

ISABELLI LUARA COSTA DA SILVA

***STATUS* DE SELÊNIO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA:
ASSOCIAÇÕES COM PARÂMETROS CLÍNICOS,
NUTRICIONAIS E IMPACTO SOBRE DESFECHOS CLÍNICOS**

NATAL/RN

2023

ISABELLI LUARA COSTA DA SILVA

STATUS DE SELÊNIO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ASSOCIAÇÕES COM
PARÂMETROS CLÍNICOS, NUTRICIONAIS E IMPACTO SOBRE DESFECHOS
CLÍNICOS

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Nutrição, Centro de Ciências da
Saúde da Universidade Federal do
Rio Grande do Norte, como requisito
para a obtenção do título de Mestre
em Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Karine
Cavalcanti Maurício de Sena
Evangelista
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Bruna
Zavarize Reis

Natal/RN

2023

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Centro Ciências da Saúde - CCS

Silva, Isabelli Luara Costa da.

Status de selênio e insuficiência cardíaca: associações com parâmetros clínicos, nutricionais e impacto sobre desfechos clínicos / Isabelli Luara Costa da Silva. - 2023.

86f.: il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Natal, RN, 2023.

Orientadora: Karine Cavalcanti Maurício de Sena Evangelista.
Coorientadora: Bruna Zavarize Reis.

1. Insuficiência Cardíaca - Dissertação. 2. Selênio - Dissertação. 3. Biomarcadores - Dissertação. 4. Análise de Sobrevida - Dissertação. I. Evangelista, Karine Cavalcanti Maurício de Sena. II. Reis, Bruna Zavarize. III. Título.

RN/UF/BS-CCS

CDU 616.12-008.46

ISABELLI LUARA COSTA DA SILVA

STATUS DE SELÊNIO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ASSOCIAÇÕES COM
PARÂMETROS CLÍNICOS, NUTRICIONAIS E IMPACTO SOBRE DESFECHOS
CLÍNICOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Nutrição, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito parcial
à obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Aprovada em 29 de março de 2023.

Prof^a. Dra. Ana Heloneida de Araújo Morais
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição
Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Karine Cavalcanti Maurício de Sena Evangelista
Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN
Orientadora

Prof^a. Dra. Bruna Zavarize Reis
Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN
Coorientadora

Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci
Universidade Estadual Paulista - UNESP
Membro externo

Prof^a. Dra. Graziela Biude Silva Duarte
Universidade de São Paulo - USP
Membro externo

*Aos meus pais,
Rosiane e Franklin.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter sido meu instrumento de força em todos os momentos, me fornecendo a energia necessária para cumprir essa etapa da minha formação.

Aos meus pais, Rosiane e Franklin, por todo carinho, amor e dedicação. Obrigada por me incentivarem a alcançar meus objetivos através da ferramenta da educação.

A Gilberto Martins, que acima de tudo é um grande amigo e sempre esteve presente nos momentos difíceis me auxiliando com palavras de incentivo.

A Prof^a. Dr^a. Karine Sena, por todos esses anos de companheirismo e auxílio. Serei eternamente grata pela confiança depositada em mim.

A Prof^a. Dr^a. Bruna Zavarize, por ter aceitado participar desse projeto e por ter abraçado nossa ideia, sempre trazendo sugestões maravilhosas.

A Leonardo Hoff, por seu auxílio fundamental na análise estatística, auxiliando na montagem e interpretação dos resultados, sempre com a disponibilidade para sanar todas as nossas dúvidas.

A Dr^a. Rosiane Diniz e a nutricionista Ms. Niethia Lira, pelo amor e dedicação que empregam diariamente no atendimento aos pacientes com Insuficiência Cardíaca, demonstrando que o olhar sensível ao próximo faz diferença no ambiente assistencial.

Às minhas amigas de jornada, Melissa Moia e Paula Bellot, por terem sido minha rede de apoio e por dividirem comigo todas as angústias e alegrias desse processo.

Aos meus amigos de turma, Mara Rúbia e Felipe de Macêdo, por toda torcida e por todo o auxílio. Vocês foram fundamentais nessa jornada.

A Fernanda Lambert, Rafaella Moreira e Eduardo Paixão por serem as pessoas que me auxiliaram na reunião dos dados necessários e por construírem conjuntamente o projeto ao longo desses anos.

Aos alunos de iniciação científica do nosso Grupo de Estudos em Doenças Crônicas (GENDoc) por todo auxílio empregado e pelo afeto construído ao longo de todos esses meses.

Ao Prof. Dr. Fernando Barbosa e equipe do Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo (USP)/Ribeirão Preto, pelo auxílio na realização das análises de selênio.

Um agradecimento especial aos pacientes do Ambulatório Interprofissional de Insuficiência Cardíaca, pela disposição em dividirem conosco suas histórias e os quais, com muita dificuldade, continuam na luta por uma melhor qualidade de vida.

Eu acho que a mulher do fim do mundo é aquela que busca, é aquela que grita, que reivindica, que sempre fica de pé. No fim, eu sou essa mulher...

Elza Soares

RESUMO

Status de selênio e insuficiência cardíaca: associações com parâmetros clínicos, nutricionais e impacto sobre desfechos clínicos

A deficiência de selênio tem sido um achado frequente em indivíduos com insuficiência cardíaca (IC), porém existem lacunas na literatura sobre os fatores associados à essa condição, bem como o impacto do *status* de selênio sobre os desfechos de mortalidade e hospitalização. Esse estudo teve como objetivo avaliar o *status* de selênio e suas associações com parâmetros clínicos, nutricionais e desfechos clínicos em indivíduos com IC acompanhados ambulatorialmente. Foram estudados 80 indivíduos com diagnóstico de IC e Fração de Ejeção reduzida/levemente reduzida (ICFEr) ou IC de Fração de Ejeção preservada (ICFEp), adultos e idosos de ambos os sexos, atendidos no Ambulatório Interprofissional de Insuficiência Cardíaca do Hospital Universitário Onofre Lopes, em um seguimento de até 36 meses. Avaliou-se as concentrações de selênio no plasma, ingestão dietética de selênio, parâmetros sociodemográficos, antropométricos, clínicos, bioquímicos e os desfechos clínicos (hospitalização e mortalidade). O selênio no plasma foi medido por espectrometria de massa de plasma indutivamente acoplado. As variáveis independentes foram analisadas de acordo com os tercis das concentrações de selênio do plasma. Modelos de regressão linear múltipla foram executados utilizando o método *stepwise* para determinar associações entre o selênio no plasma e as demais variáveis. A análise da Curva Característica de Operação do Receptor (ROC) foi realizada para definição de um ponto de corte dos valores de selênio no plasma com maior sensibilidade e especificidade para os desfechos clínicos de mortalidade e hospitalização. As relações entre o *status* de selênio e os desfechos clínicos foram observadas por meio da Regressão de Cox. Os indivíduos com IC eram predominantemente do sexo masculino (61,3%) e com excesso de peso (52,5%). O IC de fração de ejeção reduzida ou levemente reduzida foi o tipo mais frequente (70,0%), com etiologia não isquêmica (55,0%) e classe funcional I (71,2%). Uma porcentagem expressiva de participantes apresentou concentrações de selênio no plasma dentro da faixa de referência (91,2%) e a prevalência de inadequação do consumo do elemento foi de 29,12%. A análise de regressão indicou associações entre albumina ($\beta=0,113$, $p<0,001$; $R^2=0,291$) e triacilgliceróis ($\beta=0,0002$, $p=0,021$,

$R^2=0,376$) com o selênio no plasma. O ponto de corte de selênio no plasma $\geq 83,80$ $\mu\text{g/L}$ foi associado ao aumento do risco de mortalidade por todas as causas [HR=17,09 (1,49-196,15); $p=0,023$] e hospitalizações [HR=7,59 (1,11-51,81); $p=0,038$]. Em conclusão, observou-se que a maioria dos indivíduos com IC atendidos ambulatorialmente apresentou valores de selênio no plasma dentro da faixa de normalidade, destacando-se a albumina e os triacilglicerois como preditores independentes dessa variável. Além disso, o ponto de corte de selênio no plasma $\geq 83,80\mu\text{g/L}$ foi associado com aumento do risco de desfechos clínicos desfavoráveis nessa população.

Palavras-Chave: Insuficiência Cardíaca; Selênio; Biomarcadores; Análise de sobrevida.

ABSTRACT

Selenium status and heart failure: associations with clinical and nutritional parameters and impact on clinical outcomes

Selenium deficiency has been a frequent finding in individuals with heart failure (HF), but there are gaps in the literature regarding factors associated with this condition, as well as the impact of selenium status on mortality and hospitalization outcomes. This study aimed to evaluate selenium status and its associations with clinical, nutritional parameters, and clinical outcomes in outpatients with HF. Eighty individuals with a diagnosis of reduced/slightly reduced HF Ejection Fraction or preserved HF Ejection Fraction, adults and older people of both sexes, attended the Interprofessional Heart Failure Outpatient Clinic of the University Hospital Onofre Lopes, in a follow-up period of up to 36 months, were studied. Plasma selenium levels, dietary selenium intake, sociodemographic, anthropometric, clinical, and biochemical parameters, and clinical outcomes (hospitalization and mortality) were evaluated. Plasma selenium was measured by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Independent variables were analyzed according to tertiles of plasma selenium concentrations. Multiple linear regression models were run using the stepwise method to determine associations between plasma selenium and other variables. Analysis of the Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) was performed to define a cutoff point for plasma selenium values with greater sensitivity and specificity for the clinical outcomes of mortality and hospitalization. Relationships between selenium status and clinical outcomes were observed using Cox regression. Individuals with HF were predominantly male (61.3%) and overweight (52.5%). The most frequent type of HF was reduced or slightly reduced ejection fraction (HFrEF) (70.0%), non-ischemic etiology (55.0%), and functional class I (71.2%). A significant percentage of participants had plasma selenium levels within the reference range (91.2%) and the prevalence of inadequate selenium intake was 29.12%. Regression analysis indicated associations between albumin ($\beta=0.113$, $p<0.001$; $R^2=0.291$) and triglycerides ($\beta=0.0002$, $p<0.021$, $R^2=0.376$) with plasma selenium. Plasma selenium cutoff ≥ 83.80 $\mu\text{g/L}$ was associated with increased risk of all-cause mortality [HR =17.085(1.488-196.146); $p=0.023$] and hospitalizations [HR=7.596 (1.114-51.808); $p=0.038$]. In conclusion, it was observed that the majority of individuals with HF treated at the outpatient clinic had plasma selenium levels within the normal range,

with albumin and triglycerides as independent predictors of plasma selenium levels. In addition, plasma selenium cutoff $\geq 83.80\mu\text{g/L}$ was associated with an increased risk of unfavorable clinical outcomes in this population.

Key words: Heart Failure; Selenium; Biomarkers; Survival analysis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS	22
2.1. OBJETIVO GERAL.....	22
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
3. REVISÃO DA LITERATURA	23
3.1. ASPECTOS GERAIS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	23
3.2. SELÊNIO: METABOLISMO, FONTES E BIOMARCADORES	28
3.3. RELAÇÕES ENTRE O SELÊNIO E A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	35
4. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	38
4.1. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO E DELINEAMENTO DO ESTUDO....	38
4.2. RASTREIO DE DESFECHOS CLÍNICOS	40
4.3. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DA PRESSÃO ARTERIAL	42
4.4. AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA.....	42
4.5. AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR E DIETÉTICO	43
4.6. AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE SELÊNIO NO PLASMA.....	44
4.7. ANÁLISES ESTATÍSTICAS	44
5. RESULTADOS	47
6. DISCUSSÃO	57
7. CONCLUSÃO	63
TRAJETÓRIA ACADÊMICA	64
FINANCIAMENTO	66
REFERÊNCIAS	67
APÊNDICES	79
ANEXOS	82

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** – Descrição das classificações da IC de acordo com estágio, classe funcional e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....20
- Quadro 2** – Descrição das principais selenoproteínas identificadas e suas principais funções..... 26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento e progressão da IC.....	19
Figura 2 – Metabolismo do selênio considerando absorção, metabolização e excreção.....	25
Figura 3 – Fluxograma de acompanhamento dos participantes.....	33
Figura 4 – Resumo das principais etapas do estudo.....	35
Figura 5 – Curva ROC para os valores de selênio no plasma, conforme os desfechos de mortalidade (A) e hospitalização (B).....	46
Figura 6 – Representação gráfica da Regressão de Cox para mortalidade considerando o ponto de corte de selênio no plasma $\geq 83,80 \mu\text{g/L}$, indivíduos com FEVE classificada como reduzida ou levemente reduzida (A) e FEVE preservada (B) e os tercís de selênio do plasma, indivíduos com FEVE classificada como reduzida ou levemente reduzida (C) e FEVE preservada (D).....	49
Figura 7 - Representação gráfica da Regressão de Cox para hospitalização considerando o ponto de corte de selênio no plasma $\geq 83,80 \mu\text{g/L}$, indivíduos com FEVE classificada como reduzida ou levemente reduzida (A) e FEVE preservada (B) e os tercís de selênio do plasma, indivíduos com FEVE classificada como reduzida ou levemente reduzida (C) e FEVE preservada (D).....	50

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Características gerais dos indivíduos com IC acompanhados ambulatorialmente com relação aos tercís de selênio no plasma.....42
- Tabela 2** – Selênio no plasma, perfil bioquímico e da ingestão de selênio na dieta dos indivíduos com IC acompanhados ambulatorialmente com relação aos tercís de selênio no plasma.....44
- Tabela 3** – Modelo de regressão linear múltipla pelo método *stepwise* considerando o selênio no plasma como variável dependente.....45
- Tabela 4** – Valores de sensibilidade e especificidade da Curva ROC para diferentes pontos de corte de selênio no plasma, conforme os desfechos de hospitalização e mortalidade46
- Tabela 5** – Regressões de Cox uni e multivariadas para os desfechos mortalidade e hospitalização em relação à concentração de selênio no plasma e ingestão de selênio.....47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	<i>American College of Cardiology</i> (Colégio Americano de Cardiologia)
AHA	<i>American Heart Association</i> (Associação Americana do Coração)
AMIIC	Ambulatório Interprofissional de Insuficiência Cardíaca
ARA	Antagonista do receptor de angiotensina II
BNP	<i>B type natriuretic peptide</i> (Peptídeo Natriurético tipo B)
CKD-	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
EPI	
DAC	Doença arterial coronariana
DIO	Iodotironinas desiodinases
DM	Diabetes Mellitus
DV	Desvio-padrão
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i> (Necessidade Média Estimada)
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FNB	<i>Food and Nutrition Board</i>
GGT	Gama glutamil transferase
GPx	Glutathione Peroxidase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL-c	<i>High density lipoprotein – cholesterol</i> (Lipoproteína de alta densidade – colesterol)
HR	<i>Hazard Ratio</i> (Razão de risco)
HUOL	Hospital Universitário Onofre Lopes
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFEp	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
ICFEr	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
ICP-MS	<i>Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado)
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina

IMC	Índice de Massa Corporal
IOM	<i>Institute of Medicine</i> (Instituto de Medicina)
IQ	Intervalo interquartil
iSGLT2	Inibidores do co-transportador sódio-glicose 2
LDL-c	<i>Low Density Lipoprotein – cholesterol</i> (Lipoproteína de baixa densidade – colesterol)
MSM	<i>Multiple Source Method</i>
mRNA	RNA mensageiro
Não-HDL-c	Lipoproteína de não alta densidade – colesterol
NO	Óxido Nítrico
NT-proBNP	<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i> (Fração N-Terminal do pro-Peptídeo Natriurético tipo B)
NYHA	<i>New York Heart Association</i> (Associação Nova-iorquina do Coração)
PCR-us	Proteína C reativa ultrasensível
R24h	Recordatório de 24 horas
RDA	<i>Recommended Dietary Allowances</i> (Ingestão Dietética Recomendada)
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> (Característica de Operação do Receptor)
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
Se2-	Seleneto
Sec	Selenocisteína
SeO3-2	Selenito
SeO4-2	Selenato
SEP15	Selenoproteína 15
SELENOH	Selenoproteína H
SELENO I	Selenoproteína I
SELENO K	Selenoproteína K
SELENOM	Selenoproteína M
SELENON	Selenoproteína N
SELENOO	Selenoproteína O
SELENOP	Selenoproteína P
SELENOR	Selenoproteína R
SELENOS	Selenoproteína S
SELENOT	Selenoproteína T

SELENOV	Selenoproteína V
SELENOW	Selenoproteína W
SeMet	Selenometionina
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SPS2	Seleno-fosfato-sintetase 2
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
T3	Tri-iodotironina
T4	Tetraiodotironina
TBCA	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFGe	Estimativa da taxa de filtração glomerular
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i> (Fator de necrose tumoral alfa)
TrxR	Tioredoxinas redutases
UFRN	Universidade Federal do Rio Grande do Norte
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i>
USP	Universidade de São Paulo
UL	<i>Tolerable Upper Intake Level</i> (Níveis Superiores Toleráveis de Ingestão)
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma condição clínica que acomete aproximadamente 64 milhões de pessoas em todo mundo, sendo reconhecida como um problema de saúde pública, especialmente pela sua elevada mortalidade, morbidade e altas taxas de hospitalizações (1). Uma definição universal descreve a IC como uma síndrome com sinais ou sintomas decorrentes de uma doença estrutural e/ou funcional, com evidência clínica sustentada por alterações do peptídeo natriurético e/ou alguma constatação de congestão pulmonar ou sistêmica (2). Entre os fatores de risco mais comuns para a IC estão a doença arterial coronariana (DAC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipercolesterolemia, cardiomiopatias e agentes cardiotóxicos(3).

No que diz respeito à fisiopatologia dessa síndrome clínica, ressalta-se que, apesar das diferentes etiologias, um dos eixos centrais da IC é a diminuição do débito cardíaco, conseqüente do processo contínuo de mal suprimento sanguíneo em áreas distantes do organismo, gerando uma demanda de oxigênio que supera a oferta. Nesse sentido, essa situação de hipóxia faz com que as células musculares cardíacas se alonguem para compensar essa insuficiência do coração, levando a um perfil exacerbado de estresse oxidativo e inflamação (2,3,4). Como critérios de classificação da IC, considera-se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) como um fator importante, pois a síndrome possui características clínicas diferentes a depender da capacidade funcional da FEVE, sendo os indivíduos com IC de fração de ejeção reduzida (ICFEr) aqueles mais propensos à hospitalização e mortalidade (4)(5).

Considerando a complexidade de mecanismos envolvidos no IC aponta-se para a necessidade de uma investigação mais aprofundada do estado nutricional. Estudos sugerem que indivíduos com IC têm tendência a deficiência de vários micronutrientes, podendo estar associado a um pior prognóstico (6)(7). Entre os micronutrientes intrinsecamente relacionados à biologia e as funções cardiovasculares, um especial destaque tem sido dado ao selênio. Evidências científicas têm apontado que baixas concentrações de selênio constituem um achado comum na IC, decorrente de uma ingestão dietética inadequada, apresentando-se insuficiente para atender as demandas metabólicas do organismo (8)(9)(10). Vale salientar, ainda, que a Doença de Keshan, caracterizada como uma cardiomiopatia dilatada, é a principal manifestação

clínica da deficiência de selênio e retrata a importância da manutenção de um *status* adequado desse elemento para preservação da função cardíaca (11).

