

# SELÊNIO & IMUNIDADE: RENOVANDO IDEIAS

Peter F. Surai & Michele de Marco



Uma dieta balanceada é a chave para a promoção da saúde humana. Dentre os nutrientes essenciais, o Selênio (Se) é apontado como deficiente em muitos países do mundo. Nos animais, assim como nos humanos, a deficiência de Selênio é associada com o comprometimento do sistema imune e aumento da susceptibilidade a diversas doenças, incluindo a epidemia recente causada pela COVID-19. A produção de ovos, carne e leite enriquecidos com Se pode ser uma abordagem importante para ajudar a combater a sua deficiência de Selênio em humanos.

## Introdução

Há muitos séculos, as observações de Hipócrates sobre a relação entre saúde e nutrição iniciaram uma discussão sobre os fatores que influenciam nossa saúde. Apesar do nosso estilo de vida ser um fator importante, a nossa dieta acaba tendo grande destaque quando o assunto é saúde. Na maior parte dos países desenvolvidos, as condutas nutricionais têm mudado seu foco de “combate às deficiências nutricionais” para uma abordagem dos requerimentos nutricionais como forma de manutenção da saúde no decorrer da vida do indivíduo. No entanto, as pessoas não consomem os mesmos alimentos e elas atingem suas necessidades nutricionais de maneiras diversas. O alimento é

a principal fonte de micronutrientes e antioxidantes naturais, incluindo vitamina E, vitamina C, carotenoides, flavonoides, selênio (Se), etc. É necessário levar em consideração que todos os antioxidantes do corpo desempenham um papel muito importante para o seu funcionamento e são chave para a manutenção do balanço de oxirredução, prevenindo o estresse oxidativo e mantendo a saúde. Todos esses fatores combinados ajudam a prevenir doenças. Os principais antioxidantes do corpo atuam conjuntamente, sendo responsáveis pela defesa antioxidante, e o selênio na forma de selenoproteína assume papel de destaque nesta defesa.



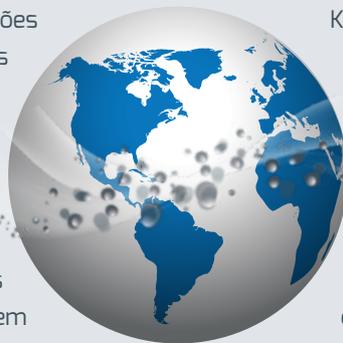


Selisseo®

## Deficiências e necessidade nutricional humana de Se mundial

As deficiências de micronutrientes, incluindo oligonutrientes essenciais, afetam quase três bilhões de pessoas no mundo. A disponibilidade dietética de oligoelementos é altamente determinada por sua concentração no solo. Um dos exemplos desses micronutrientes é o Se, sendo que até **uma em sete pessoas são afetadas pelo consumo inadequado de Se**, que também é conhecido por afetar a saúde dos animais de produção.

O problema principal relacionado ao consumo de Se é a grande variabilidade de sua concentração nos diversos alimentos, que está diretamente correlacionada às concentrações de Se no solo onde as plantações e vegetais crescem e onde o rebanho é criado. Além disso, a disponibilidade de Se para as plantas depende de muitos fatores, incluindo o pH, o potencial de oxirredução, a composição mineral do solo, a taxa de fertilização artificial e a ocorrência de chuva. Como as concentrações de Se presentes nas plantas e alimentos de origem animal dependem de sua disponibilidade no solo, os níveis desse elemento nos alimentos sofrem grande variação de acordo com a região em que são cultivados. Levando isso em consideração, maiores ocorrências de chuva e menores taxas de pH no solo são uma tendência atual, graças às mudanças climáticas, aumentando, assim, a probabilidade de menores concentrações de Se para humanos e animais de produção.



