

Metabolismo do selênio*

Introdução

A utilização do selênio (Se) na alimentação humana e animal tem despertado a atenção de vários pesquisadores ao redor do mundo devido ao seu duplo *status* como nutriente essencial e altamente tóxico, quando ingerido em altas concentrações (GIERUS, 2007; PUTAROV, 2010; ROMAN et al., 2014).

O interesse primário pelo Se na nutrição ocorreu devido ao seu efeito tóxico no organismo. Entretanto, a descoberta por Schwarz & Foltz (1957) de que o Se é um elemento traço essencial modificou as pesquisas e os estudos passaram a se concentrar no papel metabólico e nas consequências de sua deficiência.

O Se pode se apresentar na natureza em duas categorias: orgânica e inorgânica. A maior contribuição para o consumo de Se é via dieta e tipicamente é encontrada em cereais, carnes, ovos e leite. A concentração de Se encontrado em cada um destes produtos varia largamente. Nos tecidos vegetais a concentração dependerá da região geográfica e do nível e disponibilidade do Se encontrado no solo (NRC, 2006; PUTAROV, 2010). Para os tecidos animais, a concentração de Se dependerá da quantidade ingerida na dieta (TODD, 2006).

Algumas plantas e microrganismos são capazes de substituir o enxofre (S) dos aminoácidos cisteína e metionina por Se inorgânico, transformando-os em fontes orgânicas como: a selenocisteína (SeCis) e selenometionina (SeMet). A diferença do metabolismo entre o Se de fontes orgânicas e o de fontes inorgânicas pelos animais é um exemplo claro da importância da forma do nutriente na função fisiológica. Enquanto que a forma predominante de suplemento de selênio em alimentos para animais é atualmente o selenito de sódio inorgânico, a principal forma natural de selênio que ocorre em alimentos é a L-selenometionina, um análogo de selênio do aminoácido metionina (JACQUES, 2001).

As espécies mais comuns de plantas, algas marinhas, bactérias e fungos podem sintetizar tanto metionina quanto selenometionina, porém os animais não conseguem sintetizar nenhum destes componentes e devem ser incluídos na dieta.

* Pacheco, G. F. E. Metabolismo do selênio. Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ano. 9 p.

Metabolismo do selênio (Se)

O Se ingerido pelos animais pode ser dividido em duas categorias: inorgânica e orgânica. As formas inorgânicas são sais de Se, os quais as plantas possuem a capacidade de absorver do solo e converte-los na forma orgânica: selenometionina (SeMet) e selenocisteína (SeCis), que podem ser incorporadas as proteínas. Por outro lado, os animais não conseguem sintetizar estes componentes e devem ingeri-los a partir da dieta.

O mecanismo de absorção do Se difere entre as fontes ingeridas e esta diferença determina sua taxa de absorção. A maior parte do selenito é absorvida no duodeno por difusão passiva, enquanto o selenato é ativamente absorvido no íleo por cotransporte com íons de sódio. O Se oriundo da SeMet também é absorvido no intestino delgado, com maior taxa de absorção no duodeno. Sua absorção ocorre pelo sistema sódio dependente, e divide o mesmo mecanismo com a metionina, assim como a SeCis que compete com a cisteína, lisina e arginina (JACQUES, 2001).

Uma vez absorvido, o Se dietético de origem orgânica ou inorgânica será utilizado para síntese de selenoproteínas, estocado ou excretado. Entretanto, apesar do destino metabólico diferir entre as fontes, todo o Se absorvido é convertido a seleneto inorgânico e seleneto de hidrogênio (H_2Se) antes da incorporação específica da SeCis no sitio ativo das selenoproteínas (DANIELS, 1996).

O Se inorgânico não utilizado na síntese de selenoproteínas sofre processo de metilação e é excretado. A principal forma de excreção de Se é via urina, entretanto, em alguns casos, como os observados em consumo excessivo de Se, ocorre excreção respiratória. A excreção pelos pulmões ocorre quando a eliminação do Se na forma de trimetilselenônio torna-se saturada, e a eliminação ocorre principalmente na forma de dimetildiseleneto volátil (COMINETTI & COZZOLINO, 2009).