A relevância biológica do selênio deve-se ao fato desse micronutriente ser componente de um grupo específico de proteínas, chamadas de selenoproteínas. Essas podem apresentar inúmeras funções, destacando-se a homeostase do sistema redox, a função imune, a reprodução e o metabolismo dos hormônios da tireoide (12)(13). As selenoproteínas que apresentam atividade antioxidante, em destaque a família das glutathionas peroxidases e as selenoproteínas P, R, K e W, possuem a capacidade de remover os peróxidos de hidrogênio, hidroperóxidos e espécies reativas de oxigênio (EROs), os quais em desequilíbrio, são considerados indutores dos danos celulares envolvidos na fisiopatologia das doenças crônicas, em especial as cardiovasculares (14)(15). Os potenciais benefícios cardioprotetores do selênio também estão relacionados ao fato das selenoproteínas prevenirem a modificação oxidativa de lipídeos, inibirem a agregação plaquetária, reduzirem a resposta inflamatória e auxiliarem na manutenção do tônus vascular(16).

Dentro desse contexto, é crescente o número de estudos que apontam para a influência do estado nutricional na progressão e no prognóstico da IC, abrangendo desfechos clínicos desfavoráveis, em especial a alta mortalidade, relacionados à desnutrição, caquexia cardíaca e inadequação de micronutrientes, tais como o selênio(6)(7)(17). Acredita-se que o impacto da elevação do estresse oxidativo devido a diminuição da expressão de selenoproteínas pode ser um dos mecanismos associados nessa relação, no entanto, os mecanismos envolvidos entre as alterações no *status* de selênio no contexto da IC ainda são poucos conhecidos(18).

Ressalta-se, ainda, a própria dificuldade na definição de pontos de corte para indicar a deficiência de selênio em populações enfermas, especialmente em indivíduos com IC (18). Ademais, diante da complexidade na compreensão do metabolismo do elemento, evidências apontam que quadros de toxicidade podem estar presente nas populações de forma mais comum do que o esperado, com a indicação de que o consumo elevado por longos períodos pode vir a ocasionar prejuízos à saúde e predispor ao desenvolvimento de doenças crônicas (19). Outro fator de destaque é o de que os aspectos relacionados ao consumo alimentar de selênio são pontos ainda pouco

explorados nos estudos, com escassez de informações precisas em tabelas de composição de alimentos e da análise do teor do elemento em produtos regionais (20)(9)(10).

Sendo assim, diante dessas considerações, o presente estudo fornecerá informações sobre a relação do selênio no contexto da IC, por meio da identificação das suas associações com variáveis sociobiodemográficas, nutricionais e os desfechos clínicos de mortalidade e hospitalizações no contexto do IC.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar o *status* de selênio e suas associações com parâmetros clínicos, nutricionais, e os desfechos clínicos de indivíduos com IC acompanhados ambulatorialmente com até 36 meses de seguimento.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar os indivíduos com IC de Fração de Ejeção reduzida/levemente reduzida (ICFEr) ou IC de Fração de Ejeção preservada (ICFEp), quanto aos aspectos antropométricos, sociobiodemográficos e clínicos;
- Analisar as concentrações de selênio no plasma e seus respectivos preditores;
- Avaliar o consumo habitual de selênio e estimar a prevalência de inadequação;
- Identificar a frequência de desfechos clínicos de hospitalização e mortalidade dos indivíduos com IC em 36 meses de seguimento;
- Definir o ponto de corte de selênio no plasma com melhor sensibilidade e especificidade na predição dos desfechos clínicos de hospitalização e mortalidade.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. ASPECTOS GERAIS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma condição clínica multifatorial, definida como uma disfunção cardíaca que ocasiona suprimento sanguíneo insuficiente para atender necessidades tissulares, ou fazê-lo somente mediante elevadas pressões de enchimento(21). Do ponto de vista epidemiológico, a IC é uma síndrome de grande impacto global, considerada como problema de saúde pública de alta morbimortalidade, com a estimativa de que cerca de 64,30 milhões de pessoas no mundo estejam vivendo com essa síndrome(1). Do ponto de vista epidemiológico, a prevalência de IC encontra-se variável entre 1 a 3% da população da população adulta mundial, especialmente em indivíduos idosos e com manifestação da forma clínica com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (22).

Nesse sentido, considerando os levantamentos de dados realizados entre 1996 e 2017 sobre o perfil da IC no Brasil, observa-se uma progressão da notificação de casos nas regiões sudeste e nordeste. Além disso, no país existe uma manutenção das características de acometimento da IC, englobando principalmente os indivíduos com mais de 65 anos de idade (23). Apesar dos avanços terapêuticos, a expectativa de vida permanece baixa e é acompanhada de um prognóstico geralmente desfavorável. Além disso, o perfil atual de pessoas diagnosticadas está em transição, com um aumento nos casos de etiologia não-isquêmica em jovens adultos e com a presença de comorbidades não-cardiovasculares como a doença pulmonar obstrutiva crônica, anemia, insuficiência renal e depressão(24).

Considerando o contexto fisiopatológico, as alterações hemodinâmicas comumente encontradas na IC envolvem resposta inadequada do débito cardíaco e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica (17). Na maioria das formas de IC, a redução do débito cardíaco é responsável pela inapropriada perfusão tecidual(25). Como consequência, esse remodelamento patológico, em longo prazo, resulta na redução do débito cardíaco, dispneia, fadiga e edema que podem vir acompanhadas por pressão venosa jugular elevada. Dentre os fatores de risco mais comuns da IC estão a doença arterial coronariana (DAC), o infarto agudo do miocárdio (IAM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), Doença de Chagas, cardiomiopatias, doença cardíaca valvar e

agentes cardiotoxícos. Tais fatores são organizados dentro de duas etiologias principais, a depender da sua origem: isquêmica e não-isquêmica(4)(26)(27).

Os aspectos envolvidos no surgimento da IC podem ter início abrupto ou se desenvolverem com o decorrer do tempo. Entretanto, esses mecanismos estimulam sistemas que auxiliarão na manutenção do débito cardíaco, aumento da frequência cardíaca e do volume de enchimento ventricular. Dentre esses sistemas estão a cascata neuro-hormonal, ativada pelos Sistema Nervoso Simpático (SNS), Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), endotelina e peptídeos natriuréticos, bem como a resposta inflamatória. O SNS corresponde à resposta fisiológica mais rápida para o controle da IC. A estimulação desse sistema resulta, principalmente, no efeito inotrópico positivo, ou seja, há um aumento da contratilidade e frequência cardíaca, com vasoconstrição periférica e vasodilatação central, com objetivo de melhorar o fornecimento sanguíneo para os órgãos vitais. Além disso, o SNS gera aumento nas concentrações de noradrenalina circulantes, bem como estimula a liberação do hormônio vasopressina pela hipófise, somando os efeitos inotrópicos(26)(28)(29).

A continuidade da resposta neuro-hormonal acontece por meio da atuação do SRAA. Esse sistema é ativado em decorrência de mudanças pressóricas corporais. Nesse sentido, ocorre uma liberação de renina, a qual é posteriormente convertida em angiotensina I e esta, sequencialmente, convertida em angiotensina II pela atuação da enzima conversora de angiotensina. Esse produto tem característica vasoativa e promove vasoconstrição, aumento da pressão arterial, fibrose miocárdica e liberação da aldosterona. Esta, por sua vez, atua na retenção de sódio e água em nível renal. Os efeitos neuro-hormonais auxiliam no funcionamento do coração, porém, em longo prazo, promovem a hipertrofia do miocárdio, remodelamento cardíaco, edema pulmonar e vasoconstrição excessiva, contribuindo, assim, para a progressão da IC (27)(29).

Somada à cascata neuro-hormonal, a modificação da resposta imunológica também é um fator importante na fisiopatologia da IC. A lesão miocárdica gera a ativação do sistema imune por resposta inata e adaptativa. Inicialmente, ocorre o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, bem como do aumento de macrófagos e neutrófilos no local da lesão. Progressivamente, as células necróticas combatidas são fagocitadas e há o

aumento da produção de colágeno, consolidando a cicatrização local e, conseqüentemente, levando ao remodelamento cardíaco. Essa resposta inflamatória parece adquirir um grau de cronicidade em indivíduos com IC, influenciando na continuidade do dano cardíaco(30). As modificações fisiopatológicas decorrentes da cascata neuro-hormonal e da resposta imunológica também geram um aumento do estresse oxidativo celular, ocasionando uma disfunção mitocondrial e o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs). Em grande escala, ocorre um prejuízo da resposta antioxidante do organismo com conseqüente danos às células musculares cardíacas e progressão da IC(31). O resumo dos principais mecanismos fisiopatológicos da IC está descrito na Figura 1 a seguir.

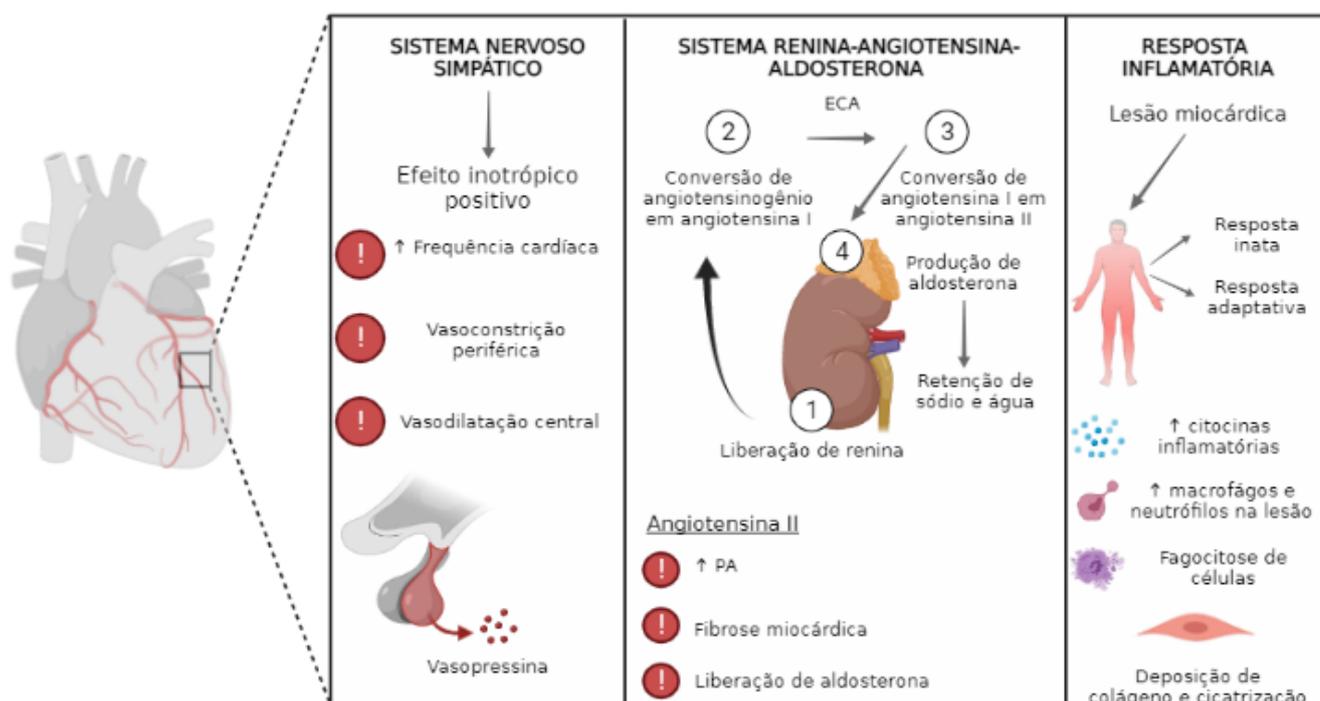


Figura 1. Principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento e progressão da IC. Figura criada por meio do BioRender.com®

Clinicamente, o indivíduo acometido pela IC apresentará sintomas como dispnéia, palpitações e fadiga, em maior ou menor grau de acometimento. A capacidade funcional do paciente com IC pode ser avaliada conforme classificações propostas pela *New York Heart Association (NYHA)*. Além disso, a *American College of Cardiology (ACC)* juntamente com a *American Heart*

Association (AHA)(32) também possuem um sistema de avaliação, atribuindo estágios da progressão da doença baseado em sinais clínicos, no estado estrutural do coração e no funcionamento do ventrículo esquerdo, exposto por meio da sua respectiva fração de ejeção. Essas definições estão descritas no Quadro 1 a seguir.

Uma estratificação em destaque para a IC é a baseada na FEVE, pois acompanha o próprio amadurecimento dos conhecimentos relacionados à síndrome e o avanço diagnóstico baseado em sinais e sintomas. Há algumas décadas, a condição de ICFEr estava intrinsecamente ligada à IC, considerando que relacionava-se às complicações mais graves e à maior mortalidade. Nesse sentido, a ICFEp permanecia como uma condição comumente excluída, até ter sua importância ressaltada para a prática clínica(2)(5). Vale ressaltar que a incidência da ICFEp vem progredindo ao longo dos anos e a inflamação metabólica, especialmente aquela decorrente da obesidade, contribui diretamente para o seu desenvolvimento, pois pode gerar disfunção microvascular, prejuízo funcional de cardiomiócitos e resistência à insulina com direto impacto no fornecimento energético para o coração(33).

Quadro 1. Descrição das classificações da IC de acordo com estágio, classe funcional e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

ESTÁGIOS - <i>American College of Cardiology (ACC) e American Heart Association (AHA)</i> (4)
Estágio A – pacientes com risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, mas ainda sem doença estrutural perceptível e sem sintomas atribuíveis à IC
Estágio B – pacientes que adquiriram lesão estrutural cardíaca, mas ainda sem sintomas atribuíveis à IC
Estágio C – pacientes com lesão estrutural cardíaca e sintomas atuais ou progressos de IC
Estágio D – pacientes com sintomas refratários ao tratamento convencional e que requerem intervenções especializadas ou cuidados paliativos
CLASSE FUNCIONAL - <i>New York Heart Association (NYHA)</i> (34)
Classe I – ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais
Classe II – sintomas desencadeados por atividades cotidianas
Classe III – sintomas desencadeados em atividades menos intensas do que as cotidianas ou pequenos esforços
Classe IV – sintomas em repouso

FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO (FEVE)(35)(4)
Fração de ejeção preservada (ICFEp) – valores iguais ou superiores a 50%
Fração de ejeção levemente reduzida – valores entre 40 a 49%
Fração de ejeção reduzida (ICFEr) – valores inferiores a 40%
Fração de ejeção melhorada – valores superiores a 40% com acompanhamento clínico

A investigação clínica é de extrema importância para determinar o diagnóstico, etiologia e prognóstico da IC, sendo utilizados exames distintos para sua avaliação, tais como a eletrocardiografia, ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca, radiografia do tórax, exames laboratoriais, que incluem o hemograma, eletrólitos, função tireoidiana, renal e hepática, *status* do ferro, dosagem do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e da fração N-terminal do pró-BNP (NT-proBNP). Além disso, é fundamental considerar a história clínica e o exame físico como instrumentos diferenciais para o acompanhamento da síndrome (25).

Do ponto de vista das alterações do estado nutricional, um dos achados comuns nos indivíduos acometidos com IC crônicos descompensados, principalmente aqueles em classe funcional IV, é a perda de massa magra, fato que acaba contribuindo para a redução na tolerância ao exercício, bem como no aumento do risco de efeitos adversos dessa condição clínica. A redução de massa muscular pode se manifestar na forma de sarcopenia ou caquexia, ambas intensamente prejudiciais no contexto da IC (36)(37). Em contrapartida, na IC, existe ainda outro fator da composição corporal que se destaca. A obesidade, expressa por meio de valores elevados do Índice de Massa Corporal (IMC), representa um fator de risco para o desenvolvimento da IC, principalmente devido a sua capacidade de gerar alterações hemodinâmicas e estruturais importantes. Entretanto, apesar dos possíveis efeitos negativos, a obesidade também pode se tornar um fator protetor para a IC, situação conhecida como “paradoxo da obesidade”. Isso se deve ao fato de que alguns indivíduos com IC que se encontram na condição de sobrepeso ou obesidade apresentam melhores resultados clínicos do que aqueles com peso normal ou baixo peso. Porém, os mecanismos por trás desse efeito protetor ainda não estão bem fundamentados(38).

Além de alterações da composição corporal que impactam no estado nutricional, existem indicações que os indivíduos acometidos com a IC comumente apresentam redução da ingestão alimentar de inúmeros micronutrientes(8). Os impactos associados à inadequação do consumo partem da própria sintomatologia dessa síndrome e das condições de tratamento que são impostas aos indivíduos, as quais incluem as restrições alimentares que causam monotonia alimentar, diminuição da sensação de fome, saciedade precoce com tolerância à pequenos volumes de alimentos, desconforto respiratório e fadiga. Além disso, os idosos ainda sofrem com perdas gustativas e olfativas decorrentes da idade. Ademais, as deficiências nutricionais na IC também foram associadas a piores prognósticos clínicos, com aumento nas chances de hospitalização e óbito(7)(6).

Nesse sentido, alterações no *status* de micronutrientes, dentre esses o selênio, têm proporcionado impactos negativos nas doenças cardíacas de uma forma geral e, em particular, na IC, requerendo atenção especial nas relações desse elemento no contexto do IC(8)(9)(10).

3.2. SELÊNIO: METABOLISMO, FONTES E BIOMARCADORES

O selênio pode ser compreendido como um elemento essencial para a saúde humana, envolvido em processos metabólicos fundamentais para a manutenção da homeostase corporal(39)(12). Apesar de descoberto em 1817, foi no século XX que as pesquisas direcionadas para explorar suas funções biológicas realmente avançaram, especialmente no sentido de identificar seus limiares de deficiência e toxicidade. Além disso, aspectos importantes sobre a sua atuação no combate ao estresse oxidativo, na função tireoidiana e no sistema imune, por exemplo, foram fundamentais para compreender como esse elemento pode estar ligado ao desenvolvimento de doenças(40)(41).

O selênio está presente na natureza sob a forma orgânica, como a selenometionina (SeMet) e selenocisteína (Sec), além das formas inorgânicas como o selenito (SeO_3^{2-}), seleneto (Se^{2-}), selenato (SeO_4^{2-}) e o selênio elementar(42). As principais fontes alimentares de selênio incluem os alimentos origem animal, constituindo-se como os principais contribuintes para o fornecimento de selênio. Por outro lado, a aquisição do elemento por fontes de

origem vegetal depende da sua quantidade no solo em uma determinada área e das condições de cultivo dos gêneros alimentícios. Nesse contexto, a castanha-do-Brasil se destaca como um dos alimentos com maiores teores de selênio(40)(43)(19).

