

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Comparação dos níveis séricos de selênio entre gestantes com doença hipertensiva e gestantes normotensas

Alíssia Cardoso da Silva

Porto Alegre

2015

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Comparação dos níveis séricos de selênio entre gestantes com doença hipertensiva e gestantes normotensas

Alíssia Cardoso da Silva

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Cardoso da Silva, Alíssia
Comparação dos níveis séricos de selênio entre gestantes com doença hipertensiva e gestantes normotensas / Alíssia Cardoso da Silva. -- 2015.
93 f.

Orientador: José Geraldo Lopes Ramos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Doenças hipertensivas na gestação. 2. Pré-eclâmpsia. 3. Selênio. 4. Estresse oxidativo. I. Lopes Ramos, José Geraldo, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Professora Doutora Helena von Eye Corleta

Professora Doutora Jaqueline Neves Lubianca

Professora Doutora Janete Vettorazzi

Professora Doutora Maria Celeste Osório Wender

DEDICATÓRIAS

Aos meus pais, pela dedicação incondicional à minha formação.

À minha irmã, pelo exemplo de contínua busca no aperfeiçoamento científico.

Ao meu amor, Jairo Alves, pelo incansável incentivo ao meu crescimento.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos, pelo incentivo e confiança no meu projeto e por ser um exemplo de pesquisador sério e competente.

Ao Prof. Dr. Sérgio Martins-Costa, pela importante participação na minha formação e oportunidades concedidas.

À Profa. Dra. Helena Corleta, pelo exemplo de profissional, contribuindo à minha formação complementar durante a residência médica.

Às Profas. Dras. Edimárlei Valério e Janete Vettorazzi, pelo estímulo à pesquisa e auxílio imprescindível na captação de pacientes e coleta de dados.

Às equipes de enfermagem do centro obstétrico e ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela ajuda na realização desse projeto.

Às pacientes, pela sua colaboração na busca pelo conhecimento.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para tornar este projeto possível.

RESUMO

Introdução: As doenças hipertensivas da gestação (DHG) são a principal causa de morte materna em todo o mundo. A pré-eclâmpsia ocorre em 3-5% das gestações, acrescentando maior morbimortalidade. Apesar da importância em saúde pública dessa patologia, sua patogênese não está totalmente esclarecida. Acredita-se que uma disfunção na placentação ocasione um estado de estresse oxidativo, contribuindo para manifestação clínica da doença. O selênio é um antioxidante presente no organismo cujas concentrações séricas tendem a diminuir na gestação normal, e a sua deficiência vem sendo relacionada às DHG. Entretanto, estudos prévios mostram resultados conflitantes. O objetivo deste estudo é correlacionar os níveis séricos de selênio com DHG na nossa população, considerando um possível fator de proteção deste mineral.

Métodos: Foi realizado um estudo caso-controle, incluindo 32 gestantes normotensas, 20 hipertensas (hipertensão crônica e gestacional) e 38 pacientes com pré-eclâmpsia. Todas as pacientes foram oriundas do pré-natal ou admissão obstétrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O selênio sérico foi dosado no momento da inclusão do estudo. As pacientes foram acompanhadas até o momento da alta após o parto. O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 18.

Resultados: As pacientes não diferiram quanto à idade materna, etnicidade, anos de estudo, paridade e prevalência de tabagismo. Pacientes normotensas apresentaram menor índice de massa corporal e foram incluídas no estudo mais precocemente. Além disso, estas pacientes apresentaram maior prevalência de outras comorbidades, excluindo hipertensão. Pacientes com pré-eclâmpsia tiveram

níveis de pressão arterial sistólica mais altos no momento da admissão. Uso contínuo de medicações e história de DHG em gestações anteriores foi mais comum no grupo de pacientes com pré-eclâmpsia. Os níveis séricos de selênio não apresentaram diferença significativa entre os grupos, sendo uma média de $56,4 \pm 15,3 \mu\text{g/L}$ no grupo controle, $53,2 \pm 15,2 \mu\text{g/L}$ no grupo hipertensão e $53,3 \pm 16,8 \mu\text{g/L}$ no grupo com pré-eclâmpsia ($P=0,67$). Das pacientes com pré-eclâmpsia, 52,6% apresentaram pré-eclâmpsia grave. Os níveis séricos de selênio destas pacientes também não diferiram significativamente do grupo controle ($P=0,77$). Pré-eclâmpsia foi associada a interrupção mais precoce da gestação e menor peso de nascimento ($P<0,05$), entretanto não houve diferença significativa entre os outros desfechos estudados.

Conclusão: Não houve diferença significativa na concentração de selênio sérico entre gestantes normotensas e gestantes com doenças hipertensivas da gestação, não sendo possível estabelecer um fator de proteção.

Palavras-chave: doença hipertensiva da gestação, pré-eclâmpsia, selênio, estresse oxidativo.

ABSTRACT

Introduction: The hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are the leading cause of maternal death in the world. Preeclampsia occurs in 3-5% of pregnancies, adding greater morbidity and mortality. Despite the importance of this disease in public health, its pathogenesis is not fully understood. It is believed that a dysfunction in the placentation process leads to oxidative stress, contributing to the clinical manifestation of the disease. Selenium is an antioxidant present in the body, which serum concentrations tend to decrease in normal pregnancy. Its deficiency has been related to HDP. However, previous studies have shown conflicting results. The aim of this study is to correlate serum selenium levels with HDP in our population, considering a possible protective factor of this mineral.

Methods: We conducted a case-control study, including 32 normotensive pregnant women, 20 with hypertension (chronic and gestational hypertension) and 38 patients with preeclampsia. All patients were derived from antenatal or obstetric admission of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Serum selenium was measured at the time of inclusion in the study. Patients were followed until hospital discharge after delivery. The significance level was 5% ($p \leq 0.05$) and analyzes were performed using SPSS version 18.

Results: The patients did not differ with regard to maternal age, ethnicity, years of education, parity, and smoking prevalence. Normotensive patients had lower body mass index and were included in the study earlier. In addition, these patients had a higher prevalence of other comorbidities excluding hypertension. Patients with preeclampsia had higher levels of systolic blood pressure on admission. Continuous use of medication and HDP history in previous pregnancies were more common in

patients with preeclampsia. Serum selenium levels were not significantly different between groups, with an average of $56.4 \pm 15,3 \mu\text{g/L}$ in the control group, $53.2 \pm 15,2 \mu\text{g/L}$ in the hypertension group and $53.3 \pm 16,8 \mu\text{g/L}$ in the group with preeclampsia ($P=0.67$). Of patients with preeclampsia, 52.6% had severe preeclampsia. Serum selenium levels of these patients did not differ significantly from the control group ($P=0.77$). Preeclampsia was associated with earlier interruption of pregnancy and lower birth weight ($P<0.05$). There was no significant difference between other outcomes studied.

Conclusion: There was no significant difference in the concentration of serum selenium between normotensive pregnant women and pregnant women with hypertensive disorders of pregnancy, thus not being possible to establish selenium as a protective factor.

Keywords: hypertensive disorders of pregnancy, preeclampsia, selenium, oxidative stress.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Efeito da concentração de selênio na incidência de pré-eclâmpsia

Figura 2 - Comparação da incidência de pré-eclâmpsia na Nova Zelândia e na Finlândia pré e pós suplementação de selênio

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

Figure 1 - Serum selenium levels in normotensive control and HDP groups

Figure 2 - Serum selenium levels in normotensive control, hypertensive and preeclampsia groups

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultado de busca de referências bibliográficas nas bases de dados PubMed, Scielo e portal CAPES

Tabela 2 - Resultado do cruzamento de busca de referências bibliográficas na base de dados PubMed

Tabela 3 - Concentração de selênio em alimentos em diferentes países $\mu\text{gSe}/100\text{g}$

Tabela 4 - Recomendação nutricional para ingesta de selênio e limite máximo tolerado

Tabela 5 - Selenoproteínas

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 1 - Baseline characteristics of normotensive and HDP groups

Table 2 - Perinatal outcomes in the normotensive, hypertension and preeclampsia groups

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	Acidente vascular cerebral
CIUR	Crescimento intra-uterino restrito
DHG	Doença hipertensiva da gestação
DMG	Diabete gestacional
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPP	Descolamento prematuro de placenta
GPx	Glutathione peroxidase
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IG	Idade gestacional
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IV	Intravenoso
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PE	Pré-eclâmpsia
PIGF	<i>Placental growth fator</i>
ROS	Espécies reativas de oxigênio
Se	Selênio
SePP	Selenoproteína P
sFlt-1	<i>Soluble fms-like tyrosin</i>
SNC	Sistema nervoso central

T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TxR	Tireoxina redutase
VEGF	<i>Vasculo-endothelial growth fator</i>

SUMÁRIO

RESUMO.....	7
ABSTRACT	9
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO	11
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE TABELAS DO ARTIGO	12
LISTA DE ABREVIATURAS.....	13
1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR A INFORMAÇÃO.....	21
2.2 DOENÇA HIPERTENSIVA DA GESTAÇÃO.....	22
2.2.1 Hipertensão Crônica.....	24
2.2.2 Hipertensão Gestacional	25
2.2.3 Pré-eclâmpsia.....	25
2.2.4 Hipertensão do jaleco branco	33
2.3 SELÊNIO.....	34
2.3.1 Fontes.....	34
2.3.2 Dosagem e recomendações nutricionais.....	35
2.3.3 Selenoproteínas.....	37
2.3.4 Papel fisiológico.....	38

2.4	SELÊNIO E GESTAÇÃO	44
2.4.1	Abortamento	44
2.4.2	Parto pré-termo.....	45
2.4.3	Colestase gestacional.....	45
2.4.4	Diabete melito gestacional (DMG).....	46
2.5	SELÊNIO E DOENÇA HIPERTENSIVA DA GESTAÇÃO	46
3	JUSTIFICATIVA.....	51
4	OBJETIVOS.....	52
4.1	PRIMÁRIOS	52
4.2	SECUNDÁRIOS	52
5	REFERÊNCIAS	53
6	ARTIGO.....	67
	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	89
	ANEXOS	90
	Anexo 01. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	90
	Anexo 02. Aprovação da Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.....	93

1 INTRODUÇÃO

As doenças hipertensivas da gestação (DHG) são a principal causa de morte materna em todo o mundo. Estima-se que 10% das gestações sejam complicadas por esta patologia, cuja prevalência vêm aumentando nos últimos 10 anos. Prováveis causas são o aumento da idade materna na primeira gestação, bem como aumento do número de gestações secundárias à reprodução assistida e o aumento da prevalência de patologias como diabetes e síndrome metabólica (Moussa, 2014).

Os critérios diagnósticos e a classificação das doenças hipertensivas da gestação nunca foram um consenso. Em 2014, a Sociedade Internacional para Estudo da Hipertensão na Gestação (ISSHP), publicou a classificação revisada das DHG nas seguintes categorias:

1. Hipertensão Crônica
2. Hipertensão Gestacional
3. Pré-eclâmpsia (sobreposta ou não à hipertensão crônica)
4. Hipertensão do jaleco branco

Pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional são definidas como o aparecimento de hipertensão (pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg) após as 20 semanas de gestação em mulheres com medidas documentadas normais durante o período pré-concepcional ou nas primeiras consultas de pré-natal (Tranquilli, 2014).

