UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS ALIMENTOS
Área de Nutrição Experimental

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM CASTANHA-DO-BRASIL
(*BERTHOLLETIA EXCELSA H.B.K*) COMO FONTE DE SELÊNIO PARA
PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Milena Barcza Stockler Pinto

Dissertação para obtenção do grau de MESTRE
Orientadora: Prof^a. Titular Silvia Maria Franciscato Cozzolino

São Paulo

2009

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS ALIMENTOS
Área de Nutrição Experimental

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM CASTANHA-DO-BRASIL
(*BERTHOLLETIA EXCELSA H.B.K*) COMO FONTE DE SELÊNIO PARA
PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Milena Barcza Stockler Pinto

São Paulo

2009

19556

DEDALUS - Acervo - CQ

30100015283

Ficha Catalográfica

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

Stockler Pinto, Milena Barcza
S865e Efeitos da suplementação com castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa*
H.B.K) como fonte de selênio para pacientes em hemodiálise /
Milena Barcza Stockler Pinto. -- São Paulo, 2009.
84p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Alimentos e
Nutrição Experimental.

Orientador: Cozzolino, Silvia Maria Franciscato

1. Bioquímica dos alimentos 2. Insuficiência renal 3. Selênio :
Avaliação nutricional : Ciência dos alimentos 4. Estresse oxidativo
I. T. II. Cozzolino, Silvia Maria Franciscato, orientador.

641.1 CDD

MILENA BARCZA STOCKLER PINTO

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM CASTANHA-DO-BRASIL
(*BERTHOLLETIA EXCELSA H.B.K*) COMO FONTE DE SELÊNIO PARA
PACIENTES EM HEMODIÁLISE**

Comissão Julgadora da Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof^ª. Titular Silvia Maria Franciscato Cozzolino
(Orientadora/Presidente)

1º. Examinador

2º. Examinador

SÃO PAULO, 14 de maio de 2009.

*"Um brilhante não é polido
sem ser esfregado, nem um
homem fica perfeito sem
provações".*

“Aos meus pais, pelo apoio incondicional para o cumprimento desta etapa, este é o resultado de muito trabalho e estudo; sem o apoio e carinho de vocês, não venceria! Amo vocês!”

AGRADECIMENTOS

*À orientadora e professora **Silvia Maria Franciscato Cozzolino**, por me receber de braços abertos em seu laboratório e pelo apoio, ensinamentos pessoais e profissionais que levarei para a vida inteira.*

*À querida **Denise Mafra**, por ser tão amiga, uma grande orientadora e por ter me proporcionado importantes experiências para a minha vida profissional.*

Aos meus eternos amigos, pela força e apoio constantes, pelos imprescindíveis momentos de lazer e por entenderem as minhas ausências.

*Ao meu irmão querido, **Mateus**...*

*À querida Nutricionista **Najla** pela enorme paciência, apoio e dedicação nas coletas e pelas grandes trocas de conhecimentos.*

*Ao professor **Gilson Teles Boaventura**, por deixar o seu laboratório de portas abertas.*

*À equipe do laboratório de Nutrição-Minerais, **Alexandre Pimentel, Bárbara Cardoso, Cristiane Cominetti, Fernanda Guilherme, Liliane Pires, Luciana Nishimura, Maritsa de Bortoli, Rafael Bueno, Soraya Maia**, pois cada um contribuiu de alguma forma para a realização deste trabalho. Muito obrigada!*

Especialmente,

*Á **Ari**, pelo apoio e companhia nas incansáveis análises de selênio, pelas palavras de apoio dia a dia, e pela grande amizade.*

*Á **Li**, pelo sorriso dia a dia no laboratório e pela disponibilidade de ajudar sempre e pela amizade construída durante esses anos.*

*Ao **Alê**, pela paciência durante as análises.*

À Fê pelas palavras de carinho e pelas caronas do dia a dia.

À Bárbara, Lu e Rafa por estarem sempre presentes e dispostos a colaborar.

À Cris e Maritsa, por passarem o conhecimento e pelo apoio durante essa trajetória.

Á Lurdinha, pelo bom dia de cada dia.

Aos amigos de departamento, Felipe, Léo e Vivi, pelas demonstrações de carinho e amizade.

Aos secretários do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Cleo, Mônica e Edílson, pela atenção e disposição em ajudar sempre.

A todos os funcionários da RenalCor e Renal Vida, que me receberam com tanto carinho.

Aos pacientes, por mostrarem-se tão simpáticos e receptivos, sem vocês esse trabalho não existiria.

A Coordenadoria de Aperfeiçoamento do Pessoal de Ensino Superior (CAPES), pela bolsa de estudos concedida.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E UNIDADES	10
1 - INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	16
2 - REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 - Rins: estrutura e funções	18
2.2 - Doença Renal Crônica	20
2.3 - Progressão da Doença Renal Crônica	21
2.4 - Hemodiálise	23
2.5 - Selênio (Se)	28
2.5.1 - Aspectos Gerais	28
2.5.2 - Absorção, biodisponibilidade e excreção	29
2.5.3 - Funções	31
2.5.4 - Recomendações de selênio	33
2.5.5 - Deficiência de selênio	34
2.5.6 - Toxicidade	37
2.5.7- Parâmetros de avaliação do estado nutricional relativo ao selênio	37
2.6 - Selênio na DRC	38
3 - OBJETIVOS	41
3.1 - Objetivo Geral	41
3.2 - Objetivos Específicos	41
4 - METODOLOGIA	42
4.1 - Casuística	42
4.2 - Critérios de Inclusão	42
4.3 - Delineamento Experimental	43
4.4 - Análise das Dietas	44
4.5 - Avaliação Antropométrica	44
4.6 - Coleta e Separação do sangue	48
4.7 - Avaliações Bioquímicas	48
4.7.1 - Determinação do Selênio no plasma e eritrócitos	48
4.7.2 - Material de Referência	49
4.7.3 - Determinação da Atividade da Glutathione Peroxidase	49
4.8 - Análise Estatística	50
5 - RESULTADOS	51
5.1 - Características dos pacientes	51
5.2 - Estado Nutricional dos pacientes	51
5.3 - Análise da Dieta	53
5.4 - Parâmetros Bioquímicos	56
5.4.1 - Análise de selênio no plasma e eritrócito	57
5.4.2 - Avaliação da atividade da glutathione peroxidase	59

6 - DISCUSSÃO	63
7- CONCLUSÕES	70
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
ANEXOS	1
Anexo 1	2
Anexo 2	5
ANEXOS OBRIGATÓRIOS	8

LISTA DE ABREVIATURAS E UNIDADES

AMBc	Área Muscular do Braço Corrigida
CB	Circunferência do Braço
DC	Densidade Corporal
DCSE	Dobra Cutânea Subescapular
DCSI	Dobra Cutânea Supra-iliaca
DCV	Doença Cardiovascular
DRC	Doença Renal Crônica
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FAV	Fístula arteriovenosa
GSH-Px	Glutathione Peroxidase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	Hemoglobina
HCl	Ácido Clorídrico
HD	Hemodiálise
IMC	Índice de Massa Corporal
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
LABNE	Laboratório de Nutrição Experimental
MIA	Malnutrition, Inflammation and Atherosclerosis
MDRD	Modification of diet in renal disease
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAVB	Proteína de Alto Valor Biológico

PCB	Prega Cutânea Bicipital
PCT	Prega Cutânea Tricipital
Ptn	Proteína
SeMet	Selenometionina
SeCis	Selenocisteína
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
TFG	Taxa de Filtração Glomerular

LISTA DE TABELAS

	pág
Tabela 1 - Classificação dos Estágios da DRC.	22
Tabela 2 - Recomendações Nutricionais de Proteína e Energia para pacientes hemodialisados.	25
Tabela 3 - Recomendações Dietéticas Diárias de Líquidos e Minerais para pacientes hemodialisados.	26
Tabela 4 - Recomendações de Se para Adultos.	34
Tabela 5 - Concentração de Se no plasma de grupos da população brasileira.	35
Tabela 6 - Concentração de Se no eritrócito de grupos da população brasileira.	36
Tabela 7 - Valores de Referência para Se.	38
Tabela 8 - Composição centesimal e quantidade de Se determinadas em amostras aleatórias das castanhas-do-Brasil utilizadas na pesquisa.	43
Tabela 9 - Estado Nutricional de Adultos segundo IMC.	45
Tabela 10 - Estado Nutricional de Adultos segundo a AMBc.	46
Tabela 11 - Fórmulas para o cálculo da densidade corporal.	47
Tabela 12 - Avaliação Nutricional dos pacientes segundo IMC.	52
Tabela 13 - Avaliação Nutricional dos pacientes estudados.	53
Tabela 14 - Análise das dietas dos pacientes estudados.	56
Tabela 15 - Parâmetros bioquímicos de rotina dos pacientes estudados	57
Tabela 16 - Avaliação dos parâmetros antes e após a suplementação	60

LISTA DE FIGURAS

	pág
Figura 1 - Estrutura do Rim.	18
Figura 2 - Estrutura do Néfron.	19
Figura 3 - Distribuição dos pacientes segundo ingestão protéica por peso.	54
Figura 4 - Distribuição dos pacientes segundo ingestão calórica por peso.	54
Figura 5 - Distribuição dos pacientes segundo ingestão de Se (μg).	55
Figura 6 -Comparação entre os níveis de Se plasmático antes e após a suplementação	58
Figura 7 -Comparação entre os níveis de Se no eritrócito antes e após a suplementação.	59
Figura 8 -Comparação entre a atividade da GSH-Px no eritrócito antes e após a suplementação.	60
Figura 9 - Correlação entre GSH-Px antes da suplementação e idade.	61

RESUMO

STOCKLER-PINTO, MB. **Efeitos da suplementação com castanha-do-brasil (*bertholletia excelsa h.b.k*) como fonte de selênio para pacientes hemodialisados.** 2009. 84f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Pacientes em hemodiálise (HD) estão sob estresse oxidativo, o que leva à formação de espécies reativas de oxigênio (EROs). Toxinas urêmicas, a própria hemodiálise e o comprometimento do sistema antioxidante induzem a formação de EROs. Dentre os antioxidantes está o Selênio (Se), mineral que a literatura já relata deficiência em pacientes em HD. Considerando a importância da atividade antioxidante nestes pacientes com doença renal crônica (DRC) em HD, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da suplementação com castanha-do-brasil nos níveis de Se e na atividade da glutathiona peroxidase (GSH-Px) em pacientes nestas condições. Foram estudados 81 pacientes em HD ($52,0 \pm 15,2$ anos, tempo média de HD de $82,3 \pm 91,4$ meses e IMC de $24,4 \pm 4,4$ kg/(m)²) das clínicas RenalCor e RenalVida do Rio de Janeiro. Os pacientes receberam uma castanha (≈ 5 g), cerca 290µg Se, por dia, durante três meses. A concentração de Se foi determinada por espectrometria de absorção atômica com geração de hidretos (HITACHI®, Z-500). A atividade da enzima GSH-Px foi medida usando kit comercial RANDOX®. Os níveis de Se no plasma ($18,8 \pm 17,4$ µg/L) e no eritrócito ($72,4 \pm 37,4$ µg/L) antes da suplementação estavam abaixo da faixa da normalidade (60-120 µg/L no plasma e de 90-190 µg/L no eritrócito) e após a suplementação os níveis plasmáticos e eritrocitários aumentaram para $104,0 \pm 65,0$ µg/L e $244,1 \pm 119,5$ µg/L ($p < 0,0001$), respectivamente. A atividade de GSH-Px também aumentou após a suplementação passando de $46,4 \pm 14,9$ U/gHb para $55,9 \pm 23,6$ U/gHb ($p < 0,0001$). Antes da suplementação 11% dos pacientes apresentaram atividade da GSH-Px abaixo da normalidade (27,5 – 73,6 U/gHb) e, após a suplementação todos pacientes apresentaram atividade da GSH-Px normal. Os resultados mostraram que os pacientes estudados apresentaram Se plasmático e eritrocitário abaixo dos valores normais e o consumo de apenas uma castanha-do-brasil por dia (5g) foi eficaz no aumento da concentração de Se e na atividade da GSH-Px nos pacientes em HD; além disto, ela pode contribuir para a melhora da condição de estresse oxidativo desses pacientes.

Palavras chave: Doença renal crônica, estresse oxidativo, selênio, glutathiona peroxidase.

ABSTRACT

STOCKLER-PINTO, MB. **Effects of supplementation with Brazil nuts (*Bertholletia excelsa* H.B.K) as a source of selenium for hemodialysis patients.** 2009. Dissertation (Master Degree) – Faculty of Pharmaceutical Science, University of São Paulo, São Paulo, 2009.

Hemodialysis (HD) patients may undergo oxidative damage which causes reactive oxygen species (ROS) formation. Uremic toxins, HD treatment and the decrease in antioxidant system are known to result in the ROS generation. Selenium (Se) has a role as an antioxidant and studies report Se deficiency in these patients. Considering the importance of the antioxidant activity in patients with chronic kidney disease (CKD) in HD, the aim of this work was evaluate the effect of Brazilian nuts (main food source) supplementation on levels of Se and glutathione peroxidase (GSH-Px) activity in HD patients. A total of 81 HD patients (52.0 ± 15.2 years old, average time on dialysis was 82.3 ± 91.4 months and BMI of 24.9 ± 4.4 kg/m²) from RenalCor and RenalVida Clinics in Rio de Janeiro, Brazil were studied. The patients received one nut (≈ 5 g), average of 290 μ g Se, each day during three months. The Se concentration was determined by atomic absorption spectrophotometry with hydride generation (HITACHI®, Z-500). The levels of GSH-Px were measured by using RANDOX® commercial kits. The Se levels in plasma (18.8 ± 17.4 μ g/L) and erythrocyte (72.4 ± 37.9 μ g/L) before supplementation were below the normal range (60-120 μ g/L for plasma and 90-190 μ g/L for erythrocyte) and after nut supplementation, the plasma levels increased to 104.0 ± 65.0 μ g/L and erythrocytes to 244.1 ± 119.5 μ g/L ($p < 0.0001$). The activity of GSH-Px also increased after supplementation from 46.6 ± 14.9 U/ gHb to 55.9 ± 23.6 U/gHb ($p < 0.0001$). Before supplementation, 11% of patients had activity of GSH-Px below the normal range (27.5 – 73.6 U/gHb) and, after supplementation, all patients showed activity of GSH-Px within the normal range. The data revealed that the investigated patients had erythrocyte and plasma Se levels below the normal values and the consumption of just one Brazil nut each day (5g) was effective to increase on Se concentration and GSH-Px activity of the patients in HD, thus contributing to improve the antioxidant condition of these patients.

