

# Deficiência de selênio e os efeitos da suplementação em prematuros

## *Selenium deficiency and the effects of supplementation on preterm infants*

Renata Germano B. O. N. Freitas<sup>1</sup>, Roberto José N. Nogueira<sup>2</sup>, Maria Ângela R. G. M. Antonio<sup>1</sup>, Antonio de Azevedo Barros-Filho<sup>1</sup>, Gabriel Hessel<sup>1</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Revisar os trabalhos que analisaram as concentrações sanguíneas de selênio associadas à idade gestacional, à alimentação, à suplementação e ao quadro clínico de prematuros.

**Fontes de dados:** Revisão sistemática da literatura por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: MEDLINE PubMed, Google acadêmico, SciELO.org, ScienceDirect (Elsevier) e CINAHL-Plus with Full Text (EBSCO). Buscaram-se trabalhos publicados até janeiro de 2013 com as seguintes palavras-chave: “*selenium deficiency*”, “*selenium supplementation*”, “*neonates*”, “*infants*”, “*newborn*” e “*preterm infants*”.

**Síntese dos dados:** Os estudos relataram que os baixos níveis selênio associam-se ao risco aumentado para doenças respiratórias. Os prematuros, principalmente com baixo peso ao nascer, apresentam os menores níveis de selênio. A deficiência do mineral tem sido associada ao uso de fórmula infantil oral, nutrição enteral e parenteral (com e sem adição de selênio). A dosagem e o tempo ideal para a suplementação de selênio ainda não estão bem estabelecidos, visto que se baseiam apenas na faixa etária e na ingestão do mineral por crianças amamentadas no peito. Além disso, não se considera o quadro clínico do recém-nascido, que pode ser acometido de doenças que aumentam o estresse oxidativo e, consequentemente, elevam as necessidades de selênio.

**Conclusões:** A prematuridade e o baixo peso ao nascer podem contribuir para reduzir as concentrações sanguíneas

de selênio em prematuros. A suplementação parece minimizar ou prevenir as complicações clínicas causadas pela prematuridade.

**Palavras-chave:** revisão; selênio; suplementação; recém-nascido; prematuro.

### ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to review the literature about blood concentrations of selenium associated with gestational age, feeding, supplementation and related clinical features in preterm infants.

**Data sources:** Systematic review in the following databases: MEDLINE, PubMed, Google academics, SciELO.org, ScienceDirect (Elsevier) and CINAHL-Plus with Full Text (EBSCO). Articles published up to January 2013 with the keywords “*selenium deficiency*”, “*selenium supplementation*”, “*neonates*”, “*infants*”, “*newborn*” and “*preterm infants*” were selected.

**Data synthesis:** The studies reported that low blood selenium levels are associated with increased risk of respiratory diseases. Preterm infants, especially with low birth weight, presented lower selenium levels. Selenium deficiency has also been associated with the use of oral infant formula, enteral and parenteral nutrition (with or without selenium addition). The optimal dose and length of selenium supplementation is not well-established, since they are based only on age group and selenium ingestion by breastfed children.

Instituição: Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

<sup>2</sup>Hospital de Clínicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Renata Germano B. O. N. Freitas

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Barão Geraldo

CEP 13083-887 – Campinas/SP

E-mail: renatagbonfreitas@yahoo.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 6/6/2013

Aprovado em: 1/8/2013

Furthermore, the clinical status of the infant affected by conditions that may increase oxidative stress, and consequently, selenium requirements is not taken into account.

**Conclusions:** Prematurity and low birth weight can contribute to low blood selenium in premature infants. Selenium supplementation seems to minimize or prevent clinical complications caused by prematurity.

**Key-words:** review; selenium; supplementation; infant, newborn; infant, premature.

## Introdução

O selênio (Se) é um oligoelemento considerado essencial para o corpo humano devido à sua participação em importantes funções metabólicas<sup>(1,2)</sup>, bem como no sistema imunológico, no metabolismo hormonal da tireoide<sup>(1,2)</sup>, na infertilidade masculina, em neoplasias e em doenças cardiovasculares<sup>(2)</sup>. Também possui propriedades antioxidantes<sup>(1,3)</sup>.

O referido oligoelemento é também um componente ativo da glutathione peroxidase (GPx)<sup>(4)</sup>. Essa enzima contém quatro átomos de Se e é responsável por cerca de 30% dos níveis plasmáticos do mineral<sup>(1,5)</sup>. A GPx tem uma função antioxidante<sup>(3)</sup>, protegendo as células do corpo e reduzindo as substâncias tóxicas causadas pelo estresse oxidativo<sup>(6)</sup>.

No ano de 1979, descobriu-se que a suplementação de Se pode prevenir o aparecimento de doença de Keshan, cardiomiopatia que afeta crianças que vivem em regiões de solos com deficiência do mineral<sup>(7)</sup>. Na população pediátrica, a deficiência de Se é mais comumente encontrada em prematuros, associada à idade gestacional, à alimentação após o nascimento e ao quadro clínico<sup>(8-10)</sup>.

De acordo com o *National Health and Medical Research Council* (NH&MRC, 2006)<sup>(11)</sup>, a dose oral diária recomendada de Se é de 12–15 µg. Para nutrição enteral, a dose recomendada é de 1,3–3,0 µg/kg/dia. Para nutrição parenteral, a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN, 2005)<sup>(12)</sup> recomendou a administração de 2–3 µg/kg/dia. Atualmente, a Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (ASPEN, 2012)<sup>(13)</sup> sugere um aumento na ingestão recomendada de Se de 20–60 para 60–100 µg/dia para adultos. Com relação aos pacientes pediátricos, incluindo recém-nascidos, a dose recomendada permaneceu 2 µg/kg/dia<sup>(13-16)</sup>.

A adição de Se para fórmulas infantis orais, enterais e parenterais não é uma prática rotineira em todos os países e serviços de saúde. No Brasil, o Se não é rotineiramente

adicionado à nutrição parenteral, apesar da existência de estudos relatando que a suplementação pode prevenir ou corrigir a deficiência desse mineral<sup>(17-19)</sup>.