A pré-eclâmpsia ocorre em cerca de 3-5% das gestações, com impacto importante na morbimortalidade materna e neonatal. Quando não tratada, mulheres com pré-eclâmpsia podem apresentar complicações graves, como eclampsia, ruptura hepática, acidente vascular cerebral (AVC), edema pulmonar e insuficiência

renal. Esta patologia também está relacionada com restrição de crescimento fetal e nascimentos pré-termo (Mol, 2015). O diagnóstico é realizado em pacientes com hipertensão arterial associada a uma ou mais das seguintes condições (Tranquilli, 2014):

1. Proteinúria (relação creatina/proteína em amostra de urina $\geq 0,3$ mg/mg ou ≥ 300 mg de proteína em urina de 24 horas ou $\geq 2+$ de proteína na fita reagente).
2. Disfunção em órgão-alvo:
 - a. Insuficiência renal (creatinina $\geq 1,02$ mg/dL)
 - b. Acometimento hepático (aumento das transaminases ≥ 2 vezes o valor de referência e/ou dor no quadrante superior direito do abdômen ou região epigástrica)
 - c. Complicações neurológicas (eclampsia, alteração do estado mental, escotomas, AVC, hiperreflexia, cefaleia)
 - d. Complicações hematológicas (trombocitopenia: contagem de plaquetas < 150 mil, hemólise)
3. Disfunção útero-placentária
 - a. Restrição de crescimento fetal

Hipertensão crônica é definida pelo aumento dos níveis tensionais anteriormente à gestação ou durante as primeiras 20 semanas (Livingston, 2001). Pré-eclâmpsia sobreposta é diagnosticada quando um ou mais dos critérios acima ocorrem em pacientes com diagnóstico de hipertensão crônica (Tranquilli, 2014).

Hipertensão do jaleco branco é diagnosticada quando do aumento da pressão arterial nas consultas de pré-natal não confirmada com medidas domiciliares (Franklin, 2013).

Apesar da alta prevalência e da importância clínica do diagnóstico de pré-eclâmpsia, sua patogênese não está totalmente esclarecida. A principal hipótese baseia-se na disfunção placentária já no início da gestação, com o remodelamento inadequado das artérias espiraladas. Em um segundo estágio, há uma ativação endotelial exagerada, com episódios de hipóxia placentária, resultando em um estado de estresse oxidativo (Steegers, 2010). Esse estado descreve uma condição em que a presença de espécies reativas de oxigênio (ROS) supera as defesas antioxidantes (Khera, 2013).

Enzimas antioxidantes, como a glutathione peroxidase (GPx) e a tireodoxina redutase (TxR), são essenciais na proteção das células contra o estresse oxidativo. Estas duas proteínas são selenoenzimas, e suas atividades nas células e tecidos dependem do suplemento adequado de selênio (Khera, 2013; Mistry, 2008).

O selênio é um elemento essencial para a saúde humana. Diversas evidências sugerem que a deficiência deste elemento pode levar a doenças imunes, cardiovasculares e reprodutivas (Vanderlelie, 2011; Pieczynska, 2015; Rayman, 2012; Mistry, 2012; Mariath, 2011; Mistry, 2011). A função do selênio está relacionada à síntese de diversas selenoproteínas, incluindo os antioxidantes endógenos GPx e TxR, selenoproteínas S, P e W e a iodotironina deiodinase (Rayman, 2012; Bellinger, 2009). É geralmente adquirido pela dieta, e grandes variações regionais da oferta de selênio estão relacionadas à concentração do mesmo nos solos (Reilly, 2006).

Durante a gestação, a ingestão dietética de selênio deve ser incrementada de modo que haja quantidades suficientes para assegurar o adequado metabolismo materno e permitir que quantidades satisfatórias do mineral sejam transferidas para o feto (Reilly, 2006). Alguns estudos têm demonstrado uma redução progressiva

das concentrações séricas desse elemento nas gestações normais (Ferrer, 1999; Navarro, 1996; Mihailovic, 2000). Entretanto, evidências sugerem uma redução ainda maior da concentração sérica do mineral e das selenoproteínas, em unhas, no líquido amniótico e na placenta de pacientes com pré-eclâmpsia (Mistry, 2008; Atamer, 2005; Rayman, 2003; Vanderlelie, 2011; Rayman, 2015; Ghaemi, 2013; Maleki, 2011), fortalecendo a hipótese do estresse oxidativo na patogênese desta doença.

Embora estes estudos tenham identificado uma associação entre os níveis séricos de selênio e o risco de desenvolvimento hipertensiva na gestação, outros mostram resultados conflitantes (Mahomed, 2000; Tara, 2010; Mistry, 2015).

O objetivo deste estudo é avaliar a associação entre os níveis séricos de selênio e a presença de doenças hipertensivas na gestação na população do sul do Brasil, bem como identificar um valor de referência deste mineral para proteção desta patologia. Com isso, espera-se determinar se o selênio está relacionado à gravidade da doença hipertensiva e se pode ser considerado um fator de proteção.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR A INFORMAÇÃO

A busca de referências bibliográficas envolveu as seguintes palavras-chave: 1) *Selenium*; 2) *Preeclampsia*; 3) *Hypertensive disorders of pregnancy*; 4) *Oxidative stress* e 5) *Vitamins supplements on pregnancy* nas bases de dados PubMed, Scielo e Lilacs (tabela 01).

Tabela 1. Resultado de busca de referências bibliográficas nas bases de dados PubMed, Scielo e portal CAPES.

Palavras-chave	PubMed	Scielo	Lilacs
<i>Selenium</i>	28.324	274	210
<i>Preeclampsia</i>	27.599	269	744
<i>Hypertensive disorders of pregnancy</i>	3.342	77	110
<i>Oxidative stress</i>	148.788	1.213	1.581
<i>Vitamins supplements on pregnancy</i>	2.330	8	21

Em seguida realizou-se o cruzamento das palavras-chave no PubMed: 1) *Selenium AND Pregnancy*; 2) *Selenium AND Preeclampsia*; 3) *Selenium AND Hypertensive disorders of pregnancy*; 4) *Oxidative stress AND Preeclampsia* e 5) *Oxidative stress and Hypertensive disorders of pregnancy* (tabela 02). As referências dos artigos selecionados, aonde os dados encontrados , relevantes para este

estudo, também foram incluídas.

Tabela 2. Resultado do cruzamento de busca de referências bibliográficas na base de dados PubMed.

Palavras-chave	PubMed
<i>Selenium AND Pregnancy</i>	1.172
<i>Selenium AND Preeclampsia</i>	60
<i>Selenium AND Hypertensive disorders of pregnancy</i>	3
<i>Oxidative stress AND Preeclampsia</i>	929
<i>Oxidative stress and Hypertensive disorders of pregnancy</i>	3

Após a seleção desses artigos foram utilizadas 103 referências com ênfase nas publicações dos últimos 20 anos. Foram utilizados apenas os artigos em língua inglesa e disponíveis no PubMed e Portal Capes.

2.2 DOENÇA HIPERTENSIVA DA GESTAÇÃO

A doença hipertensiva da gestação (DHG) é uma das causas mais comuns de morbimortalidade materna em todo o mundo, complicando 5-10% das gestações (Hutcheon, 2011). A prevalência dessa patologia é variável entre diferentes populações, sendo mais baixa nos países desenvolvidos. No Brasil, um estudo de coorte com 4892 gestantes com idade superior a 20 anos, encontrou uma incidência de 7,5%, sendo 2,3% de pré-eclâmpsia (PE) e 4% de hipertensão crônica (Gaio, 2001).

A Organização Mundial de Saúde apontou a DHG como a principal causa de morte materna em países desenvolvidos, sendo responsável por 16% da mortalidade materna total nestes países. Na América Latina e Caribe, esse número sobe para 25% (Khan, 2006). Ramos e cols. relataram, após um período de 20 anos de observação, que a DHG se manteve como principal causa de morte materna em um hospital terciário do Rio Grande do Sul, estando correlacionada em 18,5% dos casos (Ramos, 2003).

Além disso, a DHG está relacionada ao aumento importante da morbimortalidade neonatal, sendo responsável por 15% dos nascimentos pré-termo (Roberts, 2003).

Hipertensão arterial é definida como pressão arterial sistólica (PAS) \geq 140mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) \geq 90mmHg. Para confirmação, devem ser realizadas 2 medidas, com intervalo de 4 a 6 horas entre elas. O esfigmomanômetro de mercúrio segue sendo o padrão-ouro como método de aferição. A pressão arterial (PA) deve ser aferida com a paciente sentada ou em decúbito lateral esquerdo, em repouso, e usando aparelho de tamanho apropriado à paciente (Moussa, 2014; Tranquilli, 2014; Livingston, 2001; Mol, 2015).

A classificação e os critérios diagnósticos da DHG nunca foram um consenso, existindo diversas classificações descritas cujo uso varia conforme os centros. Em 2014, a Sociedade Internacional para Estudo da Hipertensão na Gestação (ISSHP), publicou a classificação revisada das DHG nas seguintes categorias (Tranquilli, 2014):

1. Hipertensão Crônica
2. Hipertensão Gestacional
3. Pré-eclâmpsia (sobreposta ou não à hipertensão crônica)

4. Hipertensão do jaleco branco

2.2.1 Hipertensão Crônica

Hipertensão crônica é definida como o aumento da pressão arterial diagnosticado antes da 20ª semana da gestação ou que persiste após 12 semanas do parto (Cunningham, 2010). A prevalência varia conforme a população, dependendo da idade e outros fatores de risco maternos. Na maioria dos casos, essas pacientes apresentam hipertensão essencial (90%) associada à história familiar de hipertensão e presença de obesidade (Martins-Costa, 2011; Livingston, 2001; Tranquilli, 2014; Moussa, 2014).

Pacientes com hipertensão crônica têm um risco de 25% de desenvolver pré-eclâmpsia sobreposta, aumentando o risco de morte materna e fetal, além de aumento no risco de restrição de crescimento fetal (CIUR) e descolamento prematuro de placenta (DPP) (August, 2004).

O aconselhamento pré-concepcional é essencial nestas pacientes. A avaliação inicial inclui rastreio de proteinúria, função renal, avaliação oftalmológica e eletrocardiograma. Além disso, o uso de medicações prévias deve ser avaliado quanto ao potencial teratogênico.

O uso de anti-hipertensivos na gestação segue alguns critérios, sendo eles: PAS \geq 150-160 mmHg e/ou PAD \geq 100-110 mmHg, idade materna acima de 40 anos, diagnóstico de hipertensão há mais de 10 anos, hipertensão secundária ou com comprometimento de órgãos-alvo. A medicação de escolha na gestação segue sendo a α -metildopa, sendo a droga com melhor perfil de segurança e eficácia para gestante e o feto (Martins-Costa, 2011).

É recomendada a interrupção da gestação com 38 semanas, se doença bem controlada (Moussa, 2014).

2.2.2 Hipertensão Gestacional

Pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional são definidas como o aparecimento de hipertensão após a 20ª semana de gestação, em gestantes com medidas normais documentadas antes deste período. Na ausência de critérios diagnósticos para pré-eclâmpsia, que serão descritos a seguir, faz-se o diagnóstico de hipertensão gestacional. Pacientes com hipertensão após a 20ª semana, sem medidas anteriores, devem ser manejadas como hipertensão gestacional/pré-eclâmpsia e investigadas após o parto (Tranquilli, 2014).

Nestas pacientes, a normalização da pressão arterial ocorre geralmente 10 dias após o parto e, na maioria dos casos, não se faz necessário o tratamento medicamentoso para controle dos níveis tensionais. Entretanto, aproximadamente 40% das pacientes com diagnóstico precoce irão desenvolver pré-eclâmpsia e também aumento do risco para CIUR e DPP (Moussa, 2014).

O diagnóstico de hipertensão na gestação pode ser um alerta para o desenvolvimento de hipertensão crônica no futuro, sendo importante a orientação e seguimento destas pacientes (Williams, 2011).

2.2.3 Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é uma das principais causas de morbimortalidade materna e fetal em todo o mundo, com incidência variando entre 3-5% (Mol, 2015).