Key Words: chronic kidney disease, stress oxidative, selenium and glutathione peroxidase

1 - INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A doença cardiovascular (DCV) é o maior problema clínico em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) e representa aproximadamente 40-50% dos óbitos destes pacientes. A inflamação sistêmica, resistência à insulina, o estresse oxidativo e alterações no metabolismo do Ca (cálcio) e P (fósforo) são os principais contribuidores para a doença cardiovascular (GOODMAN, 2003; LOBO *et al.*, 2008).

Estudos têm mostrado que pacientes com DRC em hemodiálise estão sob estresse oxidativo, que leva à formação de espécies reativas de oxigênio (EROs). A formação de EROs é induzida pelas toxinas urêmicas e pela própria hemodiálise, devido à incompatibilidade das membranas de diálise, qualidade da água da diálise e diminuição da defesa antioxidante (vitaminas e minerais) (ÇELIKER *et al.*, 2001; ADAMOWICZ *et al.*, 2002; ARDALAN *et al.*, 2006).

Dentre os vários antioxidantes estudados nesses pacientes, está o selênio (Se), onde a literatura relata deficiência na sua concentração e na atividade da glutathione peroxidase (GSH-Px). A GSH-Px é a enzima dependente de Se responsável pela função antioxidante deste mineral (KALANTAR- ZADEH & KOOPLE, 2003; HSIEH *et al.*, 2006).

Ceballos-Picot *et al.* (1996) relataram diminuição nos níveis de Se plasmático ($0,76 \pm 0,04$ mmol/L) em pacientes com DRC em hemodiálise (HD) quando comparado ao grupo controle sem a doença ($1,10 \pm 0,10$ mmol/L) ($p < 0,001$). No mesmo estudo eles analisaram a atividade da GSH-Px no plasma ($8,9 \pm 0,8$ UI/mL) dos pacientes em HD e esta estava reduzida em 75% dos pacientes ($p < 0,001$).

Em 2000, Zachara *et al.*, observaram que os pacientes em HD apresentaram diminuição de 47 e 50% na concentração de Se no sangue total e no plasma, respectivamente, comparados com os valores do grupo controle ($p < 0,0001$). Em 2001 o mesmo grupo de pesquisadores avaliou vários parâmetros associados com o estresse oxidativo em pacientes com DRC; a concentração de Se plasmático e eritrocitário ($42,4 \pm 13,8$; $106,0 \pm 32,5$ ng/mL, respectivamente) foi significativamente menor (20-42%) comparado ao grupo controle (ZACHARA *et al.*, 2001b).

De acordo com esta deficiência alguns pesquisadores suplementaram Se por via medicamentosa nestes pacientes e observaram aumento na concentração de Se e na atividade da GSH-Px, o que parece ser benéfico ao paciente, melhorando a sua condição de estresse oxidativo e diminuindo o risco de desenvolver DCV (RICHARD *et al.*, 1993, BONOMINI *et al.*, 1995, KOENIG *et al.*, 1997, ZACHARA *et al.*, 2001).

Sendo o Brasil o maior produtor de um dos alimentos mais ricos em Se, a castanha-do-brasil e, além disso, não existindo na literatura nenhum trabalho utilizando esta fonte de suplementação de Se para pacientes com DRC, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do uso da castanha-do-brasil na concentração de Se e na atividade da GSH-Px, de pacientes com DRC sob hemodiálise, tratados numa clínica de diálise na cidade do Rio de Janeiro.

2 - REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - Rins: estrutura e funções

Os rins são órgãos que lembram a forma de um grão de feijão, de coloração marrom-avermelhada, situados no espaço retroperitoneal, um de cada lado da coluna vertebral (RIELLA *et al.*, 2003); a Figura 1 mostra a estrutura do rim.

Figura 1. Estrutura do Rim (www.icb.ufmg.br)

O rim é dividido em córtex, medula e papila, e tem como unidade funcional o néfron (em torno de um milhão por rim), como está apresentado na Figura 2; é nesta estrutura que ocorrem todas as funções renais (BOIM & CASARINI, 2002).

Figura 2. Estrutura do Néfron

Fonte: MARIEB, 1991

Os rins são considerados órgãos reguladores que, seletivamente excretam e conservam água e vários compostos químicos. Desta forma, ajudam a preservar a constância do meio interno, onde: mantêm o volume líquido, a osmolaridade e as concentrações de eletrólitos e do estado ácido-básico, além de promover a excreção de produtos finais do metabolismo como, uréia, ácido úrico, fosfatos e sulfatos, bem como drogas e medicamentos. Além disto, os rins regulam a pressão arterial, produzem eritropoetina e promovem a ativação da vitamina D, essencial na regulação do balanço de cálcio e fósforo (VALTIN & SCHAFER, 1995; KOVACIC & ROGULJIC, 2003).

Quando há lesão renal, a necrose e a cicatrização do parênquima renal causam uma perda da função renal e a quantidade de substâncias filtradas pelos rins diminui. Entretanto, vários aspectos da função renal sofrem mudanças que preservam a homeostasia e

minimizam as alterações nas concentrações plasmáticas e teciduais de substâncias normalmente excretadas pelos rins. Dentre essas adaptações, destacam-se a hipertrofia do néfron e o aumento do fluxo sanguíneo e da filtração glomerular dos néfrons que ainda funcionam (KOPPLE, 2002).

2.2 - Doença Renal Crônica

A perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais tanto em nível glomerular, quanto tubular e endócrino caracteriza a Doença Renal Crônica (DRC). Esse conceito pode ser traduzido pela redução progressiva da filtração glomerular, principal mecanismo de excreção de solutos tóxicos não voláteis gerados pelo organismo. Em consequência, haverá elevação das concentrações séricas ou plasmáticas de todos os catabólitos, derivados principalmente do metabolismo protéico (DRAIBE, 2002).

Durante a evolução da doença, um número progressivamente menor de néfrons segue funcionando adequadamente. Acredita-se que os glomérulos dos néfrons ainda funcionantes sofreriam, como consequência da redução do leito capilar glomerular total, uma hiperperusão com consequente hipertensão intraglomerular, hiperfiltração e hipertrofia glomerular. Essas alterações funcionais e morfológicas determinam modificações na permeabilidade da membrana glomerular às proteínas, de forma que o aumento do tráfego de proteínas nos túbulos renais estimula a produção renal de fatores de crescimento, citocinas e hormônios (DRAIBE, 2002).

Esses agentes seriam responsáveis pelos processos de proliferação celular renal, coagulação intraglomerular, recrutamento e proliferação de células imunológicas, aumento

da matriz celular e fibrose. Outros fatores como a hiperlipidemia, retenção de fosfato, acidose e as próprias toxinas urêmicas, também estão associadas à progressão da lesão renal (CUPPARI *et al.*, 2005).

Indiferente de sua causa, a DRC tem como principais consequências a progressão da falência renal, complicações resultantes da diminuição da função renal, como anemia, hipertensão, acidose metabólica, desnutrição, aumento da produção de EROs e DCV (LEVEY *et al.*, 2003; ARDALAN *et al.*, 2006).

Registros europeus e norte-americanos mostram que as principais causas da DRC avançada em pacientes que iniciam o tratamento dialítico, são o *diabetes mellitus* e a hipertensão arterial, sendo a incidência norte-americana para essas duas causas, respectivamente de 41,8 e 25,4%. A prevalência para esses dois diagnósticos (pacientes que já se encontram em tratamento dialítico) é respectivamente de 33,2 e 24% (DRAIBE, 2002).

Segundo o Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (2006), atualmente existem 73.605 pacientes em tratamento dialítico no Brasil, sendo que destes, 90,8% em hemodiálise. Estes pacientes referem qualidade de vida reduzida e são frequentemente hospitalizados. Cada um destes pacientes permanece em média 14 dias por ano no hospital, e o número de óbitos desta população no ano de 2006 foi de 15.003 (SBN, 2006).

2.3 - Progressão da Doença Renal Crônica

Existem vários fatores que influenciam a progressão da DRC tais como tipo de doença dos rins, hipertensão, quantidade de proteína da dieta, diabetes, hiperparatireoidismo

secundário, dislipidemia, proteinúria e acidose metabólica (LOCATELLI *et al.*, 1997, HARRIS & RANGAN, 2005, CARTER *et al.*, 2008; SUMAILI *et al.*, 2008).

A DRC é dividida em cinco estágios de acordo com a taxa de filtração renal, sendo que os estágios de 1 a 4 correspondem ao tratamento conservador, como mostra a Tabela 1. No estágio 5, o paciente já está direcionado a uma terapia renal substitutiva, sendo a hemodiálise a mais comum. Porém, a indicação do tratamento é individualizada e está relacionada ao estado clínico do paciente.

Tabela 1 - Classificação dos Estágios da DRC

Estágio	TFG ^a (ml/min/1.73m ²)	Descrição
1	≥90	Lesão renal com TFG normal ou aumentada.
2	60-89	Lesão renal com discreta diminuição na TFG.
3	30-59	Moderada diminuição na TFG.
4	15-29	Grave diminuição na TFG.
5	<15	Insuficiência renal.

^aTFG - Taxa de Filtração glomerular

Fonte: National Kidney Foundation (NKF), 2002.

A doença renal pode progredir independente da presença do fator da causa inicial. Desta forma, acometimentos renais intensos, hipertensão arterial grave, *diabetes mellitus* não-controlada, lesões renais auto-imunes, vasculites e doenças hereditárias quase sempre evoluem para esclerose glomerular e atrofia tubular, levando a uma perda total da função

renal e o paciente precisa ser encaminhado para a diálise. Durante esse processo ocorre o aparecimento de proteinúria, que é lesivo às estruturas tubulares tanto pelo seu próprio metabolismo, como por suas substâncias agregadas. Além disso, ocorre a ativação citoplasmática do sistema de estimulação gênica NF-K-B (Nuclear Factor-K-B) e a produção local de espécies reativas de oxigênio, hormônios, fatores de crescimento e citocinas inflamatórias (DRAIBE, 2005).

Assim, são encaminhados para a diálise pacientes que apresentam sintomas de uremia e aqueles em que o tratamento conservador não é capaz de manter a qualidade de vida sem prejuízo do seu estado nutricional ou agravamento das complicações da uremia (CANZIANI *et al.*, 2005).

2.4 - Hemodiálise

Diálise é um processo físicoquímico onde duas soluções separadas por uma membrana semipermeável influenciam na composição uma da outra. A hemodiálise é o processo de transferência de massa entre o sangue e o líquido de diálise, modulado por uma membrana semipermeável artificial. Os mecanismos de transporte de solutos nesses processos são a difusão e a ultrafiltração. Na difusão o movimento de solutos segue o gradiente de concentração, no caso, este é o principal mecanismo de depuração na diálise. Já na ultrafiltração, o processo de remoção de líquidos, ocorre por gradiente de pressão hidrostática (CANZIANI *et al.*, 2005).

A HD tradicional normalmente é realizada 3 vezes por semana por 4 horas com fluxo de sangue de 250-300 mL/min e fluxo de dialisado de 500 mL/min. Quando o peso seco, ou seja, o menor peso com o qual o paciente apresenta-se clinicamente bem, não é

atingido em uma única sessão, é feita uma programação para uma nova sessão durante a semana (CANZIANI *et al.*, 2002).

A adequação da diálise depende de vários fatores, mas tem sido relacionada principalmente à dose ou quantidade de diálise oferecida a um paciente (CANZIANI *et al.*, 2002).

Durante o processo de HD algumas complicações intradialíticas causam uma considerável morbidade entre os pacientes. Entre essas complicações estão: hipotensão, câibras musculares, síndrome das pernas inquietas, náuseas e vômitos, cefaléia, dor torácica e lombar, prurido, hipertensão, síndrome do desequilíbrio, hemólise, embolia gasosa e arritmias (GONÇALVES *et al.*, 2005).

Além disso, assim que os pacientes iniciam a terapia substitutiva, eles devem ser submetidos a orientação nutricional em função das grandes chances de ocorrer desnutrição e das várias complicações que ocorrem nos indivíduos em diálise.

As Tabelas 2 e 3 apresentam as recomendações nutricionais para pacientes sob tratamento hemodialítico.

Tabela 2 - Recomendações Nutricionais de Proteína e Energia para pacientes hemodialisados

Proteína (g/kg/dia) > 50% de PAVB^a	Recomendação
Manutenção	1,2
Repleção	1,2 a 1,4
Energia (kcal/kg/dia)	
Manutenção do peso	30 a 35
Repleção	35 a 50
Redução	20 a 30
Carboidratos (% energia)	50 a 60
Lipídio (% energia)	30 a 35

^aPAVB= proteína de alto valor biológico

Fonte: NKF-DOQI, 2000; MITCH & KLAHRS; 2002 e KOOPLE & MASSRY; 2004.

Tabela 3 - Recomendações Dietéticas Diárias de Líquidos e Minerais para Pacientes hemodialisados

Nutriente	Recomendação
Potássio (mEq)	40 a 70
Sódio (g)	1 a 1,5
Líquidos (mL)	500 + volume urinário residual
Cálcio (g)	Até 2 + quelantes
Fósforo (mg)	800 a 1000
Ferro (mg)	> 10 a 18
Zinco (mg)	15
Selênio (µg)	55

Fonte: NKF-DOQI, 2000; FOUQUE *et al.*, 2007.

Com a progressão da doença renal, há um comprometimento do estado nutricional destes pacientes (MDRD, 2000), sendo a desnutrição energético-proteica uma complicação comum correlacionada com mortalidade e morbidade. Portanto, a avaliação do estado nutricional e o tratamento nutricional dos pacientes em diálise representam um papel importante na prática do dia-dia de uma clínica de nefrologia (KALANTAR-ZADEH *et al.*, 1999; LOCATELLI *et al.*, 2002; KLOPPENBURG *et al.*, 2004).

Trabalhos têm mostrado uma associação entre desnutrição, inflamação e aterosclerose nesses pacientes que é chamada de síndrome MIA (*malnutrition, inflammation and atherosclerosis*), e está envolvida com a principal causa de morte nos pacientes com DRC, a DCV (PECOITS-FILHO *et al.*, 2002).

A inflamação presente nesses pacientes está relacionada com a formação de EROs que são geradas pelas células fagocíticas em resposta ao estímulo inflamatório. Há várias evidências em estudos clínicos de que o estresse oxidativo pode estar envolvido com a patogênese da arteriosclerose e com outras complicações na DRC (LOCATELLI *et al.*, 2003; VARIZI, 2004). Além disso, a formação de EROs pode ser induzida pelas toxinas urêmicas e pela própria hemodiálise. Idade avançada, presença de diabetes, e administração excessiva de ferro parenteral são fatores que também levam à formação das EROs (ÇELIKER *et al.*, 2001; ADAMOWICZ *et al.*, 2002; YAVUZ *et al.*, 2004; ARDALAN *et al.*, 2006; STEPNIEWSKA *et al.*, 2006).