Este estudo teve como objetivo revisar a literatura sobre as concentrações plasmáticas de Se em recém-nascidos prematuros associadas à idade gestacional, à alimentação, à suplementação e aos aspectos clínicos relacionados.

## Método

Uma revisão sistemática foi conduzida por meio de busca eletrônica nas bases de dados MEDLINE, PubMed, Google acadêmico e nas bases de dados da Plataforma Capes, SciELO.org, ScienceDirect (Elsevier) e CINAHL-Plus with Full Text (EBSCO). Buscaram-se trabalhos publicados até janeiro de 2013, com as seguintes palavras-chave: “*selenium deficiency*”, “*selenium supplementation*”, “*neonates*”, “*infants*”, “*newborn*” e “*preterm infants*”. Não foram aplicadas limitações em relação à data de publicação e linguagem. Os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, pesquisas com animais, estudos com crianças mortas e estudos com faixa etária diversa. Para a coleta de dados, utilizaram-se operadores booleanos que ampliaram ou restringiram o número de artigos identificados pelo sistema de busca. Foram encontrados 189 artigos. Destes, 18 foram selecionados e 171 excluídos (63 estudos repetidos, 50 com animais, 14 artigos de revisão, 27 com faixa etária inadequada, 11 não abordavam o tema e seis relataram crianças mortas).

Assim, com base em títulos e resumos, 18 estudos foram selecionados para esta revisão sistemática. Após a seleção dos trabalhos, o nível de evidência e os graus de recomendação foram classificados de acordo com a Associação Médica Brasileira<sup>(20)</sup>.

## Resultados

Selecionaram-se 18 artigos que analisaram as concentrações de Se em prematuros. A Tabela 1 mostra o delineamento do estudo, as características da população e as formas de alimentação. A Tabela 2 traz a relação entre os níveis de Se e a idade do recém-nascido.

Quanto ao peso ao nascimento, Makhoul *et al*<sup>(8)</sup> observaram que, quanto menor o peso, menor a concentração de Se ( $r=0,237$ ;  $p=0,002$ ). Lockitch *et al*<sup>(21)</sup> encontraram uma correlação significativa entre nutrição parenteral (NP) e níveis plasmáticos de Se ( $r=0,47$ ;  $p<0,001$ ). Níveis plasmáticos de GPx foram mais correlacionados com o peso ao nascer

**Tabela 1** - Tipo de estudo, local, população e tipo de alimentação nos estudos selecionados

<b>Autor/ano/</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>País</b>	<b>População</b>	<b>Alimentação</b>
Amin <i>et al</i> , 1980 <sup>(28)</sup>	Estudo 1: transversal Estudo 2: longitudinal	EUA	Estudo 1: 68 recém-nascidos prematuros (IG: 28–36sem.), 18 nascidos a termo e 50 crianças normais. Estudo 2: 8 recém-nascidos prematuros com insuficiência respiratória grave. Avaliação até a 6ª semana de idade.	NP e F
Lockitch <i>et al</i> , 1989 <sup>(21)</sup>	Prospectivo observacional longitudinal	Canadá	Linha de base: 56 recém-nascidos saudáveis, 39 crianças com BPN com uma média de PN de 1940±257g e 35 lactentes com MBP de 1064±264g <37 semanas de gestação. Avaliação até a 7ª sem. de vida em 16 recém-nascidos prematuros.	NP (sem Se) com ou sem ingestão oral.
Huston <i>et al</i> 1991 <sup>(47)</sup>	Ensaio clínico prospectivo randomizado	EUA	20 recém-nascidos prematuros (PN <1000g). Média de IG no G1=26,7±1,5 e G2=26,5±1,2 sem. Avaliação até o 60º dia.	NP e NE. G1 (n=10; 1,34µg/kg/dia de ácido selenioso) e G2 (sem Se).
Smith <i>et al</i> , 1991 <sup>(29)</sup>	Ensaio clínico prospectivo	EUA	46 recém-nascidos prematuros (PN <1700g). A média de IG foi de 29,3sem. Avaliação até a 3ª sem. de vida.	LP (n=21; 24ng Se/mL), F (n=13; 7,8ng Se/mL) e F (n=12; 34,8ng Se/mL).
Mask e Lane, 1993 <sup>(27)</sup>	Transversal	EUA	13 recém-nascidos prematuros com média de PN e IG de 1869±449g e 33,5±1,8 sem. 15 recém-nascidos a termo e suas mães e 15 mulheres que não estavam grávidas.	(Não diferenciado)
Darlow <i>et al</i> , 1995 <sup>(32)</sup>	Prospectivo observacional longitudinal	Nova Zelândia	79 recém-nascidos prematuros com média de IG de 28,3±2,5sem. e PN de 1164±254g. Avaliação até o 28º dia de vida.	NP (sem Se), NE e LP ou F.
Daniels <i>et al</i> , 1996 <sup>(18)</sup>	Ensaio clínico prospectivo randomizado	Austrália	Recém-nascidos prematuros (G1=19 e G2=19); com média de PN e IG de 1171±38g e 29±0,3 sem. Recém-nascidos saudáveis (GR=32). Avaliação até a 6ª sem. de vida.	G1: NP (sem Se), G2: NP (3µg/kg/dia de ácido selenioso) e GR (F e LP).
Bogye <i>et al</i> , 1998 <sup>(51)</sup>	Ensaio clínico randomizado	Hungria	36 recém-nascidos prematuros com MBP. PN de 975±122g e IG 27±1sem. Suplementação por 14 dias.	G1 (n=18): NE nasogástrica por gotejamento com 4,8mg de levedura (5µg de Se). G2 (n=18): não suplementado.
Bogye <i>et al</i> , 1998 <sup>(38)</sup>	Ensaio clínico randomizado	Hungria	28 recém-nascidos prematuros com PN e IG de 962±129g e 27±1 sem., Suplementação por 14 dias.	G1 (n=14) NE nasogástrica por gotejamento) com 4,8mg de levedura (5µg de Se). G2 (n=18): não suplementados;
Merz <i>et al</i> , 1998 <sup>(40)</sup>	Prospectivo	Alemanha	34 crianças MBP com IG e PN 28,6±2,5sem. e 1075±249g. Avaliação até a 4ª sem. de vida.	Principalmente NP e não foram especificamente suplementados com Se.
Klinger <i>et al</i> , 1999 <sup>(39)</sup>	Transversal	Israel	29 lactentes com BPN com média de IG e peso de 26±1,7sem. e 809±129g.	Se: 2µg/kg/dia de ácido selenioso.
Darlow <i>et al</i> , 2000 <sup>(24)</sup>	Estudo placebo duplo-cego randomizado controlado	Nova Zelândia	534 crianças com PN<1500g Avaliação até 36 sem. de vida.	NP: 7µg/kg/dia e F: 5µg/kg/dia de selenito de sódio.