O metabolismo da SeMet pode seguir pode seguir diferentes rotas. Pode ser convertida em SeCis pela via de transsulfuração e posteriormente em H_2Se , pode ser incorporada em proteínas como substituta da metionina e por fim, pode sofrer processos de metilação a partir da enzima Metionina α, γ – lise, formando metilselenol (CH_3SeH). A SeCis poderá ser formada a partir da via da SeMet ou ser proveniente da dieta e ambas deverão ser reduzidas a H_2Se antes de serem utilizadas na síntese de selenoproteínas (Figura 1).

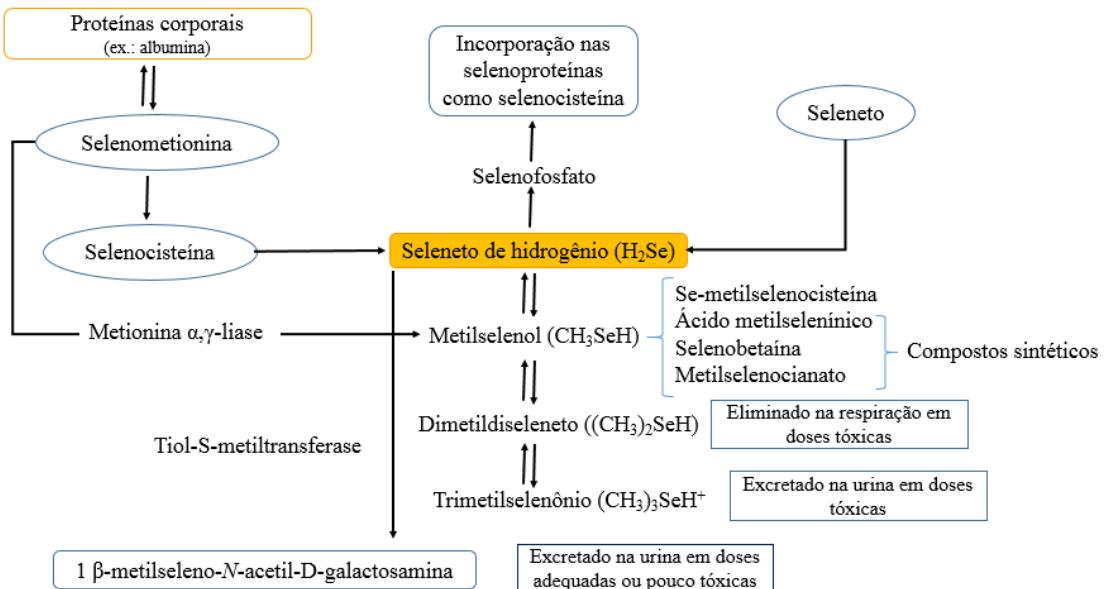


Figura 1. Diagrama ilustrativo do metabolismo do selênio (Adaptado de Meuillet et al., 2004).

Segundo Jacques (2001), a capacidade dos ruminantes para absorver o selênio dietético, a partir de fontes inorgânicas como selenito ou selenato, é notavelmente baixa devido à natureza altamente redutiva do ambiente ruminal.

Os microrganismos ruminais reduzem grande parte do selênio inorgânico da dieta para formas elementares inabsorvíveis (Wright e Bell, 1966). Como resultado, as estimativas de absorção de selênio derivado de selenito variam amplamente, dependendo do método utilizado e dos critérios de resposta, mas tendem a ser baixas. No rúmen, o Se consumido também poderá ser incorporado à proteína microbiana pelos microrganismos ruminais, sendo absorvido pelos animais no intestino delgado como SeMet. Após a absorção do Se pelo animal as rotas são semelhantes aquelas observadas em não ruminantes.

Papel e funções do selênio

O Se está envolvido em diversos processos metabólicos e desempenha funções variadas. As principais funções incluem a capacidade antioxidante, a participação na conversão do T4 em T3, a proteção contra a ação nociva de metais pesados e xenobióticos, a redução dos riscos de doenças crônicas não transmissíveis e o aumento da resistência do sistema imunológico. Entretanto, segundo o UK *Joint Health Claims*

Initiative, apenas algumas destas funções são aceitas como alegação de saúde (Tabela 1).