Além da presença de inflamação e da formação de EROs, esses pacientes também apresentam atividade reduzida do sistema antioxidante, que se manifesta pela deficiência de vitaminas C e E, Zn (zinco) e Se (selênio). Dessa maneira, estudos vêm mostrando que as complicações cardiovasculares dos pacientes em HD podem também estar associadas ao sistema antioxidante deficiente (ÇELIKER *et al.*, 2001; FLORES-MATEO *et al.*, 2006). Baixos níveis de atividades de enzimas antioxidantes, como GSH-Px, são observados em pacientes urêmicos quando comparados com o controle (RICO *et al.*, 2006; TORZEWSKI *et al.*, 2007).

Dentre os minerais antioxidantes como já descrito anteriormente está o Se, cuja deficiência em pacientes renais vem sendo observada em alguns trabalhos (ÇELIKER *et al.*, 2001; ADAMOWICZ *et al.*, 2002; KALANTAR-ZADEH & KOOPLE, 2003; HSIEH *et al.*, 2006).

2.5 - Selênio (Se)

2.5.1 - Aspectos Gerais

O mineral Se foi descoberto em 1817 por J.J Berzelius sendo considerado por muito tempo um elemento tóxico. Em 1957, Schwarz e Foltz relataram a necessidade vital deste elemento, quando investigaram o efeito preventivo do Se na doença de Keshan. A primeira demonstração de uma função bioquímica do Se foi em 1973 quando foi demonstrado que ele é um elemento constituinte da enzima GSH-Px (ORTUÑO *et al.*, 1997, BURK & LEVANDER, 2002).

O Se foi incorporado ao solo oriundo dos magmas e gases vulcânicos, desta forma, as características geológicas de cada região influenciam as concentrações de Se no solo (KÖHRLE, 1999). Diante deste fator, a quantidade de Se existente nos alimentos reflete a quantidade de Se no solo (DUMONT *et al.*, 2006).

O Se tem como principais fontes alimentares o fígado bovino, rins e frutos do mar, seguidos de carnes, cereais, e a castanha-do-brasil que é sua melhor fonte. O consumo de Se está primeiramente associado com a ingestão de proteínas. Os alimentos protéicos incorporam melhor o Se, principalmente os que possuem uma melhor concentração de aminoácidos sulfurados (metionina e cisteína). A combinação da metionina com o Se forma a selenometionina (SeMet) em alimentos de origem vegetal e a combinação de cisteína com o Se forma a selenocisteína (SeCys) principalmente em alimentos de origem animal (CHANG *et al.*, 1995; MAFRA, 2003; DUMONT *et al.*, 2006).

A castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa*, H.B.K.) é uma amêndoa oleaginosa de elevado valor energético e rica em proteínas. Alguns estudos em ratos mostraram que a

biodisponibilidade do Se na castanha-do-brasil é igual a do selenito de sódio (THOMSON *et al.*, 2008).

2.5.2 - Absorção, biodisponibilidade e excreção

Os minerais, em geral, são absorvidos mais vagarosamente quando fazem parte de uma dieta em comparação com a ingestão isolada (NRC, 2000).

O Se é muito bem absorvido pelo ser humano, em torno de 90%, e a absorção não parece estar sob controle homeostático (SMITH & TEMPLE, 1997; FOX & FAIRWEATHER-T, 1999). A presença de proteína (metionina e cisteína) e de altas doses de vitaminas E, A e C facilitam a absorção de Se. Contudo, altas doses de enxofre e metais pesados são fatores que inibem sua absorção (GONZAGA *et al.*, 2005).

O Se é encontrado em duas formas, inorgânica e orgânica; as principais formas de Se inorgânico são os sais de Se, ou seja, selenato (SeO_4^{-2}) e selenito (SeO_3^{-2}). Por sua vez, a forma orgânica mais comum do Se, como já citado, é SeMet ou SeCis, ou seja, uma forma análoga dos aminoácidos sulfurados. Na estrutura molecular dos aminoácidos, o Se ocupa o mesmo lugar que o enxofre (GIERUS, 2007).

A forma inorgânica do Se, o selenato, é absorvida quase completamente, entretanto uma fração significativa é perdida na urina antes que essa possa ser incorporada aos tecidos. Outra forma inorgânica, o selenito, tem uma absorção mais variável, provavelmente relacionada com interações com substâncias no lúmen intestinal; a absorção deste sal é geralmente maior que 50%. Embora selenato e selenito não sejam os principais constituintes dietéticos do Se, eles são comumente usados na fortificação de alimentos, bem como também em suplementos (NRC, 2000).

O armazenamento de selênio tem dois *pools*. No primeiro, o Se é estocado na forma de selenometionina, principalmente nos músculos, eritrócitos, pâncreas, fígado, rins, estômago, cérebro, pele e mucosa gastrointestinal; esta reserva depende da ingestão de Se na forma de selenometionina. No segundo *pool*, o Se é estocado no fígado na forma de GSH-Px. Quando a dieta torna-se deficiente em Se e limita a síntese de outras selenoproteínas, este *pool* fica sob regulação, reduzindo a concentração de mRNA da GSH-Px e consequentemente a síntese da GSH-Px (SUNDE, 1997; NCR, 2000).

A biodisponibilidade é entendida como a quantidade do nutriente absorvido que será utilizado pelo organismo. Alguns fatores influenciam a biodisponibilidade do Se, como a quantidade de Se ingerida na dieta, origem do Se consumido, interação com outros componentes da dieta, eficiência da digestão, tempo de trânsito intestinal, estado nutricional do indivíduo em relação ao selênio, conversão para as formas biologicamente ativas após a absorção e sua incorporação à enzima GSH-Px (GONZAGA *et al.*, 2005).

O mecanismo de excreção do Se ainda não está completamente elucidado. Alguns estudos demonstraram que a urina é a principal via de excreção do Se, sendo esta a forma utilizada desde 1930 para avaliar a toxicidade relativa ao Se, que reflete o estado atual de ingestão diária do nutriente. Em caso de ingestão muito alta, formas voláteis de Se são exaladas e a respiração torna-se uma via de excreção. (YANG *et al.*, 1983; BURK & LEVANDER, 2002; GROMADZINSKA *et al.*, 2008). O Se incorporado no cabelo e nas unhas também é perdido pelo organismo humano (FOX & FAIRWEATHER-T, 1999).

2.5.3 - Funções

A função do Se é dada através de selenoproteínas. Cerca de 25 genes que codificam selenoproteínas foram descobertos, entretanto, ainda não se sabe bem a distribuição e a concentração de selenoproteínas nos diferentes tecidos (GROMADZINSKA *et al.*, 2008; LU & HOLMGREN, 2008).

Função antioxidante

A função antioxidante do Se está relacionada com as glutathionas peroxidases; atualmente elas são divididas em seis classes de acordo com a sua sequência de aminoácidos, substrato específico e localização subcelular (GONZAGA *et al.*, 2005; HERBETTE *et al.*, 2007):

- Glutathione peroxidase citosólica (GSH-Px1), foi a primeira glutathione descoberta, é encontrada em todas as células e tem como função reduzir peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos orgânicos livres, transformando-os em água e álcool, respectivamente. A GSH-Px citosólica também serve como reserva corporal de selênio.
- Glutathione peroxidase gastrintestinal (GSH-Px2), encontrada no trato gastrintestinal e fígado, é a principal glutathione peroxidase que protege contra os hidroperóxidos na passagem pelo trato gastrintestinal.
- Glutathione peroxidase plasmática (GSH-Px3), é sintetizada primeiramente nas células tubulares renais, sua função é servir de barreira antioxidante para o sangue filtrado e proteger as células endoteliais do dano oxidativo (DUMONT, 2006; ADAMOWICZ *et al.*, 2002).

- Glutathione peroxidase fosfolipídio hidroperóxido (GSH-Px4), tem como função neutralizar a ação de oxidação provocada na membrana da célula pelos hidroperóxidos de ácidos graxos, e também reduzir os hidroperóxidos de colesterol e éster de colesterol nas membranas e nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Assim, o Se é considerado preventivo da aterosclerose.

Além dessas 4 glutathionas, recentemente foram descobertas a GSH-Px5 no tecido epididimal e a GSH-Px6 no epitélio do olfato, entretanto, ainda não se sabe exatamente qual a função dessas duas glutathionas (HERBETTE *et al.*, 2007).

Participação na conversão de T_4 em T_3

A conversão de T_4 em T_3 é feita pela desidrodinase tipo 1, uma selenoproteína encontrada no fígado e nos rins, responsável pela conversão da forma inativa do pró-hormônio tiroxina (T_4) que é secretado pela tireóide, na forma metabolicamente ativa (T_3) (GONZAGA *et al.*, 2005; GROMADZINSKA *et al.*, 2008).

Proteção contra ação nociva de metais pesados

O Se interage com vários elementos tóxicos como arsênio, cádmio, mercúrio, cobre, prata, chumbo e platina modificando manifestações toxicológicas.

Redução do risco de doenças crônicas não-transmissíveis

A redução do risco de doenças crônicas não-transmissíveis é objeto de muitos estudos envolvendo o Se. Muitos deles vêm mostrando que a maior ingestão de Se pode diminuir a incidência de vários tipos de câncer (ANSARI *et al.*, 2002; GROMADZINSKA *et al.*, 2008). Além do câncer há evidências de que o Se também tenha um papel importante na prevenção contra doenças cardiovasculares. Estudos revelam que a suplementação de

selênio ativa o sistema da glutathione e protege contra a peroxidação lipídica (THOMSON, 2004).

Melhora da atividade do sistema imunológico

Ingestão adequada de Se é essencial para muitos aspectos da função imune como, manutenção das membranas das células imunocompetentes, redução dos peróxidos orgânicos e inorgânicos e regulação do metabolismo dos hidroperóxidos que levam à síntese de leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas e lipóxidos (RAYMAN, 2000; THOMSON, 2004; GONZAGA *et al.*, 2005).

2.5.4 - Recomendações de selênio

A recomendação de Se para adultos foi proposta pelo IOM-NRC (2001) (Tabela 4) para evitar a deficiência e a toxicidade deste elemento para a população. O Se incorpora-se às proteínas e exerce funções nos órgãos vitais. As selenoproteínas necessitam de Se para sua síntese e manutenção de atividades teciduais, assim a concentração de selenoproteínas plasmáticas foi escolhida como parâmetro para determinar as necessidades de Se.

Tabela 4 - Recomendação de Se para Adultos

Idade	EAR	RDA	UL
(anos)	Se µg/dia	Se µg/dia	Se µg/dia
A partir de 19	45	55	400

EAR – necessidade média estimada: valor de ingestão diária de um nutriente que, estima-se, supre a necessidade de metade dos indivíduos saudáveis de um determinado grupo do mesmo gênero e estágio de vida;

RDA – ingestão dietética recomendada: é o nível de ingestão dietética diária suficiente para atender às necessidades de um determinado nutriente de praticamente todos (97 a 98%) os indivíduos saudáveis de um determinado grupo do mesmo gênero e estágio de vida;

UL – nível máximo de ingestão tolerável: é o valor mais alto da ingestão diária continuada de um nutriente que aparentemente não oferece nenhum efeito adverso à saúde para todos os indivíduos de um mesmo estágio de vida ou gênero.

* Fonte: IOM (2001).

2.5.5 - Deficiência de selênio

Em 1979, cientistas chineses descreveram pela primeira vez a relação do Se com a doença de Keshan, uma cardiomiopatia endêmica que afeta crianças e mulheres jovens e foi considerada uma doença relacionada com água e solo. A forma aguda é caracterizada por uma súbita insuficiência da função cardíaca e na forma crônica os indivíduos apresentam degeneração dos músculos, especialmente necrose multifocal e fibrose no miocárdio, cardiomegalia, isquemia do miocárdio, eletrocardiograma anormal e edema pulmonar. Esses sinais resultam em sintomas como arritmia cardíaca, pulsação rápida, incapacidade de ficar em pé e mialgia generalizada. Outra doença que foi associada à deficiência de selênio na China é doença de Kashin-Beck, uma osteoartropatia endêmica que ocorre durante a pré-adolescência ou adolescência, que tem como principal característica alargamento e deformidade das articulações (BURK & LEVANDER, 2002; GONZAGA *et al.*, 2005).

No Brasil, segundo achados do nosso laboratório, a maioria da população apresenta níveis de Se dentro da faixa da normalidade. As Tabelas 5 e 6 mostram as concentrações de Se avaliadas pelo Laboratório de Nutrição e Minerais em diferentes populações brasileiras.

Tabela 5 - Concentração de Se no plasma de grupos da população brasileira

Autores	Concentração de selênio no plasma (µg/L)
BOAVENTURA (1994) ¹	49,9
MEDEIROS (1997) ²	75,0
COUTINHO (1999) ³	76,2
SILVA (2002) ⁴	78,5
GONZAGA (2002) ^{5a}	107,29
GONZAGA (2002) ^{5b}	83,56
BEHR (2004) ⁶	73,0
BORTOLI (2005) ⁷	75,4
MAIA (2008) ⁸	66,5

Valores de referência: 60-120 µg/L (Van Dael, P & Deelstra H, 1993; Ortuño *et al.*, 1997).

¹. Média da concentração de selênio no plasma de estudantes residentes na cidade de São Paulo - SP.

². Mediana da concentração de selênio no plasma de adultos saudáveis. Resultados referentes ao grupo controle de uma pesquisa.

³. Mediana da concentração de selênio no plasma de um grupo controle, antes da prática de capoeira.

⁴. Mediana da concentração de selênio no plasma de mulheres idosas residentes na cidade de São Paulo - SP.

^{5a}. Média da concentração de selênio no plasma de crianças saudáveis residentes na cidade de Macapá - AP, submetidas a um programa de merenda escolar enriquecida com castanha-do-Brasil.

^{5b}. Média da concentração de selênio no plasma de crianças saudáveis residentes na cidade de Belém - PA, submetidas a um programa de merenda escolar enriquecida com castanha-do-Brasil

⁶. Média da concentração de selênio no plasma de idosos não institucionalizados.

⁷. Média da concentração de selênio no plasma de adultos ovolactovegetarianos residentes na cidade de São Paulo - SP.

⁸. Média da concentração de selênio no plasma de adultos saudáveis residentes em São Paulo - SP.

Tabela 6 - Concentração de Se no eritrócito de grupos da população brasileira

Autores	Concentração de selênio no eritrócito (µg/L)
BOAVENTURA (1994) ¹	74,8
MEDEIROS (1997) ²	97,0
COUTINHO (1999) ³	111,9
SILVA (2002) ⁴	85,5
GONZAGA (2002) ^{5a}	133,2
GONZAGA (2002) ^{5b}	94,7
BEHR (2004) ⁶	45,0
BORTOLI (2005) ⁷	60,0
MAIA (2008) ⁸	80,0

Valores de referência: 90-190 µg/L (Van Dael, P & Deelstra H, 1993; Ortuño *et al.*, 1997).