Continuação...

Tabela 1 - Continuação

Autor/ano/	Tipo de estudo	País	População	Alimentação
Winterbourn et al, 2000 <sup>(48)</sup>	Estudo randomizado controlado	Nova Zelândia	173 recém-nascidos com peso <1500g. Avaliação até 36 sem. de vida.	NP: 7µg/kg/dia e F: 5µg/kg/dia de selenito de sódio.
Sievers et al, 2001 <sup>(45)</sup>	Prospectivo observacional longitudinal	Alemanha	16 recém-nascidos prematuros (IG: 25–32 sem. e PN: 595–1495g), 14 recém-nascidos a termo com F e 17 recém-nascidos a termo com LP. Avaliação até o 1º ano de vida.	LP, F e alimentação complementar.
Makhoul et al, 2004 <sup>(8)</sup>	Transversal	Israel	165 recém-nascidos prematuros e a termo (24–42 sem.) e suas mães.	Não diferenciados
Mentro et al, 2005 <sup>(9)</sup>	Prospectivo observacional longitudinal	14 caucasianos, 3 hispânicos e 1 asiático-americano	18 recém-nascidos prematuros com PN de 1013g (650–1370g) e risco de DBP. Média de IG de 27 semanas. Avaliação até a 4ª semana de vida.	LP, NP, NE e F. Ingestão média de Se na 1ª sem. de 0,82µg/kg/dia e, na 4ª sem, 1,7µg/kg/dia
Galinier et al, 2005 <sup>(30)</sup>	Transversal	França	248 recém-nascidos prematuros e 262 nascidos a termo. A média de IG e PN para recém-nascidos prematuros foi de 32,4±2,52 sem. e 1845±489g.	Não diferenciado
Nassi et al, 2009 <sup>(10)</sup>	Prospectivo observacional longitudinal	Itália	30 recém-nascidos prematuros com média de PN e IG de 1605±122g e 34,5±0,5 sem. O grupo controle incluiu 30 recém-nascidos a termo. Avaliação até o 100º dia de vida.	LP

NP: nutrição parenteral; F: fórmula infantil oral; IG: idade gestacional; sem.: semanas; BPN: baixo peso ao nascer; Se: selênio; DP: desvio padrão; PN: peso ao nascer; MBP: muito baixo peso; NE: nutrição enteral; G: grupo; LP: amamentados (com leite do peito); GR: grupo de referência; DBP: displasia broncopulmonar

( $r=0,64$ ;  $p<0,001$ ). Além disso, descreve-se a relação entre alterações na concentração de Se e quadro clínico (Tabela 3).

A Tabela 4 mostra estudos que verificaram a quantidade de Se fornecido pelas formas de alimentação usadas com as concentrações de Se observadas, em crianças.

## Discussão

Sabe-se que a população pediátrica, especialmente os lactentes prematuros<sup>(8-10)</sup>, é vulnerável a baixas concentrações de Se devido a alterações nutricionais<sup>(22)</sup>, possíveis complicações clínicas<sup>(10,23)</sup> e baixo armazenamento hepático do mineral<sup>(8,9,24-26)</sup>. Isso ocorre pelo viló corial que atua no transporte desse mineral e também devido à absorção intestinal inadequada<sup>(8,9,25,26)</sup>.

Durante a gravidez, os níveis de Se no sangue materno são reduzidos, o que reflete uma maior quantidade do mineral transportado para o feto no terceiro trimestre da gravidez. Mask et al<sup>(27)</sup>, Amin et al<sup>(28)</sup> e Smith et al<sup>(29)</sup> sugeriram que baixos valores de Se encontrados em prematuros devem se

associar ao acúmulo do mineral durante a gestação. Esse fato foi observado nos estudos de Makhoul et al<sup>(8)</sup> e de Galinier et al<sup>(30)</sup>, que analisaram a concentração de Se no cordão umbilical e observaram associação significativa com a idade gestacional do recém-nascido. A concentração de Se aumentou depois de 36 semanas no primeiro estudo e a partir da 26ª à 38ª semana no último estudo.

Mentro et al<sup>(9)</sup> sugeriram que os pequenos estoques de Se nos recém-nascidos prematuros são usados preferencialmente para a produção da GPx, ocorrendo aumento da atividade desta e diminuição das concentrações de Se. Isso poderia explicar a baixa correlação entre as concentrações de Se e de GPx<sup>(9,18,21,24,31)</sup>. Outra possibilidade é que as defesas antioxidantes naturais, como a enzima GPx, se desenvolvam ao longo da gestação. Assim, em animais prematuros, os níveis da GPx são provavelmente pouco desenvolvidos<sup>(32)</sup>.