Tradicionalmente, era definida como uma síndrome clínica caracterizada por hipertensão e proteinúria, entretanto os critérios diagnósticos foram reformulados pela Sociedade Internacional para Estudo da Hipertensão na Gestação (ISSHP) em 2014.

Atualmente, define-se pré-eclâmpsia como hipertensão associada a um ou mais dos critérios a seguir (Mol, 2015; Tranquilli, 2014):

1. Proteinúria (relação creatina/proteína em amostra de urina $\geq 0,3$ mg/mg ou ≥ 300 mg de proteína em urina de 24 horas ou $\geq 2+$ de proteína na fita reagente)
2. Disfunção em órgão-alvo:
 - a. Insuficiência renal (creatinina $\geq 1,02$ mg/dL)
 - b. Acometimento hepático (aumento das transaminases ≥ 2 vezes o valor de referência e/ou dor no quadrante superior direito do abdômen ou região epigástrica)
 - c. Complicações neurológicas (eclampsia, alteração do estado mental, escotomas, AVC, hiperreflexia, cefaleia)
 - d. Complicações hematológicas (trombocitopenia: contagem de plaquetas < 150 mil, hemólise)
3. Disfunção útero-placentária
 - a. Restrição de crescimento fetal

Em pacientes com hipertensão crônica, pré-eclâmpsia sobreposta é definida como o aparecimento de um ou mais dos critérios acima.

2.2.3.1 Fisiopatologia

A pré-eclâmpsia é uma doença multissistêmica, cuja etiologia permanece sem ser totalmente conhecida. Existem várias teorias tentando explicar a sua causa. Entre elas, destacam-se os fatores imunológicos (má-adaptação materno-fetal), predisposição genética, ativação e inflamação endotelial e a disfunção placentária (Sibai, 2005).

Na gestação normal, ocorrem modificações na circulação uteroplacentária que permitem um maior suporte sanguíneo ao útero. Essas alterações fisiológicas produzem uma circulação de baixa resistência, com a perda da camada muscular das artérias espiraladas, criando um sistema circulatório de alto fluxo, de grande importância para o adequado crescimento fetal. O endotélio desses vasos neoformados produz prostaciclina, uma prostaglandina com função vasodilatadora e inibidora da agregação placentária. (Martins-Costa, 2011; Cunningham, 2010).

Nas gestações que desenvolvem hipertensão, há uma falha na segunda onda de invasão trofoblástica, em torno da 16^a a 20^a semana de gestação. Com isso, preserva-se a camada muscular das arteríolas gerando um aumento da resistência ao fluxo útero-placentário, uma vez que o diâmetro das arteríolas permanece 40% menor do que na gestação normal. Além disso, gestantes que desenvolvem PE produzem uma quantidade diminuída de prostaciclina, desencadeando uma cascata de eventos que inclui produção placentária de tromboxane, prostaglandina G2 e H2 e agregadores plaquetários. Todos esses fatores resultam em refratariedade vascular à angiotensina II, vasoespasmo e diminuição do volume plasmático intravascular (Martins-Costa, 2011).

A redução do fluxo arterial uteroplacentário gera perfusão inadequada e irregular da placenta. Estes episódios de hipóxia e reperfusão produzem espécies reativas de oxigênio (ROS), levando a disfunção e estresse oxidativo placentário com consequente apoptose e necrose da estrutura sincicial. O excesso de sinciciotrofblastos gera fatores antiangiogênicos, como o sFlt-1 (do inglês soluble fms-like tyrosin) e o VEGF (do inglês vasculo-endothelial growth) que se opõe à ação do fator de crescimento placentário PIGF (do inglês placental growth factor). A resposta inflamatória sistêmica da pré-eclâmpsia, resulta em disfunção endotelial e aumento da reatividade vascular (Stegers, 2010; Rayman, 2014; Vanderlelie, 2011).

2.2.3.2 Predição

Embora não haja ainda um exame capaz de predizer com segurança o desenvolvimento da doença, é possível definir gestantes de alto e baixo risco para tal. Os fatores de riscos conhecidos são: história prévia de pré-eclâmpsia ou hipertensão, doença renal crônica, hipertensão crônica, diabetes, doenças autoimunes, primigestação, idade materna acima de 40 anos, intervalo entre gestação maior que 10 anos, obesidade, história familiar de pré-eclâmpsia e gestação múltipla. Na prática, esses fatores estão presentes em cerca de 30% das gestantes que desenvolvem a síndrome (Mol, 2015; Tranquilli, 2014).

A dosagem de biomarcadores – aumento do sFlt-1 e redução do PIGF – vem sendo estudada e parece predizer o aparecimento da doença em até 5 semanas (Levine, 2004). Atualmente, o Doppler das artérias uterinas, em pacientes de risco para PE, mostrando incisuras protodiastólicas persistentes após a 23ª semana de

gestação, é o método mais usado, principalmente devido ao seu alto valor preditivo negativo (Martins-Costa, 2011).

2.2.3.3 Prevenção

Nenhum tratamento pode prevenir o aparecimento da doença em todos os casos. Aspirina em doses baixas (75 mg/dia), com início antes da 16ª semana de gestação, é recomendada em gestantes de alto risco. Também nessas gestantes de risco, é recomendada suplementação de cálcio em áreas com baixa ingestão na dieta (von Dadelszen, 2014; Moussa, 2014; Mol, 2015).

Antioxidantes, como vitaminas C e E e o selênio, têm sido estudados com o propósito de proteção das proteínas contra o estresse oxidativo e a produção de radicais livres, ajudando a manter a integridade das membranas celulares. Não há evidências que justifiquem a recomendação de suplementação das vitaminas C e E na dieta (Thangaratinam, 2011; Rumbold, 2008; Xu, 2010).

Não há também evidências para recomendação de repouso e restrição da ingestão de sal nestas pacientes (Martins-Costa, 2011).

2.2.3.4 Pré-eclâmpsia Grave

Corresponde a até 55% dos casos de PE, dependendo da população estudada. Os critérios para definição de pré-eclâmpsia grave variam conforme a literatura descrita (Tranquilli, 2013). Define-se pré-eclâmpsia grave, a síndrome associada a critérios de gravidade, como hipertensão severa e lesão em órgãos-

alvo. São eles (Martins-Costa, 2011; von Dadelszen, 2014; Moussa, 2014; Mol, 2015):

- Hipertensão severa (PAS \geq 160mmHg e/ou PAD \geq 110mmHg)
- Sintomas neurológicos (cefaleia, escotomas)
- Náuseas, vômitos, dor em quadrante superior direito
- Dor epigástrica
- Aumento das enzimas hepáticas
- Aumento da creatinina sérica
- Trombocitopenia (plaquetas $<$ 100mil/mm³)
- Coagulopatia
- Edema agudo de pulmão
- Eclampsia
- Restrição de crescimento fetal

Proteinúria não é mais considerada como critério de gravidade para a doença.

Eclampsia é definida como a ocorrência de convulsões generalizadas ou coma durante a gestação, parto ou puerpério, excluindo outras causas possíveis. Sua etiologia permanece desconhecida, mas os mecanismos envolvidos na patologia incluem vasoespasmo, encefalopatia hipertensiva, edema cerebral, infarto e hemorragia. A incidência é 3-4 vezes maior em países subdesenvolvidos, sendo responsável por um terço dos óbitos maternos (Martins-Costa, 2011).

O uso do sulfato de magnésio para prevenção e tratamento mostrou-se superior a outros anticonvulsivantes. A interrupção da gestação é necessária e deve ser realizada após estabilização clínica da paciente (Moussa, 2014).

Outra apresentação grave da pré-eclâmpsia é a síndrome HELLP, definida como hemólise, elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia. Os critérios diagnósticos para essa síndrome são:

- Bilirrubinas $\geq 1,2$ mg/dL
- DHL ≥ 600 U/L
- TGO ≥ 70 UI
- Plaquetas < 100 mil/mm³
- Presença de hemácias fragmentadas no sangue periférico

A síndrome HELLP acomete 4 a 12% das gestantes com PE e eclampsia, estando associada a aumento significativo na mortalidade materno e fetal. Nessa, a interrupção da gestação está sempre indicada, independentemente da idade gestacional (Martins-Costa, 2011). Alguns autores sugerem postergar o parto em 24-48 horas em pacientes pré-termo, a fim de realizar corticoide para maturidade pulmonar, se as condições maternas permitirem (Moussa, 2014).

Dexametasona intravenosa (IV) pode ser usada para melhora dos parâmetros laboratoriais, caso estes interferirem nas decisões clínicas (escolha método anestésico, decisão para transfusão de plaquetas). A transfusão de plaquetas é recomendada se níveis abaixo de 20mil/mm³ antes da cesárea ou abaixo de 50mil/mm³ em pacientes com sangramento excessivo, rápido decréscimo da contagem ou coagulopatia (Mol, 2015).

2.2.3.5 Manejo

Após o diagnóstico de pré-eclâmpsia, as pacientes devem ser hospitalizadas independentemente da gravidade da doença (Martins-Costa, 2011). Alguns autores sugerem a possibilidade de acompanhamento ambulatorial após um período inicial de observação hospitalizada e na ausência de critérios de gravidade (Tranquilli, 2014).

Hipertensão severa (PAS \geq 160 e/ou PAD \geq 110mmHg) deve ser tratada agudamente. As drogas de escolha são nifedipina via oral e hidralazina intravenosa. O labetalol também é uma opção terapêutica segura, entretanto não disponível no Brasil (Mol, 2015; von Dadelszen, 2014; Moussa, 2014).

A decisão quanto ao momento da interrupção da gestação leva em conta fatores como idade gestacional e gravidade da doença. São indicações de interrupção: gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia e idade gestacional (IG) \geq 37 semanas ou pré-termo se um dos seguintes critérios presentes (Tranquilli, 2014; Moussa, 2014; Mol, 2015):

- Controle inadequado da pressão arterial apesar de dose máxima de anti-hipertensivos;
- Edema pulmonar;
- Piora progressiva das provas de função hepática, função renal, decréscimo das plaquetas ou sinais de hemólise;
- Sintomas neurológicos;
- Eclampsia;
- Descolamento prematuro de placenta;

- Doppler fetal com fluxo diastólico reverso ou avaliação de bem estar comprometida.

O uso do sulfato de magnésio está indicado naquelas pacientes com critérios de gravidade para prevenção de eclampsia ou nas pacientes com IG abaixo de 34 semanas com o objetivo de neuroproteção fetal (von Dadelszen, 2014).

2.2.3.6 Desfechos maternos a longo prazo

A gestação pode ser interpretada como um teste de estresse, informando à mulher quanto ao seu futuro cardiovascular. Mulheres normotensas, mas que desenvolvem DHG, principalmente aquelas com acometimento fetal, têm risco aumentado de doença cardiovascular em idade precoce, bem como a aumento do risco de eventos tromboembólicos. Essas devem ser orientadas a realizar controle da PA em 6 meses após o parto, bem como a mudanças no estilo de vida (Kestenbaum, 2003; Pell, 2003; Ray, 2005).

2.2.4 Hipertensão do jaleco branco

Na população em geral, sabe-se que 1 a cada 4 pacientes com níveis tensionais aumentados aferidos no consultório tem o diagnóstico de hipertensão do jaleco branco (Franklin, 2013).

Na gestação, este diagnóstico pode ser realizado com medidas de PA realizadas pela equipe da enfermagem ou, idealmente, confirmado através do MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial).

O manejo destas gestantes inclui aferição domiciliar da PA e geralmente não há necessidade do uso de anti-hipertensivos. Há poucos estudos relatando desfechos nessas gestações. Especula-se que o risco para desenvolvimento de pré-eclâmpsia seja 2 vezes maior do que na população em geral, porém esse dado necessita de confirmação (Tranquilli, 2014).