Tabela 1. Funções aceitas e não aceitas para utilização como base de alegação de saúde, de acordo com o UK Joint Health Claims Initiative e a Food Standards Agency.

Efeitos	Necessário	Contribuição	Função estrutural	Função normal	Recomendado pelo Comitê	Recomendado pelo Conselho
Funções aceitas						
Atividade antioxidante	x			x	Sim	Sim
Utilização de iodo na produção de hormônios da tireoide	x			x	Sim	Sim
Sistema imune	x			x	Sim	Sim
Funções não aceitas						
Regeneração de moléculas		x		x	Não (não é alegação de saúde)	Não
Músculos		x		x	Não (dados inconsistentes)	Não
Desenvolvimento embrionário		x	x		Não	Não
Desenvolvimento do esperma		x	x		Não (dados inconsistentes)	Não
Reprodução		x		x	Não (dados inconsistentes)	Não

Glutation peroxidase (GSHPx)

A GSH-Px foi a primeira selenoproteína a ser descrita e permanece como a mais comprehensivelmente definida em termos de função e estrutura. Existem três formas desta enzima distribuídas em diferentes partes da célula: citosólica ou clássica (C-GSH-Px), presente no citosol, fosfolipídica (P-GSH-Px), a qual está ligada a membrana e a plasmática ou extracelular (E-GSH-Px) presente no plasma. Apesar de serem estruturalmente, cineticamente, imunologicamente, eletroforeticamente e geneticamente diferentes, possuem funções individuais e funções comuns (DANIELS, 1996).

A inter-relação entre Se e vitamina E na nutrição animal sugere que estes componentes atuam de forma sinérgica em defesa da peroxidação dos fosfolipídeos vitais. A vitamina E atua evitando a oxidação dos ácidos graxos insaturados da membrana celular e o Se atua nas células modulando a atividade da enzima GSH-Px. Esta enzima protege a membrana celular da ação dos radicais livres e demais danos oxidativos, desativando a formação de peróxidos durante a oxidação de lipídeos dentro da célula.

Produção e regulação dos níveis de atividade dos hormônios da tireoide

A segunda maior classe de selenoproteínas é aquela das iidotironina deiodases, as quais catalisam a conversão do pró-hormônio T4 em sua forma ativa (T3), e também a conversão do T3 reverso inativo em diiodotironina (NRC, 2006). A atividade total dos hormônios da tireoide depende da conversão do T4 em T3, sendo que a maior parte da desiodação do T4 em T3 é catalisada pela selenoenzima iidotironina 5' desiodase tipo I (IDI), e também pela iidotironina 5' desiodase tipo II (IDII), que produz T3 principalmente para uso local e se expressa no sistema nervoso central e glândula pituitária (COMINETTI, 2009)

Deficiência de selênio

O Se é um elemento traço nutricionalmente essencial e desempenha funções biológicas importantes para manutenção da saúde dos animais. Sua deficiência pode ser ocasionada a partir da ingestão de dietas desbalanceadas ou deficientes deste mineral e pode gerar diversos transtornos metabólicos que variam de acordo com a espécie e com o *status* da vitamina E.

Segundo Van Vleet & Ferrans (1991), as síndromes de deficiência ocasionadas exclusivamente por carência de selênio são pouco comuns em animais e de modo geral, tem sido produzida para estudo em laboratórios. Os casos mais comuns envolvem a combinação da deficiência de Se e vitamina E. O Se é absorvido pelas plantas na forma inorgânica e é convertida para forma orgânica como SeMet e SeCis. A concentração de Se na planta depende da sua disponibilidade no solo.

Outros fatores que estão relacionados com a deficiência do Se são: alimentos deficientes em aminoácidos sulfurados, biodisponibilidade da fonte de Se, consumo de elementos antagonistas ao Se (ex. prata e sais) e exposição a diversos componentes pró-oxidantes (ex. Fe, oxigênio, ozônio, e diversas drogas). A deficiência de Se pode ocasionar redução da atividade da GSHPx, da síntese e dos níveis de selenoproteínas (DANIELS, 1996).

O entendimento dos efeitos deletérios e do comprometimento da saúde ocasionado pela deficiência de Se e de vitamina E tornaram-se mais claros com o entendimento do sistema de defesa antioxidante celular. A manutenção deste sistema é necessária para proteger o componente celular da ação dos radicais livres.