¹. Média da concentração de selênio no eritrócito de estudantes residentes na cidade de São Paulo - SP.

². Mediana da concentração de selênio no eritrócito de adultos saudáveis. Resultados referentes ao grupo controle de uma pesquisa.

³. Mediana da concentração de selênio no eritrócito de um grupo controle, antes da prática de capoeira.

⁴. Mediana da concentração de selênio no eritrócito de mulheres idosas residentes na cidade de São Paulo - SP.

^{5a}. Média da concentração de selênio no eritrócito de crianças saudáveis residentes na cidade de Macapá - AP, submetidas a um programa de merenda escolar enriquecida com castanha-do-Brasil.

^{5b}. Média da concentração de selênio no eritrócito de crianças saudáveis residentes na cidade de Belém - PA, submetidas a um programa de merenda escolar enriquecida com castanha-do-Brasil.

⁶. Média da concentração de selênio no eritrócito de idosos não institucionalizados.

⁷. Média da concentração de selênio no eritrócito de adultos ovolactovegetarianos residentes na cidade de São Paulo - SP.

⁸. Média da concentração de selênio no plasma de adultos saudáveis residentes em São Paulo - SP.

EQ172001705

2.5.6 - Toxicidade

A intoxicação por Se em indivíduos adultos acontece com ingestão maior que 800 µg/dia. Os sintomas da intoxicação são: distúrbios gastrintestinais, gosto metálico na boca, odor de alho exalado pelas vias respiratórias, distúrbios neurológicos, síndrome do estresse respiratório, infarto do miocárdio e falência renal. Os tecidos e órgãos mais afetados são: unhas, cabelos, pele, trato gastrintestinal e sistema nervoso. A selenose é diagnosticada por perda de unhas e de cabelos. As unhas tornam-se quebradiças, com pontos brancos; os cabelos tornam-se sem brilho, forma pontas duplas e quebram facilmente. Na pele ocorrem lesões com aparência inflamada e eruptiva. Até o momento não há nenhum marcador sensível e específico para indicar a superexposição ao selênio (BURK & LEVANDER, 2002; GONZAGA *et al.*, 2005).

2.5.7- Parâmetros de avaliação do estado nutricional relativo ao selênio

A concentração de Se no sangue é considerada a melhor maneira de se analisar o estado nutricional relativo ao Se, mas outros tecidos como cabelos e unhas também são usados. Cerca de 75% do total de Se do sangue está presente no plasma; o plasma reflete alterações a curto prazo. Por outro lado, o eritrócito, que é um marcador a longo prazo, reflete a ingestão de Se dos seus 120 dias de meia vida. A atividade da GSH-Px é considerada um bom indicador do estado nutricional relativo ao Se e diminui na deficiência do mineral. As unhas e os cabelos também são frequentemente usados para medir o estado nutricional relativo ao Se a longo prazo (THOMSON, 2004; DUMONT *et al.*, 2006).

A Tabela 7 mostra os valores de referência para Se no plasma e eritrócito segundo Van Dael, P & Deelstra H, (1993); Ortuño *et al.* (1997).

Tabela 7 - Valores de Referência para Se

	Níveis normais
Se plasmático	60 – 120 µg/L
Se eritrocitário	90 – 190 µg/L

2.6 - Selênio na DRC

Como já foi dito, os pacientes com DRC em HD apresentam deficiência do sistema antioxidante e assim alguns estudos vêm relatando a deficiência de Se e a diminuição da atividade da GSH-Px nesses pacientes (ÇELIKER *et al.*, 2001; ADAMOWICZ *et al.*, 2002; KALANTAR-ZADEH & KOOPLE, 2003; HSIEH *et al.*, 2006).

Sabendo que o consumo de Se está primeiramente associado com a ingestão de proteína, uma possível restrição na ingestão de proteína, bem como a proteinúria, podem ser causas da deficiência de Se nos pacientes com DRC (ZACARA *et al.*, 2004).

Adamowicz *et al.* (2002) encontraram concentrações de Se no plasma ($62,5 \pm 13,7$ ng/mL) significativamente reduzidas em pacientes com DRC em HD tratados com eritropoietina comparados ao grupo controle ($73,5 \pm 17,4$).

Yavuz *et al.* (2004) quando estudaram o efeito do estresse oxidativo e do estado nutricional relativo ao selênio em pacientes em hemodiálise observaram que a concentração de Se sérico ($12,01 \pm 3,6$ µg/dL) e a atividade da GSH-Px ($4,7 \pm 0,8$ U/L) mostraram-se significativamente mais baixos comparados ao grupo controle ($p < 0,001$). Zacara *et al.*

(2004) avaliaram a concentração plasmática de Se e a atividade da GSH-Px em diferentes estágios da DRC e mostraram que a concentração de Se no estágio 1 não se mostrou diferente significativamente dos valores de indivíduos saudáveis. Nos estágios 2 e 3 entretanto, os níveis de Se foram 11-15% significativamente mais baixos quando comparados ao grupo controle ($p < 0,02$). No estágio 4, a concentração de Se foi 28-32% mais baixa ($p < 0,01$) comparado ao grupo controle. Nos eritrócitos dos pacientes, apenas no estágio 2 da doença, o nível de Se foi significativamente mais baixo quando comparado ao grupo controle ($p < 0,01$). A atividade da GSH-Px nos eritrócitos mostrou-se mais baixa nos pacientes do que nos indivíduos saudáveis ($p < 0,01$). Os autores mostraram que com a progressão da doença há uma redução dos níveis de Se plasmático. Stepniewska *et al.* (2006) observaram que a atividade da GSH-Px nos eritrócitos de pacientes hemodialisados foi significativamente mais alta quando comparada ao grupo controle, antes da sessão de hemodiálise, entretanto, a atividade da mesma enzima nos eritrócitos diminuiu após a sessão de hemodiálise. Visto a importância desse mineral e de sua enzima dependente, alguns pesquisadores relataram os benefícios da sua suplementação.

Richard *et al.* (1993) suplementaram selenito via endovenosa para pacientes hemodialisados (50 µg depois de cada sessão de hemodiálise por 5 semanas, e 100 µg nas 15 semanas seguintes), e observaram aumento significativo de Se plasmático após a suplementação. Bonomini *et al.* (1995) observaram níveis significativamente baixos de Se em pacientes com DRC sob HD, e após suplementação oral com selenito (500 µg três vezes por semana), observaram que os níveis plasmáticos deste elemento havia aumentado significativamente depois de 1 mês. Koenig *et al.* (1997) suplementaram pacientes em HD com 400 µg de Se intravenoso três vezes por semana e verificaram que os níveis de Se

plasmático aumentaram após 2 semanas, e nos eritrócitos após 4 semanas de tratamento. Adamowicz *et al.* (2002) também avaliaram o efeito da suplementação de Se sobre o sistema antioxidante em pacientes em HD. Eles administraram via oral 300 µg de Se três vezes na semana durante 3 meses, e observaram que os pacientes apresentaram um aumento significativo na concentração de Se plasmático e aumento na atividade da GSH-Px nos eritrócitos, entretanto, a atividade da GSH-Px no plasma não mostrou aumento. Esta ausência de resposta no plasma foi justificada pelo fato de que pacientes com DRC provavelmente apresentam síntese deficiente desta enzima nos rins.

Como pode ser observado, há poucos estudos sobre o estado nutricional relativo ao Se de pacientes hemodialisados, e como o Brasil possui como alimento nativo, a castanha-do-brasil (*Bertholletia Excelsa*) rica em Se, e o efeito da suplementação com esta fonte ainda não foi avaliada em pacientes renais crônicos, o presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da suplementação com castanha-do-brasil nos parâmetros atualmente utilizados para avaliação do estado nutricional relativo ao Se (concentração sanguínea de Se e a atividade da enzima GSH-Px) de pacientes submetidos a HD.

3 - OBJETIVOS

3.1 - Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da suplementação com Se por meio da castanha-do-brasil no estado nutricional relativo ao Se de pacientes em hemodiálise.

3.2 - Objetivos Específicos

- Avaliar o estado nutricional geral dos pacientes investigados por meio de parâmetros antropométricos.
- Avaliar a ingestão de energia, macronutrientes e Se.
- Avaliar os níveis de Se plasmático, eritrocitário e da atividade da enzima GSH-Px antes e após a suplementação com castanha-do-brasil.
- Analisar possíveis correlações entre o estado nutricional relativo ao Se e o consumo alimentar de Se.

4 - METODOLOGIA

4.1 - Casuística

Este estudo foi do tipo longitudinal, foram selecionados todos pacientes renais crônicos em hemodiálise atendidos na *Clínica RenalCor*, localizada em Rio Comprido - Rio de Janeiro que se apresentaram interessados em participar do estudo (81 pacientes). O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (nº422) (Anexo Obrigatório). Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). Os mesmos tiveram a qualquer momento, a disponibilidade dos dados, do conteúdo geral da pesquisa e dos resultados, assim como a todas as informações referentes aos exames bioquímicos realizados

Foi elaborado um banco de dados incluindo dados antropométricos, clínicos e bioquímicos.

4.2 - Critérios de Inclusão

Homens e mulheres na faixa etária de 18 a 80 anos, não fumantes, com fistula arteriovenosa como acesso vascular foram incluídos no estudo.

Não foram incluídos pacientes com idade inferior a 18 anos, fumantes, pacientes com doenças autoimune e infecciosa, câncer e SIDA; pacientes com nível de fósforo acima de 5,5 mg/dL; pacientes em uso de drogas catabolizantes, uso de cateter para o acesso hemodialítico e de suplementos vitamínicos antioxidantes.

4.3 - Delineamento Experimental

O sangue dos pacientes participantes da pesquisa foi coletado, em jejum, na segunda-feira e terça-feira, no maior período interdialítico. Em seguida, estes receberam 1 unidade de castanha-do-brasil, onde cada unidade pesava em média 4,5g e apresentava uma média de 58,1 µg Se/g (Tabela 8), por dia durante 3 meses. A castanha-do-brasil foi dada em pacotes por semana, onde cada pacote continha 7 unidades de castanha. A aderência ao uso do suplemento foi verificada através do contato telefônico e pessoal com os pacientes.

Foram realizados exames bioquímicos de rotina da clínica, que incluem: uréia, creatinina, fósforo, potássio, hemoglobina, cálcio e albumina.

Tabela 8 - Composição química e quantidade de Se determinadas em amostras aleatórias das castanhas-do-brasil (~5g) utilizadas na pesquisa

Nutrientes	Média
Carboidratos (g)	0,45
Proteínas (g)	0,75
Lipídeos (g)	3,53
Se (µg/g)	58,1
Kcal/5g (1 unidade)	36,7
Se/5g (1 unidade) (µg)	290,5

4.4 - Análise das Dietas

O consumo alimentar foi realizado utilizando-se a técnica do recordatório de 24 horas obtidos em 3 momentos (um dia de HD, outro sem HD e um dia do final de semana): foram calculados a média de ingestão de energia, proteína, lipídios, Se, P, Ca e potássio (K) e analisados através de software NutWin (desenvolvido pela Universidade Federal do Estado de São Paulo - UNIFESP). As concentrações de Se nos alimentos utilizadas foram inseridas no programa de acordo com FERREIRA *et al.*, 2002.

Os pacientes foram questionados sobre a quantidade e o tipo de alimento ingerido em cada refeição realizada durante o dia.

4.5 - Avaliação Antropométrica

A avaliação do estado nutricional foi realizada por meio de dados antropométricos do peso corporal, estatura, circunferência do braço, circunferência da cintura e pregas cutâneas tricipital, bicipital, subescapular e supra-iliaca. A avaliação antropométrica foi realizada após a sessão de diálise.

A aferição do peso corporal atual foi realizada com auxílio de uma balança calibrada, especificamente FILIZOLA com capacidade máxima de 150 kg e subdivisões a cada 100 g. O indivíduo foi posicionado de pé, no centro da base da balança, descalço e com roupas leves. Já a estatura foi obtida com o auxílio de um estadiômetro acoplado a balança, referida anteriormente, ficando o indivíduo descalço, com os calcanhares juntos, costas retas e braços estendidos ao lado do corpo.

O estado nutricional foi avaliado segundo o índice de massa corporal (IMC), obtido pela razão entre o peso e o quadrado da estatura, e sua classificação seguiu o proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1995; OMS, 1997). A classificação do estado nutricional segundo o IMC é apresentada na Tabela 9.

Tabela 9 - Estado Nutricional de Adultos segundo o IMC.

Classificação	IMC
Magreza	$\leq 18,4 \text{ kg/m}^2$
Eutrofia	18,5-24,9 kg/m^2
Pré-obesidade	25-29,9 kg/m^2
Obesidade	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Fonte: OMS, 1995; OMS, 1997.

Para melhor avaliar a reserva de tecido muscular, devido à correção da área óssea, foi calculada a área muscular do braço corrigida (AMBc) de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{AMBc} = [\text{CB (cm)} - (\pi \times \text{PCT (cm)})]^2 / 4\pi - n,$$

sendo $n = 6,5$ para mulheres e $n = 10$ para homens.

O protocolo para aferição da circunferência do braço seguiu o descrito a seguir. O braço avaliado foi flexionado em direção ao tórax, formando um ângulo de 90°. Em seguida, localizou-se o ponto médio entre o acrômio e olécrano, e foi solicitado ao indivíduo para permanecer com o braço estendido ao longo do corpo com a palma da mão voltada para a coxa. O braço foi então contornado com uma fita flexível no ponto marcado de forma ajustada, evitando compressão da pele ou folga. Para a aferição da prega cutânea

tricipital o mesmo ponto médio utilizado para a circunferência do braço foi separado levemente do tecido adiposo do braço não-dominante, e foi medida a dobra cutânea por meio do adipômetro do tipo Lange Skinfold Caliper (Cambridge Scientific Industries Inc.).

Baseado nos valores de referência estabelecidos por Frisancho (1981), a classificação do estado nutricional através da AMBc foi feita de acordo com a Tabela 10.

Tabela 10 - Estado Nutricional de Adultos segundo a AMBc

	Desnutrição Grave	Desnutrição Leve/Moderada	Normal
AMBc	Percentil < 5	Percentil entre 5 e 15	Percentil > 15

Para avaliar a reserva adiposa, foi calculado o Percentual de Gordura Corporal. Nesta técnica, a composição corporal é estimada utilizando-se a somatória de quatro pregas cutâneas: bicipital, tricipital, subescapular e supra-iliaca.