Uma projeção feita atualmente sobre as mudanças climáticas previu perdas mundiais nas concentrações de Se no solo, em que **66% das terras poderiam perder até 9,7% de Se**. Essas perdas irão aumentar ainda mais a deficiência mundial de Se.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), USDA e EFSA recomendam um consumo de 55-85 µg/dia de Se para adultos. O baixo consumo e a deficiência de Se podem causar doenças endêmicas e outros problemas de saúde, como a doença de Keshan (uma doença cardiodegenerativa, observada com frequência em Keshan, na China) e a doença de Kaschin-Beck (uma forma de osteoartropatia que causa deformidades nas articulações). A taxa de consumo diário de Se varia bastante entre países e regiões. Casos de deficiência de Se tem sido reportados em algumas partes da China (áreas da doença de Keshan), Arábia Saudita, República Tcheca, Burundi, Nova Guiné, Nepal, Croácia e Egito, onde as taxas de consumo de Se são inferiores a 30 mg/dia. Além disso, muitos outros países (76% no total), como a Índia, Bélgica, Brasil, Reino Unido, França, Sérvia, Eslovênia, Turquia, Polônia, Suíça, Alemanha, Espanha, Portugal, Dinamarca, Eslováquia, Grécia, Holanda, Itália, China, Áustria e Irlanda, tem reportado áreas em que há deficiência de Se, devido às taxas de consumo diário de Se, que estão abaixo de 55 mg/dia, recomendada pela OMS.

## Efeitos negativos da deficiência de Se na saúde humana e animal

O selênio é um elemento essencial para que humanos e animais realizem suas funções corporais adequadamente. Os efeitos benéficos do Se na saúde são bem conhecidos e eles incluem a proteção dos tecidos contra estresse oxidativo, a manutenção da defesa contra infecções através da modulação das respostas imune e inflamatória, a modulação de crescimento e desenvolvimento, assim como possível propriedades anticarcinogênicas.

A deficiência de Se está associada a menor expressão de diversas selenoproteínas no corpo, o que afeta os principais processos metabólicos, incluindo a defesa antioxidante e a homeostase do sistema de oxirredução, que são funções diretamente envolvidas

na imunocompetência e prevenção de muitas doenças. Ademais, os baixos níveis de Se da população mundial podem estar associados ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer, doenças cardiovasculares, Alzheimer, perda da cognição/demência, doença autoimune da tireoide, problemas de reprodução/fertilidade, artrite reumatoide e outras diversas doenças. Também foi demonstrado que um consumo insuficiente de selênio prejudica a competência do sistema imunológico, reduzindo a defesa contra várias doenças virais e bacterianas e contra metais pesados tóxicos.



## O selênio e a imunidade

Todos os dados que foram acumulados nesses 20 anos indicam que o Se está entre os principais agentes imunomoduladores. O selênio afeta todos os componentes do sistema imunológico, incluindo o desenvolvimento e a expressão das respostas humoral e celular naturais específicas e não específicas. Em geral, a deficiência de Se implica em imunossupressão, enquanto uma suplementação adequada de Se resulta em funções imunológicas melhoradas e/ou restauradas. De fato, a deficiência de Se tem demonstrado diminuir a resistência contra infecções microbianas e virais, comprometendo as funções dos neutrófilos, produção de anticorpos e proliferação de linfócitos T e B em resposta a mitógenos e citodestruição de linfócitos T e células NK. A relação entre nutrição e infecções virais também foi estudada, a deficiência de Se é um importante fator no aumento da susceptibilidade dos animais e humanos às doenças virais e bacterianas. Certamente, como resultado da deficiência de Se, a elevada produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e o aumento do estresse oxidativo de um hospedeiro, pode levar a uma maior taxa de mutação viral (Figura 1), resultando na emergência de patógenos virais com novas propriedades patogênicas. Portanto, a deficiência de Se está associada com a mutação do genótipo viral, em que uma cepa viral pode passar de não patogênica a patogênica. Essas mutações virais de RNA demonstraram ser mais rápidas e duradouras em indivíduos com deficiência de Se em comparação a indivíduos saudáveis, tanto em humanos, quanto em animais.