Sendo assim, a castanha-do-Brasil tornou-se uma importante ferramenta para suplementação em grupos com deficiência do nutriente, uma vez que os estudos indicam que a suplementação com esse alimento ocasionou aumento significativo nos biomarcadores de selênio e, conseqüentemente, otimizou a funcionalidade de selenoproteínas (44)(45)(46). Além de possuir concentrações elevadas de selênio por unidade, a forma predominante do elemento na castanha-do-Brasil é a SeMet, a qual possui alta biodisponibilidade(45). Um fator importante a ser observado é a variação nas concentrações de selênio na castanha-do-Brasil, a depender da região do país em que ela é a cultivada, uma vez que há uma influência direta da quantidade de selênio disponível no solo, produzindo diferenças significativas nos níveis de selênio das castanhas no país, nos quais achados apontam que produtos oriundos do estado do Amazonas podem ter concentrações 14 vezes maiores de selênio daqueles oriundos de São Paulo(47).

Do ponto de vista de outras fontes alimentares de selênio presentes na dieta da população brasileira, os principais contribuintes são os alimentos de origem animal, especialmente os peixes, seguidos da farinha de trigo. Foi identificado também que os alimentos de origem vegetal possuem concentrações reduzidas do elemento(48). No Brasil, existe uma escassez de informações atualizadas sobre a adequação do consumo alimentar de selênio. No entanto, a condição socioeconômica se apresenta como um fator importante a ser observado na população, uma vez que situações de insegurança alimentar e nutricional podem predispor os indivíduos à condição de deficiência e dificultar o acesso aos alimentos de origem animal, principais contribuintes da dieta(49).

A absorção de selênio ocorre no intestino delgado a partir da ingestão, principalmente, das formas orgânicas de selênio: SeMet e Sec. Outras formas de selênio (inorgânicas) também podem ser absorvidas, como o selenito e selenato, porém possuem biodisponibilidade inferior à SeMet e Sec. A absorção intestinal do elemento acontece, em grande parte, por meio de transporte ativo e o selênio absorvido segue pela circulação sistêmica até o fígado(43)(50).

Do ponto de vista metabólico, o fígado é o principal local de metabolização de selênio. Nesse sentido, o elemento absorvido pode ser destinado para a síntese de selenoproteínas; para o armazenamento em órgãos como rins, fígado, pâncreas e tecidos musculares; e para a excreção. Em ambas as formas, o selênio pode ser convertido em seleneto de hidrogênio, o qual posteriormente incorpora a Sec para a síntese de selenoproteínas. A SeMet, por sua vez, é convertida em Sec, a qual seguirá o mesmo processo de incorporação ao seleneto de hidrogênio para a formação das selenoproteínas. Ademais, a SeMet pode seguir uma rota metabólica diferente e assumir a função de metionina na ligação com diversas proteínas corporais circulantes(51)(52)(53). Para a excreção do selênio ocorre, então, o processo de metilação do seleneto de hidrogênio até a formação dos íons de trimetilselenônio e demais metabólitos como, por exemplo, os selenoaçúcares. Esses produtos são excretados, principalmente, pela da urina e fezes. Entretanto, em situações de toxicidade de selênio, o mecanismo de produção do trimetilselenônio torna-se saturado e ocorre a liberação de dimetilseleneto acumulado pela respiração(51)(53)(54). A Figura 2 a seguir retrata o resumo do metabolismo de selênio, considerando suas principais etapas.

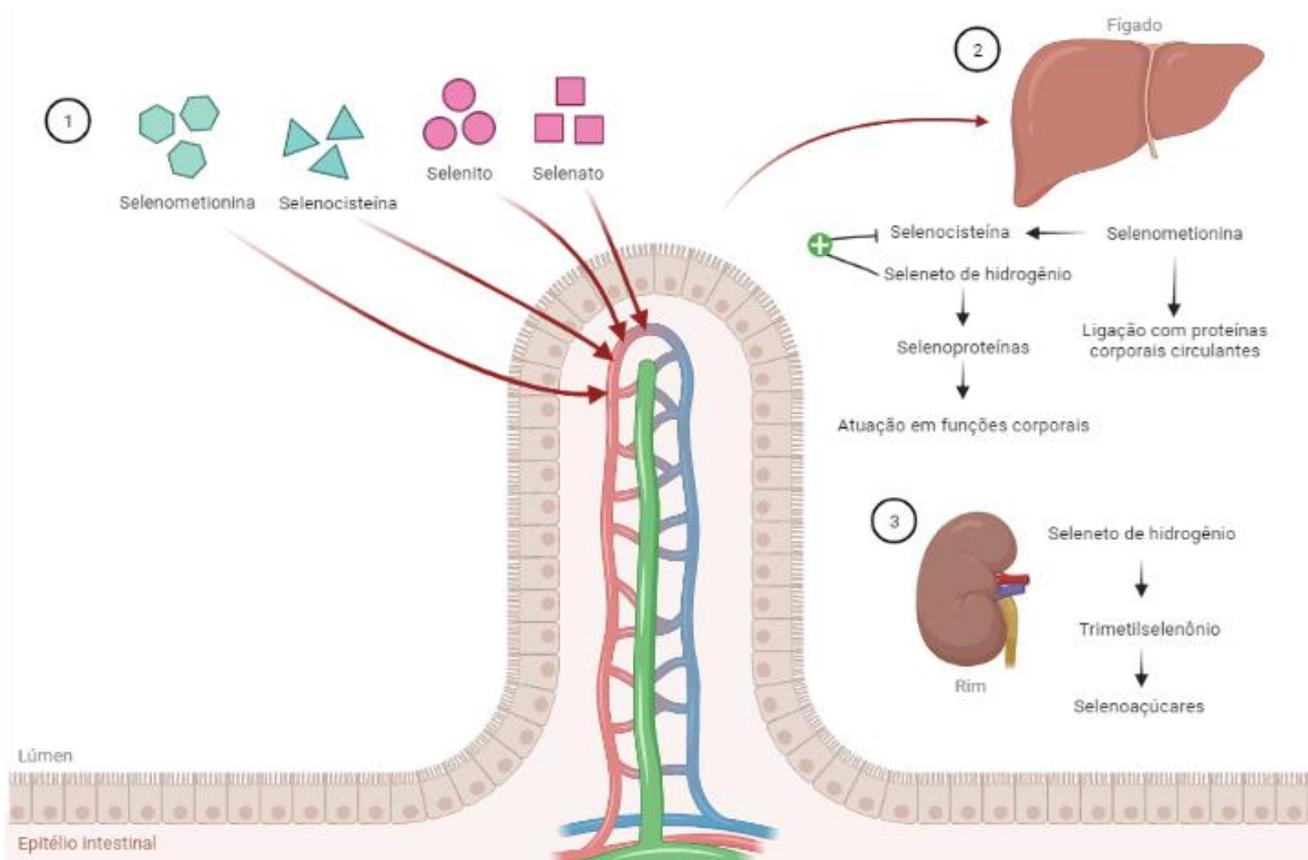


Figura 2. Metabolismo do selênio considerando absorção, metabolização e excreção. Figura criada por meio do BioRender.com®

A Sec pode ser considerada a forma mais ativa do elemento no meio celular e, como citado anteriormente, é incorporada na família de selenoproteínas. A ligação da Sec é mediada pelo códon UGA, que normalmente sinaliza o final do processo de tradução. Esse mecanismo atua adiando esse término por meio dos elementos de sequência de inserção no RNA mensageiro (mRNA) e traduz o códon UGA em Sec, com sua posterior inserção na estrutura das selenoproteínas(55)(15).

Nesse sentido, as selenoproteínas formam um grande grupo com importantes funções no organismo. Podem ser agrupadas e classificadas de acordo com a posição ocupada pela Sec. Além disso, esse grupo sofre influência direta da ingestão dietética de selênio. A identificação de 25 tipos diferentes de selenoproteínas já foi realizada e encontra-se descrita no Quadro 2 a seguir(56)(13). A selenoproteína P (SELENOP), por sua vez, apresenta-se em destaque entre as demais por ser a única a possuir uma maior quantidade de Sec e também pela sua característica multifuncional, agindo como a principal

transportadora corporal de selênio e, ao mesmo tempo, atuar com função semelhante à glutatona peroxidase (GPX) no combate às EROs(55)(56)(57).

O grupo de glutatona peroxidases (GPX) representa uma família que exerce importantes funções na redução de peróxidos de hidrogênio, hidroperóxidos orgânicos e hidroperóxidos de fosfolipídios, auxiliando no equilíbrio redox no organismo(58):(59). As tioredoxinas redutases (TrxR1 a TrxR3) e iodotironinas desiodinases (DIO1 a DIO 3), por sua vez, atuam intensamente na função tireoidiana. Elas são responsáveis pela conversão da tetraiodotironina (T4) em tri-iodotironina (T3), bem como na posterior conversão da T3 em di-iodotirosina. Dessa forma, estas selenoproteínas garantem o funcionamento normal da tireoide(60).

Quadro 2. Descrição das principais selenoproteínas identificadas e suas principais funções.

SELENOPROTEÍNA	FUNÇÃO
Glutathionas Peroxidases (GPX1 a GPX 6) Selenoproteínas R, K e W (SELENOR, SELENOK, SELENOW)	Atividade antioxidante
Tioredoxinas redutases (TrxR1 a TrxR3)	Sinalização redox
Iodotironinas desiodinases (DIO1 a DIO 3)	Metabolismo de hormônios tireoidianos
Seleno-fosfato sintetase 2 (SPS2)	Produção de Sec
Selenoproteína P (SELENOP)	Transporte celular de selênio e função antioxidante
Selenoproteínas 15, N, M e S (SEP15, SELENON, SELENOM, SELENOS)	Estruturação de proteínas
Selenoproteínas H, I, O T e V (SELENOH, SELENOI, SELENOO, SELENOT; SELENOV)	Função desconhecida

Adaptado de PAPP et al. (13)

Para a avaliação do *status* de selênio em humanos existe uma variedade de biomarcadores disponíveis. A matriz mais viável para mensuração das concentrações de selênio é o plasma, uma vez que apresenta fácil coleta e alta sensibilidade para os métodos de análise mais utilizados. Buscando uma avaliação funcional do elemento, a análise das concentrações das principais selenoproteínas (GPX3; SELENOP; DIOs e TRXs) também pode ser representativa. Do ponto de vista da avaliação da retenção corporal do elemento, as medidas das concentrações de selênio na urina e fezes têm sido consideradas. Cabelos e unhas, por sua vez, podem ser uma alternativa interessante para avaliações da exposição em longo prazo do selênio(53).

Nesse contexto, o consumo alimentar de selênio também tem se mostrado um biomarcador potencial na compreensão da deficiência do elemento, uma vez que reflete na manutenção de seu *status* e no funcionamento adequado das selenoproteínas circulantes(61).

Considerando as necessidades de ingestão de selênio para populações, o valor de *Estimated Average Requirements* (EAR) segundo *Food and Nutrition Board* (FNB) - *Institute of Medicine*(62) é 45 µg ao dia para mulheres e homens adultos e idosos, enquanto que *Recommended Dietary Allowance* (RDA) é de 55 µg ao dia. Por sua vez, o *Tolerable Upper Intake Level* (UL) permite valores de ingestão de até 400 µg ao dia.

Uma vez que a ingestão de selênio se apresenta amplamente variável, sua deficiência pode ocorrer em regiões com solos pobres no elemento e com baixo consumo de fontes alimentares ricas em selênio(19). Em áreas endêmicas, a deficiência de selênio se manifesta por meio de duas condições principais: a doença de *Keshan* e de *Kashin-Beck*. A primeira condição se manifesta como uma cardiomiopatia dilatada, na qual ocorre necrose do tecido muscular cardíaco e sua consequente substituição por tecido fibroso. A segunda, por sua vez, trata-se de uma osteoartropatia que compromete o crescimento esquelético e gera deformidades ósseas(63)(64)(12). Ainda não existe consenso para a definição das concentrações de selênio que indica deficiência, porém, uma ingestão maior que 20 µg ao dia e concentrações de selênio no plasma superiores a 20 µg por litro são desejáveis para a prevenção da doença de *Keshan*(65).

Em contrapartida, concentrações elevadas de selênio também podem causar prejuízos ao organismo. O funcionamento adequado das selenoproteínas atingem seu platô quando os níveis do elemento no plasma alcançam valores por volta de 125 µg/L. Além disso, doses diárias acima de 300 µg, a longo prazo, foram relacionadas com o aumento da mortalidade(66). A toxicidade do selênio gera dor abdominal, náuseas, vômitos, alterações cardíacas e o característico hálito de alho(67). Dentro desse contexto, o selênio apresenta um comportamento característico da curva “formato em U”, a qual descreve que os indivíduos podem ser submetidos a efeitos adversos da ingestão do elemento tanto em situações de privação das suas reservas quanto no seu excesso. Em

tais situações recomenda-se que os indivíduos não recebam suplementação(14).

A compreensão do comportamento no selênio em condições de toxicidade ainda requer maior aprofundamento, uma vez que populações específicas reagem de maneiras diferentes a situações de excesso de consumo. Estudos indicam que determinados grupos populacionais que são submetidos a uma exposição prolongada de níveis elevados de selênio da dieta parecem não sofrer com os efeitos adversos clássicos decorrentes de um quadro de selenose. Um exemplo clássico dessa relação pode ser encontrado na população da região amazônica. Diversas explicações podem ser construídas para explicar a ocorrência desse evento, dentre as quais é possível citar os polimorfismos associados com diversas selenoproteínas e exposição elevada a metais tóxicos(19)(47).

Outro fator a ser considerado dentro da complexa relação dose e efeito é a especiação do elemento, ou seja, qual é a forma química que está sendo ofertada, uma vez que a biodisponibilidade de selênio e a capacidade de síntese de selenoproteínas também sofre influência nesse processo. Nesse sentido, destaca-se que a forma inorgânica selenito pode ser amplamente utilizada na síntese de selenoproteínas, porém possui baixa capacidade de armazenamento. A SeMet, por sua vez, possui maior grau de biodisponibilidade e pode ser utilizada a longo prazo para manutenção das concentrações do elemento no organismo(68). Em contrapartida, o poder de toxicidade da SeMet tem sido apontado em diversos trabalhos baseados em modelo *in vitro*, demonstrando que o ciclo de metabolização da SeMet pode gerar sulfetos e dissulfetos de selenila, os quais podem ser responsáveis por alterações estruturais importantes em proteínas, prejuízos na sinalização redox e inativação de fatores de transcrição (66)(69).

Como já descrito anteriormente, o selênio possui um metabolismo complexo e envolve a produção de inúmeras selenoproteínas. Toda essa complexidade se reflete em importantes funções corporais, entre as quais podemos citar: envolvimento na manutenção da atividade antioxidante; funcionamento de hormônios tireoidianos; modulação da resposta inflamatória; preservação da atividade neural e espermatogênese (70)(12).

Além das clássicas funções relatadas anteriormente, o selênio também tem sido descrito como um importante fator envolvido na manutenção da função cardíaca e concentrações reduzidas desse elemento foram associados ao aumento do risco cardiovascular, bem como à sua incidência e mortalidade(71). Essa relação parece se estabelecer por diferentes vertentes. Na perspectiva da aterosclerose, o selênio e suas respectivas selenoproteínas parecem estar envolvidos na diminuição da oxidação das moléculas de LDL-c (do inglês *low density lipoprotein cholesterol*), da produção de EROs e de óxido nítrico (NO), da formação e aderências de células espumosas e, conseqüentemente, da disfunção endotelial como um todo(72).

Adicionalmente, concentrações inadequadas de selênio também parecem estar envolvidas no desenvolvimento de cardiomiopatias que podem levar à danos importantes no funcionamento do coração (73). Inúmeras selenoproteínas também tem sido vinculadas à manutenção do tônus vascular, proteção contra o remodelamento cardíaco, bem como ao combate à morte celular e disfunção mitocondrial em cardiomiócitos (GPX1, GPX3, GPX4, TrxR2, SELENOS e SELENOT). Em contrapartida, existem indícios que a SELENOP, TrxR1 e SELENOK desenvolvem efeito adverso por meio da ativação de vias inflamatórias, promoção de desequilíbrio redox e apoptose celular, culminando, assim, com a disfunção cardíaca (16). Sendo assim, as relações existentes entre selênio e suas implicações nos mecanismos cardiovasculares estão sendo amplamente estudados, especialmente com enfoque para a IC(18).

3.3 RELAÇÕES ENTRE O SELÊNIO E A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Evidências científicas têm apontado que baixas concentrações de selênio parece ser um achado comum em indivíduos com IC e sua ingestão dietética também se apresenta insuficiente(10)(9)(8). A relação entre valores reduzidos de selênio e o desenvolvimento de complicações cardíacas foi construída desde a descoberta da Doença de *Keshan*, a manifestação clínica de sua deficiência grave. Nessa condição, existe uma acentuação nas modificações morfológicas no coração, as quais resultam em necrose de células musculares e substituição por tecido fibroso. Além da clássica descrição da Doença de *Keshan*, a deficiência de selênio também tem sido relacionada com a progressão

da aterosclerose e o desenvolvimento de eventos isquêmicos cardíacos, bem como na piora da sobrevida de indivíduos com IC (18)(63).

Os achados da literatura trazem dados diferentes com relação ao perfil de selênio nessa população específica. Em um estudo envolvendo indivíduos com IC e saudáveis, não foram encontradas diferenças significativas entre as concentrações séricas do elemento entre os grupos, bem como não houve relação estabelecida entre o selênio e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo(20). De outra perspectiva, com uma amostra reduzida, autores encontraram menores concentrações de selênio séricos no grupo com IC quando comparado com o grupo saudável. Além disso, obteve-se uma relação inversamente proporcional entre o selênio e o volume de enchimento do ventrículo esquerdo, assim como com a pressão arterial pulmonar (74). Em outro estudo de coorte de acompanhamento a longo prazo com indivíduos inicialmente saudáveis, as concentrações mais elevadas de selênio foram associados com a redução na incidência de IC para a população não-fumante (75).

Alguns estudos, por sua vez, se propuseram a explorar a possível interação entre baixos níveis de selênio em indivíduos com IC e piora da função tireoidiana, considerando a importância do elemento para o metabolismo da tireoide. Nesse sentido, Fraczek-Jucha et al (76) identificaram baixas concentrações de T3 e de selênio sérico nessa população, porém a relação entre eles não foi estabelecida para a amostra em questão. Em outro estudo que incluiu indivíduos com IC, foram observados valores reduzidos de selênio eritrocitário, entretanto não houve associação desse achado com a piora da função tireoidiana, a qual foi relacionada com a própria evolução da condição clínica da população avaliada (77).

Avaliações recentes do perfil de metais de indivíduos com doença isquêmica cardíaca observaram níveis séricos reduzidos de selênio, os quais também foram associados com disfunção diastólica e sistólica para essa população (78). Em um grande estudo de coorte com uma população europeia acometida com IC, foi observado que cerca de 20% dos indivíduos possuíam deficiência de selênio (valores séricos inferiores a 70 µg/L) e essa condição se relacionou com pior tolerância ao exercício, maior taxa de mortalidade e pior função mitocondrial na análise de cardiomiócitos em cultura *in vivo*(10). Demais análises com a mesma coorte demonstraram que concentrações de selênio

inferiores a 100µg/L mostram-se insuficientes e são preditores de piores desfechos clínicos de hospitalização e mortalidade(9). Além disso, um estudo de seguimento realizado em uma população chinesa com IC, observou que baixas concentrações séricas de selênio (59,4µg/L) foram associados com o aumento do risco de mortalidade nesses indivíduos, porém sem diferença significativa na taxa de reinternação por IC(17).