Para medição da prega cutânea bicipital, foi marcado o local da medida 1 cm acima daquele marcado para aferição da prega tricipital. Com a palma da mão do paciente voltada para fora, foi aplicado o adipômetro no local marcado. Para aferição da prega cutânea subescapular, foi marcado o local abaixo do ângulo inferior da escápula. A pele foi levantada 1 cm abaixo do ângulo inferior da escápula, de tal forma que se pôde observar um ângulo de 45° entre esta e a coluna vertebral. O calibrador foi aplicado estando o indivíduo com os braços e ombros relaxados. Na aferição da prega cutânea supra-iliaca, a prega foi formada na linha média axilar, com o dedo indicador logo acima da crista ilíaca, na posição diagonal, ou seja, seguindo a linha de clivagem natural da pele no lado direito do indivíduo.

Após a aferição das pregas, seu somatório seguiu o proposto na equação de Durnin e Womersely (1974) para o cálculo da Densidade Corporal (DC):

$$DC = (A - B) \times \log \Sigma 4 \text{ pregas}$$

As fórmulas para o cálculo da DC, já com os coeficientes A e B, elaborados de acordo com idade e gênero, estão apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 - Fórmulas para o cálculo da densidade corporal

Idade (anos)	Homens	Mulheres
17 – 19	$DC = 1,1620 - 0,0630 \times (\log \Sigma)$	$DC = 1,1549 - 0,0678 \times (\log \Sigma)$
20 – 29	$DC = 1,1631 - 0,0632 \times (\log \Sigma)$	$DC = 1,1599 - 0,0717 \times (\log \Sigma)$
30-39	$DC = 1,1422 - 0,0544 \times (\log \Sigma)$	$DC = 1,1423 - 0,0632 \times (\log \Sigma)$
40 – 49	$DC = 1,1620 - 0,0700 \times (\log \Sigma)$	$DC = 1,1333 - 0,0612 \times (\log \Sigma)$
≥ 50	$DC = 1,1715 - 0,0779 \times (\log \Sigma)$	$DC = 1,1339 - 0,0645 \times (\log \Sigma)$

A partir dos valores de DC, a porcentagem de gordura corporal total foi determinada utilizando a fórmula de Siri (1961) Gordura Corporal (%) = $4,95/DC - 4,5 \times 100$. O valor de referência para o percentual de gordura corporal em homens é de até 25% e em mulheres de até 30% do peso corporal.

Para analisar o perfil de distribuição de gordura corporal foi aferida a circunferência da cintura. Para isto o paciente estava em pé e, com auxílio de uma fita métrica não-extensível, o indivíduo foi circundado na linha natural da cintura, na região mais estreita entre o tórax e o quadril, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A leitura foi feita no momento da expiração. Os valores obtidos foram comparados com os valores limítrofes associados ao risco de desenvolvimento de complicações relacionadas à

obesidade. Para homens este risco encontra-se aumentado quando os valores de circunferência da cintura são maiores que 102 cm e para mulheres, quando maiores que 88cm (NCEP, 2001).

4.6 - Coleta e Separação do sangue

O sangue (10mL) foi coletado, imediatamente antes da sessão de hemodiálise, após jejum de 12 horas, em tubos contendo o anticoagulante EDTA e acondicionados em gelo.

O plasma foi separado do sangue total por centrifugação a 3000 x g durante 15 minutos a 4°C, extraído com pipeta automática, acondicionado em tubos *eppendorf*[®] de polipropileno com capacidade 1,5mL, e conservados a -80°C para posterior análise.

A massa eritrocitária obtida do sangue total foi lavada três vezes com 5 mL de solução salina isotônica a 0,9%, homogeneizada lentamente por inversão e em seguida centrifugada a 10000 x g por 10 minutos à 4°C, sendo então o sobrenadante descartado. Após a última centrifugação, a massa de eritrócitos foi cuidadosamente extraída com micropipeta e acondicionada em tubos *eppendorf*[®] desmineralizados e mantidos a -80°C, para análises posteriores.

Estes procedimentos foram realizados no Laboratório de Nutrição Experimental (LABNE) do Prof. Gilson Teles Boaventura da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal Fluminense - UFF.

4.7 - Avaliações Bioquímicas

4.7.1 - Determinação do Selênio no plasma e eritrócitos

A concentração de selênio foi determinada por meio de espectrometria de absorção atômica (espectrômetro marca HITACHI[®], modelo Z-5000) com geração de hidretos

acoplados a cela de quartzo (HGQTAAS). O método foi padronizado no Laboratório de Nutrição - Minerais – USP (Gonzaga, 2002). Esta análise foi realizada no Laboratório de Nutrição - Minerais – USP.

A digestão das amostras deu-se por meio de ácido nítrico (PA – Merck) a 68%, para o plasma tomou-se uma alíquota de 250 μ L; o mesmo volume foi retirado para o eritrócito. Em cada tubo foi adicionado 10 mL de ácido nítrico, que ficou em *overnight*. Após esse processo, as amostras foram levadas para o bloco digestor a 150°C, até se completar a digestão. Após as amostras ficarem transparentes, com os tubos frios, foram adicionados 5 mL de HCl 1,2 N; em seguida as amostras foram aquecidas por 2 horas até 100°C, para redução do Se(VI) em Se (IV).

4.7.2 - Material de Referência

O padrão de referência utilizado para o controle da metodologia da análise de Se foi o material certificado **SERONORM®**. A concentração esperada para o seronorm é de 80 (80-91) μ g/L.

4.7.3 - Determinação da Atividade da Glutathione Peroxidase

A atividade máxima da enzima GSH-Px foi determinada no eritrócito com o auxílio de kits comerciais (Ransel 505-RANDOX Laboratories, Crumlin/UK) adaptados para o uso no analisador bioquímico automático (Liasys®MAS, Rome, Italy). Este método baseia-se na reação em que a enzima GSH-Px catalisa a oxidação da glutathione reduzida por um hidroperóxido. Na presença de GSH-Px e NADPH, a glutathione oxidada é convertida à forma reduzida com a oxidação concomitante do NADPH em NADH⁺. A diminuição na absorbância a 340 nm é, então, determinada (PAGLIA & VALENTINE, 1967).

Para a determinação da GSH-Px foram adicionados 600 μ L de água ultrapura a 4°C à papa de hemácias. Após a agitação no vórtex, o material foi mantido sob refrigeração por 10 minutos e, posteriormente, centrifugado em centrífuga para microtubos em 11200G durante 2 minutos. A seguir, o sobrenadante foi diluído com o diluente fornecido pelo kit da análise.

4.8 - Análise Estatística

Foi inicialmente realizada uma análise descritiva dos dados, sendo os resultados apresentados na forma de média e desvio-padrão. As conclusões estatísticas foram obtidas através de testes t para amostras dependentes considerando a correção geral de *Bonferroni*. Preferiu-se esse procedimento devido ao grande variabilidade das medidas repetidas em cada indivíduo. Análises de variância adequadas foram realizadas para fins de confirmação dos resultados.

Os testes foram fixados com valores de confiança em 95% ($p < 0,05$), sendo considerados significantes. O coeficiente de Spearman foi utilizado para correlacionar os dados. A análise descritiva Unidimensional foi realizada através de Box Plot, gráficos de perfil e diagramas de dispersão.

Os dados foram trabalhados no programa de estatística SPSS para Windows (versão 10.0)

5 - RESULTADOS

5.1 - Características dos pacientes

O estudo foi realizado inicialmente com 93 pacientes, entretanto apenas 81 concluíram o estudo, estes pacientes sob tratamento hemodialítico (55 homens e 26 mulheres) apresentaram idade média de $52,0 \pm 15,2$ anos, variando de 20 a 76 anos. O tempo médio de tratamento de hemodiálise foi de 82,3 meses. Os pacientes recebiam orientação dietética, onde era prescrita de 1,2 g a 1,4 g de proteína/kg/dia e de 30 a 35 kcal/kg/dia, hipossódica e dependendo dos exames bioquímicos, hipocalêmica e hipofosfatêmica. 59% dos pacientes apresentavam hipertensão e 13% apresentavam diabetes *mellitus*.

5.2 - Estado Nutricional dos pacientes

A média do Índice de Massa Corporal (IMC) foi de $24,9 \pm 4,4$ kg/m². Entre os 81 pacientes estudados, apenas 3,7 % encontravam-se desnutridos e 45,6% estavam acima dos valores de IMC normal. A Tabela 12 apresenta a avaliação nutricional dos pacientes de acordo com o IMC.

Tabela 12 - Avaliação Nutricional dos pacientes segundo IMC

Estado Nutricional	Porcentagem
Magreza	4 %
Eutrofia	51%
Pré- Obesidade	32%
Obesidade	13%
Total	100%

Apesar de apenas 4% dos pacientes apresentarem magreza segundo o IMC, quando avaliados pela reserva adiposa, avaliada pelas dobras cutâneas (PCT, PCB, DCSI, DCSE), 39% dos pacientes apresentaram desnutrição grave, 8% apresentaram desnutrição moderada, 4% desnutrição leve, 15% apresentaram-se eutróficos, 4% apresentaram sobrepeso e 30% obesidade.

Em relação ao percentual de gordura corporal 7,9% dos pacientes apresentaram valores abaixo da média (15% para homens e 23% para mulheres), 6,6% estavam na média, 38,1% acima da média e 47,4% com percentual elevado, podendo levar ao risco de doenças associadas à obesidade.

Segundo a massa muscular, avaliada pela área muscular do braço, 38,4% dos pacientes encontraram-se adequados, 23,3% apresentaram desnutrição leve e 38,3% desnutrição grave.

Os valores de circunferência da cintura mostraram que 75% dos pacientes apresentaram valores dentro da normalidade e 25% apresentaram valores elevados.

A Tabela 13 apresenta a avaliação nutricional dos pacientes estudados.

Tabela 13 - Avaliação Nutricional dos pacientes estudados

Parâmetros	Médias $\pm$ Desvio Padrão
IMC (kg/m^2)	$24,9 \pm 4,4$
CC (cm)	
Homens	$85,5 \pm 11,3$
Mulheres	$93,1 \pm 12,0$
PCT (mm)	$15,8 \pm 10,6$
AMB (cm^2)	
Homens	$31,6 \pm 9,4$
Mulheres	$36,2 \pm 13,5$
Gordura corporal (%)	
Homens	$24,9 \pm 8,0$
Mulheres	$34,8 \pm 7,0$

5.3 - Análise da Dieta

De acordo com a análise das dietas, apenas 31 pacientes ingeriram menos de 1,2 g Ptn/kg/dia, estando a média de $1,32 \pm 0,53$ dentro da recomendação, que varia de 1,2 a 1,4 (Figura 3). Com relação à ingestão calórica, 88% dos pacientes apresentaram ingestão menor que 35 kcal/kg/dia (Figura 4). 93% dos pacientes apresentaram ingestão de Se abaixo da recomendação (45 μg /dia), sendo a média de $27,7 \pm 14,3$ mg (Figura 5). (Tabela 14).

Figura 3. Distribuição dos pacientes segundo ingestão protéica por peso.

Figura 4. Distribuição dos pacientes segundo ingestão calórica por kg de peso.

Figura 5. Distribuição dos pacientes segundo a ingestão de Se (μg).

Tabela 14 - Análise das dietas dos pacientes estudados

Energia/Nutrientes	Min-Max
	Média - DP
kcal	782 - 3094 1648,4 ± 50,9
kcal/kg/dia	9,7 - 47,9 25,2 ± 8,5
CHO	96,7 – 425,0 228,7 ± 77,3
PTN	44,3 – 184,4 87,3 ± 33,7
Ptn/kg/dia	0,68 – 2,74 1,32 ± 0,53
LIP	21,2 – 126,3 43,2 ± 18,7
Se	3,8 – 71,6 27,7 ± 14,3
P	676,0 – 2099,0 962,8 ± 395,8
Ca	1,8 – 12,8 5,1 ± 248
K	529,4 – 5556,0 2102,6 ± 938,5

5.4 - Parâmetros Bioquímicos

Os parâmetros bioquímicos de rotina, uréia, creatinina, cálcio, fósforo, potássio e albumina foram analisados antes e após a suplementação. A média do fósforo sérico antes

da suplementação foi de $5,0 \pm 1,4$ mg/dL, e após a suplementação apenas 22 pacientes apresentaram fósforo acima de 5,5 mg/dL. Antes da suplementação a média de albumina foi de $3,5 \pm 0,3$ mg/dL, e após a suplementação 14 pacientes apresentaram níveis de albumina abaixo de 4,0 mg/dL. Apenas a uréia apresentou valores significativos após a suplementação (Tabela 15).

Tabela 15 - Parâmetros bioquímicos de rotina dos pacientes estudados

Parâmetros	Antes da suplementação	Após a suplementação
Uréia (mg/dL)	69,0 – 198,0 $140,0 \pm 264,4$	81,0 – 264,0 $159,0 \pm 344,4^a$
Creatinina (mg/dL)	3,5 - 16,8 $10,4 \pm 3,0$	3,0- 16,7 $12,6 \pm 8,2$
Cálcio (mg/dL)	6,3 - 10,9 $9,1 \pm 0,7$	7,7 – 12,4 $9,2 \pm 1,0$
Fósforo (mg/dL)	2,8 – 9,0 $5,0 \pm 1,4$	1,4 – 8,0 $4,9 \pm 1,3$
Potássio (mg/dL)	3,3 – 7,5 $4,8 \pm 0,8$	3,6 – 7,1 $4,5 \pm 0,7$
Albumina (g/dL)	3,1 – 4,2 $3,5 \pm 0,3$	3,6 – 4,6 $4,0 \pm 0,2$

^ap < 0,05

5.4.1 - Análise de selênio no plasma e eritrócito

A avaliação da concentração de Se no plasma antes da suplementação mostrou que 98,7% dos pacientes tinham níveis de Se abaixo da faixa da normalidade (60 µg/L),

apresentando uma média de $18,8 \pm 17,4 \mu\text{g/L}$, com variação de 0 a $82 \mu\text{g/L}$ (ver Anexo 2). Após a suplementação os níveis de Se plasmático aumentaram significativamente para $104,0 \pm 65,0 \mu\text{g/L}$ ($p < 0,0001$), variando de 3,2 a $328,5 \mu\text{g/L}$. A Figura 6 ilustra esta comparação.

Figura 6. Comparação entre os níveis de Se plasmático antes e após a suplementação.

As análises mostraram que a média de Se no eritrócito antes da suplementação foi de $72,4 \pm 37,9 \mu\text{g/L}$, abaixo da faixa da normalidade ($90 \mu\text{g/L}$); após a suplementação os níveis de Se eritrocitário aumentaram significativamente para $244,1 \pm 119,5 \mu\text{g/L}$ ($p < 0,0001$) (Figura 7) (Tabela 16). Todas as análises de Se foram realizadas em duplicata e o material de referência utilizado foi o **SERONORM®**, sendo que a média de recuperação do mesmo nas análises foi de 80%.