2.3 SELÊNIO

O selênio (Se) foi descoberto em 1817 pelo químico suéco J. J. Berzelius, sendo considerado tóxico, tanto para humanos quanto para animais, durante anos. Somente em 1957, Schwartz e Foltz comprovaram sua importância demonstrando seu papel na prevenção da degeneração necrótica em fígado de ratos. Em 1973, Rotruck e cols. elucidaram seu papel bioquímico na síntese da glutathiona peroxidase (GPx), enzima antioxidante. Por fim, sua essencialidade à saúde humana foi estabelecida em 1979 quando foi utilizado para tratamento de cardiopatia fatal em regiões endêmicas da China – conhecida como doença de Keshan (Reilly, 2006; Neve, 1997; Pieczynska, 2015).

Atualmente, é um mineral conhecido principalmente por suas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias, bem como por suas propriedades quimiopreventivas e antivirais (Pappas, 2008).

2.3.1 Fontes

Este mineral está amplamente distribuído em alimentos de origem animal e vegetal, entretanto sua concentração nestes varia amplamente conforme a

disponibilidade no solo e na água. (Reilly, 2006; Vanderlelie, 2011; Rayman, 2012). A tabela 3 compara a concentração de selênio em exemplos de alimentos em diferentes países. Frutos do mar e vísceras são fontes importantes de selênio, assim como músculos, cereais, grãos, ovos, repolho, alho, cebola, brócolis e fermento (Kumar, 2014).

A castanha do Pará (*Bertholetia excelsa*) é descrita como um dos alimentos mais ricos em selênio conhecidos. Um estudo realizado na Nova Zelândia, comparou dosagem sérica de selênio e atividade da GPx entre pacientes que consumiram 2 castanhas por dia com pacientes que receberam 100µg do mineral e não acharam diferenças entre os dois grupos (Thomson, 2007).

Tabela 3 – Concentração de selênio em alimentos em diferentes países µgSe/100g*

Alimento	Dinamarca	Finlândia	Canada	Brasil
Farelo de trigo	2	9,5	77,6	5,6
Pão	4	2,9	17,3	7,3
Repolho	1	1,5	0,3	0,0
Ovos de galinha	17	24,9	34,2	15
Fígado de galinha	49	-	54,6	44

*Modificada de Pieczynska e cols., 2015; Reily, C, 2006 e Ferreira e cols, 2002.

2.3.2 Dosagem e recomendações nutricionais

A concentração de selênio no organismo pode ser aferida com a dosagem dos níveis no sangue (total, concentração nos eritrócitos, soro ou plasma), na urina, nas

unhas ou ainda no cabelo. Setenta e cinco por cento da quantidade total de selênio do sangue está contida no soro e no plasma, e refletem a ingesta recente do mineral. A medida plasmática da atividade GPx também pode ser utilizada (Reilly, 2006).

Há grande variação entre a metodologia de aferição entre os laboratórios, sendo difícil comparar resultados entre os centros e conseqüentemente, não sendo possível estabelecer um valor de referência padrão (Pieczynska, 2015). Acredita-se que uma concentração sérica de 80-95µg/L do mineral é suficiente para a maximização da atividade da GPx, selenoproteína P e provavelmente de outras selenoproteínas (Thomson, 2004). No Brasil, não há ponto de corte estabelecido.

As doses recomendadas de ingestão na dieta estão listadas na Tabela 4. A ingesta excessiva do mineral pode causar selenose, resultando em queda de cabelos e unhas, lesões em pele e sistema nervoso central (SNC), além de fadiga e irritabilidade (Kumar, 2014; Rayman, 2012).

Tabela 4 – Recomendação nutricional para ingesta de selênio e limite máximo tolerado (µgSe/dia)*

Idade	Recomendação	Limite máximo
Crianças (0 – 13 anos)	15 – 40	45 – 280
Adolescentes (14 – 18 anos)	55	400
Adultos (> 19 anos)	55	400
Gestantes	60	400
Lactantes	70	400

*Modificada de Institute of Medicine, 2000

2.3.3 Selenoproteínas

O selênio é absorvido dos alimentos na forma de selenito e selenato (componentes inorgânicos) ou como selenometionina e selenocisteína (componentes orgânicos). A absorção dos componentes orgânicos é de até 95%, enquanto nos inorgânicos é cerca de 10% menor (Pieczynska, 2015). Dietas ricas em proteínas de baixo peso molecular, vitaminas (A, C e E) e pobres em metais pesados (mercúrio, cádmio, chumbo e arsênico) potencializam a absorção (Reilly, 2006).

Em humanos, as funções nutricionais do selênio são realizadas através da formação das 25 selenoproteínas conhecidas. As alterações em alguns genes causadas pela deficiência de Se podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de diversas patologias (Rayman, 2012; Roman, 2014).

A absorção do selênio contido nos alimentos é realizada no duodeno, sendo incorporado à glutathione peroxidase (GPx). Essas selenoproteínas são transportadas até o fígado, onde são convertidas à selenoproteína P (SePP) e distribuída para vários órgãos, onde cumprirão suas funções (Kumar, 2014).

A principal via de excreção é urinária, sendo a proporção excretada dependente da quantidade ingerida. Também há excreção do mineral nas unhas e cabelo, tendo essa via pouca interferência na homeostase, mas sendo utilizada para dosagem do Se em diferentes estudos refletindo os níveis a longo prazo (Reilly, 2006).

A tabela 5 resume algumas das selenoproteínas com funções relevantes conhecidas.

Tabela 5 – Selenoproteínas*

Selenoproteína	Distribuição tecidual	Funções
Glutationa peroxidase (GPx)	Todos	Antioxidante. Proteção contra doenças cardiovasculares e degenerativas, câncer (pulmão, próstata, bexiga e fígado) e dislipidemias. Ajuda na formação do esperma.
Tireodoxina redutase (TxR)	Todos	Antioxidante. Síntese de DNA.
Iodotironina deiodinase	Fígado, rins, tireóide, SNC,	Síntese hormônios tireóide. Ausência pode causar resistência à insulina.
Selenoproteína P (SePP)	placenta, plasma	Antioxidante. Responsável pelo transporte do Se no organismo.
Selenoproteína S (SePS)	Plasma	Regulação da reperfusão tissular. Relacionada ao risco de PE e doença coronariana.
Selenoproteína 15kDa (SeP15)	Retículo endoplasmático	Prevenção do câncer. Relacionada a câncer de próstata, pulmão e reto.
Selenoproteína N (SeIN)	Retículo endoplasmático	Metabolismo do cálcio; as mutações são relacionadas à miopatias.
Selenoproteínas W, K, V, R, M	Músculos, coração, cérebro, língua, testículos, fígado, rins, tireóide	Antioxidante. Reperfusão tissular.

* Modificada de Rayman, 2012, Mistry, 2012 e Kumar, 2014

2.3.4 Papel fisiológico

O selênio vem sendo relacionado a uma grande variedade de patologias humanas, a maioria associada às funções das selenoproteínas GPx e TxR na redução do estresse oxidativo. A deficiência severa de Se é associada a duas doenças endêmicas na China e Rússia: as doenças de Kashin-Beck (osteoartrite caracterizada por atrofia, degeneração e necrose da cartilagem) e Keshan (cardiomiopatia) (Roman, 2014).

2.3.4.1 Função imunológica

Há poucas evidências, em humanos, da importância do selênio à imunidade, apesar da comprovação em estudos *in vitro* e em animais (Rayman, 2012; Kumar, 2014). A suplementação de Se está relacionada à proliferação de células T e a aumento da atividade das células *natural killer* (Rayman, 2012).

Wood and cols. suplementaram 400µg/dia de selênio em adultos de 57 a 84 anos e observaram um aumento de 27% da contagem total de células T quando comparados ao grupo que recebeu placebo (Wood, 1999). Outro estudo realizado no Reino Unido, em área de baixa concentração de selênio no solo, mostrou que a suplementação de 50 e 100µ/dia de Se em pacientes que receberam a vacina oral para poliomelite foi capaz de aumentar a resposta imune através do aumento da produção de interferon e outras citocinas e da maior proliferação de células T. Nesse estudo, os indivíduos que receberam a suplementação eliminaram mais rapidamente o vírus atenuado contido na vacina (Broome, 2004).

2.3.4.2 Doença cardiovascular

Alguns estudos sugerem que a suplementação de selênio reduz o risco associado a doenças cardiovasculares, modificando o perfil lipídico, a agregação plaquetária e o processo inflamatório (Kumar, 2014). Níveis plasmáticos baixos estão associados com o aumento da mortalidade cardiovascular (Shargorodsky, 2010).

Uma metanálise com estudos observacionais publicada em 2006 identificou uma associação inversa significativa entre concentração de selênio em diversos tecidos e desfechos cardiovasculares. O aumento em 50% na concentração de

selênio foi associado à redução de 24% nos eventos. Poucos ensaios clínicos randomizados compararam a suplementação do mineral com desfechos clínicos e, nesses, não houve associação significativa. Possíveis fatores de confusão são amostras pequenas e a associação com outros minerais e vitaminas. Com base nessas evidências, a suplementação de selênio para proteção de doença coronariana não é recomendada (Flores-Mateo, 2006).

É importante considerar que os resultados variam conforme as populações estudadas, sendo significativos em áreas com restrição do mineral na dieta (Rayman, 2012).

2.3.4.3 Doenças do SNC

A deficiência de selênio pode causar danos irreversíveis aos neurônios, com consequente dano cerebral. As espécies reativas de oxigênio (ROS) causam danos ao DNA, responsáveis pelo processo de envelhecimento. Evidências indicam que as selenoproteínas mantêm a função cerebral através de sua função antioxidante, eliminando as ROS. A redução na expressão dessas seleproteínas leva a patologias como doença de Parkinson, doença de Alzheimer e epilepsia (Zhang, 2010).

2.3.4.4 Doenças endócrinas

A tireóide é a glândula com maior concentração de selênio no organismo. A iodotironina dediodinase é responsável pela produção do hormônio ativo triiodotironina (T3) através do precursor tiroxina (T4) (Rayman, 2012).

Em um estudo realizado no Reino Unido foi suplementado 100-300 µg de selênio a idosos de 60 a 74 anos e não foi encontrada diferença na conversão de T4 para T3 nos grupos estudados (Rayman, 2008). Entretanto, uma metanálise concluiu que a suplementação do mineral está associada ao melhor tratamento da doença de Hashimoto (Toulis, 2010).

O Se também parece ser efetivo no tratamento do hipertireoidismo auto-imune (doença de Graves). Em um ensaio clínico randomizado com 200µg/dia de selênio (selenito) houve melhora da qualidade de vida e comprometimento ocular em comparação com o grupo placebo (Marcocci, 2011).

As evidências quanto ao papel do selênio no metabolismo da glicose são conflitantes (Kumar, 2014). Foi demonstrado, em alguns estudos experimentais, que estresse oxidativo é capaz de reduzir a secreção e aumentar a resistência à insulina. Sendo assim, o selênio, através das propriedades antioxidantes da GPx e outras selenoproteínas, seria capaz de prevenir o desenvolvimento de diabetes. Além disso, também em estudos experimentais, foi observado que o selenato mimetiza a atividade insulínica (Bleyes, 2007).

Entretanto, assim como alguns estudos mostram um fator de proteção (Kljai, 2001; Navarro-Alarcona, 1999), outros estudos em humanos mostram uma associação positiva entre diabetes e ingestão de selênio na dieta (Wei, 2015; Stranges, 2010), suplementação de selênio (Stranges, 2007) e dosagem sérica de selênio (Bleyes, 2007; Laclaustra, 2009).

Conclui-se que a associação entre as selenoproteínas e o risco de diabetes tipo 2 é uma curva em U, dependente da exposição prévia ao selênio. Mais estudos

são necessários para confirmar melhor dose, forma e fonte dietética do mineral para proteção (Rayman, 2012; Kumar, 2014; Roman, 2014).