A suplementação de selênio em indivíduos com IC parece promover melhoria dessa condição clínica e impactar positivamente nos desfechos clínicos. Em uma população que possuía IC congestiva decorrente da doença de *Keshan* observou-se que a suplementação na forma de selenito de sódio (1 miligrama por semana) por dez anos combinada com terapia medicamentosa utilizando inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e betabloqueadores foi eficaz para melhorar a sobrevida dos indivíduos(79). Além disso, demais achados trazem que a suplementação de selênio (à base de selênio derivado de levedura) para a IC foi capaz de reduzir níveis de resistência à insulina e de LDL-c quando comparada ao placebo(80). Nesse sentido, existem evidências de que a suplementação de selênio pode auxiliar no combate ao estresse oxidativo de cardiomiócitos que ocasionalmente podem levar à morte dessas células por apoptose em decorrência da IC(81).

Os mecanismos envolvidos entre as alterações dos biomarcadores de selênio no contexto da IC ainda são poucos conhecidos. Apesar de estudos apontarem a importância do elemento na IC, sua deficiência continua de ocorrência subclínica nessa população, uma vez que seu *status* tem sido pouco abordado ao longo dos últimos anos e a dificuldade parte das limitações na utilização dos biomarcadores e da definição de pontos de corte de biomonitoramento do elemento específicos para condições de cronicidade (18)(19).

Diante da contextualização apresentada, ressalta-se a importância da avaliação do *status* de selênio em indivíduos com IC para compreender melhor suas relações, identificar os possíveis preditores de selênio no plasma e refletir sobre o possível impacto do status desse elemento na ocorrência de hospitalização e mortalidade nessa população.

4. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO E DELINEAMENTO DO ESTUDO

Esse estudo é caracterizado como coorte prospectiva, resultado de um recorte do projeto “Perfil clínico-nutricional de pacientes com Insuficiência Cardíaca atendidos em um ambulatório de referência no estado do Rio Grande do Norte”, coordenado pela professora Dra. Karine Cavalcanti Maurício de Sena Evangelista, e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) sob o número “CAAE 59827516.2.0000.5292” (parecer 3.769.093) (ANEXO 1). Durante todo o seu desenvolvimento as questões éticas foram observadas e todas as informações foram mantidas em sigilo. Os integrantes da pesquisa assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – Apêndice 1), formalizando a sua participação.

Os critérios de inclusão do estudo foram adultos e idosos (acima de 18 anos), de ambos os sexos e com o diagnóstico de IC, de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia(82), juntamente com a *American Heart Association (AHA)*(32) e a *European Society of Cardiology* (83), atendidos no Ambulatório Interprofissional de Insuficiência Cardíaca do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) da Universidade Federal do Rio grande do Norte (UFRN). Para acurácia diagnóstica, utilizou-se o exame de Ecocardiograma realizado mais recente a data de início do seguimento (tempo máximo de um ano), com determinação da FEVE primordialmente pelo método de Simpson.

Os critérios de exclusão compreenderam o uso de suplemento de vitamínico-mineral nos últimos 3 meses anteriores, pessoas com problemas de memória ou saúde mental, estado de gravidez ou lactação, indivíduos com doença renal crônica em hemodiálise (Taxa de filtração glomerular – TFG inferior a 10mL/min/1,73m²)(84), uso de terapia nutricional enteral e/ou parenteral, manifestação atual de doença hepática ou da tireoide, histórico de submissão às cirurgias bariátricas e/ou metabólicas e uso de quimioterápicos.

O recrutamento de indivíduos ocorreu no período de abril de 2017 a novembro de 2018. A Figura 3 representa esquematicamente a seleção e recrutamento dos participantes. Durante o período de coleta de dados, 123 indivíduos com IC foram atendidos no ambulatório. 88 indivíduos foram abordados, porém 4 se recusaram a participar do estudo. Dos 84 aceites de participação, 1 desistiu, 1 permaneceu sem definição de etiologia da IC e 2 vieram à óbito antes da coleta de sangue, resultando em um total de 80 participantes. Durante o acompanhamento de 36 meses houve 4 perdas de seguimento.

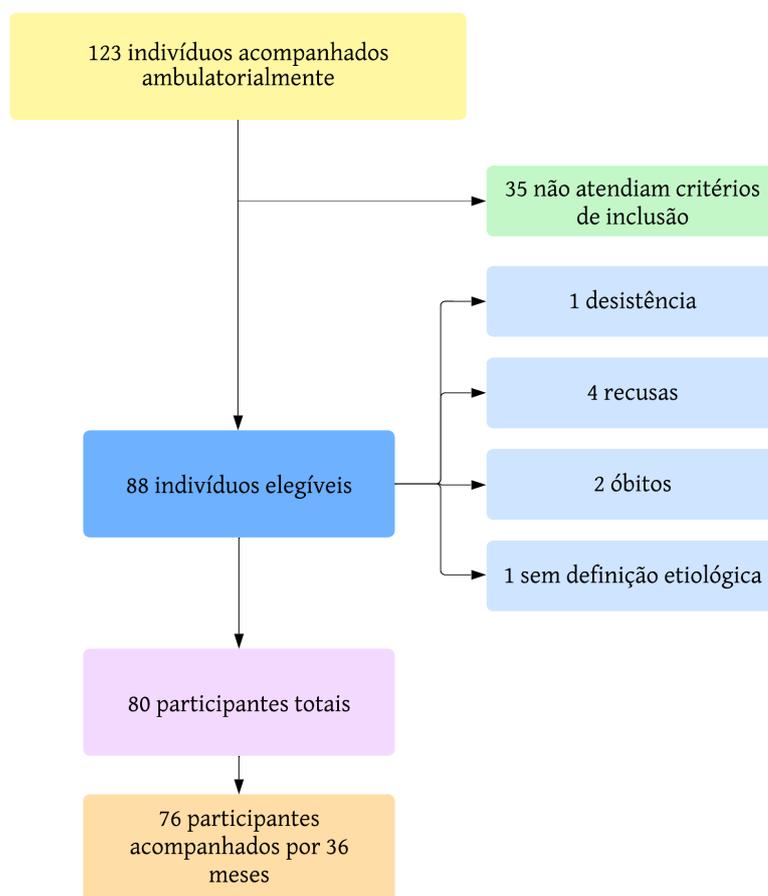


Figura 3. Fluxograma de acompanhamento dos participantes.

Figura criada por meio do Lucidchart.com®

Os indivíduos que aceitaram participar do estudo na primeira visita ambulatorial responderam a um formulário contendo informações pessoais, com subsequente realização do atendimento clínico, aferição de medidas antropométricas e pressão arterial, bem como a solicitação dos exames de

sangue e urina. O registro da utilização de medicamentos também foi realizado. Em seguida, foram convidados a responder ao primeiro inquérito alimentar por meio do recordatório de 24 horas (R24h).

Os indivíduos foram orientados a comparecer ao Laboratório de Análises Clínicas do HUOL para a realização do exame bioquímico no período de 30-45 dias posterior à primeira consulta. Neste momento foi aplicado o segundo R24h e realizada a avaliação antropométrica, além do registro do uso de medicamentos. Em um terceiro momento, correspondente ao retorno à consulta, os indivíduos responderam ao último R24h, receberam os resultados dos exames bioquímicos, bem como as orientações nutricionais fornecidas pela equipe de nutrição do ambulatório. O esquema com as principais etapas do estudo está descrito na Figura 4 a seguir.

4.2. RASTREIO DE DESFECHOS CLÍNICOS

Os prontuários eletrônicos do HUOL foram consultados com o objetivo de obter dados sobre desfechos clínicos, tais como hospitalizações não eletivas e mortalidade por todas as causas, ocorridos entre os anos de 2017 e 2021, sendo considerado um tempo de seguimento de 36 meses para cada paciente, a partir da data inicial correspondente ao dia da coleta da amostra de sangue para análise do selênio. Em paralelo, também foi estabelecido contato com os indivíduos participantes utilizando o recurso de telefonia móvel para recuperação de informações.

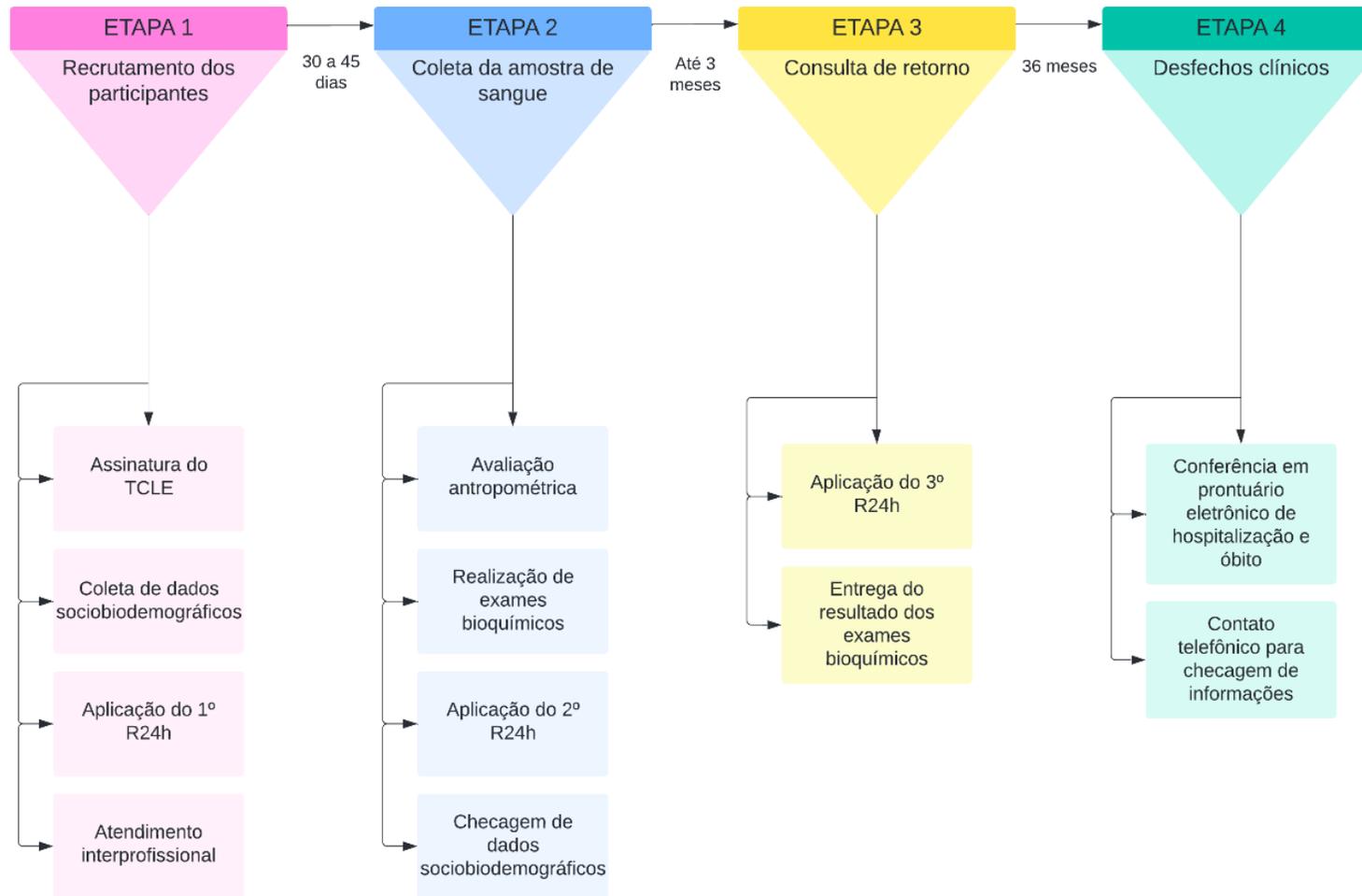


Figura 4. Resumo das principais etapas do estudo. Figura criada por meio do Lucidchart.com®

4.3. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DA PRESSÃO ARTERIAL

A avaliação antropométrica foi composta pela mensuração do Índice de Massa Corporal (IMC), valor correspondente à razão do peso pela estatura ao quadrado (peso/estatura²). Foi necessária a utilização de balança digital com capacidade para 200 Kg e precisão de 0,1 Kg para mensuração da massa corporal. A estatura foi aferida com auxílio de estadiômetro da própria balança. A classificação do IMC para adultos foi determinada de acordo com os pontos de corte estabelecidos pela World Health Organization (WHO)(85), enquanto que para os idosos foram utilizados os pontos de corte propostos por Lipschitz(86). A pressão arterial sistólica e diastólica, por sua vez, foi avaliada durante a consulta clínica, sendo considerados os procedimentos descritos na Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial(87).

4.4. AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

A coleta de sangue dos participantes foi realizada após jejum noturno de aproximadamente 12 horas. As dosagens de glicemia de jejum, colesterol total, triacilgliceróis, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e gama glutamil transferase (GGT) foram realizadas por métodos enzimáticos, enquanto a concentração HDL-c (do inglês *high density lipoprotein cholesterol*) e albumina por ensaio colorimétrico direto. A proteína C reativa-ultra sensível (PCR-us) foi analisada por imunoturbidimetria. Os valores de LDL colesterol foram obtidos por meio da fórmula de *Friedewald* [LDL-c = Colesterol total – HDL-c + (Triacilgliceróis/5)] e o Não HDL colesterol foi determinado considerando a diferença entre o colesterol total e o HDL colesterol, conforme preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia(88).

A ureia foi mensurada por meio do método cinético ultravioleta (UV) e a creatinina pelo método cinético simples. A estimativa da taxa de filtração glomerular (TFGe) será calculada pela equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), conforme definições da Sociedade Internacional de Nefrologia(84), sendo considerada uma TFGe diminuída quando CKD-EPI <60mL/min/1,73m².

Todas as análises foram realizadas em aparelho automatizado CMD800iX1 (*Diamond Diagnostics®*, Holliston, Massachusetts, EUA), com utilização dos kits do *Wiener lab®* (grupo de laboratórios Wiener®, Argentina). As análises de hemoglobina e hematócrito foram realizadas pelo método colorimétrico livre de cianeto e por microtécnica, respectivamente, a partir do aparelho *Advia® 2120i Hematology System* (*Siemens Healthcare®*, Erlangen, Alemanha). Todas as análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do HUOL.

4.5. AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR E DIETÉTICO

O consumo de alimentos dos indivíduos foi obtido por meio do método do R24h, aplicado no mínimo 2 vezes (média de 3 recordatórios por indivíduo), com intervalo mínimo de 30-45 dias entre cada um deles. Modelos fotográficos de medidas caseiras ficaram disponíveis para auxiliar os entrevistados na identificação e quantificação das porções consumidas. Após a obtenção dos dados em medidas caseiras, ocorreu a etapa de conversão em gramas e mililitros. A análise das dietas foi realizada utilizando o *software* Virtual Nutri Plus 2.0®. Os alimentos que não foram encontrados no banco de dados do *software* foram adicionados a partir da composição encontrada na Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA)(89) e da Tabela de Composição Química dos Alimentos desenvolvida pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (*USDA*)(90,91), bem como dos próprios rótulos dos produtos, assim como as preparações, cujos ingredientes foram definidos por meio de fichas técnicas.

Em sequência, foi calculada a estimativa da ingestão habitual de selênio de acordo com o sexo e a idade, por meio a correção pela variabilidade intrapessoal, utilizando-se o *Multiple Source Method* (MSM). Posteriormente, os dados de selênio foram ajustados pela energia considerando o método proposto por Willet e Stampfer(92) e calculada a prevalência de inadequação do elemento. Para analisar a ingestão dietética de selênio foi tomada como base o valor de *Estimated Average Requirements (EAR)* segundo *Food and Nutrition Board (FNB) - Institute of Medicine*(62), correspondente ao valor de 45 µg ao dia para mulheres e homens adultos e idosos.

4.6. AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE SELÊNIO NO PLASMA

Inicialmente, todo o material utilizado nos procedimentos de coleta da amostra e análise do plasma foi devidamente desmineralizado em solução de ácido nítrico 20% por no mínimo 12 horas e enxaguado com água ultra-pura (Milli-Q) por 10 repetições. As amostras de sangue para as análises de selênio foram coletadas em tubos desmineralizados contendo solução de citrato de sódio a 30% como anticoagulante padrão. Posteriormente, o sangue foi submetido à centrifugação (3000 rotações por minuto por 15 minutos), em seguida, separado o plasma em tubos *ependorf* com posterior armazenamento à - 20°C até o momento das análises.

As determinações de selênio no plasma foram realizadas por espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS), utilizando-se o aparelho modelo NexION® 2000 B (PerkinElmer Instruments®), e argônio comercial com pureza de 99,996% % (White Martins - Praxair®, Ribeirão Preto, Brasil). A aquisição e processamento dos dados foi realizada por meio do *software* Syngistix™ 2.4 (PerkinElmer). As análises de selênio no plasma foram realizadas considerando a metodologia desenvolvida por Batista et al(93). O limite de detecção utilizado para o selênio no plasma foi de 0.12 µg/L. A validação dos resultados foi acompanhada pela análise de material de referência certificada de urina (SRM) 2670a proveniente do *National Institute of Standards and Technology* (NIST) e de materiais de referência provenientes do *Institut National de Santé Publique Du Québec*, no Canadá. Todas estas análises foram realizadas no Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, Campus de Ribeirão Preto (USP-RP). As concentrações de selênio no plasma foram expressas em µg/L e considerou-se o valor de referência entre 60 a 120 µg/L para biomonitoramento do elemento(65).

4.7. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

O cálculo do tamanho de amostra para este estudo de coorte foi realizado *a posteriori* por meio do *software* *OpenEpi* versão 3.01 (www.OpenEpi.com), resultando em um “n” de 102 participantes, considerando

o Método de Kelsey, um nível de significância bilateral (1-alfa) de 95%, poder (1-beta,% probabilidade de detecção) de 80% e uma razão de risco/prevalência de toxicidade de selênio observada nesse estudo de 5,0%. Tendo em vista as perdas amostrais, o “n” de 80 participantes do estudo, considerando os mesmos critérios definidos acima, apresentou um poder estatístico de 70%.

A análise descritiva incluiu média e desvio padrão, para as variáveis quantitativas que apresentaram uma distribuição normal, e frequências relativas (percentuais) e absolutas, para as variáveis categóricas. O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi aplicado para as variáveis quantitativas, no sentido de identificar se os dados apresentam uma distribuição normal. As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram expressas em mediana e intervalo interquartil (1º quartil – 3º quartil).

Os valores de selênio no plasma foram categorizados em tercís (T1: 44,0-75,0µg/L; T2: 76,0-89,0 µg/L; T3: 90,0-172,5 µg/L). Para comparação entre grupos utilizou-se o Teste ANOVA e o Teste *Kruskal-Wallis*, com posterior aplicação do pós-teste de *Tukey* ou *Mann-Witney* para especificar as diferenças entre grupos. As distribuições de frequência das variáveis qualitativas foram comparadas utilizando o teste Qui-Quadrado (χ^2) ou Exato de Fisher.

