição Clínica. 2007. (Curso de curta duração ministrado/Especialização).
2. MAIA, C. S. C. . Nutrição e envelhecimento. 2006. (Desenvolvimento de material didático ou instrucional - Apostila).

Produção artística/cultural

1. MAIA, C. S. C. . Segurança na utilização de painéis - minerais. 2008. (Apresentação em rádio ou TV/Outra).
2. MAIA, C. S. C. . Alimentação Saudável. 2007. (Apresentação em rádio ou TV/Outra).

Bancas**Participação em bancas examinadoras****Monografias de cursos de aperfeiçoamento/especialização**

1. RIBEIRO, V. R. A.; CASTRO, S. M. V.; SABRY, M. O. D.; MAIA, C. S. C.. Participação em banca de Vera Regina Apoliana Ribeiro. Doença celíaca atípica: anemia ferropriva refratária à ferroterapia oral - relato de casos. 2002. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Nutrição Clínica na Infância) - Universidade Estadual do Ceará.
2. SOUSA, C. R. DE; SABRY, M. O. D.; SAMPAIO, M. H. A. C.; MAIA, C. S. C.. Participação em banca de Cristiane Rodrigues de Sousa. Inter-relações entre asma e alergia alimentar: subsídios para a prática clínica. 2002. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Nutrição Clínica na Infância) - Universidade Estadual do Ceará.
3. OLIVEIRA, C. C. DE; ÁVILA, M. M. M.; GONDIM, A. P.; MAIA, C. S. C.. Participação em banca de Cleivânia Carvalho de Oliveira. Avaliação da qualidade do atendimento na emergência do Hospital regional de Igatu: visão do usuário.. 2001. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Especialização Em Saúde Pública) - Universidade Estadual do Ceará.
4. SILVA, M. A. F.; OLIVEIRA, M. C.; AMANCIO, R. M. A.; MAIA, C. S. C.. Participação em banca de Maria Alda Franco Silva. Perfil antropométrico de funcionários de banco estatal na cidade de Fortaleza - Ce. Usuários do restaurante tipo self-service.. 2001. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Gestão da Qualidade Em Serviço de Alimentação) - Universidade Estadual do Ceará.

Eventos**Participação em eventos**

1. Congresso da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição.Comentário de postêres. 2007. (Participações em eventos/Congresso).
2. Dia Mundial da Alimentação - UNIFOR.Cuidados nutricionais em erros inatos de metabolismo. 2007. (Participações em eventos/Simpósio).
3. Curso de Especialização em Nutrição Clínica.Disciplina de Nutrição Clínica. 2007. (Participações em eventos/Outra).
4. Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente.Aula de Nutrição Clínica. 2007. (Participações em eventos/Outra).
5. Curso de Contagem de Carboidratos. 2007. (Participações em eventos/Outra).
6. Disciplina de graduação em Nutrição UNIFOR.O nutricionista e a pesquisa. 2007. (Participações em eventos/Outra).

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Carla Soraya Costa Maia)

Página 4 de 4

7. Micronutrientes em endocrinologia.V Seminário Internacional de Nutrição. 2006. (Participações em eventos/Seminário).
8. Clube da Tireóide.Implicações do Selênio no metabolismo da tireóide. 2006. (Participações em eventos/Encontro).
9. Selênio e distúrbios da tireóide.IV Seminário Internacional de Nutrição. 2005. (Participações em eventos/Seminário).
10. Minerais e erros inatos do metabolismo.VII Congresso da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição. 2003. (Participações em eventos/Congresso).
11. I encontro de saúde da Faculdade Integrada do Ceará.I encontro de saúde da Faculdade Integrada do Ceará. 2000. (Participações em eventos/Encontro).
12. II Congresso internacional de nutrição esportiva.II congresso internacional de Nutrição esportiva. 1999. (Participações em eventos/Congresso).
13. V Congresso da Sociedade brasileira de Alimentação e Nutrição.Congresso congregando autoridades de alimentação e nutrição. 1999. (Participações em eventos/Congresso).
14. Ciclos de atualidades em Nutrição da UFPI.Ciclo de atualização da UFPI. 1998. (Participações em eventos/Seminário).

Organização de eventos

1. Márcia Andreia Barros Moura Fê ; MAIA, C. S. C. ; Isabel Florindo Guedes ; Derlange Belizário Diniz . Jornada de Nutrição e Saúde da Universidade Estadual do Ceará. 2007. (Organização de evento/Outro).

Orientações**Orientações em andamento****Monografia de conclusão de curso de aperfeiçoamento/especialização**

1. Ana Gonçalves. Perfil de diabéticos atendidos pelo programa de saúde da família em Lavras da Mangabeira - Ce. Início: 2001. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Especialização Em Saúde Pública) - Universidade Estadual do Ceará. (Orientador).
2. Lorena Honor de Brito. Perfil nutricional de pacientes com patologias mentais no contexto hospitalar. Início: 2001. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Especialização Em Saúde Pública) - Universidade Estadual do Ceará. (Orientador).
3. Enairton Vinicius da Silva Rocha. Obesidade infantil: uma revisão. Início: 2001. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Nutrição Clínica na Infância) - Universidade Estadual do Ceará. (Orientador).
4. Vauires Avelino da Silva. Qualidade da água consumida pela população como fator de risco para doenças diarreicas em Piquet Carneiro - Ce.. Início: 2000. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Especialização Em Saúde Pública) - Universidade Estadual do Ceará. (Orientador).

Supervisões e orientações concluídas**Monografia de conclusão de curso de aperfeiçoamento/especialização**

1. Adriano César carneiro Loureiro. Diabetes mellitus: a influência da atividade física e da nutrição no controle metabólico adequado. 2002. 91 f. Monografia. (Aperfeiçoamento/Especialização em Nutrição e Exercício Físico) - Universidade Estadual do Ceará. Orientador: Carla Soraya Costa Maia.
2. Waleska Coutinho de Carvalho. Avaliação nutricional de atletas da seleção brasileira de Futsal. 2002. 96 f. Monografia. (Aperfeiçoamento/Especialização em Nutrição e Exercício Físico) - Universidade Estadual do Ceará. Orientador: Carla Soraya Costa Maia.
3. Maria Salete Leite Gonçalves. Perfil alimentar pós-atividade de desportistas de musculação em academias de Fortaleza - Ce. 2002. 70 f. Monografia. (Aperfeiçoamento/Especialização em Nutrição e Exercício Físico) - Universidade Estadual do Ceará. Orientador: Carla Soraya Costa Maia.
4. Emanuela Catunda Peres. perfil de usuários de sports drinks em academias de Fortaleza-Ce. 2002. 62 f. Monografia. (Aperfeiçoamento/Especialização em Nutrição e Exercício Físico) - Universidade Estadual do Ceará. Orientador: Carla Soraya Costa Maia.
5. Teresa Neumann Fernandes Silva Galdino. Hábitos de sucção não nutritiva: uma revisão. 2001. 41 f. Monografia. (Aperfeiçoamento/Especialização em Especialização Em Saúde Pública) - Universidade Estadual do Ceará. Orientador: Carla Soraya Costa Maia.
6. Izabel Maria queiroz. Práticas de atendimento ao idosos dos profissionais de nível superior do programa de saúde da família de catarina - Ce. 2001. 0 f. Monografia. (Aperfeiçoamento/Especialização em Especialização Em Saúde Pública) - Universidade Estadual do Ceará. Orientador: Carla Soraya Costa Maia.

Página gerada pelo Sistema Currículo Lattes em 05/11/2008 às 20:56:09