2.3.4.5 Câncer

O selênio vem sendo associado à proteção do câncer, principalmente devido às suas propriedades antioxidantes. Uma metanálise publicada em 2008 concluiu que o Se pode ter efeito anticarcinogênico em homens (Bardia, 2008). Entretanto, seus efeitos nessa doença são dependentes da região, do tipo de câncer, da forma química e dose do mineral e do sexo do paciente (Kumar, 2014).

Diversos estudos avaliam essa associação nos últimos anos. Zhuo e cols. sugerem que o Se possa ter um efeito protetor no câncer de pulmão (Zhuo, 2004). Han e cols. concluíram que a ingestão dietética de selênio está inversamente associada ao risco de câncer de pâncreas (Han, 2013). Amaral e cols. encontraram um efeito de proteção, principalmente em mulheres, entre níveis de Se e câncer de bexiga (Amaral, 2010). Metanálise publicada em 2005 sugere redução do risco de câncer de próstata com o consumo de Se (Etminan, 2005). Um ensaio clínico randomizado que incluiu 35.553 homens estudou a suplementação de selênio e vitamina E para prevenção do câncer de próstata e não encontrou associação significativa (Lippman, 2009).

Em 2013, uma revisão da Cochrane concluiu que não há associação causal entre baixa exposição ao selênio e o risco de câncer. Apesar das evidências sugerindo associação inversa entre o mineral e alguns tipos da doença, essas devem ser interpretadas com cautela devido aos vieses dos estudos e a

heterogeneidade dos mesmos. Assim, não há indicação para suplementação de Se com objetivo de prevenção do câncer (Dennert, 2013).

2.3.4.6 Vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outros vírus

Alguns estudos tem demonstrado uma associação direta entre concentração baixa de selênio sérico e progressão do HIV, redução da contagem de CD4 e mortalidade, principalmente em gestantes (Kupka, 2004). Diversos estudos vêm sendo realizados para investigar o benefício da suplementação de selênio no tratamento do HIV (Reilly, 2006).

A deficiência de selênio também vem sendo relacionada à incidência, virulência e progressão de outras infecções virais. Esses achados podem explicar as mutações do vírus coxsackie na patologia da miocardiopatia na doença de Keshan (Beck, 2003).

2.3.4.7 Fertilidade

Em homens, a selenoproteína GPx é essencial para a espermatogênese, protegendo o esperma através de sua função antioxidante, e para a motilidade (Foresta, 2002). Além disso, é essencial para a síntese de testosterona. Estudos mostram que a suplementação de selênio aumenta significativamente a mobilidade espermática e a capacidade de concepção quando comparados ao placebo (Rayman, 2000).

2.4 SELÊNIO E GESTAÇÃO

Há uma redução progressiva nas concentrações de selênio durante a gestação, sejam elas séricas, nas unhas ou no cabelo, independente ou não das complicações gestacionais (Desai, 2006; Pinheiro, 2005; Reyes, 2000).

Existem pelo menos três possíveis explicações para esta redução: a) hemodiluição causada pela expansão do plasma materno; b) transporte de selênio para o feto (Kantola, 2004), uma vez que as concentrações séricas no cordão umbilical aumentam com a gestação (Makhoul, 2004); c) utilização de maior quantidade para a produção de compostos antioxidantes como a glutathione peroxidase e selenoproteína P, o que por sua vez explicaria a redução do sistema de defesa antioxidante normalmente observado durante a gestação (Mukherjee, 1998; Mihailovic, 2000).

Além disso, a literatura sugere que um estado de estresse oxidativo exacerbado durante a gestação leva a desfechos perinatais ruins, como abortamento, diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas, crescimento intra-uterino restrito e pré-eclâmpsia (Mariath, 2011; Rayman, 2011; Askari, 2015).

2.4.1 Abortamento

Um estudo observacional no Reino Unido encontrou uma concentração significativamente menor na concentração sérica de selênio em 40 gestantes com aborto de primeiro trimestre, comparadas a gestantes saudáveis e não gestantes (Barrington, 1996). Outro estudo observacional realizado na Turquia confirmou estes mesmos achados (Koçak, 1999). A concentração de selênio no cabelo também

parece ser menor em pacientes com história de abortos de repetição (Al-Kunani, 2001).

As perdas gestacionais de primeiro trimestre relacionadas à deficiência de selênio vêm sendo explicadas devido à redução da proteção antioxidante do DNA e também a concentrações menores da selenoproteína GPx. Mais estudos são necessários para comprovar se mulher com abortamento de repetição se beneficiariam da suplementação do mineral (Mistry, 2012).

2.4.2 Parto pré-termo

Baixos níveis séricos de selênio no final do primeiro trimestre estão relacionados ao nascimento pré-termo. Além disso, a baixa ingestão de selênio durante a gestação pode aumentar o risco de ruptura prematura de membranas. Os mecanismos possíveis incluem a resposta a inflamação e infecção, placentação, isquemia-reperfusão placentária, estresse oxidativo, produção de anticorpos antitireoideos e degradação prematura da matriz extracelular das membranas fetais (Rayman, 2011).

Um estudo caso-controle com gestantes americanas encontrou associação significativa entre baixos níveis de selênio e baixo peso, porém não demonstrou correlação entre os níveis e nascimento pré-termo (Bogden, 2006).

2.4.3 Colestase gestacional

Alguns estudos sugerem uma correlação positiva entre a deficiência de selênio e a incidência de colestase gestacional. Uma das hipóteses seria de que a

redução da atividade da GPx poderia levar à formação de radicais livres, causando danos aos hepatócitos e reduzindo a excreção de bile (Reyes, 2000; Kauppila, 1987).

2.4.4 Diabete melito gestacional (DMG)

Metanálise recente, incluindo 6 estudos e 147 gestantes com DMG e 360 sem alteração glicêmica, concluiu que a concentração sérica de selênio é significativamente menor em gestantes com diagnóstico de diabete gestacional (Askari, 2015). Os mecanismos entre deficiência de selênio e a patogênese da intolerância à glicose já foram abordados anteriormente.

2.5 SELÊNIO E DOENÇA HIPERTENSIVA DA GESTAÇÃO

A pré-eclâmpsia vem sendo relacionada a um estado de estresse oxidativo. A produção excessiva das ROS, secundária a isquemia placentária, resulta em disfunção endotelial, hipertensão e outras manifestações clínicas da síndrome. Assim, o selênio, no papel das selenoproteínas antioxidantes, é capaz de reduzir os danos endoteliais (Rayman, 2003; Mistry, 2008; Vanderlelie, 2011; Perkins, 2011; Redman, 2000).

Evidências sugerem que a ingestão e a concentração sérica do elemento interferem no risco do desenvolvimento das doenças hipertensivas da gestação (Rayman, 2014). Uma correlação negativa foi encontrada entre a concentração de selênio e a incidência de pré-eclâmpsia em um estudo epidemiológico contendo 35 países. Usando um ponto de corte de 95µg/L (concentração plasmática adequada

para atividade máxima da GPx), a incidência de pré-eclâmpsia em países suficientes em selênio foi de 2,75%, enquanto em países deficientes foi de 4,39% (Vanderlelie, 2011).

A figura 1 ilustra a correlação de Pearson encontrada por Vanderlelie e cols. entre o aumento da concentração plasmática de selênio e a redução na incidência de pré-eclâmpsia (Pearson $r = -0.604$, 95% CI = -0.377 a -0.462).

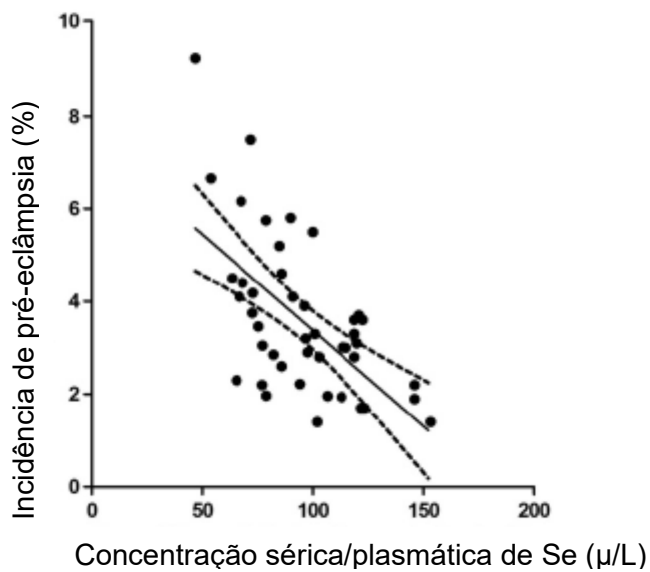


Figura 1. Efeito da concentração de selênio na incidência de pré-eclâmpsia (Fonte: Vanderlelie, 2011)

Países sabidamente deficientes em selênio, como a Finlândia e a nova Zelândia, tornaram obrigatória a suplementação do mineral através do cultivo do solo ou da alimentação dos animais. Foi encontrada uma redução significativa na incidência de pré-eclâmpsia nestes dois países após esta suplementação, a comparação pode ser vista na figura 2 (Vanderlelie, 2011).

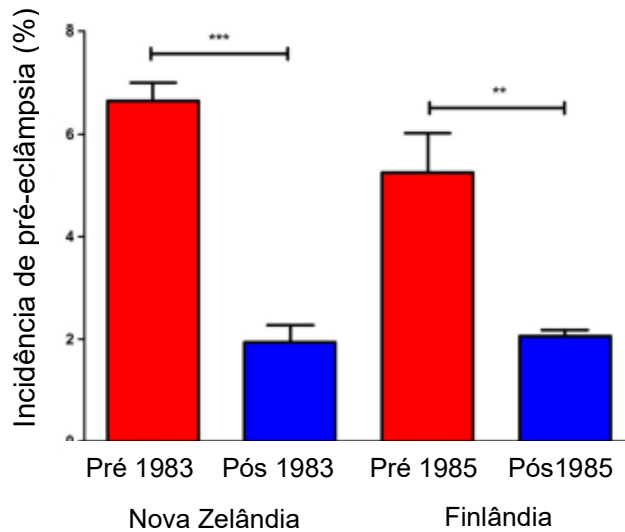


Figura 2: Comparação da incidência de pré-eclâmpsia na Nova Zelândia e na Finlândia pré e pós suplementação de selênio (Fonte: Vanderlelie, 2011)

Outros estudos corroboram esses achados. Rayman e cols. encontraram concentrações significativamente menores de selênio em unhas de pacientes com pré-eclâmpsia quando comparadas em gestantes controles do Reino Unido, bem como associação entre gravidade de pré-eclâmpsia e níveis ainda menores do mineral (Rayman, 2003). Mistry e cols. descreveram uma redução significativa na concentração sérica de selênio e atividade da GPx plasmática no sangue materno e no sangue venoso do cordão umbilical entre gestantes com pré-eclâmpsia comparadas a gestações normais. Também encontraram, nas amostras de sangue materno e de cordão, aumento dos níveis dos marcadores para estresse oxidativo em gestantes com pré-eclâmpsia (Mistry, 2008).

Atamer e cols. realizaram um estudo prospectivo entre gestantes com PE, gestantes saudáveis e não gestantes na Turquia, e concluíram que os níveis séricos de Se são significativamente mais baixos em pacientes com PE (Atamer, 2005). Outro estudo realizado no Irã comparou os níveis séricos de Se entre 40 gestantes com PE e 40 gestantes normotensas, e encontraram níveis séricos

significativamente menores do mineral em gestantes com DHG. Nesse mesmo estudo, foi descrito que uma concentração de selênio menor que 60µg/L tem uma sensibilidade de 87,5% e um valor preditivo positivo de 64,8% para o diagnóstico de PE (Maleki, 2011).