Para verificar as associações entre os biomarcadores do *status* de selênio com as variáveis do estudo optou-se pelo emprego do método *stepwise*, com a construção dos modelos de regressão linear múltipla. Para a construção dos modelos de regressão linear múltipla foram consideradas todas as variáveis que apresentam p-valor < 0,20 na comparação de média dos tercís de selênio (para variáveis contínuas). Para variáveis categóricas considerou-se o teste Qui-Quadrado (χ^2).

Considerando a busca pela determinação do ponto de corte de selênio no plasma, Curvas ROC (do inglês: *Receiver Operating Characteristic*) foram construídas para identificar sua acurácia na predição de hospitalização e mortalidade, observando-se os valores de sensibilidade e especificidade para cada desfecho.

Para analisar o efeito da concentração plasmática de selênio e da ingestão diária de selênio no atingimento dos desfechos óbito e hospitalização, realizou-se uma análise de sobrevida através de regressão de Cox multivariada para cálculo do *Hazard Ratio* (ou razão de risco) com um intervalo de confiança

de 95%. Os modelos multivariados foram ajustados de forma fixa para idade, sexo, consumo diário de selênio, selênio plasmático e quaisquer outras variáveis com p -valor $< 0,10$ na análise univariada. Os resultados em relação ao nível plasmático de selênio foram apresentados em dois modelos multivariados distintos: um representando a análise categorizada em tercís e outro com um ponto de corte utilizando o nível plasmático definido através de curva ROC. Além disso, todos os modelos multivariados foram estratificados de acordo com os valores de FEVE em dois níveis: estrato 1, englobando indivíduos com FEVE reduzida ou levemente reduzida (FEVE igual ou menor que 49%), e estrato 2, incluindo indivíduos com valores de FEVE preservada (valor maior que 50%). Para simplificar a interpretação dos resultados e para avaliar se os modelos multivariados respeitavam a suposição de riscos proporcionais da regressão de Cox, todas as variáveis contínuas foram categorizadas em tercís para posterior análise dos resíduos com o teste qui-quadrado de *Schoenfeld*.

Os testes foram considerados estatisticamente significantes cujos níveis descritivos de valores de p forem inferiores a 0,05. As análises foram realizadas pelo programa *Statistical Package for the Social Science (SPSS)* v. 25.0.

5. RESULTADOS

A características gerais dos indivíduos com IC estão apresentadas na Tabela 1, considerando a divisão dos grupos de acordo com os tercís de selênio no plasma. Constatou-se que a maior parte dos indivíduos eram do sexo masculino (61,3%) e média geral do IMC de 26,8 (5,0) kg/m². Do ponto de vista clínico, houve predominância da etiologia não isquêmica (55,0%), FEVE reduzida ou levemente reduzida (70,0%) e classe funcional I (71,3%). Quanto as comorbidades associadas a IC, observou-se um número expressivo de participantes com diagnóstico de HAS (62,5%). A terapia medicamentosa registrada, por sua vez, demonstra que a maioria dos indivíduos utilizam diuréticos (82,5%), betabloqueadores (95%) e ARA/IECA (92,5%). Destaca-se que 53,8% estavam em uso de espironolactona. Nenhum participante utilizava medicamentos inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (iSGLT2). Com relação aos dados de desfechos clínicos, percebe-se que 28,8% foram hospitalizados, em sua maioria por complicações relacionadas a IC, e 20,0% foram a óbito durante o período de acompanhamento de 36 meses. É importante ressaltar que não houve diferença significativa entre os grupos para nenhuma variável de caracterização geral analisada.

Tabela 1. Características gerais dos indivíduos com IC acompanhados ambulatorialmente com relação aos tercís de selênio no plasma

Variáveis	Total (n=80)	Tercil 1 (T1=26)	Tercil 2 (T2=29)	Tercil 3 (T3=25)	p-valor
Idade, média (DP), anos	54 (15)	56 (15)	51 (43-64)	51 (16)	0,525 ¹
<i>Sexo designado ao nascer</i>					
Masculino, n (%)	49 (61,3)	18 (69,2)	15 (51,7)	16 (64,0)	0,389 ³
Feminino, n (%)	31 (38,8)	8 (30,8)	14 (28,3)	9 (36,0)	
IMC, média (DP), kg/m ²	26,8 (5,0)	25,8 (4,2)	26,5 (4,6)	28,3 (6,0)	0,190 ¹
<i>Etiologia</i>					
Isquêmica, n (%)	36 (45,0)	11 (42,3)	13 (44,8)	12 (48,0)	0,920 ³
Não isquêmica, n (%)	44 (55,0)	15 (57,7)	16 (55,2)	13 (52,0)	
Pressão sistólica, média (DP), mmHG	111 (19)	113 (19)	113 (20)	106 (19)	0,277 ²
Pressão diastólica, mediana (IQ), mmHG	70 (60-75)	70 (60-80)	70 (60-75)	70 (60-70)	0,545 ²
FEVE, média (DP), %	40,8 (15,3)	40,8 (15,0)	43,7 (15,9)	37,0 (15,0)	0,353 ¹
ICFEr, n (%)	56 (70,0)	17 (65,4)	18 (62,0)	21 (84,0)	0,177 ³
ICFEp, n (%)	24 (30,0)	9 (34,6)	11 (38,0)	4 (16,0)	
Classe Funcional I, n (%)	57 (71,3)	18 (69,2)	21 (77,8)	18 (66,7)	0,962 ³
Classe Funcional II, III e IV, n (%)	23 (28,7)	8 (30,8)	8 (22,2)	7 (33,3)	
<i>Comorbidades</i>					
HAS, n (%)	50 (62,5)	13 (50,0)	19 (65,5)	18 (72,0)	0,246 ³
DM, n (%)	28 (35,0)	7 (26,9)	9 (33,3)	12 (44,4)	0,246 ³
TFG, média (DP), mL/min/1,73m ² *	70,9 (26,1)	74,1 (24,5)	70,8 (24,9)	67,9 (29,4)	0,711 ¹
<i>Hábitos de vida</i>					
Não fumante, n (%)	44 (55,0)	14 (53,8)	13 (44,8)	17 (68,0)	-
Ex etilista, n (%)	52 (65,0)	16 (61,5)	22 (75,9)	14 (56,0)	0,282 ³
Prática de exercício físico, n (%)	40,0 (50,0)	13 (50,0)	15 (51,7)	12 (48,0)	0,963 ³
<i>Terapia medicamentosa</i>					
Diurético, n (%)**	66 (82,5)	19 (73,1)	27 (93,1)	20 (80,0)	0,138 ³
Betabloqueador, n (%)	76 (95,0)	25 (96,2)	28 (96,6)	23 (92,0)	0,707 ³
ARA/IECA, n (%)	74 (92,5)	22 (84,6)	28 (96,6)	24 (96,0)	0,178 ³
Hipolipemiante, n (%)	39 (48,8)	12 (46,2)	17 (58,6)	10 (40,0)	0,374 ³

IMC: índice de massa corporal; FEVE: fração e ejeção do ventrículo esquerdo; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; TFG: taxa de filtração glomerular; ARA/IECA: antagonista do receptor da angiotensina II / inibidor da enzima conversora da angiotensina. n: valor absoluto; %: valor percentual; IQ: intervalo interquartil (1º quartil – 3º quartil); DP: desvio padrão. ¹ANOVA; ²Kruskal-Wallis; ³Qui-Quadrado; *n=79; **53,75% utilizavam espironolactona.

A Tabela 2 apresenta os valores de selênio no plasma, das variáveis do perfil bioquímico e consumo de selênio da população estudada. Uma porcentagem expressiva de indivíduos apresentou valores de selênio no plasma dentro da faixa de adequação de 60 a 120 $\mu\text{g/L}$ (91,2%), destaca-se, além disso, que apenas 3,8% encontravam-se com valores abaixo de 60 $\mu\text{g/L}$ e 5,0% acima de 120 $\mu\text{g/L}$.

A média de ingestão de selênio foi de 55,5 (19,1) $\mu\text{g/dia}$, valor superior aos indicados pela *EAR* (62) e, inclusive, acima dos próprios valores da *RDA*, sem diferença entre os tercis de selênio no plasma ($p=0,066$) (Tabela 2). A prevalência de inadequação do consumo de selênio encontrada foi de 29,1%, considerando os respectivos ajustes de variabilidade intra e interpessoal.

Do ponto de vista bioquímico, no T1 de selênio no plasma, foram observadas baixas concentrações das seguintes variáveis, em comparação com os demais tercis: aspartato aminotransferase (TGO) (T1<T2 e T3, $p=0,001$ e $p=0,025$, respectivamente), alanina aminotransferase (TGP) (T1<T2 e T3, $p=0,02$ e $p=0,03$, respectivamente) e albumina (T1<T3, $p=0,01$). Um aumento significativo da ferritina foi observado em T2 em relação a T3 ($p=0,001$) e valores de ureia são maiores em T3 em comparação com T2 e T1 ($p=0,047$ e $p=0,024$). Apesar de diferenças estatisticamente significativas entre grupos, todos os valores estavam próximos dos parâmetros de normalidade.

Tabela 2. Selênio no plasma, perfil bioquímico e da ingestão de selênio na dieta dos indivíduos com IC acompanhados ambulatorialmente com relação aos tercís de selênio no plasma

Variáveis	Total (n=80)	Tercil 1 (T1=26)	Tercil 2 (T2=29)	Tercil 3 (T3=25)	p-valor
Selênio no plasma, mediana (IQ), µg/L	82,3 (73,9-96,7)	69,7 (64,6-73,9)	83,7 (78,7-86,6)	99,7 (97,1-118,6)	-
Glicemia de jejum, mediana (IQ), mg/dL	105,0 (94,0-123,0)	105,0 (85,0-121,0)	106,0 (99,0-120,0)	107,0 (99,0-128,0)	0,615 ²
Hemoglobina glicada, mediana (IQ), %	6,1 (5,6-6,7)	6,1 (5,4-6,5)	6,1 (5,6-6,6)	6,3 (5,7-7,5)	0,543 ²
Hemoglobina, média (DP), g/dL	12,9 (1,6)	12,5 (1,8)	13,3 (1,7)	12,6 (1,3)	0,100 ¹
Hematócrito, média (DP), %	38,9 (4,7)	37,8 (4,0)	37,0 (5,4)	38,0 (4,1)	0,084 ¹
Ferro sérico, média (DP), µg/dL	82,7 (31,7)	70,7 (25,8)	87,0 (31,0)	90,0 (36,0)	0,074 ¹
Ferritina, mediana (IQ), ng/mL	212,9 (108,8-404,2)	182,9 (116,0-407,6)	138,4 (84,6-269,8)	420,9 (207,9-734,9)	0,007²
HDL colesterol, média (DP), mg/dL	35,5 (8,8)	35,8 (9,6)	37,0 (9,0)	33,2 (8,0)	0,223 ¹
LDL colesterol, mediana (IQ), mg/dL	89,0 (68,6-113,0)	89,0 (69,0-109,0)	84,0 (69,0-108,0)	101,0 (68,0-135,0)	0,348 ²
Colesterol total, mediana (IQ), mg/dL	151,0 (125,3-186,3)	146,0 (126,0-190,0)	144,0 (120,0-167,0)	168,0 (140,0-212,0)	0,093 ²
Triacilgliceróis, mediana (IQ), mg/dL	122,0 (77,0-189,0)	120,0 (73,0-159,0)	104,0 (77,0-144,0)	175,0 (108,0-269,0)	0,066 ²
Creatinina, mediana (IQ), mg/dL	1,1 (0,9-1,4)	1,1 (0,9-1,4)	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (1,0-1,5)	0,301 ²
Ureia, mediana (IQ), mg/dL	46,50 (31,3-60,0)	36,0 (30,0-62,0)	45,0 (32,0-50,0)	53,0 (37,0-92,0)	0,048²
TGO, mediana (IQ), mg/dL	23,0 (19,0-30,0)	20,0 (17,0-22,0)	24,0 (21,0-30,0)	27,0 (18,0-33,0)	0,007²
TGP, mediana (IQ), mg/dL	22,0 (17,0-31,8)	21,0 (16,0-22,0)	25,0 (20,0-32,0)	27,0 (20,0-42,0)	0,037²
GGT, mediana (IQ), mg/dL	29,5 (19,0-50,8)	32,0 (21,0-49,0)	27,0 (16,0-56,0)	33,0 (19,0-45,0)	0,847 ²
Albumina, mediana (IQ), g/L	4,4 (4,1-4,5)	4,3 (4,1-4,5)	4,4 (4,2-4,5)	4,5 (4,3-4,8)	0,015²
PCR-US, mediana (IQ), mg/L	2,0 (0,5-6,0)	1,8 (0,2-5,4)	2,1 (0,4-6,2)	1,7 (0,8-6,8)	0,861 ²
Selênio da dieta, média (DP), µg/dia	55,5 (19,1)	51,6 (17,4)	52,8 (14,5)	62,8 (23,7)	0,066 ¹

*IQ: intervalo interquartil (1º quartil – 3º quartil); DP: desvio padrão; HDL-colesterol = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-colesterol = low-density lipoprotein cholesterol; TGO: transaminase oxalacética ou aspartato aminotransferase; TGP: transaminase pirúvica ou alanina aminotransferase; GGT: gama glutamil transferase; PCR: proteína C-reativa de alta sensibilidade; ¹ANOVA; ²Kruskal-Wallis; Pós-teste de Mann-Whitney: TGO T1<T2 e T3 (p=0,003 e p=0,015, respectivamente); TGP T1<T2 e T3 (p=0,026 e p=0,027, respectivamente); Ureia T3>T1 e T2 (P=0,047 e p=0,024, respectivamente); Albumina T1<T3 (p=0,01); Ferritina T2<T3 (p=0,001); *glicemia de jejum, triacilgliceróis e creatinina n=79; *ferritina n = 50; *LDL colesterol n = 78; *GGT n = 70; *Albumina e Saturação de transferrina n = 75; *PCR-US n = 73*

A análise de regressão indicou associações entre albumina ($\beta=0,113$, $p<0,001$; $R^2=0,291$) e triacilglicerois ($\beta=0,0002$, $p=0,021$, $R^2=0,376$) com selênio no plasma (Tabela 3), indicando que ambas as variáveis podem ser interpretadas como preditoras independentes dos valores de selênio no plasma, impactando na variação desse elemento para essa população.

Tabela 3. Modelo de regressão linear múltipla pelo método *stepwise* considerando o selênio no plasma como variável dependente.

Variáveis	Coeficientes não padronizados		t	p-valor	95,0% Intervalo de Confiança para β	
	β	Erro			Limite inferior	Limite superior
Selênio no plasma em LOG						
(Constante)	1,399	0,112	12,487	<0,001	1,173	1,626
Albumina	0,113	0,026	4,417	<0,001	0,062	0,165
Triacilglicerois	0,0002	0,0001	2,389	0,021	0,00004	0,0004

R² para albumina: 0,291 e R² para triacilglicerois: 0,376

Visando identificar um ponto de corte dos valores de selênio no plasma com maior sensibilidade e especificidade na predição dos desfechos clínicos nesta população, foi realizada a análise da Curva ROC com diferentes pontos de corte. Nesse sentido, foi observado que o valor $\geq 83,8$ $\mu\text{g/L}$, apresentou melhor especificidade e sensibilidade para ambos os desfechos analisados: hospitalização e mortalidade (Tabela 4; Figura 5).

Tabela 4. Valores de sensibilidade e especificidade da Curva ROC para diferentes pontos de corte de selênio no plasma, conforme os desfechos de hospitalização e mortalidade.

Positivo se selênio plasmático	Sensibilidade	Especificidade	AUC	p-valor
<i>Hospitalização</i>				
≥ 60,0 µg/L	95,65%	3,51%	0,621	0,092
≥ 70,0 µg/L	86,96%	21,05%		
≥ 83,8 µg/L	65,2%	59,6%		
≥ 100,0 µg/L	26,09%	89,47%		
<i>Óbito</i>				
≥ 60,0 µg/L	100,00%	4,69%	0,679	0,028
≥ 70,0 µg/L	93,75%	21,88%		
≥ 83,8 µg/L	75,0%	59,4%		
≥ 100,0 µg/L	25,00%	87,50%		

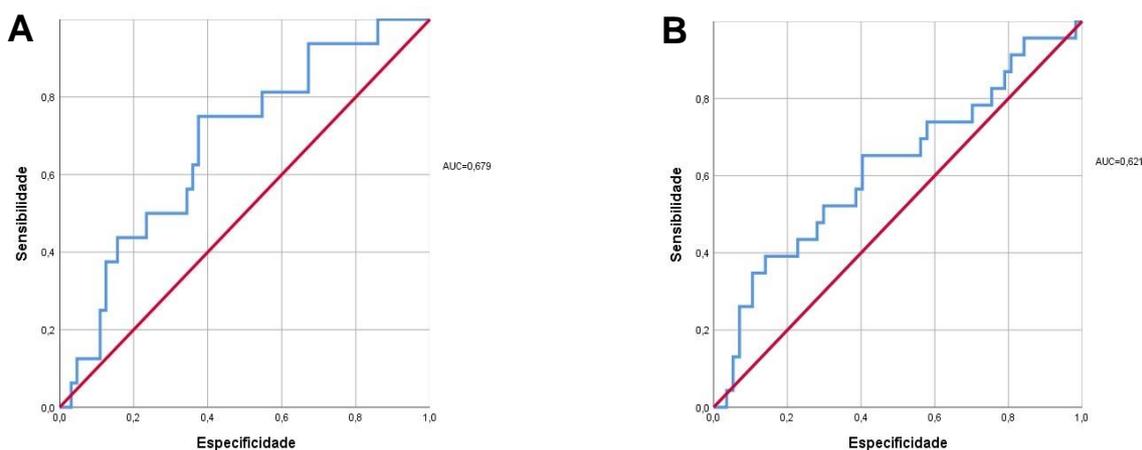


Figura 5. Curva ROC para os valores de selênio no plasma, conforme os desfechos de mortalidade (A) e hospitalização (B).

A Tabela 5 apresenta os resultados sobre o impacto dos valores de selênio no plasma (categorizados por tercís e ponto de corte $\geq 83,8$ µg/L, considerando a Curva ROC) e ingestão de selênio na dieta nos desfechos mortalidade e hospitalização em modelos univariados e multivariados. Observou-se que os valores de selênio no plasma $\geq 83,8$ µg/L aumentam o risco de mortalidade [HR=17,09 (1,49-196,15); $p=0,023$] e hospitalizações não eletivas [HR=7,60;(1,11-51,81); $p=0,038$] em até 36 meses de seguimento nos modelos multivariados. Não foram observadas associações significantes entre os valores de selênio na dieta e no plasma, categorizados conforme tercís, e os

desfechos clínicos estudados. A análise dos resíduos com o teste qui-quadrado de *Schoenfeld* indicou que todos os modelos multivariados respeitaram a suposição de riscos proporcionais da regressão de Cox (dados não mostrados), indicando robustez e adequação dos modelos.