humano tipo 1 (HTLV-1) e vírus da influenza. As respostas imunes estão intimamente associadas aos processos inflamatórios, e esses, por sua vez, estão associados à produção de EROs e ao controle dos processos de oxirredução. Além disso, as infecções virais estão, comumente, correlacionadas às deficiências de macro e micronutrientes. De fato, a deficiência de selênio é comum entre os pacientes infectados com vírus. Por exemplo, a produção de EROs pode aumentar a expressão de citocinas inflamatórias através do aumento da atividade da NF-κB, e parece provável que o Se module os processos inflamatórios e imunes através das funções de oxirredução. Uma produção corporal excessiva de EROs causa dano de todas as moléculas biológicas, incluindo os ácidos graxos poliinsaturados, proteínas e DNA, causando, portanto, agregação proteica e danos na expressão genética. Por exemplo, o coxsackievirus é um enterovírus que causa da doença de Keshan. Algumas evidências sugerem que a suplementação de Se poderia prevenir o desenvolvimento da doença de Keshan através da melhora da imunidade viral e da prevenção de adaptações genéticas no genoma do RNA viral, o que, em conjunto, resultaria em menor virulência. Em um estudo recente, camundongos deficientes em Se infectados com uma cepa não cardio-virulenta de coxsackievirus B tiveram danos no coração, enquanto que os camundongos alimentados com dietas com níveis adequados de Se não apresentaram esses danos no coração e menor resposta antígeno-específica de células T de camundongos deficientes em Se, em comparação com o grupo com dieta adequada de Se. De fato, formas não virulentas de Coxsackievirus B3 (CVB3) e influenza tipo A podem rapidamente mutar para formas virulentas em hospedeiros com deficiência de Se. Da mesma forma, um estudo recente mostrou que a suplementação de Se em frangos desafiados com vírus da influenza aviária de baixa patogenicidade (H9N2) aumentou a expressão de genes para resposta viral, o que pode levar a uma redução na quantidade de vírus eliminados pelas aves infectadas. Uma grande quantidade de micronutrientes dietéticos, incluindo o Se, desempenham um papel fundamental na manutenção de uma resposta imune ótima. Como um componente de selenoproteínas, o Se é necessário para o funcionamento eficaz das principais células imunológicas, incluindo os neutrófilos, macrófagos, células NK e linfócitos T, sendo assim, um elevado consumo de Se pode ajudar a aliviar o estresse oxidativo e a prevenir uma resposta imune e inflamatória descontrolada.

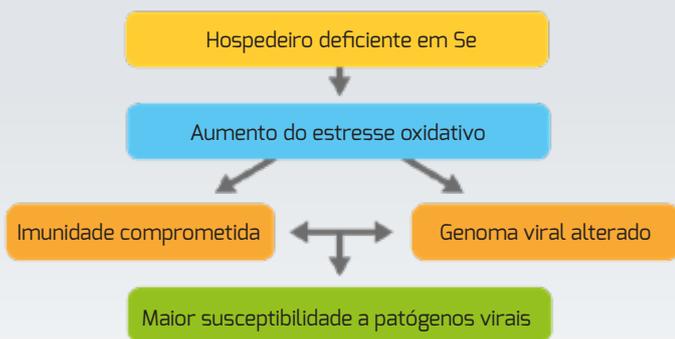


Figura 1. Efeitos do Se em doenças virais.

Como já mencionado, as infecções virais normalmente acometem a defesa antioxidante através do aumento de EROs e da supressão da biossíntese de enzimas antioxidantes na célula infectada simultaneamente. Alguns dos vírus associados à produção de EROs são o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus Epstein-Barr (EBV), vírus da herpes simplex tipo 1 (HSV-1), vírus da estomatite vesicular (VSV), vírus sincicial respiratório (RSV), vírus da leucemia das células T