Ghaemi e cols. também encontraram concentrações significativamente menores de Se sérico em gestantes com pré-eclâmpsia, em um estudo caso-controle realizado no Irã. Neste, um maior risco de pré-eclâmpsia foi determinado em valores séricos de Se menores do que 62,2µg/L (Ghaemi, 2013). Negi e cols. descreveram níveis mais baixos de Se e GPx em amostras de cordão umbilical de pacientes com pré-eclâmpsia e eclampsia (Negi, 2012).

A dosagem direta da GPx também parece estar relacionada à incidência de PE. Amostras de placenta de pacientes com PE apresentaram níveis mais baixos da selenoproteínas quando comparadas às placentas de gestantes normais (Vanderlelie, 2005).

Han e cols. concluíram, em 1994, com um estudo caso-controle que a suplementação de selênio (100µg/dia) na gestação é capaz de prevenir e reduzir a incidência de DHG (Han, 1994). Um ensaio clínico realizado na Indonésia, também com a suplementação de 100µg/dia de Se, encontrou uma menor frequência de pré-eclâmpsia no grupo que recebeu tratamento (Rumiris, 2006).

A suplementação de selênio (60µg/dia) também foi associada à redução na concentração de sFlt-1 dosado na 35ª semana de gestação (Rayman, 2014). Com essa mesma amostra, outro estudo foi publicado posteriormente sugerindo que o estado pré-concepcional de selênio tem relação com o risco de desenvolvimento de DHG (Rayman, 2015).

Entretanto, alguns estudos não encontraram resultados significativos, não comprovando esta associação (Poranen, 1996; Mahomed, 2000). Um estudo com a suplementação de 100µg/dia de Se no Irã encontrou menor incidência de pré-eclâmpsia no grupo que recebeu tratamento, porém não foi estatisticamente significativo (Tara, 2010). Mistry e cols. dosaram selênio e outros micronutrientes em gestantes com 15 semanas e não encontraram diferença entre os níveis de selênio naquelas pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia quando comparadas a controles normotensas (Mistry, 2015).

3 JUSTIFICATIVA

De acordo com a literatura existente, a pré-eclâmpsia é uma doença cuja etiologia não é totalmente conhecida sendo associada ao estado de estresse oxidativo. Os níveis séricos suficientes de selênio, ou ainda sua suplementação, parecem ser capazes de oferecer proteção contra o desenvolvimento desta patologia, sendo este mineral um precursor de importantes enzimas antioxidantes.

Entretanto, a concentração de selênio nos alimentos e, conseqüentemente, os níveis basais do mesmo no sangue são variáveis conforme a região, não existindo um valor de referência padrão.

Sendo assim, determinar os níveis séricos de selênio na nossa população bem como correlacioná-los ao risco de desenvolvimento da doença hipertensiva na gestação é de grande importância clínica. Estudos são necessários para encontrar possíveis fatores de proteção, visto a alta morbimortalidade relacionada à patologia e o grande impacto da mesma na saúde pública.

4 OBJETIVOS

4.1 PRIMÁRIOS

Comparar os níveis séricos de selênio em gestantes não hipertensas em relação a gestantes com doença hipertensiva da gestação.

4.2 SECUNDÁRIOS

Estabelecer um valor de referência de selênio sérico que determine fator de proteção para doença hipertensiva da gestação na nossa população.

Estabelecer uma correlação positiva entre o desenvolvimento de doença hipertensiva e níveis séricos baixos selênio.

Estabelecer uma correlação entre gravidade da doença hipertensiva e níveis séricos de selênio.

5 REFERÊNCIAS

1. Al-Kunani AS, Knight R, Haswell SJ, Thompson JW, Lindow SW. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001; 108(10):1094–7.
2. Amaral AF, Cantor KP, Silverman DT, Malats N. Selenium and Bladder Cancer Risk: a Meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2010; 19(9):2407-15.
3. Askari G, Iraj B, Salehi-Abargouei A, Fallah AA, Jafari T. The association between serum selenium and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2015; 29:195-201.
4. Atamer Y, Koçyigit Y, Yokus B, Atamer A, Erden AC. Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 119(1):60-6.
5. August P, Helseth G, Cook EF, Sison C. A prediction model for superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004; 191(5):1666-72.
6. Bardia A, Tleyjeh IM, Cerhan JR, Sood AK, Limburg PJ, Erwin PJ, Montori VM. Efficacy of antioxidant supplementation in reducing primary cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(1):23-34.
7. Barrington JW, Lindsay P, James D, Smith S, Roberts A. Selenium deficiency and miscarriage: a possible link? *Br J Obstet Gynaecol*. 1996; 103(2):130-2.

8. Beck MA, Levander OA, Handy J. Selenium Deficiency and Viral Infection. *The journal of nutrition*. 2003; 133(5 Suppl 1):1463S-7S.
9. Bellinger FP, Raman AV, Reeves MA, Berry MJ. Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochem J*. 2009; 422(1):11-22.
10. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum Selenium and Diabetes in U.S. Adults. *Diabetes Care*. 2007; 30(4):829-34
11. Bogden J, Kemp FW, Chen X, Stagnaro-Green A, Stein TP, Scholl TO. Low-normal serum selenium early in human pregnancy predicts lower birth weight. *Nutrition Research*. 2006; 26:497-502.
12. Broome CS, McArdle F, Kyle JA, Andrews F, Lowe NM, Hart CA et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(1):154-62.
13. Cunningham, FG et al. Pregnancy Hypertension and Chronic Hypertension. In *Williams Obstetrics*. 23rd edition. Mc Graw Hill, 2010.
14. Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Vinceti M, Zeegers MP, Horneber M. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 11;(5):CD005195.
15. Desai P, Patel P, Rathod SP, Mahajan S. Selenium levels and glutathione peroxidase activity in spontaneous inevitable abortion. *J Obstet Gynecol India*. 2006; 56(4): 311-14.

16. Etminan M, FitzGerald JM, Gleave M, Chambers K. Intake of selenium in the prevention of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes and Control*. 2005; 16(9): 1125-31.
17. Ferreira KS, Gomes JC, Bellato CR, Jordão CP. Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2002; 11(3): 172-7.
18. Ferrer E, Alegría A, Barberá R, Farré R, Lagarda MJ, Monleon J. Whole blood selenium content in pregnant women. *Sci Total Environ*. 1999; 227(2-3):139-43.
19. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(4):762-73.
20. Foresta C, Flohé L, Garolla A, Roveri A, Ursini F, Maiorino M. Male fertility is linked to the selenoprotein phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biol Reprod*. 2002; 67(3):967-71.
21. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. White-Coat hypertension: new insights from recent studies. *Hypertension*. 2013; 62(6):982-7.
22. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L.. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertension in pregnancy*. 2001; 20(3):269-81.
23. Ghaemi SZ, Forouhari S, Dabbaghmanesh MH, Sayadi M, Bakhshayeshkaram M, Vaziri F, Tavana Z. A prospective study of selenium concentration and risk

- of preeclampsia in pregnant iranian women: a nested case-control study. *Biol Trace Elem Res*. 2013; 152(2):174-9.
24. Han L, Zhou SM . Selenium supplement in the prevention of pregnancy induced hypertension. *Chin Med J*. 1994. 107(11):870-1.
25. Han X, Li J, Brasky TM, Xun P, Stevens J, White E, et al. Antioxidant Intake and Pancreatic Cancer Risk: the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study. *Cancer*. 2013; 119(7):1314-20.
26. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25(4):391-403.
27. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes Tables and Application. 2010. Visualizado em <http://iom.nationalacademies.org>.
28. Kantola M, Purkunen R, Kröger P, Tooming A, Juravskaja J, Pasanen M, et al. Selenium in pregnancy: is selenium an active defective ion against environmental chemical stress. *Environmental Research*, 2004; 96(1):51-61.
29. Kauppila A, Korpela H, Mäkilä UM, Yrjänheikki E. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BMJ*. 1987; 294(6565):150-2.
30. Kestenbaum B, Seliger SL, Easterling TR, Gillen DL, Critchlow CW, Stehman-Breen CO, Schwartz SM. Cardiovascular and Thromboembolic Events Following Hypertensive Pregnancy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003; 42(5):982-9.

31. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006; 367(9516):1066-74.
32. Khera A, Vanderlelie JJ, Perkins AV. Selenium supplementation protects trophoblast cells from mitochondrial oxidative stress. *Placenta*. 2013; 34(7):594-8.
33. Kljai K, Runje R. Selenium and Glycogen Levels in Diabetic Patients. *Biological Trace Element Research*. 2001; 83(3):223-9.
34. Koçak I, Aksoy E, Ustün C. Recurrent spontaneous abortion and selenium deficiency. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1999; 65(1):79-80.
35. Kumar BS, Priyadarsinib KI. Selenium nutrition: How important is it? *Biomedicine & Preventive Nutrition*. 2014; 4(2): 333-41.
36. Kupka R, Msamanga GI, Spiegelman D, Morris S, Mugusi F, Hunter DJ, Fawzi WW. Selenium Status Is Associated with Accelerated HIV Disease Progression among HIV-1–Infected Pregnant Women in Tanzania. *The journal of nutrition*. 2004; 134(10):2556-60.
37. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum Selenium Concentrations and Diabetes in U.S. Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004. *Environmental Health Perspectives*. 2009; 117(9):1409-13.

38. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and risk of preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(7):672-83.
39. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009; 301(1):39-51.
40. Livingston JC, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001; 28(3):447-63.
41. Mahomed K, Williams MA, Woelk GB, Mudzamiri S, Madzime S, King IB, Bankson DD. Leukocyte selenium, zinc and copper concentrations in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Biological Trace Element Research*. 2001; 75(1-3):107-18.
42. Makhoul IR, Sammour RN, Diamond E, Shohat I, Tamir A, Shamir R. Selenium concentrations in maternal and umbilical cord blood at 24–42 weeks of gestation: basis for optimization of selenium supplementation to premature infants. *Clinical Nutrition*. 2004; 23(3):373-81.
43. Maleki A, Fard MK, Zadeh DH, Mamegani MA, Abasaizadeh S, Mazloomzadeh S. The relationship between plasma level of se and preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*. 2011;30(2):180-7
44. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. *The New England journal of medicine*. 2011; 364(20):1920-31.

45. Mariath AB, Bergamaschi DP, Rondó PH, Tanaka AC, Hinnig Pde F, Abbade JF, Diniz SG. The possible role of selenium status in adverse pregnancy outcomes. *British Journal of Nutrition*. 2011; 105(10):1418-28.
46. Martins-Costa SH, Ramos JGL, Vitorazzi J, Barros E. Doença hipertensiva na gravidez. In Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL e Magalhães JA. *Rotinas em Obstetrícia*. 6ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2011. p 523-552.
47. Mihailović M, Cvetković M, Ljubić A, Kosanović M, Nedeljković S, Jovanović I, Pesut O. Selenium and malondialdehyde content and glutathione peroxidase activity in maternal and umbilical cord blood and amniotic fluid. *Biol Trace Elem Res*. 2000;73(1):47-54.
48. Mistry HD, Gill CA, Kurlak LO, Seed PT, Hesketh JE, Méplan C, et al. Association between maternal micronutrient status, oxidative stress, and common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks' gestation in nulliparous women who subsequently develop preeclampsia. *Free radical biology and medicine*. 2015; 78:147-55
49. Mistry HD, Wilson V, Ramsay MM, Symonds ME, Broughton Pipkin F. Reduced Selenium Concentrations and Glutathione Peroxidase Activity in Preeclamptic Pregnancies. *Hypertension*. 2008; 52(5):881-8
50. Mistry HD, Williams PJ. The Importance of Antioxidant Micronutrients in Pregnancy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2011;2011:841749
51. Mistry HD, Broughton PF, Redman CW, Poston L. Selenium in reproductive health. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012; 206(1):21-30.

52. Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2015; pii: S0140-6736(15)00070-7.
53. Moussa HN, Arian SE, Sibai BM. Management of hypertensive disorders in pregnancy. *Women's Health*. 2014;10(4):385-404.
54. Mukherjee B, Anbazhagan S, Roy A, Ghosh R, Chatterjee M. Novel implications of the potential role of selenium on antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic mice. *Biomed & Pharmacothrr*. 1998; 52(2):89-95.
55. Navarro M, López H, Pérez V, López MC. Serum selenium levels during pregnancy in healthy Spanish women. *Sci Total Environ*. 1996;186(3):237-42.
56. Navarro-Alarcón M, López-G de la Serrana H, Pérez-Valero V, López-Martínez C. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. *The Science of the Total Environment*. 1999; 228(1):79-85.
57. Negi R, Pande D, Karki K, Kumar A, Khanna RS, Khanna HD. Trace elements and antioxidant enzymes associated with oxidative stress in pre-eclamptic/eclamptic mothers during fetal circulation. *Clinical nutrition*. 2012; 31(6):946-50.
58. Neve, J. Selenium in Nutrition and Therapeutics. In: Bittar E. *Molecular and Cellular Pharmacology*. 1997; 985-994.
59. Pappas AC, Zoidis E, Surai PF, Zervas G. Selenoproteins and maternal nutrition. *Comparative biochemistry and physiology, Part B*. 2008; 151(4):361-72.

60. Pell JP, Smith GC, Walsh D. Pregnancy Complications and Subsequent Maternal Cerebrovascular Events: A Retrospective Cohort Study of 119,668 Births. *American Journal of Epidemiology*. 2004; 159(4):336-42.
61. Perkins AV. Placental oxidative stress, selenium and preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2011; 1(1):95-9.
62. Pieczyńska J, Grajeta H. The role of selenium in human conception and pregnancy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015; 29:31-8.
63. Pinheiro MC, Müller RC, Sarkis JE, Vieira JL, Oikawa T, Gomes MS, et al. Mercury and selenium concentrations in hair samples of women in fertile age from Amazon riverside communities. *Science of the Total Environment*, 349(1-3):284-8.
64. Poranen AK, Ekblad U, Uotila P, Ahotupa M. Lipid peroxidation and antioxidants in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Placenta*. 1996; 17(7):401-5.
65. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Vettorazzi-Stuczynski J, Brietze E. Morte materna em hospital terciário do Rio Grande do Sul - Brasil: um estudo de 20 anos. *RBGO*. 2003; 25: 431-6.
66. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2005; 366(9499):1797-803.
67. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000; 356(9225):233-41.

68. Rayman MP, Bode P, Redman CW. Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease preeclampsia in women from United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(5):1343-9.
69. Rayman MP, Thompson AJ, Bekaert B, Catterick J, Galassini R, Hall E, et al. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(2):370-8.
70. Rayman MP, Wijnen H, Vader H, Kooistra L, Pop V. Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth. *CMAJ.* 2011; 183(5):549-55.
71. Rayman MP, Searle E, Kelly L, Johnsen S, Bodman-Smith K, Bath SC, et al. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. *British Journal of Nutrition.* 2014; 112(1):99-111.
72. Rayman MP, Bath SC, Westaway J, Williams P, Mao J, Vanderlelie JJ, et al. Selenium status in UK pregnant women and its relationship with hypertensive conditions of pregnancy. *British Journal of Nutrition.* 2015; 1-10.
73. Rayman MP. Selenium and human health. *The Lancet.* 2012; 379(9822):1256-68.
74. Redman CW, Sargent IL.. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta.* 2000; (7):597-602.
75. Reilly, C. *Selenium in food and health.* New York: Springer; 2006.

76. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *Journal of Hepatology*. 2000; 32(4):542-9.
77. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension*. 2003; 41(3):437-45.
78. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics*. 2014; 6(1):25-54.
79. Rumbold A, Duley L, Crowther C, Haslam R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Sys Rev*. 2008; (4):CD004227.
80. Rumiris D, Purwosunu Y, Wibowo N, Farina A, Sekizawa A. Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status. *Hypertension in pregnancy*. 2006;25(3):241-53.
81. Shargorodsky M, Debby O, Matas Z, Zimlichman R. Effect of long-term treatment with antioxidants (vitamin C, vitamin E, coenzyme Q10 and selenium) on arterial compliance, humoral factors and inflammatory markers in patients with multiple cardiovascular risk factors. *Nutrition & Metabolism*. 2010; 7:55.
82. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M.. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2005; 365(9461):785-99.
83. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010; 376(9741):631-44.

84. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of Long-Term Selenium Supplementation on the Incidence of Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 147(4):217-23.
85. Stranges S, Sieri S, Vinceti M, Grioni S, Guallar E, Laclaustra M, et al. A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes. *BMC Public Health*. 2010; 10:564.
86. Tara F, Maamouri G, Rayman MP, Ghayour-Mobarhan M, Sahebkar A, Yazarlu O, et al. Selenium supplementation and the incidence of preeclampsia in pregnant iranian women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2010; 49(2):181-7.
87. Thangaratinam S, Langenveld J, Mol BW, Khan KS. Prediction and primary prevention of pre-eclampsia. *Best practice & research clinical obstetrics and gynaecology*. 2011; 25(4):419-33.
88. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 58(3):391-402.
89. Thomson CD, Chisholm A, McLachlan SK, Campbell JM.. Brazil nuts: an effective way to improve selenium status. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 87(2):379-84.
90. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium Supplementation in the Treatment of Hashimoto's Thyroiditis: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Thyroid*. 2010; 20(10):1163-73.

91. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens.* 2013; 3(1):44-7.
92. Tranquilli, A. (2014). The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A review statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 4. 2014; 97–104.
93. Vanderlelie J, Venardos K, Clifton VL, Gude NM, Clarke FM, Perkins AV. Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placentae. *Placenta.* 2005; 26(1):53-8.
94. Vanderlelie J, Perkins AV. Selenium and preeclampsia: A global perspective. *Pregnancy Hypertens.* 2011;1(3-4):213-24
95. von Dadelszen P, Magee LA. Pre-eclampsia: an update. *Curr Hypertens Resp.* 2014; 16(8):454.
96. Wei J, Zeng C, Gong QY, Yang HB, Li XX, Lei GH, Yang TB. The association between dietary selenium intake and diabetes: a cross-sectional study among middle-aged and older adults. *Nutrition Journal.* 2015; 14:18.
97. Williams, D. Long-term complications of pre-eclampsia. *Semin. Nephrol.* 2011; 31(1):111-22.
98. Wood SM, Beckham C, Yosioka A, Darban H, Watson RR. Beta-Carotene and selenium supplementation enhances immune response in aged humans. *Integrative Medicine.* 2000; 2(2):85-92.

99. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P, et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2010; 202(3):239.e1-239.e10
100. Zhang S, Rocourt C, Cheng WH. Selenoproteins and the aging brain. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2010; 131(4):253-60.
101. Zhuo H, Smith AH, Steinmaus C. Selenium and lung cancer: a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13(5):771-8.

6 ARTIGO

Comparison of serum selenium levels among hypertensive and normotensive pregnant women

Alíssia Cardoso da Silva¹

Sérgio Hofmeister Martins-Costa²

Edimárlei Gonsales Valério³

José Geraldo Lopes Ramos⁴

1. Master's candidate, Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), School of Medicine
2. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, UFRGS, School of Medicine
3. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, UFRGS, School of Medicine
4. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, UFRGS, School of Medicine

Corresponding author:

Alíssia Cardoso da Silva

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350/1125

Tel: +555133598117

Email: aissia.cardoso@gmail.com

Comparison of serum selenium levels among hypertensive and normotensive pregnant women

ABSTRACT

Introduction: The hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are the leading cause of maternal death in the world. Preeclampsia occurs in 3-5% of pregnancies, adding greater morbidity and mortality. Despite the importance of this disease in public health, its pathogenesis is not fully understood. It is believed that a dysfunction in the placentation process leads to oxidative stress, contributing to the clinical manifestation of the disease. Selenium is an antioxidant present in the body, which serum concentrations tend to decrease in normal pregnancy. Its deficiency has been related to HDP. However, previous studies have shown conflicting results. The aim of this study is to correlate serum selenium levels with HDP in our population, considering a possible protective factor of this mineral.

Methods: We conducted a case-control study, including 32 normotensive pregnant women, 20 with hypertension (chronic and gestational hypertension) and 38 patients with preeclampsia. All patients were derived from antenatal or obstetric admission of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Serum selenium was measured at the time of inclusion in the study. Patients were followed until hospital discharge after delivery. The significance level was 5% ($p \leq 0.05$) and analyzes were performed using SPSS version 18.

Results: The patients did not differ with regard to maternal age, ethnicity, years of education, parity, and smoking prevalence. Normotensive patients had lower body mass index and were included in the study earlier. In addition, these patients had a

higher prevalence of other comorbidities excluding hypertension. Patients with preeclampsia had higher levels of systolic blood pressure on admission. Continuous use of medication and HDP history in previous pregnancies were more common in patients with preeclampsia. Serum selenium levels were not significantly different between groups, with an average of $56.4 \pm 15,3 \mu\text{g/L}$ in the control group, $53.2 \pm 15,2 \mu\text{g/L}$ in the hypertension group and $53.3 \pm 16,8 \mu\text{g/L}$ in the group with preeclampsia ($P=0.67$). Of patients with preeclampsia, 52.6% had severe preeclampsia. Serum selenium levels of these patients did not differ significantly from the control group ($P=0.77$). Preeclampsia was associated with earlier interruption of pregnancy and lower birth weight ($P<0.05$). There was no significant difference between other outcomes studied.

Conclusion: There was no significant difference in the concentration of serum selenium between normotensive pregnant women and pregnant women with hypertensive disorders of pregnancy, thus not being possible to establish selenium as a protective factor.

Keywords: hypertensive disorders of pregnancy, preeclampsia, selenium, oxidative stress.

Introduction

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are a significant cause of maternal mortality and morbidity (Khan, 2006). It is estimated to occur in 5% to 10% of all pregnancies (Hutcheon, 2011). There has never been a definite consensus on classification and diagnostic criteria for this disease. The revised classification, published in 2014, is as follows: (1) chronic hypertension; (2) gestational hypertension; (3) preeclampsia – de novo or superimposed on chronic hypertension - and (4) white coat hypertension (Tranquilli, 2014).

Preeclampsia affects 3% to 5% of pregnancies and is defined, according to the criteria of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), as de novo hypertension presented after 20 weeks of pregnancy associated with proteinuria (>300 mg/day), other maternal organ dysfunction (renal insufficiency, liver involvement, neurological or hematological complications) or uteroplacental dysfunction (fetal growth restriction) (Mol, 2015; Tranquilli, 2014). In patients with essential hypertension, preeclampsia can be diagnosed when one or more of the features above occur in the presence of hypertension (Tranquilli, 2014).

This multisystemic syndrome is associated with adverse pregnancy outcomes including maternal death, preterm birth, fetal growth restriction, and fetal death (Stegers, 2010; Mistry, 2015; Moussa, 2014; von Dadelszen, 2014). Besides, it is associated with a greater risk of developing hypertension, stroke and ischemic heart disease later in life (Williams, 2011; Rayman 2015).

The exact causes of preeclampsia are still unclear. The diminished placental perfusion, consequent to a shallow trophoblast invasion and insufficient spiral artery remodeling, results in increased levels of reactive oxygen species (ROS) within the

preeclamptic placenta (Steeegers, 2010). An imbalance between pro-oxidant ROS and endogenous antioxidant capacity is suggested as a possible factor in placental oxidative stress, endothelial dysfunction and maternal immune response, leading to the clinical manifestation of preeclampsia (Redman, 2000; Perkins, 2011; Vanderlelie, 2005).