Na Figura 6 podem ser observadas a representação gráfica da regressão de Cox para o ponto de corte de selênio no plasma $\geq 83,8 \mu\text{g/L}$, conforme os desfechos de mortalidade e hospitalização (estratificado segundo a classificação da FEVE). A Figura 7 apresenta os dados da regressão de Cox para o desfecho hospitalização e mortalidade para os tercís de selênio no plasma, também considerando a classificação da FEVE. Por meio das imagens, é possível perceber um comportamento semelhante dos valores de selênio em relação ao risco de desenvolvimento de desfechos desfavoráveis, ou seja, tanto os tercís superiores de desse elemento no plasma, quanto os valores $\geq 83,8 \mu\text{g/L}$, há um maior risco para ocorrência de hospitalização não eletiva e mortalidade, independente da FEVE.

Tabela 5: Regressões de Cox uni e multivariadas para os desfechos mortalidade e hospitalização em relação à concentração de selênio no plasma e ingestão de selênio.

	Univariada		Multivariada (selênio no plasma em tercís)		Multivariada (selênio no plasma $\geq 83,8 \mu\text{g/L}$)*	
	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
Mortalidade^a						
<i>Selênio no plasma em tercís</i>						
T1 ($\leq 75 \mu\text{g/L}$)	Referência	Referência	Referência	Referência	-	-
T2 (76-89 $\mu\text{g/L}$)	1,58 (0,38-6,60)	0,533	6,26 (0,68-58,15)	0,107	-	-
T3 ($\geq 90 \mu\text{g/L}$)	3,19 (0,85-12,06)	0,087	3,82 (0,37-39,60)	0,261	-	-
<i>Selênio no plasma $\geq 83,8 \mu\text{g/L}$ *</i>	4,20 (1,35-13,08)	0,013	-	-	17,09 (1,49-196,15)	0,023
<i>Ingestão de selênio</i>						
<45 $\mu\text{g/d}$	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
45-55 $\mu\text{g/d}$	1,16 (0,24-5,78)	0,852	0,10 (0,00-2,74)	0,174	0,34 (0,02-8,08)	0,519
>55 $\mu\text{g/d}$	2,95 (0,81-10,82)	0,102	1,51 (0,27-8,47)	0,638	1,10 (0,20-6,13)	0,916
Hospitalização^b						
<i>Selênio no plasma em tercís</i>						
T1 ($\leq 75 \mu\text{g/L}$)	Referência	Referência	Referência	Referência	-	-
T2 (76-89 $\mu\text{g/L}$)	1,10 (0,44-2,80)	0,836	3,56 (0,61-20,86)	0,160	-	-
T3 ($\geq 90 \mu\text{g/L}$)	1,66 (0,66-4,14)	0,279	3,65 (0,50-26,44)	0,200	-	-
<i>Selênio no plasma $\geq 83,8 \mu\text{g/L}$ *</i>	2,81 (1,29-6,12)	0,009	-	-	7,60 (1,11-51,81)	0,038
<i>Ingestão de selênio</i>						
<45 $\mu\text{g/d}$	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
45-55 $\mu\text{g/d}$	1,16 (0,42-3,20)	0,775	0,30 (0,04-2,61)	0,277	0,56 (0,06-5,08)	0,607
>55 $\mu\text{g/d}$	1,54 (0,64-3,68)	0,335	0,32 (0,04-2,77)	0,299	0,36 (0,05-2,76)	0,327

HR: Hazard Ratio. IC 95%: Intervalo de confiança de 95%. ^aAnálises multivariadas ajustadas para idade, sexo, concentração de selênio (apenas no modelo de ingestão dietética), ingestão de selênio diária (apenas nos modelos de concentração plasmática) e covariáveis com $p < 0,1$ na análise univariada (classe funcional, TFG < 60, tabagismo, albumina e uso de hipolipemiante); ^bAnálises multivariadas ajustadas para idade, sexo, concentração de selênio (apenas no modelo de ingestão dietética), ingestão de selênio diária (apenas nos modelos de concentração plasmática) e covariáveis com $p < 0,1$ na análise univariada (classe funcional, exercício físico, HAS, DM2, TFG < 60, tabagismo, albumina). FEVE considerada como variável estratificadora; * Ponto de corte definido em uma análise post-hoc, com base na curva ROC.

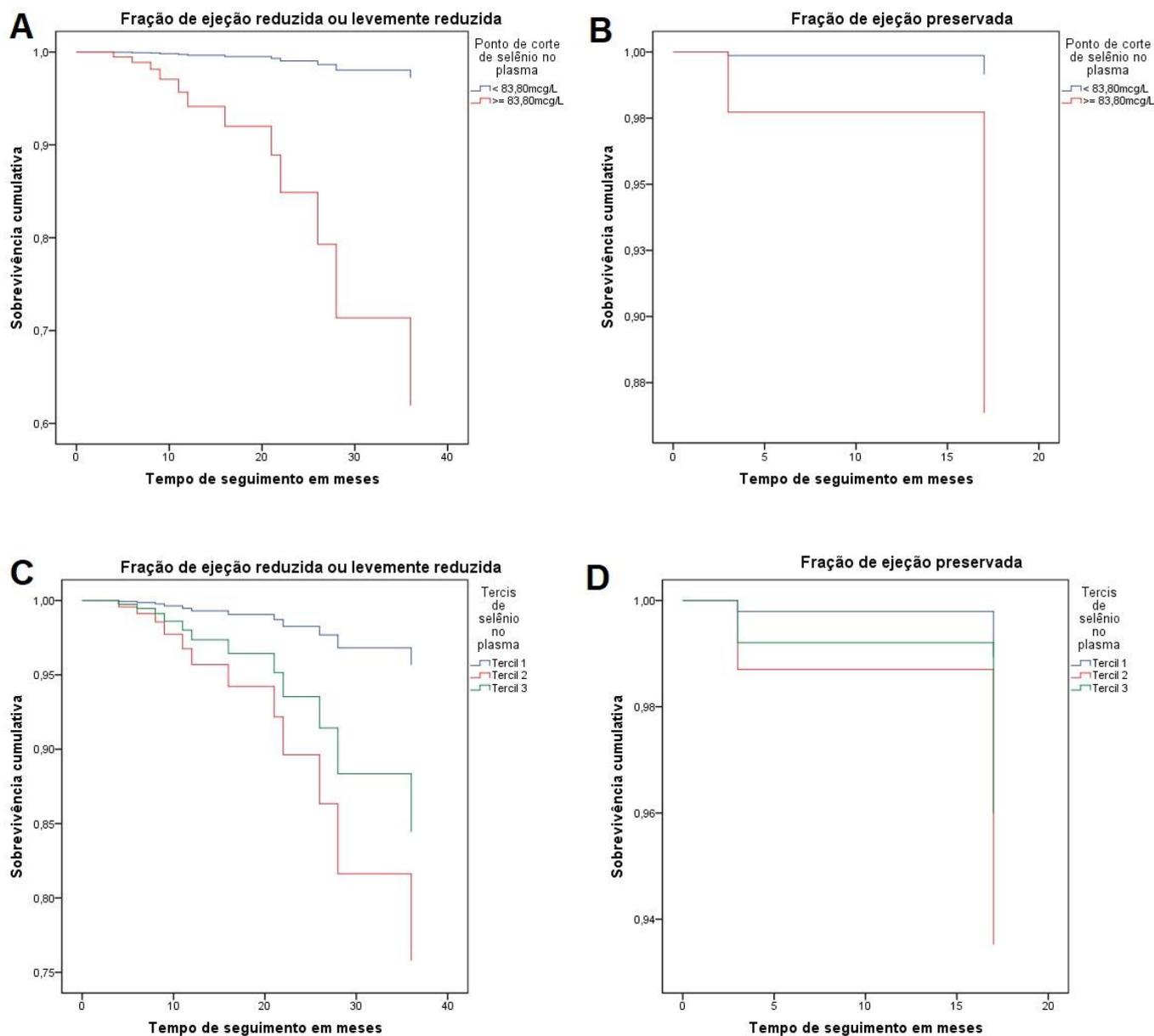


Figura 6. Representação gráfica da Regressão de Cox para mortalidade considerando o ponto de corte de selênio no plasma $\geq 83,80 \mu\text{g/L}$, indivíduos com FEVE classificada como reduzida ou levemente reduzida (A) e FEVE preservada (B) e os tercís de selênio do plasma, indivíduos com FEVE classificada como reduzida ou levemente reduzida (C) e FEVE preservada (D).

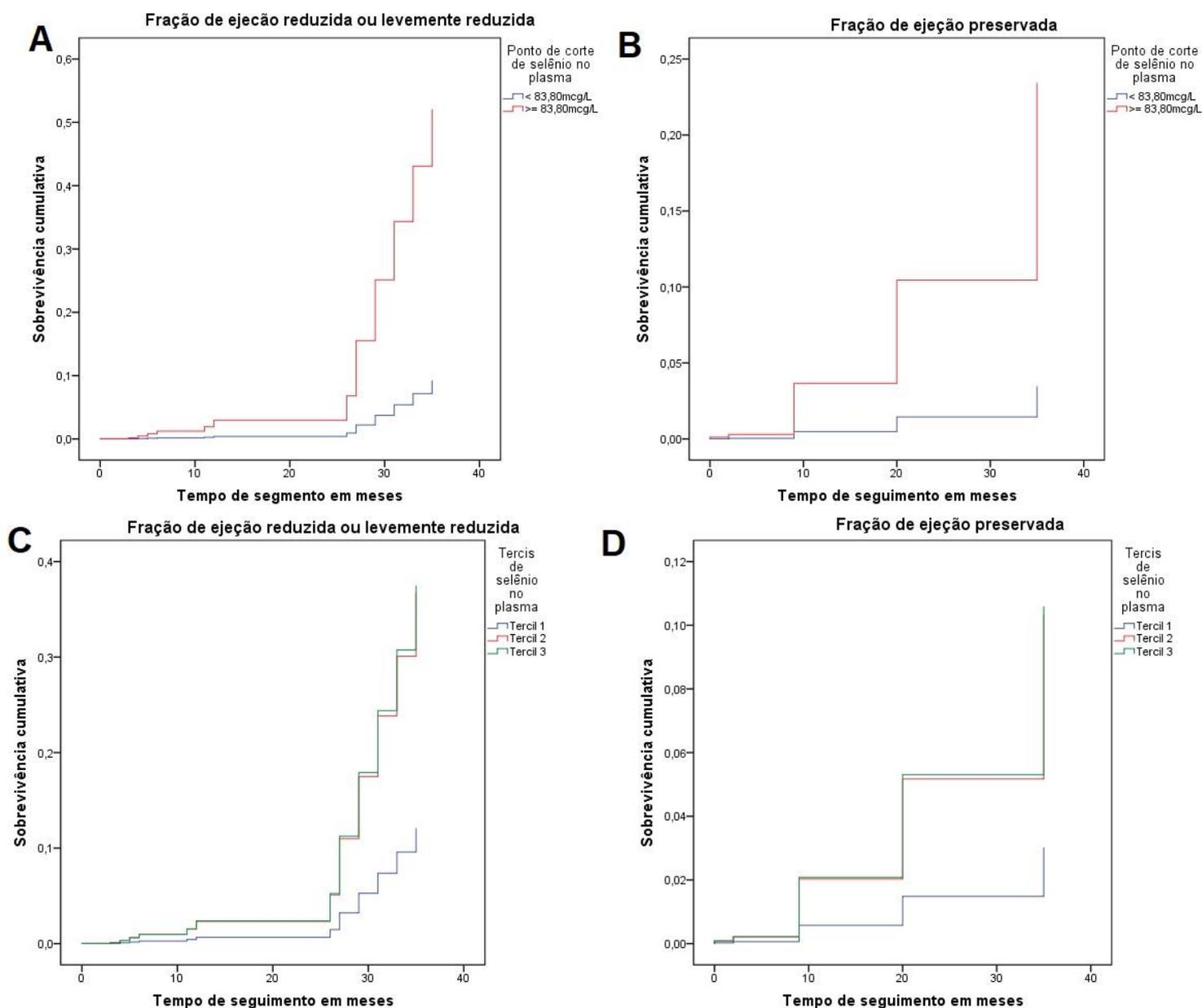


Figura 7. Representação gráfica da Regressão de Cox para hospitalização considerando o ponto de corte de selênio no plasma $\geq 83,80 \mu\text{g/L}$, indivíduos com FEVE classificada como reduzida ou levemente reduzida (A) e FEVE preservada (B) e os tercís de selênio do plasma, indivíduos com FEVE classificada como reduzida ou levemente reduzida (C) e FEVE preservada (D).

6. DISCUSSÃO

Esse estudo pioneiro na região nordeste conduzido com indivíduos com IC (ICFEr e ICFEp) atendidos ambulatorialmente, indicaram uma baixa ocorrência de deficiência de selênio no plasma e de inadequação de selênio na dieta. Variáveis clínicas comumente avaliadas no contexto do IC, como triacilglicerois e albumina, foram identificadas como preditores independentes do selênio no plasma nesse grupo de indivíduos. Do ponto de vista das análises de sobrevivência, após o seguimento de 36 meses, um dado que nos chamou atenção foi o ponto de corte de selênio no plasma $\geq 83,80 \mu\text{g/L}$ ter sido associado significativamente aos principais desfechos clínicos da IC: mortalidade por todas as causas e hospitalizações não eletivas.

Dados sobre valores de selênio no plasma/soro em indivíduos com IC são controversos. Em uma coorte europeia, por exemplo, foi observado que cerca de 20,0% dos participantes (hospitalizados ou em acompanhamento ambulatorial) possuíam valores inferiores a $70 \mu\text{g/L}$, caracterizado como deficiente (10). Em contrapartida, semelhantemente ao observado no presente trabalho, um estudo transversal realizado no Brasil com 109 indivíduos com IC acompanhados ambulatorialmente também constatou baixa prevalência de deficiência de selênio, demonstrando ainda que 94,5% dos participantes apresentavam valores de selênio no soro em excesso, com valores médios em torno de $273,3 (6,9) \mu\text{g/L}$ (77). Comparando os nossos dados com os resultados de um estudo anterior conduzido com uma população de adultos e idosos sem diagnóstico de IC da cidade de Natal-RN, observamos que, provavelmente, a prevalência de deficiência de selênio na região pode ser considerada baixa, tendo em vista os valores médios de selênio no plasma obtidos nesse estudo foi de $149,7 (40,9) \mu\text{g/L}$ (94).

Uma das possíveis explicações para as diferenças no *status* de selênio entre populações decorre das suas reservas no solo, que repercute nas concentrações de selênio dos alimentos. A maioria dos países da Europa possuem solos com baixos teores de selênio, expondo, conseqüentemente, a população ao risco de deficiência (61). Um dado curioso é que alguns grupos populacionais expostos em longo prazo às concentrações mais elevadas de selênio não apresentam efeitos adversos relacionados à toxicidade e, nesse

sentido, indica-se que polimorfismos em selenoproteínas e, até mesmo alterações da microbiota intestinal, podem ser responsáveis por mitigar os efeitos deletérios desse excesso (95)(19).

Ao analisarmos os achados relacionados com os preditores clínicos, é possível identificar que a albumina, tem sido apontada como um marcador de prognóstico clínico dentro do contexto da IC. Nesse sentido, é importante destacar que a presença de hipoalbuminemia está fortemente associada com aumento da hospitalização e mortalidade dos indivíduos com IC. Além disso, essa variável pode ser apontada como um importante indicador do estado nutricional dentro dessa condição clínica, especialmente como marcador de desnutrição(96)(97). As associações entre o *status* de selênio e as concentrações de albumina foram pouco exploradas na literatura, no entanto, a exemplo do observado no nosso estudo, esse marcador já foi apontado como preditor das concentrações de selênio em outro trabalho envolvendo indivíduos com IC (9).

Em uma população em estado clínico crítico foram observadas associações entre o selênio no plasma e albumina, porém é importante destacar que, ao contrário de outros elementos, normalmente um percentual reduzido do selênio do plasma circula ligado a albumina (98). Entretanto, observa-se que em condições de *status* adequado de selênio e com maior presença de SeMet, ocorre ligação dessa forma orgânica com proteínas plasmáticas circulantes, entre as quais está a albumina. Tal mecanismo explica a ligação entre selênio e albumina, bem como o aumento do elemento ligado à proteína (99)(53).

Observando-se especificamente a associação dos triacilglicerois com a IC, ressalta-se que a avaliação do perfil lipídico e do seu respectivo metabolismo tem sido um amplo campo de discussão nos últimos anos. A lipotoxicidade sempre foi um fator fortemente associado à piora da função cardíaca e ocorre a partir do desequilíbrio entre a absorção e metabolização dos lipídios por meio do processo de oxidação(100). Achados recentes do estudo da lipidômica também associam espécies lipídicas com o aumento da incidência de IC, incluindo subespécies de triacilglicerois(101). Ao analisar as relações entre o selênio e os triacilglicerois, achados advindos de um estudo populacional demonstraram que indivíduos com valores de selênio no soro acima de 147 µg/L apresentaram maior probabilidade de apresentarem triacilglicerois elevados,

destacando que tal associação ainda pode variar em decorrência de sexo, idade e função renal (102). Ademais, um trabalho que consistiu na avaliação das concentrações de selênio no soro de uma população chinesa observou um associação direta entre o selênio no plasma e a trigliceridemia (103).

Dentre as alterações metabólicas que podem ser ocasionadas pela elevação da concentração de selênio circulante, ressaltam-se o estado hiperinsulinêmico decorrente da superexpressão das selenoproteínas, em especial GPx1, SELENOP e TrxR. Nessas situações observa-se que ocorre um aumento da atividade de selenoenzimas em células beta-pancreáticas, elevando, também, a produção de insulina (104). Destaca-se, por sua vez, que a insulina tem participação ativa na biossíntese de triacilgliceróis e, considerando que as concentrações elevadas de selênio impactam em uma elevação da produção de insulina, poderá ocorrer também a hipertrigliceridemia (105), explicando, possivelmente, as associações diretamente proporcionais observadas no presente estudo.

Do ponto de vista do consumo alimentar, foi possível observar que a maior parte da população estudada apresenta ingestão adequada de selênio. Em um estudo com indivíduos ingleses diagnosticados com IC e FEVE reduzida clinicamente estáveis, perfil semelhante ao nosso grupo de indivíduos, foi observado que 20% deles apresentava consumo de selênio inferior às suas necessidades, com média de consumo de 47,5 µg/dia(8). Outro trabalho envolvendo indivíduos coreanos com IC em acompanhamento ambulatorial foi constatada uma média de consumo de 69,8 µg/dia de selênio, apenas com 2,7% dos participantes com consumo abaixo da recomendação (7). Achado semelhante ao anterior também foi visto em estudo no qual apenas 2,0% da amostra de indivíduos com IC apresentavam valores inferiores a recomendação da *RDA* de 55 µg/dia (6).

Uma das dificuldades da avaliação do *status* de selênio em populações sadias ou enfermas é a definição de um ponto de corte, uma vez que existem brechas para a definição do valor de deficiência e toxicidade, especialmente em condições de saúde adversas(53). Em uma coorte europeia que buscou avaliar a relação existente entre alterações das concentrações de selênio no soro e a incidência de IC, baseando-se em critérios diagnósticos de diretrizes internacionais, foi possível identificar que valores elevados deste

elemento foram associados com redução no risco de mortalidade por todas as causas, bem como na redução da incidência da IC, certificando a atividade protetora no selênio nesse contexto (75).