De acordo com Daniels et al<sup>(18)</sup> e Mentro et al<sup>(9)</sup>, as concentrações da GPx podem ser confundidas com oxigênio suplementar e esteroides que são de uso comum em prematuros. Assim, de acordo com os autores, a atividade da

**Tabela 2** - Principais resultados encontrados na literatura sobre a relação entre alterações nos níveis de selênio e idade gestacional e cronológica

Autor/Ano	Resultados
Amin <i>et al</i> , 1980 <sup>(28)</sup>	A concentração sérica média em recém-nascidos a termo ( $0,098 \pm 0,025 \mu\text{g/mL}$ ) foi levemente superior do que em prematuros ( $0,032 \mu\text{g/mL}$ ), mas não houve diferença significativa.
Lockitch <i>et al</i> , 1989 <sup>(21)</sup>	A concentração média de selênio diminuiu de $0,74 \pm 0,13$ para $0,63 \pm 0,15 \mu\text{mol/L}$ no dia 7 ( $p=0,01$ ) e, no dia 14, diminuiu para $0,51 \pm 0,19 \mu\text{mol/L}$ ( $p<0,001$ ). Os valores de Se diminuíram em todos os 16 recém-nascidos prematuros acompanhados nos primeiros 50 dias. Em 11 crianças, os níveis caíram para $<0,22 \mu\text{mol/L}$ ( $17 \mu\text{L}$ ).
Smith <i>et al</i> , 1991 <sup>(29)</sup>	Após a 3ª semana, não houve diferenças significativas de concentração de Se entre grupos (recém-nascidos prematuros com F e LP).
Mask e Lane, 1993 <sup>(27)</sup>	Os níveis plasmáticos de Se estavam mais baixos em recém nascidos prematuros ( $0,08 \pm 0,02 \mu\text{g/mL}$ ) em comparação a recém-nascidos a termo ( $0,10 \pm 0,02 \mu\text{g/mL}$ ), ( $p=0,052$ ).
Darlow <i>et al</i> , 1995 <sup>(32)</sup>	Não houve correlação significativa entre o período gestacional e o nível plasmático de Se. As correlações entre níveis de GPx e Se foram fracas ao nascimento (0,39) e aos 28 dias (0,17).
Merz <i>et al</i> , 1998 <sup>(40)</sup>	Após o nascimento, o valor plasmático de Se foi de $34,2 \mu\text{g/L}$ e reduzido para $16,1 \mu\text{g/L}$ após 4 semanas ( $p<0,001$ ).
Klinger <i>et al</i> , 1999 <sup>(39)</sup>	Não houve correlação entre os níveis plasmáticos de Se e a idade gestacional ( $r=0,27$ ; $p=0,16$ ). Houve correlação significativa entre a idade gestacional e o nível de T4 ( $r=0,45$ ; $p=0,02$ ).
Winterbourn <i>et al</i> , 2000 <sup>(48)</sup>	Não houve diferença significativa na IG ao nascer entre o grupo com e sem Se.
Sievers <i>et al</i> , 2001 <sup>(45)</sup>	A concentração plasmática de Se em recém-nascidos prematuros foi de $11,7$ ( $6,5-20,8$ ) $\mu\text{g/L}$ (avaliação no hospital). Aos 4 meses – recém-nascidos prematuros: $11,6$ ( $8,8-16,7$ ) $\mu\text{g/L}$ ; recém-nascidos a termo com LP: $31,3$ ( $24,3-47,5$ ) $\mu\text{g/L}$ e nascidos a termo alimentados com LP: $45,6$ ( $27,1-65,1$ ) $\mu\text{g/L}$ .
Makhoul <i>et al</i> , 2004 <sup>(8)</sup>	Relação linear entre concentrações de sangue de cordão umbilical e IG ( $r=0,341$ ; $p<0,0001$ ).
Mentro <i>et al</i> , 2005 <sup>(9)</sup>	Concentração de Se diminuiu a partir da 1ª até a 4ª semana de vida. A concentração plasmática de Se (DP) foi de $0,97 \pm 0,21 \mu\text{mol/L}$ na 1ª sem. e de $0,72 \pm 0,27 \mu\text{mol/L}$ na 4ª sem. ( $p=0,001$ ). Não houve alteração na concentração plasmática de GPx entre a 1ª e a 4ª semana. Observou-se aumento das concentrações de GPx nos eritrócitos durante o período ( $t=-3,38$ ; $p=0,004$ ) e não estava associado à IG.
Galinier <i>et al</i> , 2005 <sup>(30)</sup>	A concentração de Se aumentou com a IG de $0,4 \pm 0,1 \mu\text{mol/L}$ (26ª a 33ª semana) para $0,5 \pm 0,1 \mu\text{mol/L}$ (a partir da 33ª até a 37ª semana) e $0,6 \pm 0,1 \mu\text{mol/L}$ (>37ª semana) ( $p<0,001$ ; $r=0,593$ ).
Nassi <i>et al</i> , 2009 <sup>(10)</sup>	Até 20 dias após o nascimento, os níveis de GPx estavam mais baixos em prematuros do que em recém-nascidos a termo.

Se: selênio; F: fórmula infantil oral; LP: amamentados (leite do peito); GPx: glutathiona peroxidase; IG: idade gestacional; DP: desvio padrão

GPx pode ser um mau indicador funcional do *status* de Se em recém-nascidos<sup>(10,31-33)</sup>, especialmente em prematuros<sup>(8,9,24,32)</sup>. Todavia, a GPx parece ser um bom marcador para adultos<sup>(8,18,32)</sup>.

A prematuridade também afeta o peso ao nascer<sup>(34)</sup>, o qual é o indicador antropométrico com a maior influência

sobre a saúde e a sobrevivência do recém-nascido<sup>(33,35-37)</sup>. Makhoul *et al*<sup>(8)</sup> e Lockitch *et al*<sup>(21)</sup> observaram que, quanto mais baixo o peso, menor a concentração de Se nos recém-nascidos. Bogye *et al*<sup>(38)</sup> afirmaram que prematuros com peso muito baixo ao nascer são obviamente suscetíveis à deficiência de Se.

A deficiência de Se também têm se associado a um maior número de doenças e de complicações clínicas. Klinger *et al*<sup>(39)</sup> encontraram deficiência de Se na maioria dos recém-nascidos prematuros; porém, não houve correlação significativa entre os níveis de Se e hormônios da tireoide.