Sintomas de deficiência de selênio

Distrofia muscular nutricional

Ocorre a degeneração do tecido muscular estriado. Nas aves, ocorre degeneração associada à diátese exsudativa, especialmente no músculo peitoral.

Diátese exsudativa em aves

Caracterizado pela formação de edemas no organismo, principalmente na região abdominal da ave. Este é o resultado da permeabilidade anormal das paredes dos capilares, que é recuperada com a adição de Se e/ou vitamina E na dieta.

Hepatose dietética em suínos

Ocorre com maior frequência em leitões entre 3 e 15 semanas de idade, resultando em elevada mortalidade. Exames pós mortem evidencia severas lesões no tecido necrótico formado no fígado. A adição de Se na dieta pode corrigir este quadro, porém, a vitamina E parece ser mais efetiva em prevenir esta degeneração hepática.

Problemas de reprodução

A deficiência de Se em poedeiras reprodutoras reduz a eclodibilidade e a produção de ovos. Pesquisas registraram aumento da mortalidade dos espermatozoides com o incremento de 0,01 a 0,08 ppm adicionados em ratos, sugerindo a sua importância na fertilização.

Intoxicação por selênio

Desde o início do século, o Se tem sido apontado como causador de intoxicações em animais (VAN VLEET & FERRANS, 1991). Entretanto, o nível de Se considerado tóxico pode variar amplamente entre os autores encontrados na literatura, bem como entre as espécies em estudo.

A intoxicação por Se é pouco provável em animais de companhia devido ao alimento ser formulado de forma balanceada. Segundo Putarov (2010) o maior risco de intoxicação de cães e gatos por selênio seria pelo fornecimento de tabletes suplementares destinados para humanos. A intoxicação é caracterizada pelo odor de alho na respiração ocasionada pelo processo de metilação em que o Se em excesso é eliminado pelo organismo através da respiração na forma de dimetildiseleneto ($\text{CH}_3\text{}_2\text{SeH}$). Outras características observadas são: queda de pelo, cegueira, paralisia, excesso de salivação e morte (PUTAROV, 2010).

Alguns dos fatores que afetam a toxicidade do Se incluem a forma química administrada (orgânica ou inorgânica), quantidade de Se ingerida, susceptibilidade entre as espécies e a natureza dos demais nutrientes.

O consumo de níveis elevados de enxofre e de proteína pode reduzir o efeito tóxico do consumo excessivo de Se devido a formação do complexo Se-sulfito que favorece a excreção do Se via bile.

Avaliação do estado nutricional

A avaliação do estado nutricional relativo ao Se compreende a análise de sua concentração no sangue (plasma ou soro e eritrócitos), urina, cabelos e unhas. Devido às variações consideráveis existentes no *status* de selênio em nível mundial, não há parâmetros de referência para esses índices aceitos como normais (THOMSON, 2004).

Segundo Cominetti (2009), os biomarcadores sanguíneos e a excreção urinária refletem um estado nutricional de curto a médio prazo, e as unhas e os cabelos indicam exposição ocorrida entre 6 e 12 meses anteriores à avaliação. A utilização do sangue e suas frações, principalmente o plasma, para análise da concentração de selênio é muito comum em vários estudos, entretanto, Xia *et al.* (2005) destacam problemas em relação ao uso do plasma como biomarcador, pois a selenometionina se incorpora aleatoriamente em proteínas no lugar da metionina e este selenoaminoácido é a principal forma presente na alimentação. O fato de unhas e cabelos não necessitarem de procedimentos invasivos para serem coletados torna-os bastante interessantes. No entanto, os cabelos são sujeitos a muitas variações biológicas e também à contaminação com produtos químicos, como xampus e tinturas. Os problemas com as unhas são menos importantes. A urina é considerada um bom índice para se avaliar a excreção do mineral. Pesquisadores sugerem que os valores excretados se correlacionam com os níveis plasmáticos e que, a partir do total de selênio eliminado, pode-se estimar a ingestão alimentar. Quando há deficiência do mineral, a atividade das enzimas dependentes dele pode ser utilizada como parâmetro de avaliação, visto que há redução de atividade nesses casos. Na hierarquia das selenoenzimas, aquelas mais dependentes de suprimento adequado de selênio são a GPx plasmática e a hepática, sendo, portanto, as mais indicadas como biomarcadores do estado nutricional na deficiência. Outros índices também podem ser utilizados na determinação do *status* de selênio, entre eles, a concentração de selenoproteína P plasmática, a razão de conversão do T4 em T3 e a atividade da tioredoxina. A selenoproteína P é considerada um biomarcador bastante útil devido à grande quantidade de resíduos de selenocisteína presentes em sua molécula e