Figura 7. Comparação entre os níveis de Se no eritrócito antes e após a suplementação.

5.4.2 - Avaliação da atividade da glutathione peroxidase

Com relação à atividade da GSH-Px, 11 % dos pacientes estavam abaixo da faixa de normalidade (27,5 – 73,6 U/gHb) antes da suplementação (média de $46,6 \pm 14,9$ U/ gHb); após a suplementação os níveis aumentaram significativamente para $55,9 \pm 23,6$ U/gHb ($p < 0,0001$) (Tabela 16) (Figura 8).

Figura 8. Comparação entre a atividade da GSH-Px no eritrócito antes e após a suplementação.

Tabela 16 - Avaliação dos parâmetros antes e após a suplementação

Parâmetros	Antes da suplementação	Após a suplementação
GSH-Px (U/gHb)	46,6 ± 14,9 (18,6 – 89,4)	55,9 ± 23,6 (5,4 – 131,5)
Se plasma (µg/L)	18,8 ± 17,0 (0 - 82)	104,0 ± 65,0 (3,2 - 328,5)
Se eritrócito (µg/L)	72,4 ± 37,9 (0 - 189,9)	244,1 ± 119,5 (11,9 - 570,9)

Foram encontradas correlações negativas entre GSH-Px antes da suplementação e idade ($p < 0,013$ e $r = -0,28$) (Figura 9), circunferência da cintura (CC) e Se plasmático depois da suplementação ($p < 0,011$ e $r = -0,30$), área muscular no braço (AMB) e Se

plasmático depois da suplementação ($p < 0,029$ e $r = -0,25$), circunferência da cintura (CC) e a diferença de Se plasmático ($p < 0,014$ e $r = -0,3$) e entre área muscular no braço (AMB) e a diferença de Se plasmático ($p < 0,010$ e $r = -0,28$), e correlação positiva entre GSH-Px e uréia antes da suplementação ($p < 0,003$ e $r = 0,35$), e área muscular no braço (AMB) e GSH-Px antes da suplementação ($p < 0,016$ e $r = 0,27$).

Figura 9. Correlação entre GSH-Px antes da suplementação e idade.

O uso da castanha-do-brasil como fonte de Se foi muito bem aceita entre os pacientes, nenhum paciente apresentou algum efeito colateral com o uso das castanhas.

6 - DISCUSSÃO

Nosso estudo é o primeiro a investigar a resposta da suplementação com castanha-do-brasil na concentração de Se no sangue total e da atividade da GSH-Px eritrocitária em indivíduos hemodialisados. Foi observado que o consumo de apenas 1 noz por dia foi eficaz no aumento da concentração plasmática e eritrocitária do Se e na atividade da GSH-Px.

Nossos resultados apontam para baixos níveis de Se plasmático e eritrocitário na maioria dos pacientes em HD antes da suplementação, onde 99% e 70% dos pacientes apresentaram níveis de Se plasmático e eritrocitário, respectivamente, abaixo da faixa da normalidade. Ceballos-Picot *et al.*, 1996 também encontraram diminuição nos níveis de Se plasmático ($0,76 \pm 0,04$ mmol/L), assim como Zachara *et al.*, 2000, que relataram diminuição de 47 e 50% na concentração de Se no sangue total e no plasma, respectivamente, em pacientes em HD, comparados com os valores do grupo controle ($p < 0,0001$). Em 2001, o mesmo grupo de pesquisadores avaliou vários parâmetros associados ao estresse oxidativo em pacientes com DRC, sendo a concentração de Se plasmática e eritrocitária ($42,4 \pm 13,8$; $106,0 \pm 32,5$ ng/mL, respectivamente) significativamente menor (20-42%) quando comparado ao grupo controle (ZACHARA *et al.*, 2001). Em 2004, Zachara *et al.* relataram novamente uma diminuição de 32% na concentração de Se no plasma de pacientes em HD comparado ao grupo controle ($p < 0,0001$).

A causa da diminuição dos níveis de Se plasmático e eritrocitário nos pacientes em HD não está ainda bem elucidada. Alguns relatos sugerem que mecanismos como a diminuição da ingestão de Se, aumento das perdas dialíticas, alterações na absorção

intestinal e alterações nas proteínas transportadoras de Se podem contribuir para a deficiência deste mineral. Além disso, a perda protéica e a ingestão de Se, levam a uma diminuição dos níveis de albumina, que talvez seja uma das principais causas da diminuição dos níveis de Se (ZACHARA *et al.*, 2006). Nossos resultados corroboram com esses dados mostrando uma baixa ingestão de Se na maioria dos pacientes. Entretanto, não verificamos correlação entre ingestão e concentração plasmática de Se.

Diminuição da concentração de Se no plasma de pacientes em hemodiálise pode estar correlacionada também com a diminuição da ingestão de proteína (ZACHARA *et al.*, 2006), fato que não ocorreu neste estudo, pois a maioria dos pacientes apresentou ingestão de proteína dentro da recomendação. Além disso, os níveis plasmáticos refletem variações a curto prazo, ou seja a ingestão alimentar do dia pode interferir nas concentrações plasmáticas de Se. Nota-se que a interpretação dos biomarcadores das concentrações de Se depende de vários fatores como: a forma na qual o Se é ingerido, metabolismo do Se e as respostas patofisiológicas associadas às condições de estresse oxidativo e inflamação (THOMSON, 2004; FLORES-MATEO *et al.*, 2006).

Como já citado, o Se plasmático é incorporado a várias proteínas, incluindo a selenoproteína P, GSH-Px e albumina. Marchante-Gayon *et al.*, 1996 mostraram que 95% do Se plasmático está ligado a proteínas. Quando os pesquisadores analisaram amostras do ultrafiltrado de diferentes pacientes urêmicos, apenas 6,1% do total de Se no plasma foi encontrado no ultrafiltrado.

Nossos resultados mostraram diminuição nos níveis de Se nos componentes do sangue dos pacientes em HD e estes vieram acompanhados por outras repercussões

bioquímicas. A atividade da GSH-Px se mostrou diminuída em apenas 11% dos pacientes, dado que corrobora com alguns estudos que também relataram a atividade da GSH-Px dentro da faixa da normalidade em pacientes hemodialisados (YOSHIMURA *et al.*, 1996; ZACHARA *et al.*, 2004 (b); ZACHARA *et al.*, 2005).

Entretanto, El-Far *et al.*, 2005 quando mediram a atividade da GSH-Px plasmática e eritrocitária antes e após a sessão de HD, mostraram que a atividade da GSH-Px no plasma apresentou valores significativamente menores quando comparado ao grupo controle (antes da diálise, $254,4 \pm 62,6$ U/mL; depois da diálise, $296,9 \pm 74,0$ U/mL). No eritrócito a atividade da GSH-Px não apresentou diferença em relação ao controle (antes da diálise $37,7 \pm 13,5$ U/gHb; depois da diálise, $38,7 \pm 12,3$ U/gHb). Os pesquisadores concluíram que a GSH-Px eritrocitária não é dependente da função fisiológica renal, enquanto a GSH-Px plasmática tem o rim como o principal local de sua síntese.

A causa da diminuição da atividade da GSH-Px eritrocitária, encontrada em apenas 11% dos pacientes no nosso estudo é também relatada por outros autores, e não é completamente elucidada. A principal causa é, sem dúvida, a redução nos níveis de Se plasmático e eritrocitário: a enzima GSH-Px é dependente de Se e sua atividade está diretamente relacionada com as concentrações de Se no sangue. Além disso, a uremia por si só induz a deficiência do sistema enzimático (WIECZOROWSKA-TOBIS *et al.*, 2001; SANTANGELO *et al.*, 2004).

GSH-Px é sintetizada no eritrócito e em vários outros órgãos e tecidos; e o nosso estudo mostrou que os pacientes em HD estão com baixas concentrações de Se no eritrócito. Esse tripeptídeo tem como principal função proteger as células do dano oxidativo

causado pelas EROs (ZACHARA *et al.*, 2006).

Burk & Hill, 1995, relataram que a deficiência de Se causa um aumento dos níveis de GSH-Px no eritrócito, além disso, leva a aumento da síntese hepática de GSH-Px e a liberação desta para o plasma sanguíneo. Estes dados talvez possam justificar os encontrados no nosso estudo, onde apenas 11% dos pacientes em HD apresentavam níveis diminuídos da enzima GSH-Px.

A correlação negativa encontrada entre GSH-Px e idade pode ser justificada pelo comprometimento do sistema antioxidante durante o envelhecimento. Além disso, estudos revelam que, com o avanço da idade a concentração de Se diminui drasticamente, devido à baixa ingestão, alterações no funcionamento físico e associação com patologias graves. Ademais, esses dados também podem refletir desnutrição, baixa disponibilidade e alterações metabólicas. Diante disso, quando se tem baixos níveis de Se a probabilidade de se atingir uma atividade ótima da GSH-Px é bem pequena (ARNAUD *et al.*, 2007).

Baixas concentrações de Se podem aumentar o risco de doença cardiovascular, através da substituição da síntese de prostaglandinas por prostaciclina e tromboxanos; os baixos níveis de Se também aumentam a agregação plaquetária e a vasoconstrição (FLORES-MATEO *et al.*, 2006; PARIZADEH *et al.*, 2008). Dois grandes estudos mostraram que o Se é um fator de risco independente para infarto do miocárdio em populações com baixas concentrações de Se (SALONEN *et al.*, 1982; SUADICANI *et al.*, 1992).

Além disso, biomarcadores de peroxidação lipídica e do dano oxidativo no DNA indicam que a deficiência no sistema antioxidante é resultado das baixas concentrações de

Se (THOMSON, 2004).

Diante da importância do Se para pacientes HD, a suplementação de Se vem sendo realizada nesses pacientes, entretanto, ainda são poucos os estudos relatando o resultado desta intervenção. Além disso, a maioria dos estudos, foi realizada usando outras formas de Se, como por exemplo, o selenito e selenato.

Com já descrito anteriormente, a suplementação de Se através de selenito e selenato resultou em um aumento significativo nos níveis de Se plasmático em pacientes em HD (RICHARD *et al.*, 1993, BONOMINI *et al.*, 1995, KOENIG *et al.*, 1997).

O aumento significativo nos níveis de Se plasmático ($104,0 \pm 65,0 \mu\text{g/L}$) e eritrocitário ($244,1 \pm 119,5 \mu\text{g/L}$) no nosso estudo confere com os dados apresentados por Temple *et al.* (2000), quando avaliaram a concentração de Se plasmático em pacientes hemodialisados suplementados com uma fórmula líquida rica em Se. Os pacientes foram distribuídos em 3 grupos: selenito ($28 \mu\text{g Se}$), selenato ($28 \mu\text{g Se}$) e sem suplementação ($7 \mu\text{g Se}$). Após 22 dias a concentração de Se plasmático foi maior no grupo suplementado com selenato ($1,5 \pm 0,1 \mu\text{mol/L}$) comparado ao grupo controle ($1,2 \pm 0,1 \mu\text{mol/L}$), mas não comparado ao grupo suplementado com selenito ($1,4 \pm 0,1 \mu\text{mol/L}$).

Assim como Temple *et al.* (2000), Zachara *et al.* (2001) mostraram aumento nos níveis de Se plasmático, quando avaliaram a suplementação de Se em conjunto com o tratamento de eritropoietina em pacientes sob tratamento hemodialítico. Os pacientes foram suplementados durante 3 meses e distribuídos em quatro grupos: placebo, tratados com eritropoietina, suplementados com Se ($300 \mu\text{g}/3$ vezes na semana após a sessão de HD) e suplementados com Se e tratados com eritropoietina. Ambos os grupos tratados com Se

apresentaram aumento nos níveis de Se plasmático e na atividade da GSH-Px no eritrócito ($p < 0,0001$). Os mesmos resultados foram observados por Adamowicz *et al.* (2002) conforme referido anteriormente.

Nosso estudo mostrou que a suplementação com castanha-do-brasil foi eficiente no aumento nos níveis de Se plasmático e eritrocitário e na atividade eritrocitária da GSH-Px, assim como as fórmulas químicas usadas em outros relatos. Apesar do aumento significativo na atividade da GSH-Px, este não se mostrou tão intenso como o aumento do Se, essa situação pode ser justificada pelo fato da enzima atingir um *plateau* quando a ingestão de Se atinge a recomendação (SMITH & TEMPLE, 1997, TEMPLE *et al.*, 2000). Segundo Thomson *et al.* (2008), estudos realizados com ratos sugerem que a biodisponibilidade da castanha-do-brasil é igual a do selenito de sódio. Entretanto, estudos *in vivo* mostraram que o selenito pode causar efeito pró-antioxidante. Já o selenato é mais estável quimicamente e mais eficiente na incorporação da GSH-Px nos tecidos (SMITH & TEMPLE, 1997, TEMPLE *et al.*, 2000).

O Se no sangue e em outros tecidos pode estar presente em duas formas: a selenocisteína, forma que eleva as concentrações plasmáticas de Se entre 70 e 90 $\mu\text{g/L}$ e na forma de selenometionina, onde estudos não relatam alterações na concentração de Se. Altas concentrações de Se podem refletir selenometionina incorporada não-especificamente, a selenometionina se incorporaria a proteínas no lugar da metionina; dessa forma, a metionina pode ser considerada um marcador de elevada ingestão de alimentos cultivados em solos ricos em Se (BURK *et al.*, 2006). Desta forma, a caracterização das selenoproteínas na castanha-do-brasil em outros estudos, mostrou que a principal selenoproteína encontrada é a selenometionina (THOMSON *et al.*, 2008).

O grande aumento na concentração de Se, tanto no plasma quanto no eritrócito, após o consumo de castanha-do-brasil sugere que o Se presente na castanha tem maior biodisponibilidade do que o Se presente em outras formas de suplementação.

Diante destes resultados, confirmamos que a castanha-do-brasil apresenta uma boa biodisponibilidade. Neste estudo não foram observados efeitos colaterais aos pacientes, como por exemplo, o fator alergênico já demonstrado para alguns indivíduos. Portanto esta é uma alternativa que pode ser utilizada como fonte de Se para pacientes em HD e desta forma estar melhorando a condição de estresse oxidativo dos mesmos, visto que o consumo da castanha-do-brasil também aumentou a atividade da enzima GSH-Px.