Selisseo®

No momento, não há tratamento eficaz para a COVID-19, mas uma boa imunocompetência é considerada o fator importante para diminuir as chances de ficar doente. Levando isso em consideração, uma boa condição nutricional é de extrema importância, pois uma dieta deficiente em Se é considerada um fator de risco importante para a infecção pela COVID-19 e sua evolução. O efeito dos níveis nutricionais de Se nas taxas de cura da COVID-19 foi recentemente demonstrado na China, evidenciando uma associação significativa entre a taxa de cura e o nível nutricional de selênio nas cidades próximas a Hubei ( $R2 = 0,72$ , F teste  $P < 0,0001$ ). Um outro estudo semelhante, conduzido na Alemanha, demonstrou que pacientes

afetados com a COVID-19 apresentam deficiência de Se no sangue, além de baixas concentrações de selenoproteínas transportadoras de Se (SELENOP) e baixa secreção de glutatona peroxidase (GPx3). Foi demonstrado que essa deficiência de Se é significativa em comparação a adultos europeus saudáveis, refletindo em menores concentrações de três marcadores diferentes de níveis de Se. A observação de que a deficiência de Se é mais severa nas amostras obtidas dos não sobreviventes em comparação aos sobreviventes da COVID-19 pode indicar que há certa relevância no papel do Se no combate da infecção e na convalescência bem sucedida.

## Estratégias para lidar com a deficiência de Se na dieta humana: da fazenda à mesa

Muitas opções em potencial estão disponíveis para melhorar o consumo de selênio dos humanos. Essas incluem suplementação direta via oral, fertilização do solo, suplementação de alimentos básicos (como a farinha) e produção de alimentos funcionais enriquecidos com Se, como ovos, carne e leite enriquecidos com Se. Uma série de fatores importantes devem ser considerados ao escolher a melhor estratégia para suplementação de uma determinada população. De maneira geral, a principal fonte de selênio dietético varia de país para país. Por exemplo, no Reino Unido, carne e derivados fornecem 32% da quantidade de selênio diária indicada enquanto que os produtos lácteos e ovos são responsáveis por 22% (Figura 2).

- É um alimento acessível na maior parte dos países, é consumido de maneira quase que regular por todas as pessoas de diferentes idades, não apresentando obstáculos sociais e religiosos;
- É um meio seguro de suplementação de Se, já que para atingir a dose tóxica de Se através do consumo de ovos seria necessário ingerir mais de 25 ovos por dia durante um longo período, o que é pouco provável;
- Existem opções disponíveis para o enriquecimento simultâneo de outros nutrientes importantes, como ômega 3, vitamina E e carotenoides;
- De maneira geral, um ovo enriquecido pode conter de 25-35  $\mu\text{g}$  de Se, ou seja, aproximadamente 50% da recomendação diária de Se para adultos (55 a 70  $\mu\text{g}$  Se/dia).

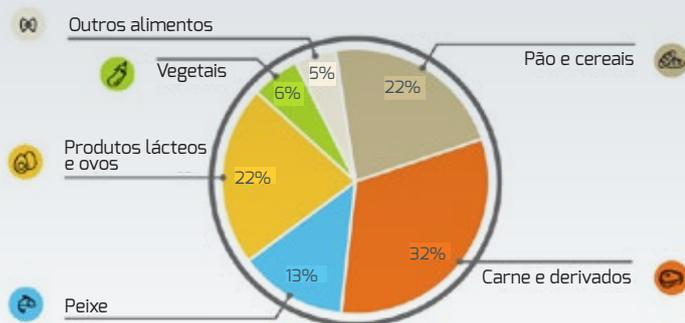


Figura 2. Consumo estimado de Se a partir de diferentes alimentos no Reino Unido em 1997.

**Dentre os produtos de origem animal, ovos enriquecidos com Se são a forma mais conveniente para atingir às necessidades diárias, já que são uma importante fonte de Se para a população geral pelos seguintes motivos:**





Selisseo®

Quando o uso de selênio orgânico nas dietas animais ainda não era uma realidade, o principal problema, em relação ao enriquecimento de ovos com selênio, era a baixa eficácia de transferência do selênio inorgânico (nas formas de selenito e selenato) para o ovo. Mesmo altas doses de selenito na dieta de poedeiras não eram capazes de enriquecer o ovo eficientemente com esse oligoelemento. É interessante notar que praticamente todas as marcas com ovos enriquecidos com Se os produzem com uso de selênio orgânico como principal fonte para as poedeiras numa concentração de 0,3-0,5 mg/kg na ração.