por ser a principal selenoproteína do plasma. Além disso, já foi demonstrado que a resposta dos níveis de selenoproteína P à suplementação com selênio em indivíduos com ingestão limítrofe (10 µg/dia) não é direta e proporcional à quantidade ingerida, como no caso da GPx 3, indicando a primeira como um biomarcador mais acurado (Xia *et al.*, 2005). Para a avaliação do selênio em estudos de suplementação, pode-se utilizar a atividade plaquetária da GPx, uma vez que esta responde rapidamente ao aumento no consumo do mineral, provavelmente devido à sua meia-vida mais curta (Thomson, 2004).

Em resumo, a avaliação dos níveis de selenoproteínas é mais útil em relação às concentrações sanguíneas do mineral, porém, conclusões feitas a partir da determinação da concentração de apenas uma selenoproteína não são aplicáveis a todas as funções biológicas exercidas pelo selênio. Portanto, para uma avaliação mais acurada, é necessário utilizar um conjunto de biomarcadores (Thomson, 2004).

Referências

- COMINETTI, C.; COZZOLINO, S. M. F. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes: Selênio. Série de publicações ILSI Brasil, São Paulo, v. 8, p. 1-20, 2009.
- DANIELS, L. A. Selenium metabolism and bioavailability. *Biological Trace Element Research*, 54 (3):185-199, 1996.
- GIERUS, M. Fontes orgânicas e inorgânicas de selênio na nutrição de vacas leiteiras: digestão, absorção, metabolismo e exigências. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.37, n.4, p.1212-1220, jul-ago, 2007.
- JACQUES, K.A. Selenium metabolism in animals: the relationship between dietary selenium form and physiological response. In: LYONS, T.P.; JACQUES, K.A. (Eds) *Science and Technology in the Feed Industry*. 2001. Proceedings...Nottingham: Nottingham University Press, p.319-348, 2001.
- JHCI - Joint Health Claims Initiative to the Food Standards Agency. *Final Technical Report*; p.36-47, 2003.
- MEUILLET, E.; STRATTON, S.; CHERUKURI, D. P.; GOULET, A.; KAGEY, J.; PORTERFIELD, B.; NELSON, M. A. Chemoprevention of prostate cancer with selenium: an update on current clinical trials and preclinical findings. *Journal of Cellular Biochemistry*, 91:443-58, 2004.
- NRC. 2006. Nutrient Requirements of Dogs and Cats. Natl. Acad. Press, Washington, DC.
- PUTAROV, T. V. Avaliação de fontes de selênio e seus efeitos no perfil metabólico e condição reprodutiva de cães. Dissertação. Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP (BRA), 72 f., 2010.
- SCHWARZ, K.; FOLTZ, C. M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *Journal of the American Chemical Society*, v. 79, p. 3292-3293, 1957.
- THOMSON, C. D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:391-402
- TOOD, S. E. Metabolism of selenium in cats and dogs. Thesis. Massey University, Palmerston North, New Zealand, 230 f., 2006.

VAV VLEET, J. F. and FERRANS, V. J. Etiologic factors and pathologic alterations in selenium-vitamin E deficiency and excess in animals and humans. *Biological Trace Element Research*, 33, 1-21, 1992.

XIA, Y.; HILL, K. E.; BYRNE, D. W.; XU, J. and BURK, R.F. Effectiveness of selenium supplements in a low selenium area of China. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81:829-34, 2005.

WRIGHT, P. L. and BELL, M. C. Comparative metabolism of selenium and tellurium in sheep and swine. *American Journal of Physiology*, 211:6-10, 1966.