7- CONCLUSÕES

- ❖ A castanha-do-brasil foi eficaz para melhorar o estado nutricional relativo ao Se nos pacientes em HD, segundo os parâmetros bioquímicos utilizados.
- ❖ A avaliação antropométrica mostrou eutrofia para a maioria dos pacientes estudados, embora o percentual de gordura corporal mostrou-se alto e houve perda de massa magra.
- ❖ A avaliação do consumo alimentar nos permite concluir que a adequação energética foi baixa, a ingestão protéica estava dentro do recomendado e a ingestão de Se foi inadequada para a maioria dos pacientes.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMOWICZ, A.; TRAFIKOWSKA, U.; TRAFIKOWSKA, A. et al. Effect of erythropoietin therapy and selenium supplementation on selected antioxidant parameters in blood of uremic patients on long-term hemodialysis. **Med Sci Monit**, v. 8, p. 202-205, 2002.

ANSARI, M.S.; GUPTA, N.P.; HEMAL, A.K. Chemoprevention of carcinoma prostate: A review. **Int Urolog Nephrol**, v. 34, p. 207-214, 2002.

ARDALAN, M.R.; TUBBS, R.S.; SHOJA, M.M. Vitamina E and selenium co-supplementation attenuates oxidative stress in haemodialysis patients receiving intra-dialysis iron infusion. **Nephrol Dial Transplant**, p. 1-2, 2006.

ARNAUD, J.; AKBARALY, N.T.; HININGER, I. et al. Factors associated with longitudinal plasma selenium decline in the elderly: The EVA Study. **J Nutr Bioch**, v. 18, p. 482-487, 2007.

BEHR, C. S. **Efeito de uma dieta enriquecida com castanha-do-Brasil (*Bertholletia excelsa*, L.) no estado nutricional relativo ao selênio de idosos não institucionalizados**. São Paulo, 2004. 99 p. (Dissertação de mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).

BOAVENTURA, G. T. **Avaliação do estado nutricional relativo ao selênio de estudantes da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP**. São Paulo, 1994. 117p. (Dissertação de doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).

BOIM, M.A. & CASARINI, D.E. Tópicos em Fisiologia Renal. In: AJNEN, H; SCHOR, N. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar Unifesp/ Escola Paulista de Medicina, Nefrologia**, São Paulo: Manole. p. 9-17, 2002.

BONOMINI, M.; FORSTER, S.; DE RISIO, F.; et al. Effects of selenium supplementation on immune parameters in chronic uraemic patients on haemodialysis. **Nephrol Dial Transplant**, v. 10, p. 1654-1661, 1995.

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).

BURK, R.F. & HIKK, K.E. Reduced glutathione release in rat plasma by extrahepatic tissues. **Am J Physiol**, v. 269, p. 396-399, 1995.

BURK, R.F. & LEVANDER, O.A. Selênio. In: SHILS, E.M.; OLSON, J.A.; SHIKE, M.; ROSS, A.C. Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença. Manole, v. I, p. 285-296, 2002.

BURK, R.F.; NORSWOETHY, B.K.; HILL, K.E.; *et al.* Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 15, p. 804-810, 2006.

CANZIANI, M.E.; DRAIBE, A.S.; NADALETO, M.A.J. Técnicas dialíticas na Insuficiência Renal Crônica. In: AJNEN, H.; SCHOR, N. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar Unifesp/ Escola Paulista de Medicina, Nefrologia, São Paulo: Manole. p. 195-209, 2002.

CANZIANI, M.E.; DRAIBE, A.S.; NADALETO, M.A.J. Técnicas dialíticas na Insuficiência Renal Crônica. In: AJNEN, H.; SCHOR, N. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar Unifesp/ Escola Paulista de Medicina, Nefrologia, São Paulo: Manole. p. 223-237, 2005.

CARTER, J.L.; O'RIORGAN, S.E.; EAGLESTONE, G.L., *et al.* Chronic kidney disease prevalence in a UK residential care home population. **Nephrol Dial Transplant**, v. 23, p. 1257-1264, 2007.

CEBALLOS-PICOT, I.; WITKO-SARSAT, V.; MERAD-BOUDIA, M.; *et al.* Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. **Rad Biol Med**, v. 21, n. 6., p. 845-853, 1996.

ÇELIKER, A.; GIRAU, B.; BASAY, T.; *et al.* The effect of recombinant human erythropoietin on serum selenium levels in hemodialysis patients. **J Trace Elem. Med. Biol**, v. 15, p. 215-220, 2001.

CHANG, J.C.; GUTENMANN, W.H.; REID, C.M.; *et al.* Selenium content of Brazil Nuts from Two Geographic Locations in Brazil. **Elsevier Science**, v. 30, p. 801-802, 1995

CHERTOW, G.M.; JOHANSEN, K.L.; LEW, N.; *et al.* Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. **Kidney Int**, v. 57, n. 3, p. 1176-81, 2000.

COUTINHO, V. F. **Caracterização do estado nutricional relativo ao selênio de praticantes de capoeira**. São Paulo, 1999. 199 p. (Dissertação de mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).

CUPPARI, L.; AVESANI, C.M.; MENDONÇA, C.O.G.; *et al.* Doenças Renais. In: CUPPARI, L. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar Unifesp/ Escola Paulista de Medicina, Nutrição, São Paulo: Manole. p. 167-199, 2005.

DRAIBE, S.A. Insuficiência Renal Crônica. In: AJNEN, H.; SCHOR, N. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar Unifesp/ Escola Paulista de Medicina, Nefrologia, São Paulo: Manole. p. 179-193, 2002.

DRAIBE, S.A. Insuficiência Renal Crônica. In: AJNEN, H.; SCHOR, N. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar Unifesp/ Escola Paulista de Medicina, Nefrologia, São Paulo: Manole. P. 183-196, 2005.

DUMONT, E.; VANHAECKE, F.; CORNELIS, R. Selenium speciation from food source to metabolites: a critical review. **Anal Bional Chem**, v. 385, p. 1304-1323, 2006.

DURNIN, J.V & WOMERSELEY, J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. **Br J Nutr**, v. 32, p. 77-97, 1974.

EL-FAR, M.A.; BAKR, M.A.; FARAHAT, S.E.; *et al.* Glutathione peroxidase activity in patients with renal disorders. **Clin Exp Nephrol**, v. 9, p. 127-131, 2005.

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v. 285, p. 2486-2497, 2001.

FERREIRA, K.S.; GOMES, J.C.; BELLATO, C.R.; *et al.* Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. **Pan Am J Public Health**, v. 11, p. 172-177, 2002.

FLORES-MATEO, G., NAVAS-ACIEM, A.; PASTOR-BARRIUSO, R.; *et al.* Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. **Am J Clin Nutr**, v. 84, p. 762-73, 2006.

FOUQUE, D.; VENNEGOOR, M.; WEE, P.T.; *et al.* EBPG Guideline on Nutrition. **Nephrol Dial Transplant**, v. 22 (Suppl 2), p. 45-87, 2007.

FOX, T. & FAIRWEATHER-TAIT, S.J. Selenium. In: HERRELL R., ed. The mineral fortification of foods. **Leatherhead: Leatherhead Publishing**, v. 2, cap. 5, p. 1-44, 1999.

FRISANCHO, A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **Am J Clin Nutr**, v. 34, p. 2540-2545, 1981.

GIERUS, M. Fontes orgânicas e inorgânicas na nutrição de vacas leiteiras: digestão, absorção, metabolismo e exigências. **Ciência Rural**, v. 37, n. 4, p. 1212-1220, 2007.

GONÇALVES, E.A.P.; NADALETTO, M.A.J.; CANZIANI, M.E.F. Complicações Dialíticas. In: AJNEN, H.; SCHOR, N. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar Unifesp/ Escola Paulista de Medicina, Nefrologia, São Paulo: Manole. p. 239-256, 2005.

GONZAGA, I.B. Avaliação nutricional relativa ao selênio em crianças com dieta enriquecida de castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa*, L.). São Paulo, 2002. 157p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

GONZAGA, I.B.; MARTENS, A.; COZZOLINO, S.M.F. Selênio. In: COZZOLINO, S.M.F. Biodisponibilidade de Nutrientes. Ed Manole, p. 539- 577, 2005.

GOODMAN, W.G. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. **Nephrol Dial Transplant**, v. 18, p. 2-8, (Suppl 3), 2003.

GROMADZINSKA, J.; RESKA, E.; BRUZELIUS, K.; *et al.* Selenium and cancer: biomarkers of selenium status and molecular action of selenium supplements. **Eur J Nutr**, v. 47 (Suppl 2), p. 29-50, 2008.

HARRIS, D.C.H & RANGAN, G.K. Retardation of Kidney Failure – Applying Principles to Practice. **Ann Acad Med Singapore**, v. 34, p. 16-23, 2005.

HERBETTE, S.; ROECKEL-DREVET, P.; DREVET, J.R. Seleno-independent glutathione peroxidases: More than simple antioxidant scavengers. **FEBS Journal**, v. 274, p. 2163–2180, 2007.

HSIEH, Y.Y.; SHEN, W.S.; LEE, L.Y.; *et al.* Long-term changes in trace elements in patients undergoing chronic hemodialysis. **Biol Trace Elem Res**, v. 109, p. 115-121, 2006.

Institute of Medicine (IOM). Introduction to dietary reference intakes. In: Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Disponível em: <http://www.nap.edu/openbook>, cap.1, p. 21-34, 2001.

KALANTAR-ZADEH, K.; KLEINER, M.; DUNNE, E.; *et al.* A modified quantitative subjective global assessment of nutritional for dialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 14, p. 1732-1738, 1999.

KALANTAR-ZADEH, K. & KOPPLE, J.D. Trace elements and vitamins in maintenance dialysis patients. **Adv Ren Replace Ther**, v. 10, p. 170-182, 2003.

KAMIMURA, M.A., BAXMANN, A.; SAMPAIO, L.R.; *et al.* Avaliação nutricional. In: CUPPARI, L. Guias de Medicina ambulatorial e hospitalar. UNIFESP/Escola Paulista de Medicina, Nutrição. 2ª ed. Ed. Manole. São Paulo, p. 89-127, 2005.

KLOPPENBURG, W.D.; STEGEMAN, C.A.; TON, K.; *et al.* Effect of prescribing a high protein diet and increasing the dose of dialysis on nutrition in stable chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled trial. **Nephro Dial Transplant**, v. 19, p. 1212-1223, 2004.

KOENING, J.S.; FISHER, M.; BULANT, E.; *et al.* Antioxidant status in patients on hemodialysis therapy: Impact of parenteral selenium supplementation. **Wien Klin Wochenschr**, v. 109, p. 13-19, 1997.

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

KOPLLE, J.D. History of dietary protein therapy for the treatment of chronic renal disease from the mid 1800s until 1950s. **Am J Nephrol**, v. 22, p. 2178-283, 2002.

KOPLLE, J.D. & MASSRY, S.G. Nutritional management of renal disease. 2 ed. Baltimore, WILLIAMS & WILKINS, 682p, 2004.

KOVACIC, V. & ROGULJIC, L. Metabolic Acidosis of chronically hemodialyzed patients. **Am J Nephrol**, v.23, p.158-164, 2003.

LEVEY, A.S.; CORESH, J.; BALK, E.; *et al.* National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. **Annals of Intern Medicine**, v.139, n.2, p. 137-147, 2003.

LOCATELLI, F.; MANZONI, C.; MARCELLI, D. Factors affecting progression of renal insufficiency. **Miner. Electrolute Metab**, v. 23, p. 201-305, 1997.

LOCATELLI, F.; FOUQUE, D.; HEIBURGER, O.; *et al.* Nutritional status in dialysis patients: Eupean consensus. **Nephrol Dial Transplant**, v. 17, p. 563-572, 2002.

LOCATELLI, F.; CANAUD, B.; ECKARDT, K.U.; *et al.* Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. **Nephrol Dial Transplant**, v. 18, p. 1272-1280, 2003.

LOBO, J.; SANTOS, F.; GROSSO, D.; *et al.* Electronegative LDL and lipid abnormalities in patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. **Nephron Clin Practice**, v. 108, p. 298-304, 2008.

LU, J. & HOLMGREN, A. Selenoproteins. **J Biol Chem**, 2008.

MAFRA, D. Revisão: Minerais e doença renal crônica. **J Bras Nefrol**, v. 25(1), p. 17-24, 2003.

MAIA, C.S.C. **O selênio e a glândula tireóide: um estudo em pacientes portadores de disfunções tireoidianas nos estados do Ceará e São Paulo**. São Paulo, 2008. 117p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

MARCHANTE-GAYON JM, SÁNCHEZ-URÍA JE, SANZ-MEDEL A. Serum and tissue selenium contents related to renal disease and colon cancer as determined by electrothermal atomic. **J Trace Elem Med Biol**, v. 10, p. 229-236, 1996.

MARIEB, E.N. Essentials of human anatomy and physiology. 3.ed. Redwood City: Benjamin, Cummings, p. 405. 1991.

MEDEIROS, C. S. C. **Efeito da suplementação de selênio em pacientes com síndrome do intestino curto submetidos à nutrição parenteral domiciliar**. São Paulo, 1997. 96 p.

(Dissertação de mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).

MITCH, W.E. & KLAHR, S. Handbook of nutrition and the kidney. 4 ed. Filadélfia, LIPPINCOTT-RAVEN, 356p, 2002.

MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE (MDRD) STUDY GROUP. (Prepared by KOPPLE, D.J.; GREENE, T.; CHUMLE, A.C.; *et al.* Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD Study. **Kidney Int**, v. 57, p. 1688-1703, 2000.

NRC (National Research Cocencil) – Dietary Intakes: for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington, D.C., National Academy Press, p. 506, 2000.

NKF- DOQI. “Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure”. **Am J Kidney Dis**, v. 35, p. 1-139, (Suppl 2), 2000.

NKF- DOQI. . “Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure”. **Am J Kidney Dis**, v. 39, p. 1-222, (Suppl 1), 2002.

OMS, 1995. In: CUPPARI, L. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar. Unifesp/ EPM, Nutrição. Ed. Manole. São Paulo, p. 92, 2005.

OMS, 1997. In: CUPPARI, L. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar. Unifesp/ EPM, Nutrição. Ed. Manole. São Paulo, p. 92, 2005.

ORTAÇ, E.; OZKAYA, O.; SARAYMEN, R.; *et al.* Low hair selenium and plasma glutathione peroxidase in children with chronic renal failure. **Pediatr Nephrol**, v. 21, p. 1739-1745, 2006.

ORTUÑO, J.; ROS, G.; PERIAGO, M.J.; *et al.* Impotancia nutricional del selênio. **Arch Lat Am Nutr**, v. 47, n. 1, p. 1-13. 1997.

PAGLIA, D.E. & VALENTINE, W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. **J Lab Clin Med**, v. 1, p. 158-169, 1967.

PARIZADEH, S.M.R.; MOOHEBATI, M.; GHAFORI, F.; *et al.* Serum selenium and glutathione peroxidase concentration in Iranian patients with Angiography-Defined Coronary Artery Disease. **Angiology**, v. 10, n. 10, 2008.