Merz *et al*<sup>(40)</sup> não encontraram nenhuma relação entre a incidência de displasia broncopulmonar e níveis de Se. Darlow *et al*<sup>(24)</sup> sugerem que baixas concentrações de Se podem se associar a um aumento no risco de lesão pulmonar.

Darlow *et al*<sup>(32)</sup> foram os primeiros a demonstrar associação entre baixos níveis plasmáticos de Se e maior risco de doença pulmonar em humanos, evidenciada pela necessidade e dependência de oxigênio no 28º dia de vida dos pacientes acometidos. Mentro *et al*<sup>(9)</sup> mostraram que, apesar da redução nos níveis plasmáticos de Se, a ingestão aumentada do mineral associou-se a uma redução da dependência de oxigênio.

Na verdade, a suplementação de Se atuaria contra o estresse oxidativo causado por exposição precoce a ambientes ricos em oxigênio, além do oxigênio suplementar fornecido em alguns casos.

Daniels *et al*<sup>(18)</sup> não encontraram diferença significativa na incidência de retinopatia da prematuridade e hemorragia intraventricular, mas observaram maior incidência de sepse entre os prematuros sem suplementação de Se.

Assim, a alimentação de recém-nascidos com uma quantidade adequada de Se é importante para restaurar e manter os estoques do mineral do fígado<sup>(9)</sup> — impedindo uma série de doenças e de complicações, assim como para prover o crescimento e o desenvolvimento apropriados para os recém-nascidos.

Daniels *et al*<sup>(31)</sup> sugerem que a suplementação deve ser, pelo menos, equivalente à quantidade de Se no leite materno de mulheres de uma mesma região geográfica;

**Tabela 3** - Principais resultados encontrados em publicações sobre alterações na concentração de selênio e quadro clínico

Autor/Ano	Resultados
Darlow <i>et al</i> , 1995 <sup>(32)</sup>	Entre 48 horas e 28 dias de vida, observou-se que cada diminuição em 0,1µmol/L na concentração plasmática de Se associou-se a um aumento de 28% no número de dias em que os recém-nascidos receberam O <sub>2</sub> (IC95% -0,5–64; <i>p</i> =0,06). No 28º dia, a concentração de Se no plasma estava significativamente mais baixa em recém-nascidos prematuros com DPC ( <i>p</i> <0,001). A média da concentração plasmática de Se estava mais baixa em recém-nascidos prematuros com DBP. Cada queda de 0,1µmol/L na concentração plasmática de Se associou-se a um aumento de 58% nos dias de dependência de O <sub>2</sub> .
Daniels <i>et al</i> , 1996 <sup>(18)</sup>	Quando os meninos foram analisados separadamente, percebeu-se que a incidência de DPC foi semelhante entre os grupos (60% em NP sem suplementação e 63% em NP com suplementação).
Merz <i>et al</i> , 1998 <sup>(40)</sup>	Valores de Se não foram significativamente diferentes entre os recém-nascidos prematuros com e sem DBP.
Klinger <i>et al</i> , 1999 <sup>(39)</sup>	26 recém-nascidos foram diagnosticados com deficiência de Se (níveis <0,72µM). Valores baixos de T4 foram encontrados em 10 das 26 crianças que também tinham baixos níveis de Se, mas não se observaram baixos níveis de TSH. Não houve correlação entre a concentração plasmática de Se e T4 ( <i>r</i> =0,36; <i>p</i> =0,06) ou TSH ( <i>r</i> =0,06; <i>p</i> =0,76).
Darlow <i>et al</i> , 2000 <sup>(24)</sup>	Antes da randomização, a concentração plasmática média de Se foi de 0,33µmol/L em ambos os grupos. Em 28 dias, ela aumentou para 0,56µmol/L nos recém-nascidos que receberam suplemento, mas caiu para 0,29µmol/L nos lactentes sem Se ( <i>p</i> <0,0001). A concentração plasmática de Se encontrada antes da randomização associou-se ao aumento da morbidade respiratória. Depois da primeira semana, os recém-nascidos com menor suplementação tiveram episódios de sepse ( <i>p</i> <0,038).
Winterbourn <i>et al</i> , 2000 <sup>(48)</sup>	Houve fraca correlação negativa com GPx na 36ª semana (coeficiente de correlação: -0,23; <i>p</i> =0,01). Em relação ao MDA, não houve correlação com a concentração plasmática de Se e GPx em nenhum momento. Portanto, a suplementação de Se não influenciou os níveis desses marcadores.
Mentro <i>et al</i> , 2005 <sup>(9)</sup>	Ingestão de Se na 1ª semana associou-se à redução na dependência de O <sub>2</sub> no 28º dia.

Se: selênio; O<sub>2</sub>: oxigênio; DPC: doença pulmonar crônica; NP: nutrição parenteral; DBP: displasia broncopulmonar; GPx: glutathiona peroxidase; MDA: malondialdeído

afinal, existem regiões onde os solos são pobres em Se, como Nova Zelândia<sup>(32)</sup>, Suíça<sup>(41)</sup>, China<sup>(42)</sup> e alguns estados brasileiros<sup>(43)</sup>.

Makhoul *et al*<sup>(8)</sup> observaram que os lactentes alimentados com leite materno, independentemente de serem

prematuros ou não, não necessitam de suplementação de Se. No entanto, quando a alimentação dessas crianças é baseada em fórmula infantil, nutrição enteral ou parenteral, a suplementação é necessária, mesmo em recém-nascidos a termo.