Os estudos desenvolvidos para avaliação do *status* de selênio em indivíduos com IC não apresentam uniformidade dos pontos de corte. Alguns autores têm indicado que, considerando que esses indivíduos possuem maior demanda metabólica por selênio, o ponto de corte de selênio nessas situações deve ser diferenciado e superior para o diagnóstico de deficiência (18). Nesse sentido, tem sido sugerido que indivíduos com IC deveriam manter concentrações de selênio em torno de 70 µg/L ou até mesmo 100 µg/L (10)(9). A definição desses valores tomaram por base os resultados que associaram as baixas concentrações do elemento com piores desfechos clínicos e menor tolerância ao esforço físico (9)(17)(10). Considerando, portanto, tal panorama, os resultados obtidos no presente trabalho divergem dos trabalhos anteriormente citados que ressaltam um possível aumento da demanda metabólica de selênio na condição da IC para prevenção de condições de saúde adversas (18).

Nesse contexto, ao observar a faixa de referência utilizada para avaliação do selênio no plasma, destaca-se que a maior parte dos participantes apresentaram valores correspondente ao indicado para a otimização da atividade da GPx e SELENOP (60-120 µg/L). Autores indicam que valores de selênio no plasma de 120 µg/L são relacionados com a prevenção de alguns tipos de câncer (65). Por outro lado, teores de ingestão de selênio entre 35 a 45 µg/dia, podem levar a concentrações de selênio no plasma entre 50 a 70 µg/L, os quais costumam ser mais elevados em populações ocidentais, tal como a avaliada em nosso estudo (53). Nossos achados demonstraram que, mesmo um ponto de corte de 83,8 µg/L, pode ser um fator de risco para o aumento de hospitalização e mortalidade na IC. Esses dados servem como um alerta para a necessidade da construção crítica de valores de referência voltados a condições clínicas específicas, demonstrando a particularidade envolvida na avaliação do *status* de selênio atrelado a uma condição adversa de saúde.

Somado ao fato relatado anteriormente, é importante destacar as dicotomias do metabolismo do selênio no contexto cardiovascular, em especial na IC. Um estudo desenvolvido com 69 indivíduos com IC (sem definição de segmento ambulatorial ou hospitalar) foi possível observar que o grupo com

FEVE reduzida possuía valores de selênio no soro inferiores quando comparados com aqueles de FEVE preservada, bem como tais valores foram negativamente associados com as concentrações de troponina mensurados, demonstrando, portanto, uma relação do elemento com a injúria miocárdica (106). Em contrapartida, já existem indicações na literatura que a expressão normal ou aumentada de determinadas selenoproteínas (SELENOP, TrxR1 e SELENOK) tem sido associada com a piora da função cardíaca por promoção da aterogênese, prejuízos no equilíbrio redox e aumento da resposta inflamatória (16).

Dentro da compreensão das relações estabelecidas entre o selênio e a IC, existem pontos decorrentes da própria condição clínica que dificultam a linearidade dos resultados. Um ponto de destaque é a própria classificação etiológica e funcional dos indivíduos com IC, uma vez que, a depender da FEVE, classe funcional e etiologia, existem alterações de manejo clínico e diferença na sobrevida. Nesse sentido, é importante salientar que aqueles com ICFer, (conforme observado em 70% da nossa amostra), apresentam-se, comumente, com maior incidência de complicações clínicas, requerendo uma maior demanda assistencial e, conseqüentemente, estando mais propensos a hospitalizações(4)(2). Portanto, é possível inferir que, assim como observado nos estudos citados anteriormente, existam alterações do *status* de selênio a depender da FEVE, etiologia, classe funcional e nível assistencial (hospitalar ou ambulatorial).

Adicionalmente, o limiar entre dose ótima e toxicidade para o selênio é uma questão complexa, considerando o próprio comportamento do elemento. Mediante os resultados obtidos no presente trabalho, é possível observar uma progressão do risco de desfechos clínicos desfavoráveis frente ao aumento das concentrações de selênio no plasma. Esse comportamento reforça a hipótese de que tanto em condições de deficiência quanto em toxicidade existe o risco para desenvolvimento de situações adversas à saúde dos indivíduos diretamente relacionadas com o desenvolvimento ou agravamento de doenças crônicas (19). Vale destacar, ainda, que o excesso na ingestão pode também se relacionar com o aumento de mortalidade, reforçando o risco para o desenvolvimento de desfechos desfavoráveis associados com a condição de toxicidade (66).

Um fator que merece destaque para a compreensão da toxicidade do selênio e seus respectivos prejuízos clínicos é a identificação da forma química do elemento que está sendo ofertada, uma vez que a SeMet é a mais biodisponível entre as espécies, porém, é também aquela com maior potencial de toxicidade (68)(69). Nesse sentido, é importante destacar que os principais contribuintes de selênio da dieta na população estudada foram os alimentos de origem animal, e que não houve consumo de castanha-do-Brasil por nenhum dos participantes. Considerando que o grupo alimentar mencionado possui a SeMet e Sec de forma predominante em sua composição, é possível inferir que as fontes de selênio fornecidas por meio da dieta são altamente biodisponíveis, facilitando uma ingestão adequada do nutriente (68)(107).

Embora a coleta de informações tenha seguido um alto rigor metodológico, é importante reconhecer as limitações impostas ao processo de obtenção de dados, incluindo a coleta dos dados de desfechos em prontuários ou por contato telefônico, uma vez que dependem de informações fornecidas por terceiros. Além disso, a avaliação do consumo alimentar foi realizada por meio do R24h, o qual depende da capacidade de memória do indivíduo para fornecimento dos dados mais precisos possíveis. Outro fator limitador é o uso de tabelas de composição química dos alimentos para quantificação de selênio nos alimentos, pois ainda possuem dados incompletos para alguns alimentos (especialmente os regionais), o que pode gerar subestimação do consumo de selênio da dieta. Apesar do poder limitante da nossa amostra, esse estudo apresenta resultados promissores que ampliam a possibilidade de novos desdobramentos em que sejam exploradas populações de IC mais homogêneas, incluindo a avaliação de diferentes formas químicas de selênio, variáveis genéticas e marcadores mais robustos de avaliação do perfil inflamatório e do estresse oxidativo.

7. CONCLUSÃO

Os indivíduos com IC atendidos ambulatorialmente possuem baixa prevalência de inadequação no consumo de selênio e concentrações adequadas do elemento no plasma, com a maioria da população encontrando-se dentro da faixa de referência. As variáveis albumina e triacilglicerois foram apontadas como preditoras dos valores de selênio no plasma. O ponto de corte de 83,80µg/L de selênio no plasma obtido para os indivíduos com IC foi associado ao aumento do risco hospitalizações não eletivas e mortalidade por todas as causas, apontando a influência do elemento para desfechos clínicos desfavoráveis, independente da FEVE. Nesse sentido, os resultados podem auxiliar na elaboração de protocolos de intervenção clínica e nutricional para essa população, especialmente para o monitoramento de efeitos adversos associados à toxicidade de selênio e, conseqüentemente, para sinalização da prudência na prescrição da sua suplementação para indivíduos com IC.

TRAJETÓRIA ACADÊMICA

O mestrado acadêmico pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PpgNut/UFRN) foi além de uma experiência acadêmica e integrou, brilhantemente, as ações de pesquisa, ensino e extensão que a Universidade Federal do Rio Grande do Norte oferece junto com o exercício do aspecto humanitário que permeia a Nutrição. Dentro da temática da Insuficiência Cardíaca, foi possível estreitar os laços com os pacientes acompanhados no Ambulatório Interprofissional de Insuficiência Cardíaca (AMIIC) e compreender além dos aspectos nutricionais que englobam o cuidado, mas entender o indivíduo como um todo, englobando seus aspectos biopsicossociais.

Durante a minha trajetória acadêmica foi possível desenvolver o projeto de mestrado “*Status* de Selênio e Insuficiência Cardíaca: Associações com Parâmetros clínicos, nutricionais e impacto sobre os desfechos clínicos” e a acompanhar bolsistas de extensão e de iniciação científica com planos de trabalho vinculados a esse projeto maior. Sendo assim, foi possível vivenciar a experiência de coorientar dois trabalhos de conclusão de curso de discentes vinculados com a Iniciação Científica. Além disso, também foi possível vivenciar as atividades relacionadas ao projeto de extensão “Práticas de Nutrição e Saúde em Pacientes com Insuficiência Cardíaca”, permitindo a aproximação do ambiente acadêmico com a comunidade e favorecendo a disseminação de conhecimento acerca do aperfeiçoamento das práticas de Nutrição voltadas aos pacientes com IC.

Com o ingresso na pós-graduação também tive a oportunidade de me vincular ao Grupos de Estudos sobre Nutrição e Doenças Crônicas (GENDoC), e desenvolver trabalhos para submissão e exposição do 16º Congresso Nacional da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN), intitulados: “Ingestão de Gorduras e Indicadores de Risco Cardiovascular em adultos e idosos – Estudo BRAZUCA Natal” e “*Status* de selênio e associações com fatores clínicos e nutricionais em pacientes ambulatoriais com Insuficiência Cardíaca”. Como membro do grupo, pude realizar a estruturação e aplicação de processo seletivo para inclusão de alunos da graduação, bem como participação em banca em dois Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação em Nutrição.

Atualmente, estou desenvolvendo uma revisão sistemática intitulada “*Associations between selenium status and clinical outcomes in patients with heart failure: a systematic review*”, no momento já cadastrada na plataforma PROSPERO (CRD42022348936). No momento, a revisão encontra-se na fase de seleção dos artigos na plataforma *Rayyan*®, com perspectiva de publicação ainda no ano de 2023.

FINANCIAMENTO

O trabalho em questão contou com auxílio financeiro concedido pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Norte (FAPERN)/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES), por meio do Edital 006/2014 – "Apoio aos Programas de Pós-Graduação das Instituições de Ensino Superior (IES) do Estado do Rio Grande do Norte" e foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342–56.
2. Lam CSP, Solomon SD. Classification of Heart Failure According to Ejection Fraction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(25):3217–25.
3. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10106):1981–95. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31071-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31071-1)
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2022;
5. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition o. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352–80.
6. Lennie TA, Andrae C, Rayens MK, Song EK, Dunbar SB, Pressler SJ, et al. Micronutrient deficiency independently predicts time to event in patients with heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(17):1–10.
7. Song EK, Kang SM. Micronutrient Deficiency Independently Predicts Adverse Health Outcomes in Patients with Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs.* 2017;32(1):47–53.
8. McKeag NA, McKinley MC, Harbinson MT, McGinty A, Neville CE, Woodside J V., et al. Dietary micronutrient intake and micronutrient status in patients with chronic stable heart failure: An observational study. *J Cardiovasc Nurs.* 2017;32(2):148–55.
9. Al-Mubarak AA, Beverborg NG, Anker SD, Samani NJ, Dickstein K, Filippatos G, et al. A clinical tool to predict low serum selenium in patients with worsening heart failure. *Nutrients.* 2020;12(9):1–15.

10. Bomer N, Grote Beverborg N, Hoes MF, Streng KW, Vermeer M, Dokter MM, et al. Selenium and outcome in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1415–23.
11. Chen J. An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). Vol. 21, *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012.
12. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics.* 2014;6(1):25–54.
13. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: Synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxidants Redox Signal.* 2007;9(7):775–806.
14. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9822):1256–68. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61452-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9)
15. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: Molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev.* 2014;94(3):739–77.
16. Handy DE, Joseph J, Loscalzo J. Selenium, a micronutrient that modulates cardiovascular health via redox enzymology. *Nutrients.* 2021;13(9).
17. Zhang Z, Chang C, Zhang Y, Chai Z, Li J, Qiu C. The association between serum selenium concentration and prognosis in patients with heart failure in a Chinese population. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–9. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93873-7>
18. Al-Mubarak AA, van der Meer P, Bomer N. Selenium, Selenoproteins, and Heart Failure: Current Knowledge and Future Perspective. *Curr Heart Fail Rep.* 2021;
19. Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones.* 2020;19(1):9–14.
20. Ghaemian A, Salehifar E, Shiraj H, Babae Z. A comparison of selenium concentrations between congestive heart failure patients and healthy volunteers. *J Tehran Univ Hear Cent.* 2012;7(2):53–7.

21. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):263–76.
22. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2022;1–16.
23. Cestari VRF, Garces TS, Sousa GJB, Maranhão TA, Neto JDS, Pereira MLD, et al. Spatial Distribution of Mortality for Heart Failure in Brazil, 1996 – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(1):41–51.
24. Chan DZ, Kerr AJ, Doughty RN. Temporal Trends in the Burden of Heart Failure: a literature review. *Intern Med J.* 2021;1–20.
25. Beggs SA, McDonagh TA, Gardner RS. Chronic heart failure: epidemiology, investigation and management. *Med (United Kingdom)* [Internet]. 2018;46(10):594–600. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.07.006>
26. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. *Compr Physiol.* 2016;6(1):187–214.
27. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(5):385–92.
28. Mazurek JA, Jessup M. Understanding Heart Failure. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2017;13(1):1–19. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2016.07.001>
29. Hartupee J, Mann DL. HHS Public Access Author manuscript *Nat Rev Cardiol.* Author manuscript; available in PMC 2018 January 01. Published in final edited form as: *Nat Rev Cardiol.* 2017 January; 14(1): 30–38. doi:10.1038/nrcardio.2016.163. Neurohormonal activation in heart fai. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):30–8.
30. Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, Mann DL. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020;17(5):269–85. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-019-0315-x>
31. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, Saccaro LF, Franzini M, Masi S, et al.

- Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(5):494–510.
32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16).
 33. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):423–34.
 34. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston: Little, Brown & Co; 1994. 253–256 p.
 35. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–726.
 36. Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Hear Fail.* 2017;4(4):492–8.
 37. Von Haehling S. The wasting continuum in heart failure: From sarcopenia to cachexia. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(4):367–77.
 38. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox. *Mayo Clin Proc [Internet].* 2017;92(2):266–79. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.11.001>
 39. Ying H, Zhang Y. Systems Biology of Selenium and Complex Disease. *Biol Trace Elem Res.* 2019;192(1):38–50.
 40. Kieliszek M. Selenium—fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules.* 2019;24(7).
 41. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. *Endocrine.* 2015;48(3):756–75.

42. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*. 2013;18(3):3292–311.
43. Hu W, Zhao C, Hu H, Yin S. Food sources of selenium and its relationship with chronic diseases. *Nutrients*. 2021;13(5).
44. Thomson CD, Chisholm A, McLachlan SK, Campbell JM. Brazil nuts: An effective way to improve selenium status. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):379–84.
45. Alcântara DB, Dionísio AP, Artur AG, Silveira BKS, Lopes AF, Guedes JAC, et al. Selenium in Brazil nuts: An overview of agronomical aspects, recent trends in analytical chemistry, and health outcomes. *Food Chem*. 2022;372(March 2021):131207.
46. Donadio JLS, Rogero MM, Guerra-Shinohara EM, Barbosa F, Desmarchelier C, Borel P, et al. Genetic variants in selenoprotein genes modulate biomarkers of selenium status in response to Brazil nut supplementation (the SU.BRA.NUT study). *Clin Nutr [Internet]*. 2019;38(2):539–48. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.03.011>
47. Cardoso BR, Duarte GBS, Reis BZ, Cozzolino SMF. Brazil nuts: Nutritional composition, health benefits and safety aspects. *Food Res Int [Internet]*. 2017;100:9–18. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2017.08.036>
48. Ferreira KS, Gomes JC, Bellato CR, Jordão CP. Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2002;11(3):172–7.
49. Fávaro DIT, Hui MLT, Cozzolino SMF, Maihara VA, Armelin MJA, Vasconcellos MBA, et al. Determination of various nutrients and toxic elements in different Brazilian regional diets by neutron activation analysis. *J Trace Elem Med Biol*. 1997;11(3):129–36.
50. Ha HY, Alfulaij N, Berry MJ, Seale LA. From Selenium Absorption to Selenoprotein Degradation. *Biol Trace Elem Res*. 2019;192(1):26–37.

51. Hadrup N, Ravn-Haren G. Absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of oral selenium from organic and inorganic sources: A review. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2021;67(December 2020):126801. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126801>
52. Qazi IH, Angel C, Yang H, Zoidis E, Pan B, Wu Z, et al. Role of selenium and selenoproteins in male reproductive function: A review of past and present evidences. *Antioxidants*. 2019;8(8).
53. Combs GF. Biomarkers of selenium status. *Nutrients*. 2015;7(4):2209–36.
54. Burk RF, Hill KE. Regulation of Selenium Metabolism and Transport. *Annu Rev Nutr*. 2015;35(1):109–34.
55. Saito Y. Selenium Transport Mechanism via Selenoprotein P—Its Physiological Role and Related Diseases. *Front Nutr*. 2021;8(May):1–7.
56. Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulos N, Danezis GP. Selenium-dependent antioxidant enzymes: Actions and properties of selenoproteins. *Antioxidants*. 2018;7(5):1–26.
57. Saito Y. Selenoprotein P as an *in vivo* redox regulator: disorders related to its deficiency and excess. *J Clin Biochem Nutr*. 2020;66(1):1–7.
58. Hariharan S, Dharmaraj S. Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology* [Internet]. 2020;28(3):667–95. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00690-x>
59. Steinbrenner H, Speckmann B, Klotz LO. Selenoproteins: Antioxidant selenoenzymes and beyond. *Arch Biochem Biophys* [Internet]. 2016;595:113–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2015.06.024>
60. Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders — essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):165–76.
61. Schomburg L. Dietary selenium and human health. *Nutrients*. 2017;9(1).
62. Intakes DR, Panel C, Antioxidants D, Compounds R, Levels UR,

- Committee S, et al. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids : a report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference In. 2000.
63. Gać P, Czerwińska K, Macek P, Jaremków A, Mazur G, Pawlas K, et al. The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2021;82(July 2020).
 64. Kang D, Lee J, Wu C, Guo X, Lee BJ, Chun JS, et al. The role of selenium metabolism and selenoproteins in cartilage homeostasis and arthropathies. *Exp Mol Med* [Internet]. 2020;52(8):1198–208. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s12276-020-0408-y>
 65. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: A review. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(3):391–402.
 66. Rayman MP, Winther KH, Pastor-Barriuso R, Cold F, Thvilum M, Stranges S, et al. Effect of long-term selenium supplementation on mortality: Results from a multiple-dose, randomised controlled trial. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2018;127(November 2017):46–54. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.015>
 67. Hadrup N, Ravn-Haren G. Acute human toxicity and mortality after selenium ingestion: A review. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2020;58(September 2019):126435. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126435>
 68. Rayman MP. Food-chain selenium and human health: Emphasis on intake. *Br J Nutr*. 2008;100(2):254–68.
 69. Lazard M, Dauplais M, Blanquet S, Plateau P. Trans-sulfuration pathway seleno-amino acids are mediators of selenomethionine toxicity in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem* [Internet]. 2015;290(17):10741–50. Available at: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M115.640375>
 70. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients*. 2018;10(9).