PECOITS-FILHO, R.; LINDHOLM, B.; STENVINKEL, P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (mia) syndrome-the heart of the matter. **Nephrol Dial Transplant**, (Suppl. 11), p. 28-31, 2002

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

RICHARD, M.J.; DUCROS, V.; RORÊT, M.; *et al.* Reversal of selenium and zinc deficiencies in chronic hemodialysis patients by intravenous sodium selenite and zinc gluconate supplementation. **Biol Trace Elem Res**, v. 39, n. 2-3, p. 149-159, 1993.

RICO, M.G.; PUCHADES, M.J.; RAMÓN, R.G.; *et al.* Effect of hemodialysis therapy on oxidative stress in patients with chronic renal failure. **Nefrologia**, v. 26, p. 218-225. 2006.

RIELLA, L.V.; MOURA, L.A.R.; RIELLA, M.C. Anatomia renal. In: RIELLA, M.C. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólitos. Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, p. 01-19, 2003.

RIELLA, M.C. & MARTINS, C. Nutrição e hemodiálise. In: RIELLA MC & MARTINS C. Ed. Guanabara Koogan. Nutrição e o Rim. Rio de Janeiro. p. 114-130. 2003.

SALONEN, J.T.; ALFTHAN, G.; HUTTUNEN, J.K.; *et al.* Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. **Lancet**, v. 2, p. 175-179, 1982.

SANTANGELO, F.; WITKO-SARSAT, V.; DRÜEKE, T.; *et al.* Restoring glutathione as a therapeutic strategy in chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, v. 19, p. 1951-1955, 2004.

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).

SMITH, A.M. & TEMPLE, K. Selenium metabolism and Renal Disease. **J Renal Nutr**, v. 7, n. 2, p. 69-72, 1997.

Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Censo 2006. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/Censo/2006/censoSBN2006.ppt>. Acesso em: 19/11/2007.

SUADICANI, P.; HEIN, H.O.; GYNTELBERG, F. Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. **Atherosclerosis**, v. 96, p. 33-42, 1992.

SUMAILI, E.K.; KRZASINSKI, J.M.; ZINGA, C.V.; *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in Kinshasa: results of a pilot study from the Democratic Republic of Congo. **Nephrol Dial Transplant**, v. 23, p. 1-6, 2008.

SUNDE, R. A handbook of nutritionally essential mineral elements. New York: Dekker, p. 493-557, 1997.

STEPNIEWSKA, J.; DOLEGOWSKA, B.; CIECHANOWSKI, K.; *et al.* Erythrocyte Antioxidant Defense System in Patients with Chronic Renal Failure According to the Hemodialysis Conditions. **Arch Med Research**, v. 37, p. 353-359, 2006.

TEMPLE, K.A.; SMITH, A.M.; COCKRAM, D.B.; Selenate-supplemented nutritional formula increases plasma selenium in hemodialysis patients. **J Renal Nutr**, v. 10, n. 1, p. 16-23, 2000.

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

THOMSON, C.D.; CHISHOLM, A.; McLACHLAN, S.K.; *et al.* Brazil nuts: an effective way to improve selenium status. **Am J Clin Nutr**, v. 87, p. 379-84, 2008.

TORZEWSKI, M.; OCHSENHIRT, V.; KLESCHYOU, A.L.; *et al.* Deficiency of glutathione peroxidase-1 accelerates the progression of atherosclerosis in Apolipoprotein-E deficient mice. **Arterioscler Thromb Vas Biol**, v. 27, p. 1-8, 2007.

VALTIN, H. & SCHAEFER, J. Renal Function, 3^a ed. Boston: Little, Brown and Company, p. 1-209, 1995.

VAN DAEL, P.; DEELSTRA, H. Selenium. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v.63, p.312-316, 1993.

VARIZI, N. Roles of oxidative stress and antioxidant therapy in Chronic kidney Disease and Hypertension. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 13, p. 93-99, 2004.

YANG, G.Q.; WANG, S.Z.; ZHOU, R.H.; *et al.* Endemic selenium intoxication of humans in China. **Am J Clin Nutr**, v. 37, p. 872-81, 1983.

YAVUZ, O.; BICIK, Z.; CINAR, Y.; *et al.* The effect of different dialysis membrane on oxidative stress and selenium status. **Clin Chimica Acta**, v. 346, p. 153-160, 2004.

YOSHIMURA, S.; SUEMIZU, H.; NOMOTO, Y.; *et al.* Glutathione peroxidase deficiency caused by renal dysfunction. **Nephrol**, v. 73, p. 207-211, 1996.

ZACHARA, B.A.; ADAMOWICZ, A.; TRAFIKOWSKA, U.; *et al.* Decreased plasma glutathione peroxidase activity in uremic patients. **Nephrol**, v. 84, p. 278-279, 2000.

ZACHARA, B.A.; ADAMOWICZ, A.; TRAFIKOWSKA, U.; *et al.* Selenium and glutathione peroxidase levels, and glutathione peroxidase activities in blood components of uremic patients on hemodialysis supplemented with selenium and treated with erythropoietin. **J Trace Elem Med Biol**, v. 15, p. 201-208, 2001.

ZACHARA, B.A.; TRAFIKOWSKA, U.; ADAMOWICZ, A.; *et al.* Selenium, glutathione peroxidases, and some other antioxidant parameters in blood of patients with chronic renal failure. **J Trace Elem Med Biol**, v. 15, p. 161-166, 2001(b).

ZACHARA, B.A.; SALAK, A.; KOTERSKA, D.; *et al.* Selenium and glutathione peroxidases in blood of patients with different stages of chronic renal failure. **J Trace Elem Med Biol**, v. 17, p. 291-299, 2004.

ZACHARA, B.A.; WLODARCZYK, Z.; MASZTALERZ, M.; *et al.* Selenium concentrations and glutathione peroxidase activities in blood of patients before and after allogenic kidney transplantation. **Biol Trace Elem Res**, v. 97, p. 1-13, 2004(b).

ZACHARA, B.A.; WLODARCZYK, Z.; ANDRUSZKIEWICZ, J.; *et al.* Glutathione and glutathione peroxidase activities in blood of patients in early stages following kidney transplantation. **Ren Fail**, v. 27, p. 751-755, 2005.

ZACHARA, B.A.; GROMADZINSKA, J.; WASOWICZ, W.; *et al.* Red blood cell and plasma glutathione peroxidase activities and selenium concentration in patients with chronic kidney disease: A review. **Acta Bioch Pol**, v. 53, p. 663-677, 2006.

WIECZOROWSKA-TOBIS, K.; WISNIEWSKA, J.; KORYBALSKA, K.; *et al.* Plasma glutathione peroxidase activity in the elderly. **Intern Urology and Nephrol**, v. 32, p. 463-467, 2001.

ANEXOS

Anexo 1

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

1. Nome do Paciente:.....
Documento de Identidade Nº :..... Sexo: () M () F
Data de Nascimento:...../...../.....
Endereço:..... Nº:..... Apto:.....
Bairro:..... Cidade:.....
CEP:..... Telefone:.....
2. Responsável Legal:.....
Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.):.....
Documento de Identidade Nº:..... Sexo: () M () F
Data de Nascimento:...../...../.....
Endereço:..... Nº:..... Apto:.....
Bairro:..... Cidade:..... CEP:..... Tel:.....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA

Título do Protocolo de Pesquisa: **Efeitos da Suplementação de Castanha-do-Brasil (*Bertholletia Excelsa*) como fonte de selênio em pacientes hemodialisados.**

Pesquisador: Milena Barcza Stockler Pinto

Cargo/Função: Nutricionista

Inscrição Conselho Regional Nº:

Departamento da FCF/USP: Alimentos e Nutrição Experimental

1. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA

Risco Mínimo (X) Risco Médio ()
Risco Baixo () Risco Maior ()

2. Duração da Pesquisa: 3 meses

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

O objetivo desta pesquisa é avaliar o estado nutricional dos pacientes renais atendidos na Clínica RenalCor e verificar como é a alimentação destes e se após a suplementação com a castanha-do-Brasil irão ocorrer mudanças na concentração de selênio e da enzima glutathione peroxidase (produtos encontrados no sangue que são benéficos à saúde). Para isso, serão necessárias duas (02) coletas de sangue, sendo retirado 10 mL de sangue em cada uma. A primeira coleta será realizada antes da suplementação e a segunda depois da suplementação. A pesquisadora Milena Barcza Stockler Pinto fará o preenchimento dos formulários, a história (anamnese) de cada paciente, a coleta dos dados como peso, altura e dobras cutâneas.

Os exames laboratoriais serão apenas aqueles necessários para a avaliação da concentração de selênio e da glutathione peroxidase, que será realizado no laboratório de Nutrição e Minerais-FCF-USP, além dos utilizados na rotina de seu acompanhamento no ambulatório. Todos os medicamentos utilizados regularmente pelos pacientes serão mantidos.

Este estudo não trará nenhum risco sério aos participantes. Na coleta de sangue poderá ocorrer um desconforto, devido à dor da picada da agulha, mas logo passa (serão utilizadas seringas e agulhas descartáveis e esterilizadas).

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

Serão fornecidas respostas ou esclarecimentos a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa ao longo do estudo.

Os pacientes poderão retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do seu tratamento.

As informações obtidas com o estudo serão mantidas confidenciais e utilizadas apenas com o propósito científico. A qualquer momento, os pacientes poderão obter informações atualizadas acerca do estudo, ainda que isto possa afetar sua vontade de continuar dele participando.

Havendo comprovação de que tenham ocorrido danos causados diretamente pela pesquisa, o paciente terá direito a tratamento médico na instituição RenalCor.

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

Milena Barcza Stockler Pinto: 021 8267 3225 ou 011 3091-3625
Denise Mafra: 021 9641-2106

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.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _2008.

Assinatura do paciente

Milena Barcza Stockler Pinto

Anexo 2**Banco de Datos**

Pacientes	Se plasma 1 *	Se plasma 2	Se eritrócito 1	Se eritrócito 2
1	2,44	23,63	85,78	55,21
2	23,96	171,97	60,88	177,34
3	0,00	277,26	76,89	404,10
4	15,81	121,10	122,85	230,03
5	16,67	87,48	81,37	255,99
6	10,87	15,50	48,83	322,23
7	7,70	53,92	69,39	67,12
8	7,38	22,19	87,98	94,40
9	8,01	104,99	65,46	297,68
10	20,14	193,87	51,75	312,48
11	21,53	29,47	67,81	91,38
12	37,63	54,13	77,81	247,12
13	49,77	54,70	61,07	99,00
14	7,56	138,86	71,80	351,38
15	0,00	96,27	48,27	315,18
16	2,05	175,04	27,42	546,51
17	7,47	98,11	43,34	410,53
18	22,98	42,21	37,95	182,15
19	19,15	150,23	57,63	438,54
20	22,37	98,96	62,68	
21	20,39	73,33	103,52	178,70
22	14,50	122,02	93,50	234,47
23	14,70	67,82	119,97	190,55
24	13,10	150,88	129,06	496,12
25	6,25	104,89	97,73	278,77
26	3,57	87,36	172,94	273,34
27	28,96	186,24	106,39	492,35
28	28,81	48,74	105,98	154,25
29	31,92	193,87	92,98	348,03
30	35,38	79,08	189,89	379,25
31	0,00	155,49	102,76	242,75
32	14,11	8,07	169,55	67,34
33	12,13	88,11	71,96	299,14
34	13,72	88,11	76,12	123,01
35	18,76	16,13	102,66	11,88
36	42,09	55,69	90,36	206,91
37	51,44	328,50	99,56	250,17
38	19,30	32,98	87,74	311,09
39	28,00	62,30	85,85	63,62
40	43,46	54,59	121,43	81,06
41	31,93	82,61	64,61	82,77

42	16,24	27,31	74,63	96,40
43	13,09	3,26	106,14	39,58
44	45,81	119,24	111,53	251,68
45	35,51	100,63	84,65	201,22
46	59,09	78,73	53,82	238,97
47	37,35	40,17	50,10	89,58
48	40,72	112,32	128,35	399,67
49	13,25	86,65	84,10	275,20
50	3,62	109,67	69,43	241,59
51	2,19	163,09	46,31	289,63
52	5,42	113,08	69,75	363,24
53	2,92	234,33	67,24	237,72
54	2,27	140,30	72,00	338,09
55	32,29	24,89	110,53	63,01
56	20,93	15,15	76,31	59,70
57	14,64	115,21	59,61	287,50
58	4,42	43,17	91,88	256,01
59	25,79	40,58	98,16	274,82
60	56,68	61,46	88,08	342,60
61	41,12	65,96	94,43	266,07
62	42,78	53,31	93,97	281,58
63	45,24	74,07	56,71	326,67
64	42,26	102,88	51,38	211,85
65	10,18	83,44	52,37	226,62
66	8,13	101,44	55,66	306,39
67	2,39	116,11	6,35	202,69
68	0,00	260,51	25,45	570,86
69	0,00	134,02	0,00	273,79
70	5,01	120,10	10,74	225,51
71	8,65	157,74	0,00	263,32
72	0,00	253,86	35,17	336,14
73	0,00	169,95	36,59	288,80
74	0,00	91,87	12,21	273,39
75	18,95	125,61	25,82	68,75
76	0,00	87,04	20,26	317,38
77	1,45	197,67	24,10	211,86
78	0,00	136,20	6,68	252,13
79	2,93	108,19	32,96	233,58
80	82,00	164,78	78,04	266,94
81	7,21	97,89	17,16	120,50

*Se plasma 1 – Se plasma antes da suplementação

Se plasma 2 – Se plasma após a suplementação

Se eritrócito 1 – Se eritrócito antes da suplementação

Se eritrócito 2 – Se eritrócito após a suplementação

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Ofício CEP nº 65/2007

São Paulo, 29 de maio de 2007.

Ilmo(a). Sr(a).

Milena Barcza Stockler Pinto

Orientador: Profa. Dra. Silvia Maria Franciscato Cozzolino

FBA

Prezado(a) Senhor(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião realizada em 28 de maio de 2007, **APROVOU** o projeto "Efeito da Suplementação de Castanha do Pará (*Bertholletia excelsa*, L.) como fonte de selênio em pacientes hemodialisados" (Protocolo CEP nº 422) apresentado por Vossa Senhoria, devendo apenas ser providenciado as seguintes alterações no TCLE:

- a) detalhar os procedimentos da coleta de sangue (como será feita a coleta, local e quantidade da coleta e o volume de sangue), bem como, a administração da castanha do Pará;
- b) esclarecer quais são os riscos da coleta;
- c) mencionar os benefícios esperados;

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 em Pesquisa
FCF/USP