**Tabela 4** - Principais resultados encontrados em publicações sobre concentrações de selênio e alimentação fornecida

Autor/Ano	Resultados
Amin <i>et al</i> , 1980 <sup>(28)</sup>	Lactentes prematuros sem suplementação de Se tiveram baixos níveis do mineral na segunda semana (0,063µg/mL). Mas quando foram alimentados com fórmula (com Se), as concentrações aumentaram para 0,079µg/mL entre a 4ª e a 6ª semana de vida.
Huston <i>et al</i> , 1991 <sup>(47)</sup>	Concentrações de Se caíram em crianças com e sem adição de Se quando a NP foi interrompida, mas foram significativamente maiores nos recém-nascidos prematuros que receberam suplemento com NE. A GPx demonstrou aumento significativo no grupo suplementado com NE e depois tendeu a cair. Em prematuros sem Se, a GPx tendeu a aumentar; depois, diminuiu significativamente quando a NP foi interrompida.
Smith <i>et al</i> , 1991 <sup>(29)</sup>	Na 3ª semana, a concentração plasmática de Se foi maior em recém-nascidos prematuros alimentados com LP do que em prematuros alimentados com F ( $p < 0,05$ ). Não houve diferenças significativas entre os grupos para as concentrações de GPx.
Darlow <i>et al</i> , 1995 <sup>(32)</sup>	A redução na concentração plasmática de Se não foi significativamente correlacionada com o 28º dia de NP.
Daniels <i>et al</i> , 1996 <sup>(18)</sup>	Ao longo das 3 semanas, enquanto todos os recém-nascidos receberam uma média de 82% da energia diária por meio de NP, os níveis de Se no plasma diminuíram no grupo recebendo NP sem Se ( $p = 0,001$ ; $n = 17$ ), mantendo-se os níveis no grupo de NP com Se. Portanto, em crianças sem Se, os níveis plasmáticos do mineral foram menores na 3ª semana ( $p = 0,026$ ). A concentração de Se no plasma foi $\leq 10\mu\text{g/L}$ e associada a sintomas de deficiência em 24% do grupo recebendo NP sem Se e 13% no grupo recebendo NP com Se. Na 3ª a 6ª semana: entre os recém-nascidos do GR, a concentração plasmática de Se aumentou naqueles que receberam LP ( $p = 0,001$ , $n = 23$ ) e diminuiu nos que receberam F ( $p = 0,039$ ; $n = 8$ ). Entre os recém-nascidos prematuros, não houve alteração significativa. Na 6ª semana: prematuros com NP e nascidos a termo com F mostraram redução nas concentrações plasmáticas de Se quando comparados a recém-nascidos a termo com LP ( $p < 0,001$ ).  A atividade da GPx aumentou em crianças que receberam suplementação ( $p = 0,042$ ) e não houve alteração nos lactentes não suplementados ( $p = 0,264$ ). Não houve diferença na GPx entre os grupos nas semanas 3 e 6.
Bogye <i>et al</i> , 1998 <sup>(51)</sup>	No grupo com NE sem suplementação, a média da concentração de Se caiu em duas semanas de $34,4 \pm 20,4$ para $26,1 \pm 16,6\mu\text{g/L}$ ( $p < 0,005$ ). No grupo com suplementação, aumentou de $36,1 \pm 12,8$ para $43,5 \pm 7,9\mu\text{g/L}$ ( $p < 0,01$ ).
Bogye <i>et al</i> , 1998 <sup>(38)</sup>	No grupo com NE sem suplementação, a média da concentração de Se caiu em 2 semanas de $25,9 \pm 6,8$ para $18,2 \pm 6,4\mu\text{g/L}$ ( $p < 0,004$ ). No grupo com suplementação, aumentou significativamente de $32,1 \pm 8,5$ para $41,5 \pm 6,5\mu\text{g/L}$ ( $p < 0,004$ ).
Winterbourn <i>et al</i> , 2000 <sup>(48)</sup>	A suplementação conduziu a um aumento significativo de Se no plasma, praticamente duplicando o valor em comparação com os valores observados antes da suplementação, com a maior parte aumentando na 1ª semana. A suplementação também impediu uma diminuição na GPx, já mostrando uma diferença estatística na primeira semana entre os grupos.  Não houve diferença significativa nas concentrações de carbonila de proteína e MDA entre o grupo suplementado e o grupo não suplementado.

Se: selênio; NP: nutrição parenteral; NE: nutrição enteral; GPx: glutatona peroxidase; LP: amamentado (com leite do peito); F: fórmula infantil oral; GR: grupo de referência; MDA: malondialdeído

A maioria das publicações estudadas nesta revisão mostrou associação entre a alimentação fornecida às crianças — as fórmulas infantis administradas via oral, enteral ou parenteral, contendo pouca ou nenhuma adição de Se — e as baixas concentrações do mineral<sup>(9,18,23,28,31,32,44)</sup>.

As recomendações atuais para suplementação de Se baseiam-se na ingestão do mineral por lactentes alimentados com leite materno, o que parece satisfazer as necessidades dos recém-nascidos<sup>(15,31,33)</sup>.

Atualmente, a ASPEN (2012)<sup>(13)</sup> recomenda 2µg/kg/dia de Se na nutrição parenteral para a população pediátrica. Não há diferenciação entre recém-nascidos prematuros e a termo, entre recém-nascidos saudáveis e doentes e entre os recém-nascidos com peso ao nascer normal ou baixo para a idade gestacional.

Pesquisas afirmam que as concentrações de Se são mais baixas em lactentes prematuros, especialmente naqueles com baixo peso ao nascer (<1500g) e peso muito baixo ao nascer (<1000g), quando comparados com crianças nascidas a termo<sup>(22,37,38,45,46)</sup>. Daniels *et al*<sup>(18)</sup>, ao estudarem prematuros recebendo NP, encontraram níveis de Se semelhantes aos observados em crianças com a doença de Keshan. Huston *et al*<sup>(47)</sup> concluíram que a adição de 1,34µg/kg/dia de Se em NP não é adequada para recém-nascidos com baixo peso ao nascer (BPN). Esses autores também sugerem que a suplementação com 3µg/kg/dia de ácido selenioso é incapaz de impedir diminuições significativas na concentração plasmática de Se, quando comparados com bebês nascidos a termo alimentados com leite materno<sup>(18)</sup>. Esse fato é preocupante, uma vez que, de acordo com a literatura, a suplementação pode reverter várias complicações clínicas, embora não seja eficiente para reverter a doença de Keshan.