**As observações de produção de ovos com Se em vários países mostram o seguinte:**

- Os custos relativos à produção de ovos com Se, normalmente, não ultrapassam de 2-5% dos custos totais da ração.
- A suplementação de Se para poedeiras é associada à uma maior produção de ovos, melhor qualidade da casca e da parte interna do ovo (Unidades Haugh), assim como melhor conversão alimentar. Esses parâmetros trazem retorno financeiro e melhoram os ganhos em uma taxa de 1:3-5. Portanto, as tecnologias disponíveis para produção de produtos “enriquecidos com Se” garantem maior valor para os produtos finais produzidos, o que pode ser usado como uma vantagem, com um investimento quase sem custo aos produtores.
- A inclusão adicional de Se para ovos já enriquecidos (ômega-3, vitamina E, iodo, etc) pode aumentar ainda mais a qualidade do ovo, sem que haja um aumento importante no custo.
- As regulamentações para rotulagem variam bastante de país para país; no entanto, um aumento de duas vezes no conteúdo de Se nos ovos os colocaria na categoria “Enriquecidos com Se” na maior parte dos países.
- Alguns países (como os do leste europeu e asiáticos) permitem a declaração dos benefícios de saúde do Se, mas na maior parte dos lugares, só se pode adicionar seus níveis e compará-lo aos da recomendação diária. Mesmo sendo limitada, essa rotulagem representa uma grande vantagem aos produtores.

Há ótimas expectativas para o aumento mundial de produção de ovos com Se. No entanto, uma importante limitação para esta produção é a falta de conhecimento do público sobre os efeitos benéficos do Se para saúde humana e animal. Sem dúvidas, as companhias que produzem ovos enriquecidos devem investir em educar o público para aumentar o mercado desse produto.

Muitos tipos de carne (suína, bovina e frango), assim como leite e derivados também são importantes fontes naturais de Se para nutrição humana. No entanto, as concentrações de Se na carne variam muito, a depender da origem geográfica do país e do suplemento de Se usado. É sabido que a suplementação dietética com selenito ou selenato não são eficientes para aumentar as concentrações de Se na carne e, somente o Se orgânico, na forma de SeMet, nas dietas de frangos, suínos e bovinos, pode realmente aumentar as concentrações de Se na carne. Foi demonstrado que quando o Se orgânico é usado na dose de 0,3-0,5 mg/kg na dieta de frangos, suínos e bovinos, é possível produzir carne contendo, pelo menos, 25-30 µg/g (100 g de carne pode fornecer > 50% da recomendação diária). Também há evidências de que o Se orgânico incluso na dieta de vacas, cabras e ovelhas também possa ajudar a produzir leite e derivados (leite em pó, queijo, iogurte, etc) enriquecidos em Se.

Portanto, o uso de Se orgânico nas dietas de animais de produção representa uma ótima oportunidade para aumentar os níveis de Se da população geral, atingindo os níveis de recomendação diária. Sem dúvidas, a maior parte das dietas já contém pelo menos 50% do selênio recomendado e o problema mundial de deficiência de Se poderia ser resolvido pela adição de ovos, carne, leite e derivados enriquecidos com Se na sua alimentação diária. Essa ação ajudaria a melhorar o status antioxidativo e a imunocompetência da população e aumentaria a resistência a vários patógenos/doenças.

Em conclusão, o uso de Se orgânico nas dietas dos animais de produção pode melhorar a saúde da humanidade como um todo, além de trazer benefícios econômicos e bem-estar para os próprios animais, com maior resistência a doenças e melhora do desempenho produtivo de animais mantidos em condições comerciais para produção de ovos, carne e leite. Além disso, também existem indicativos de que a qualidade do produto possa ser melhorada com enriquecimento de Se, em termos de características de qualidade, frescor e durabilidade.

Portanto, o conceito de Se orgânico em animais de produção deve se tornar uma abordagem holística para evitar o risco mundial de deficiência de Se. Dessa forma, será possível levar os diversos benefícios da suplementação deste microelemento através dos alimentos enriquecidos para toda população de forma acessível e segura.

**As referências são disponibilizadas mediante solicitação.**