71. Kuria A, Tian H, Li M, Wang Y, Aaseth JO, Zang J, et al. Selenium status in the body and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020;0(0):1–10. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1803200>
72. Liu H, Xu H, Huang K. Selenium in the prevention of atherosclerosis and its underlying mechanisms. *Metallomics* [Internet]. 2017;9(1):21–37. Available at: <http://dx.doi.org/10.1039/c6mt00195e>
73. Yan C, Luo R, Li F, Liu M, Li J, Hua W, et al. The epidemiological status, environmental and genetic factors in the etiology of Keshan disease. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2021;14–21.
74. Mirdamadi A, Rafiei R, Kahazaipour G FL. Selenium Level in Patients with Heart Failure versus Normal Individuals. *Int J Prev Med*. 2019;10(210).
75. Al-Mubarak AA, Grote Beverborg N, Suthahar N, Gansevoort RT, Bakker SJL, Touw DJ, et al. High selenium levels associate with reduced risk of mortality and new-onset heart failure: data from PREVEND. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(2):299–307.
76. Fraczek-Jucha M, Zbierska-Rubinkiewicz K, Kabat M, Plens K, Rychlak R, Nessler J, et al. Erratum: Low triiodothyronine syndrome and selenium deficiency - Undervalued players in advanced heart failure? A single center pilot study (*BMC Cardiovascular Disorders* (2019) 19 (105) DOI: 10.1186/s12872-019-1076-5). *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):1–9.
77. Lima LF de, Barbosa F, Simões MV, Navarro AM. Heart failure, micronutrient profile, and its connection with thyroid dysfunction and nutritional status. *Clin Nutr*. 2019;38(2):800–5.
78. Khan N, Hashmi S, Siddiqui AJ, Farooq S, Sami SA, Basir N, et al. Understanding of metals dysregulation in patients with systolic and diastolic dysfunction in ischemic heart disease. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–11. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70733-4>
79. Zhu Y he, Wang X feng, Yang G, Wei J, Tan W hong, Wang L xin, et al. Efficacy of Long-term Selenium Supplementation in the Treatment of Chronic Keshan Disease with Congestive Heart Failure. *Curr Med Sci*.

- 2019;39(2):237–42.
80. Raygan F, Behnejad M, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Mansournia MA, Karamali F, et al. Selenium supplementation lowers insulin resistance and markers of cardio-metabolic risk in patients with congestive heart failure: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 2018;120(1):33–40.
 81. Sun W, Zhu J, Li S, Tang C, Zhao Q, Zhang J. Selenium supplementation protects against oxidative stress-induced cardiomyocyte cell cycle arrest through activation of PI3K/AKT. *Metallomics.* 2020;12(12):1965–78.
 82. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, de Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436–539.
 83. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200m.
 84. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):73–90.
 85. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. 2000.
 86. DA L. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care.* 1994;21(1):55–67.
 87. Barroso W, Rodrigues C, Bortolotto L, Gomes M, Brandão A, Feitosa A. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;
 88. Born D. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Soc Bras Cardiol. 2017;93(6):3–48.
 89. Universidade de São Paulo (USP). Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA) [Internet]. São Paulo: Food Research Center (FoRC); 2020. Available at: <http://www.fcf.usp.br/tbca>

90. USDA. USDA Table of Nutrient Retention Factors, Release 6. Natl Acad Press [Internet]. 2007;18. Available at: www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/retn6/retn06.pdf
91. USDA. USDA Table of Cooking Yields for Meat and Poultry, Release 2. 2014.
92. Willett W, Stampfer M. Implications of Total Energy Intake for Epidemiologic Analyses. *Nutr Epidemiol*. 2009;124(1):17–27.
93. Batista BL, Rodrigues JL, Nunes JA, Cristina V, Souza DO, Jr FB. Analytica Chimica Acta Exploiting dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS) for sequential determination of trace elements in blood using a dilute-and-shoot procedure. 2009;639:13–8.
94. Nunes FL da S, Lima SCVC, Lyra C de O, Marchioni DM, Pedrosa LFC, Barbosa Junior F, et al. The impact of essential and toxic elements on cardiometabolic risk factors in adults and older people. *J Trace Elem Med Biol*. 2022;72(April).
95. Lemire M, Philibert A, Fillion M, Passos CJS, Guimarães JRD, Barbosa F, et al. No evidence of selenosis from a selenium-rich diet in the Brazilian Amazon. *Environ Int*. 2012;40(1):128–36.
96. El Iskandarani M, El Kurdi B, Murtaza G, Paul TK, Refaat MM. Prognostic role of albumin level in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(10):e24785.
97. Kato T, Yaku H, Morimoto T, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, et al. Association of an increase in serum albumin levels with positive 1-year outcomes in acute decompensated heart failure: A cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(12 December):1–13. Available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243818>
98. Ghashut RA, McMillan DC, Kinsella J, Vasilaki AT, Talwar D, Duncan A. The effect of the systemic inflammatory response on plasma zinc and selenium adjusted for albumin. *Clin Nutr* [Internet]. 2016;35(2):381–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.02.010>

99. Donadio JLS, Duarte GBS, Borel P, Cozzolino SMF, Rogero MM. The influence of nutrigenetics on biomarkers of selenium nutritional status. *Nutr Rev*. 2021;79(11):1259–73.
100. Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid metabolism and toxicity in the heart. *Cell Metab* [Internet]. 2012;15(6):805–12. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.006>
101. Wittenbecher C, Eichelmann F, Toledo E, Guasch-Ferré M, Ruiz-Canela M, Li J, et al. Lipid Profiles and Heart Failure Risk: Results From Two Prospective Studies. *Circ Res*. 2021;128(3):309–20.
102. Huang Y qing, Shen G, Lo K, Huang J yi, Liu L, Chen C lei, et al. Association of circulating selenium concentration with dyslipidemia: Results from the NHANES. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2020;58(June 2019):126438. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126438>
103. Ju W, Ji M, Li X, Li Z, Wu G, Fu X, et al. Relationship between higher serum selenium level and adverse blood lipid profile. *Clin Nutr* [Internet]. 2018;37(5):1512–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.025>
104. Steinbrenner H, Duntas LH, Rayman MP. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities. *Redox Biol*. 1 de abril de 2022;50.
105. Steinbrenner H. Author ' s Accepted Manuscript. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2013; Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.016>
106. Alexanian I, Parissis J, Farmakis D, Pantziou C, Ikonomidis I, Paraskevaïdis I, et al. Selenium contributes to myocardial injury and cardiac remodeling in heart failure. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014;176(1):272–3. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.095>
107. Whanger PD. Selenocompounds in Plants and Animals and their Biological Significance. *J Am Coll Nutr*. 2002;21(3):223–32.
108. Fraczek-Jucha M, Kabat M, Szłósarczyk B, Czubek U, Nessler J,

Gackowski A. Selenium deficiency and the dynamics of changes of thyroid profile in patients with acute myocardial infarction and chronic heart failure. *Kardiol Pol.* 2019;77(7–8):674–82.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ONOFRE LOPES
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Esclarecimentos

Este é um convite para você participar da Pesquisa “**Perfil clínico-nutricional de pacientes com insuficiência cardíaca atendidos em um ambulatório de referência no Estado do Rio Grande do Norte**”, coordenada pela Profa. Karine Cavalcanti Mauricio de Sena Evangelista. Você está sendo convidado devido o seu diagnóstico de insuficiência cardíaca. Sua decisão em participar da pesquisa é voluntária, portanto se não desejar participar do estudo, não sofrerá nenhum dano ou prejuízo quanto à assistência e poderá se retirar no momento que desejar. Assim como você, prevemos a participação de 150 voluntários nessa pesquisa.

Esta pesquisa tem como objetivo saber sobre a saúde, alimentação, distribuição de gordura do seu corpo, além de saber como está a quantidade de vitaminas do complexo B, ácido fólico, vitamina D, zinco, magnésio, cálcio, fósforo, ferro, sódio, potássio e outras substâncias no seu sangue e urina, pois essas informações são importantes para a avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca. O motivo para a realização desse estudo é coletar informações, para que os médicos e nutricionistas possam melhorar cada vez mais o tratamento para os pacientes com insuficiência cardíaca. O seu tratamento não será prejudicado, caso você não queira participar da pesquisa. As pessoas que decidirem participar da pesquisa terão que comparecer ao Ambulatório Interprofissional de Insuficiência Cardíaca, no Hospital Universitário Onofre Lopes duas vezes, e 1 vez no Laboratório do Hospital Universitário Onofre Lopes para coletar sangue. No primeiro momento no Ambulatório, serão aplicados 2 questionários com duração máxima de 15 minutos cada um. O primeiro você responderá perguntas sobre dados pessoais, de saúde, hábitos de vida, nível de atividade física e uso de medicações. No segundo questionário será perguntado sobre a sua alimentação, o que você comeu no dia anterior. Será realizado um exame físico, a medição do peso, da altura, da largura da cintura e do braço, será realizada também a medida das dobras da pele e a avaliação da composição corporal por meio da bioimpedância. A bioimpedância é um exame seguro, que avalia o quanto de gordura, músculos, ossos e outros componentes existem no seu corpo, ela faz isso através da passagem de uma corrente elétrica fraca, que percorre o corpo sem você sentir nada. Fará parte da pesquisa ainda os resultados dos exames requisitados pela equipe médica, que você fará independente de participar ou não da pesquisa, que são o ecocardiograma, exame que fornece imagens do coração através da ultrassonografia, o eletrocardiograma, que detecta a atividade elétrica do coração e observa o seu ritmo de movimentação, e a radiografia do tórax, que através dos raios X gera imagens do tórax. Ainda nesse primeiro momento, será agendada uma coleta de 25mL de sangue no Laboratório do Hospital Universitário Onofre Lopes. No dia da coleta você trará a urina de 24h em um frasco disponibilizado pelo laboratório. Todas essas amostras de sangue e urina são necessárias para análises das vitaminas do complexo B, ácido fólico, vitamina D, zinco, magnésio, cálcio, fósforo, ferro, sódio, potássio e outras substâncias que são importantes para a avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca. No dia da coleta você deverá responder novamente sobre a sua alimentação do dia anterior e será questionado sobre atividades que você realiza e que te expõem ao sol. Vale salientar, que ao assinar o termo de consentimento, os seus dados coletados serão utilizados na pesquisa, no entanto, a sua identidade não será revelada.

Os riscos em participar desta pesquisa serão mínimos, porém o voluntário deve estar

Rubrica do Participante/ Responsável legal:	Rubrica do Pesquisador:
--	-------------------------

1/3

ciente de que durante a radiografia estará exposto à radiação X e que pode haver desconforto proveniente da coleta de sangue como, por exemplo, dor e manchas roxas no local da coleta. Pode ainda, ocorrer desconfortos ao realizar as medidas de peso, altura, largura da cintura, do braço e da panturrilha, dobras da pele, composição corporal e/ou ao informar sobre sua alimentação. Para minimizar os riscos/desconfortos as seguintes medidas serão tomadas: utilização material estéril, coleta de sangue realizada por um técnico experiente, você utilizará um equipamento de proteção durante a radiografia, as informações/dados serão coletadas em local reservado e por pesquisadores treinados. Serão respeitadas todas as reações emocionais que possam interferir nos procedimentos, prevalecendo a sua vontade e bem-estar. Caso ocorra alguma intercorrência, os cuidados serão providenciados pela equipe. Se necessário, a equipe de enfermagem será contatada para prestar os primeiros socorros e o médico indicará o tratamento adequado.

Os benefícios em participar da pesquisa serão de auxiliar na descoberta de como alguns fatores nutricionais influenciam na insuficiência cardíaca, contribuindo para melhorar o tratamento dessa doença, por meio de orientações sobre a alimentação. Além disso, você terá uma avaliação nutricional completa a partir das informações do seu peso, altura, largura da cintura, dobras da pele e composição corporal e sua alimentação e será realizada uma avaliação das concentrações das vitaminas, minerais e das outras substâncias do sangue.

Em caso de algum problema relacionado com a pesquisa, você terá direito a assistência gratuita que será prestada no **Hospital Universitário Onofre Lopes, pela médica responsável pelo Ambulatório Interprofissional de Insuficiência Cardíaca, Dra. Roslane Viana Zuza Diniz e pelas Nutricionistas Dra. Karine Cavalcanti Maurício de Sena Evangelista, Niethia Regina Dantas de Lira, Geovanna Torres de Paiva, Daniela de Oliveira Rocha e Raquel Costa Silva Dantas.**

Em caso de dúvida a respeito desta pesquisa, você poderá perguntar diretamente para Profa. Dra. Karine Cavalcanti Maurício de Sena Evangelista (kcmsena@yahoo.com.br) no Campus Central no Campus Central, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Nutrição, no endereço avenida Senador Salgado Filho 3000, Lagoa Nova, Natal/RN, ou pelo telefone (84) 3342-2291 / (84) 99407-7199; ou às nutricionistas Niethia Regina Dantas de Lira (niethialira@yahoo.com.br) e Geovanna Torres de Paiva (geovana_nutri@hotmail.com) no serviço de Nutrição Clínica do HUOL, pelo telefone: (84) 3342-5000.

Você tem o direito de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo para você. Se você tiver algum gasto pela sua participação nessa pesquisa, ele será assumido pelo pesquisador e reembolsado para você. Se você sofrer algum dano em consequência desta pesquisa, você será indenizado. Os dados que você irá nos fornecer serão confidenciais e serão divulgados apenas em congressos ou publicações científicas, não havendo divulgação de nenhum dado que possa lhe identificar. Esses dados serão guardados pelo pesquisador responsável por essa pesquisa em local seguro e por um período de 5 anos.

Esta pesquisa está de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Qualquer dúvida sobre a ética dessa pesquisa você deverá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes, telefone: 3342-5003, endereço: Av. Nilo Peçanha, 620 – Petrópolis – Espaço João Machado – 1º Andar – Prédio Administrativo - CEP 59.012-300 - Natal/RN, e-mail: cep_huol@yahoo.com.br.

Este documento será impresso em duas vias, que deverão ser assinadas pelo voluntário e pelo pesquisador, além de conter todas as páginas rubricadas. Uma ficará com você e outra com a pesquisadora responsável, a professora Karine Cavalcanti Maurício de Sena Evangelista.

Rubrica do Participante/ Responsável legal:	Rubrica do Pesquisador:
--	-------------------------

2/3

Consentimento Livre e Esclarecido

Após ter sido esclarecido sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados nessa pesquisa, além de conhecer os riscos, desconfortos e benefícios que ela trará para mim e ter ficado ciente de todos os meus direitos, concordo em participar da pesquisa **Perfil clínico-nutricional de pacientes com insuficiência cardíaca atendidos em um ambulatório de referência no Estado do Rio Grande do Norte**, e autorizo a divulgação das informações por mim fornecidas em congressos e/ou publicações científicas desde que nenhum dado possa me identificar.

Natal, ____/____/20__



Impressão
datiloscópica do
participante

Assinatura do participante da pesquisa

OU

Identificação da testemunha parcial

Assinatura de testemunha imparcial

Declaração do pesquisador responsável

Como pesquisador responsável pelo estudo "**Perfil clínico-nutricional de pacientes com insuficiência cardíaca atendidos em um ambulatório de referência no Estado do Rio Grande do Norte**" declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo.

Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Natal, ____/____/20__

Karine Cavalcanti Mauricio de Sena Evangelista

Pesquisador responsável

Rubrica do Participante/ Responsável legal:	Rubrica do Pesquisador:
--	-------------------------

3/3

ANEXOS

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ONOFRE LOPES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO-NUTRICIONAL DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ATENDIDOS EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE

Pesquisador: KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 59827516.2.0000.5292

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.769.093

Apresentação do Projeto:

trata-se de uma emenda a projeto já aprovado Objetivo Primário:

Traçar o perfil clínico-nutricional dos pacientes com IC atendidos no Hospital Universitário Onofre Lopes, com enfoque nas deficiências nutricionais, visando à elaboração de protocolos de intervenção aplicáveis no SUS.

Objetivo da Pesquisa:

- Identificar as características biodemográficas e clínicas dos pacientes atendidos no AMIIC;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descritas, sendo os riscos menores que os benefícios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda a projeto sem modificações éticas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos Presentes.

Endereço: Avenida Nilo Peçanha, 620 - Prédio Administrativo - 1º Andar - Espaço João Machado
Bairro: Petrópolis **CEP:** 59.012-300
UF: RN **Município:** NATAL
Telefone: (84)3342-5003 **Fax:** (84)3202-3941 **E-mail:** cep_huol@yahoo.com.br

UFRN - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ONOFRE
LOPES DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO
NORTE - HUOL/UFRN



Continuação do Parecer: 3.769.093

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1476140_E3.pdf	20/11/2019 22:55:36		Aceito
Outros	inden_pesq_2019.pdf	20/11/2019 22:52:18	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
Outros	termo_u_pront.PDF	20/11/2019 22:50:51	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
Outros	emenda2_cep_2019.pdf	20/11/2019 22:44:14	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_cep_emenda.pdf	20/11/2019 22:42:20	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
Outros	carta_emenda_cep2019.pdf	21/05/2019 18:47:44	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_CEP_emenda_2019.pdf	21/05/2019 18:46:09	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
Outros	carta_emenda_cep.pdf	09/11/2017 06:25:36	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_emenda.pdf	09/11/2017 06:23:54	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito

Endereço: Avenida Nilo Peçanha, 620 - Prédio Administrativo - 1º Andar - Espaço João Machado
Bairro: Petrópolis **CEP:** 59.012-300
UF: RN **Município:** NATAL
Telefone: (84)3342-5003 **Fax:** (84)3202-3941 **E-mail:** cep_huol@yahoo.com.br

**UFRN - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ONOFRE
LOPES DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO
NORTE - HUOL/UFRN**



Continuação do Parecer: 3.769.093

Outros	identifica_pesq_emenda.pdf	09/11/2017 06:22:03	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	09/11/2017 06:18:19	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	12/09/2016 16:47:39	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
Outros	curri_lattes.pdf	12/09/2016 16:46:51	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
Outros	decla_inst.pdf	12/09/2016 16:46:02	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
Outros	termo_dados.pdf	12/09/2016 16:45:27	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
Outros	anuencia.pdf	12/09/2016 16:44:50	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_set_16FINAL.pdf	11/09/2016 16:48:14	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito
Outros	apresentacao.pdf	09/09/2016 10:56:38	KARINE CAVALCANTI MAURÍCIO DE SENA EVANGELISTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Nilo Peçanha, 620 - Prédio Administrativo - 1º Andar - Espaço João Machado
Bairro: Petrópolis **CEP:** 59.012-300
UF: RN **Município:** NATAL
Telefone: (84)3342-5003 **Fax:** (84)3202-3941 **E-mail:** cep_huol@yahoo.com.br

UFRN - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ONOFRE
LOPES DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO
NORTE - HUOL/UFRN



Continuação do Parecer: 3.769.093

NATAL, 13 de Dezembro de 2019

Assinado por:
jose diniz junior
(Coordenador(a))