Klinger *et al*<sup>(39)</sup> relataram que a suplementação de 2µg/kg/dia de Se não foi capaz de prevenir ou reverter a deficiência do mineral. Assim, os autores recomendam revisar as diretrizes para lactentes prematuros. Makhoul *et al*<sup>(8)</sup> sugeriram que a medida dos níveis de Se recomendada em nutrição parenteral deve dobrar de valor (até 7µg/kg/dia).

Em uma pesquisa conduzida por Darlow<sup>(24)</sup>, a suplementação impediu a queda e atingiu níveis semelhantes aos encontrados em lactentes alimentados com leite humano. Assim, os autores sugerem que as crianças com MBP devem receber suplemento suficiente para atingir os níveis observados em recém-nascidos a termo alimentados com leite

humano, apesar dos benefícios mínimos no quadro clínico encontrados na pesquisa.

Em estudo conduzido por Winterbourn *et al*<sup>(48)</sup>, a suplementação (7 e 5µg/kg/dia de selenito de sódio na nutrição parenteral e oral, respectivamente) não teve efeito sobre o estresse oxidativo, embora os níveis de Se tenham quase duplicado e a GPx tenha demonstrado diferença significativa entre os grupos com e sem suplementação. Esse fato pode ser explicado pela dose inadequada de Se, pela suplementação tardia e também pelas poucas evidências de estresse oxidativo entre os prematuros.

Apesar da discussão sobre a dose ideal e a duração da suplementação de Se, vários estudos têm demonstrado que a adição do mineral pode prevenir doenças e suas complicações<sup>(6,17,49-51)</sup>, incluindo a redução da permanência hospitalar e de seus custos financeiros.

## Conclusão

A avaliação do estado nutricional de Se no organismo para analisar indicadores bioquímicos e manifestações clínicas deve ser realizada, com ênfase nos prematuros que não foram amamentados. As concentrações de Se no sangue são reduzidas em recém-nascidos, especialmente naqueles com menor idade gestacional e menor peso ao nascer. Além disso, os recém-nascidos que não foram amamentados e não tinham uma dieta suplementada mostraram os mais baixos níveis de Se, incluindo aqueles sem qualquer doença subjacente. Portanto, a suplementação é importante em prematuros não amamentados, a fim de minimizar os riscos de doenças e complicações associadas à deficiência de Se, contribuindo para um crescimento e desenvolvimento saudável da criança.

A dose ideal e a duração da suplementação de Se ainda não estão bem estabelecidas, uma vez que se baseiam apenas na faixa etária e na ingestão do mineral em crianças amamentadas. Além disso, o quadro clínico dos lactentes acometidos por condições que podem aumentar o estresse oxidativo e, conseqüentemente, aumentar as necessidades de Se não foi levado em consideração.

Assim, os estudos sobre este tema são necessários para que se possa prevenir ou reverter a deficiência do mineral e as complicações resultantes em seres humanos, especialmente entre os recém-nascidos.



## Referências bibliográficas

1. Porras IC, Muriel AC, Morales BO, Pozo JF, Aranda JG, Pérez L. Evaluación de nutrición parenteral estandarizada en niños. *Nutr Hosp* 2010;25:449-55.
2. Uslu N, Saltik-Temizel IN, Demir H, Gürakan F, Özen H, Yüce A. Serum selenium concentrations in cirrhotic children. *Turk J Gastroenterol* 2010;21:153-5.
3. Cominetti C, de Bortoli MC, Purgatto E, Ong TP, Moreno FS, Garrido Jr AB *et al.* Associations between glutathione peroxidase-1 Pro198Leu polymorphism, selenium status, and DNA damage levels in obese women after consumption of Brazil nuts. *Nutrition* 2011;27:891-6.
4. Ashton K, Hooper L, Harvey LJ, Hurst R, Casgrain A, Fairweather-Tait SJ. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009;89:2025S-39S.
5. Harrison I, Littlejohn D, Fell GS. Distribution of selenium in human blood plasma and serum. *Analyst* 1996;121:189-94.
6. Nogueira RJ, Lima AE, Prado CC, Ribeiro AF. Nutrição em pediatria oral, enteral e parenteral. São Paulo: Sarvier; 2011.
7. Keshan Disease Research Group. Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. *Chin Med J (Engl)* 1979;92:471-6.
8. Makhoul IR, Sammour RN, Diamond E, Shohat I, Tamir A, Shamir R. Selenium concentrations in maternal and umbilical cord blood at 24-42 weeks of gestation: basis for optimization of selenium supplementation to premature infants. *Clin Nutr* 2004;23:373-81.
9. Mentro AM, Smith AM, Moyer-Mileur L. Plasma and erythrocyte selenium and glutathione peroxidase activity in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Biol Trace Elem Res* 2005;106:97-106.
10. Nassi N, Ponziani V, Becatti M, Galvan P, Donzelli G. Anti-oxidant enzymes and related elements in term and preterm newborns. *Pediatr Int* 2009;51:183-7.
11. National Health and Medical Research Council. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand. Canberra: Commonwealth of Australia; 2006.
12. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41 (Suppl 2):S1-87.
13. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K *et al.* A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012;27:440-91.
14. Canada T, Crill C, Guenter P. A.S.P.E.N. Parenteral nutrition handbook. Silver Spring: American Society Parenteral for Parenteral and Enteral Nutrition; 2009.
15. Forchielli ML. Pediatric nutrition in your pocket. Silver Spring: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2002.
16. Rayman JM. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233-41.
17. Dylewski ML, Bender JC, Smith AM, Prelack K, Lydon M, Weber J *et al.* The selenium status of pediatric patients with burn injuries. *J Trauma* 2010;69:584-88.
18. Daniels L, Gibson R, Simmer K. Randomised clinical trial of parenteral selenium supplementation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:F158-64.
19. Kien CL, Ganther HE. Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1983;37:319-28.
20. Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina [homepage on the Internet]. Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina [cited 2013 Jul 10]. Available from: [http://www.portalmédico.org.br/diretrizes/100\\_diretrizes/Texto\\_Introductorio.pdf](http://www.portalmédico.org.br/diretrizes/100_diretrizes/Texto_Introductorio.pdf)
21. Lockitch G, Jacobson B, Quigley G, Dison P, Pendray M. Selenium deficiency in low birth weight neonates: an unrecognized problem. *J Pediatr* 1989;114:865-70.
22. Trindade CE. Importância dos minerais na alimentação do pré-termo extremo. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81 (Suppl 1):s43-51.
23. Muntau AC, Streiter M, Kappler M, Röschinger W, Schmid I, Rehnert A *et al.* Age-related reference values for serum selenium concentrations in infants and children. *Clin Chem* 2002;48:555-60.
24. Darlow BA, Winterbourn CC, Inder TE, Graham PJ, Harding JE, Weston PJ *et al.* The effect of selenium supplementation on outcome in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2000;136:473-80.
25. Friel JK, Andrews WL, Long DR, L'Abbe MR. Selenium status of very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1993;34:293-6.
26. Hambidge KM. Trace element requirements in the premature infants. In: Leibel E, editor. *Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1992. p. 393-401.
27. Mask GR, Lane HW. Selected measures of selenium status in full-term and preterm neonates, their mothers and nonpregnant women. *Nutr Res* 1993;13:901-11.
28. Amin S, Chen SY, Collipp PJ, Castro-Magana M, Maddaiah VT, Klein SW. Selenium in premature infants. *Nutr Metab* 1980;24:331-40.
29. Smith AM, Chan GM, Moyer-Mileur LJ, Johnson CE, Gardner BR. Selenium status of preterm infants fed human milk, preterm formula, or selenium-supplemented preterm formula. *J Pediatr* 1991;119:429-33.
30. Galinier A, Périquet B, Lambert W, Garcia J, Assouline C, Rolland M *et al.* Reference range for micronutrients and nutritional marker proteins in cord blood of neonates appropriated for gestational ages. *Early Hum Dev* 2005;81:583-93.
31. Daniels L, Gibson RA, Simmer K, Van Dael P, Makrides M. Selenium status of term infants fed selenium-supplemented formula in a randomized dose-response trial. *Am J Clin Nutr* 2008;88:70-6.
32. Darlow BA, Inder TE, Graham PJ, Sluis KB, Malpas TJ, Taylor BJ *et al.* The relationship of selenium status to respiratory outcome in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1995;96:314-9.
33. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 2002.
34. Monteiro CA, Benicio MH, Ortiz LP. Tendência secular do peso ao nascer na cidade de São Paulo (1984-1996). *Rev Saude Publica* 2000;34 (Suppl 6):26-40.
35. Kilsztajn S, Roszbach A, Nunes do Carmo MS, Sugahara GT. Assistência pré-natal, baixo peso e prematuridade no Estado de São Paulo, 2000. *Rev Saude Publica* 2003;37:303-10.
36. Nascimento LF, Gotlieb SL. Fatores de risco para o baixo peso ao nascer, com base em informações da declaração de nascido vivo em Guaratinguetá, SP, 1998. *Inf Epidemiol SUS* 2001;10:113-20.
37. Cormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;312:82-90.
38. Bogye G, Alifhan G, Machay T. Randomized clinical trial of enteral yeast-selenium supplementation in preterm infants. *Biofactors* 1998;8:139-42.
39. Klingler G, Shamir R, Singer P, Diamond EM, Josefsberg Z, Sirota L. Parenteral selenium supplementation in extremely low birth weight infants: inadequate dosage but no correlation with hypothyroidism. *J Perinatol* 1999;19:568-72.
40. Merz U, Peschgens T, Dott W, Hörnchen H. Selenium status and bronchopulmonary dysplasia in premature infants <1,500 g. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998;202:203-6.
41. Eichholzer M. Micronutrient deficiencies in Switzerland: causes and consequences. *J Food Eng* 2003;56:171-9.
42. Xia Y, Hill KE, Burk RF. Biochemical studies of a selenium-deficient population in China: measurement of selenium, glutathione peroxidase and other oxidant defense indices in blood. *J Nutr* 1989;119:1318-26.
43. Moraes MF, Welch RM, Nutti MR, Carvalho JL, Watanabe E. Evidences of selenium deficiency in Brazil: from soil to human nutrition. Proceedings of the First International Conference on Selenium in the Environment and Human Health; 2009; Suzhou, China. p. 73-4.

44. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Battison CG, Croal BL *et al*. Randomised trial of glutamine and selenium supplemented parenteral nutrition for critically ill patients. Protocol Version 9, 19 February 2007 known as SIGNET (Scottish Intensive care Glutamine or seleNium Evaluation Trial). *Trials* 2007;8:25.
45. Sievers E, Arpe T, Schleyerbach U, Garbe-Schönberg D, Schaub J. Plasma selenium in preterm and term infants during the first 12 months of life. *J Trace Elements Med Biol* 2001;14:218-22.
46. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. Minerals: calcium and phosphorus. *J Nutr* 2002;132:1395S-577S.
47. Huston RK, Jelen BJ, Vidgoff J. Selenium supplementation in low-birthweight premature infants: relationship to trace metals and antioxidant enzymes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:556-9.
48. Winterbourn CC, Chan T, Buss IH, Inder TE, Mogridge N, Darlow BA. Protein carbonyls and lipid peroxidation products as oxidation markers in preterm infant plasma: associations with chronic lung disease and retinopathy and effects of selenium supplementation. *Pediatr Res* 2000;48:84-90.
49. Forceville LX. Selenium and the “free” electron. Selenium – a trace to be followed in septic or inflammatory ICU patients? *Intensive Care Med* 2001;27:16-8.
50. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005;31:327-37.
51. Bogy G, Alfthan G, Machay T, Zubovics L. Enteral yeast-selenium supplementation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F225-6.