Based on the oxidative stress hypothesis of preeclampsia, supplementation with antioxidants might help prevent this disease (Tara, 2010). One of the most important antioxidant in the body is selenium, a trace mineral that is an essential component of a number of antioxidant selenoenzymes, such as glutathione peroxidase and thiredoxin reductase (Pieczynska, 2015; Kumar, 2014; Reilly, 2006).

Selenium exists predominantly in plants and meat, but the quantities vary widely in the soil of different continents (Vanderlelie, 2011; Kumar, 2014). During pregnancy, there is a reduction in the selenium status which can be explained by a maternal plasma expansion and hemodilution, transport of selenium to the fetus, and a greater production of selenoenzymes (Reyes, 2000; Kantola, 2004; Makhoul, 2004; Mihailovic, 2000). Recommended dietary allowance (RDA) of selenium improves in pregnancy, from 55 µg/day in adults to 60 µg/day in pregnant women (Institute of Medicine, 2010).

Numerous reports implicate selenium deficiency in developing hypertensive disorders of pregnancy (Rayman, 2014; Vanderlelie, 2011; Rayman, 2003; Mistry, 2008; Atamer, 2005; Maleki, 2011; Negi, 2012; Ghaemi, 2013; Vanderlelie, 2005; Rayman, 2015). Besides, the supplementation of the mineral seems to be related with lower rates of preeclampsia (Rumiris, 2006).

New Zealand and Finland have been identified as having low soil selenium concentrations. Then, the government of these countries instituted compulsory soil selenium supplementation through fertilization or encouraged the supplementation in animal feeds. Data comparing the incidence of preeclampsia pre and post supplementation found significant reductions (Vanderlelie, 2011).

However, the negative association between selenium concentrations and incidence of HDP is not a consensus. Other studies have not found such association (Poranen, 1996; Mahomed, 2000; Tara, 2010; Mistry, 2015).

Considering such contradictory results, this study aims to correlate serum levels of selenium and hypertensive disorders of pregnancy in our population, with selenium as a possible protective factor against these diseases.

Methodology

This case-control study was conducted at Hospital de Clínicas, a tertiary hospital in Porto Alegre, Brazil, from December 2014 to October 2015. According to the result of previous studies, to reach the objectives of our study, the sample size was calculated to be 90 subjects – 30 controls and 60 cases – using WinPEPI program (*Programs for Epidemiologists for Windows*) version 11.43.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and all invited individuals accepted and signed a written informed consent.

One hundred and one patients were included, with gestational age between 20 and 41 weeks based on the first ultrasound exam. The exclusion criteria were the

following: malnutrition, diabetes (gestational or previous), thyroid disease, renal insufficiency, HIV infection, previous proteinuria, use of vitamin supplements, inflammatory bowel disease, previous bariatric surgery, drug use, fetal malformation and multiple pregnancies.

Control group was composed of pregnant women who had prenatal care at the hospital where the study was carried, had no history of hypertension, and did not meet the exclusion criteria. Case group was composed of pregnant women who had prenatal or antenatal care or delivery at this hospital and had the diagnosis of HDP (chronic or gestational hypertension or preeclampsia).

Hypertension was defined as systolic blood pressure (SBP) \geq 140mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP) \geq 90 mmHg. Chronic hypertension was defined as an elevated blood pressure occurring before pregnancy or before 20 weeks of gestation. Gestational hypertension was defined as de novo hypertension after 20 weeks of gestation and no criteria for preeclampsia. Preeclampsia was defined according to the criteria of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP).

Anthropometric parameters including weight and height were measured using a standard scale. Body mass index (BMI) was calculated as weight (in kilograms) divided by the square of height (in meters). The measurement of the maternal blood pressure was performed with a mercury sphygmomanometer in rest. All parameters were performed on the day of enrollment.

Five milliliters of venous blood was taken from each participant at enrollment for analysis of selenium levels, performed by atomic absorption spectrometry. The dosage was held in external laboratory. All the participants were followed until the

time of hospital discharge after delivery and birth data was collected by reviewing medical records.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS 18 software. Values were expressed as mean \pm standard deviation. Chi-square test was utilized for the categorical variables. Continuous variables were first tested using the Shapiro-Wilk test. When comparing control and HDP groups, an independent-sample *t* test was used for the quantitative variables with normal distribution while Mann–Whitney *U* test was used for quantitative variables with non-normal distribution. When comparing control, hypertension and preeclampsia groups, one-way analysis of variance (with post hoc Student–Newman–Keul if significant) was used for the quantitative variables with normal distribution while Kruskal-Wallis test was used for the quantitative variables with non-normal distribution. A *P* value < 0.05 was considered significant.

Results

Eleven patients were excluded. Five of them lost follow-up because delivered in other hospitals, four had the diagnosis of gestational diabetes and two of preeclampsia after study inclusion.

The baseline characteristics of the participants are shown in Table 1. BMI was missing in one patient from the HDP group. No significant differences were observed in the mean of maternal age, ethnicity, education (considering a cut off of 8 years of

study), cigarette smoking and parity. However, there were significant differences in mean body mass index, systolic and diastolic blood pressure, gestational age at enrollment, presence of comorbidities (excluding hypertension), use of medication and history of hypertensive disorders of pregnancy ($P < 0,05$). Of these, only the presence of comorbidities was more prevalent in the control group.

The mean maternal selenium levels of both control and case group were similar, not showing a significant difference ($56,4 \pm 15,3$ versus $53,3 \pm 16,1$ $\mu\text{g/L}$, $P = 0,37$) – Figure 1.

In a second analysis we divided the case patients into two different groups: hypertension (chronic and gestational) and preeclampsia. Chronic hypertension was present in 40% of the hypertension group and 18,4% of the preeclampsia group. When comparing hypertensive and preeclamptic patients with the control group, we observed the same differences in baseline characteristics found in the first analysis. There was also no significant difference of selenium levels between control, hypertensive and preeclampsia groups ($56,4 \pm 15,3$; $53,2 \pm 15,2$ and $53,3 \pm 16,8$ $\mu\text{g/dL}$, $P = 0,67$) – Figure 2.

When comparing only preeclamptic women with controls the difference was not significant ($P = 0,37$). Analyzing the patients with preeclampsia, 52,6% were classified as severe. There was also no differences of selenium levels between these patients compared with the control group ($P = 0,77$).

Table 2 shows perinatal outcomes comparing the three groups. Umbilical cord arterial blood gas analysis was not collected in two patients – one in the control and other in the preeclampsia group. One preeclamptic patient was admitted with the diagnosis of fetal death. There were no significant differences in the mean Apgar

score at 5 minutes, pH of arterial cord, type of delivery and neonatal intensive care unit (ICU) admission. Gestational age at delivery and birth weight were lower in preeclamptic patients, not differing between hypertension and control groups.

Discussion

Both groups had similar social and demographic characteristics. Previous studies reported lower selenium levels in smokers (Rayman, 2003), younger women and in those who left education at earlier age (Rayman, 2015). Our population did not differ in these aspects.

Patients in the control group had lower BMI when compared with the case group. Obesity is known to be a risk factor for the development of maternal and fetal complication such as hypertension and preeclampsia (Barton, 2015; Mol, 2015; Sibai, 2005). As expected, systolic and diastolic blood pressure values were higher in the case group.

Normotensive women were enrolled earlier in pregnancy, probably because these patients were selected to enter the study during prenatal consultation. The patients in the case group were enrolled at hospital admission, later in pregnancy.

The presence of comorbidities was more prevalent in the control group. This fact is due to the fact that the prenatal care in this tertiary hospital is composed by high-risk pregnancies, which include other comorbidities, such as recurrent urinary tract infection, nephrolithiasis, depression, and cardiopathies.

Because preeclampsia seems to have an important component of oxidative stress in its pathophysiology, there has been a great deal of interest in the use of

antioxidants as a preventive strategy. Selenium has been studied because of its antioxidant protection and antiinflammatory effects.

Previous studies correlating selenium and hypertensive disorders of pregnancy show conflicting results. Han and cols. reported, in 1994, the beneficial effects of supplementation with 100µg of selenium per day in prevention of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in a group of Chinese pregnant women (Han, 1994). Rayman and cols. developed a case-control study in the United Kingdom (UK), comparing median toenail selenium in 53 preeclamptic women and 53 matched controls. They found significantly lower concentrations in women with preeclampsia, being the bottom tertile of toenail selenium associated with more severe expression of disease (Rayman, 2003).

Vanderlelie e cols. described reduced selenoproteins in preeclamptic placentas (Vanderlelie, 2005). Maleki and cols. carried out a case-control study with 40 preeclamptic and 40 healthy pregnant women in Iran and showed a reduced selenium plasma level in the preeclampsia group (Maleki, 2011).

The supplementation of selenium was related to a reduced incidence of preeclampsia in Indonesian pregnant women (Rumiris, 2006). An UK study randomized 230 primiparous women to treatment with selenium (60 µg/day) or placebo from 12 weeks of gestation. The pilot trial revealed significantly lower concentration of sFlt-1 (soluble fms-like tyrosin) in the Se-treated group, suggesting a potential to reduce the risk of preeclampsia (Rayman, 2014). In that same population, they found that women supplemented with selenium had a lower risk of combined hypertensive outcomes than those treated with placebo. They also concluded that toenail selenium, which measures pre-pregnancy selenium status, was by far the

most determinant of preeclampsia and pregnancy-induced hypertension (Rayman, 2015).

In contrast with previous studies, this case-control study did not find significant differences in serum selenium levels in women with hypertensive disorders of pregnancy when compared with normotensive pregnant women.

There are no studies comparing selenium levels and outcomes among pregnant women in our population. Selenium levels vary considerably throughout the world (Rayman, 2000). Vanderlelie and cols. published an epidemiological study comparing selenium status and incidence of preeclampsia in 45 countries. They found that only 23 of these countries were considered seleno-sufficient (mean plasma selenium concentration of $> 95\mu\text{g/L}$). Countries recognised as having low soil selenium, as Finland and New Zealand, instituted compulsory soil and animal feeds selenium supplementation since 1980s and they found a significant lower incidence of preeclampsia pre and post supplementation in their population (Vanderlelie, 2011).

In this study, the mean plasma selenium in pregnant Brazilian women was $72\mu\text{g/L}$, considered insufficient (Vanderlelie, 2011). Our study found even lower serum selenium levels in the population studied. Mean selenium levels were $56,4\mu\text{g/L}$ in control and $53,3\mu\text{g/L}$ in case group, showing that the deficiency of selenium can be greater in our population.

Others studies also did not find correlation between selenium status and hypertensive disorders in pregnant women. Mahomed e cols. found an elevation in the median leukocyte selenium concentrations in preeclamptic patients (Mahomed, 2000). Tara e cols. showed that incidence of preeclampsia was lower in pregnant women who received supplementation of $100\mu\text{g/day}$ of selenium. However this

difference was not statistically significant (Tara, 2010). Mistry and cols. did not find differences in selenoproteins when comparing preeclampsia and normotensive controls (Mistry, 2015). In addition, a Cochrane review, which included ten trials and 6,533 women, evaluated the effectiveness of antioxidants (such as vitamin C, vitamin E, lycopene and selenium) for preventing preeclampsia and no evidence was found (Rumbold, 2008).

Preeclampsia is associated with preterm birth (Sibai, 2005). In our study, preeclamptic patients delivered significantly earlier and their babies had lower birth weight ($P < 0,05$). This group also showed a higher prevalence of cesarean delivery and neonatal intensive care unit admission, but these differences were not significant, probably due to our sample size.

In conclusion, uncertainty remains about the effects of antioxidants for prevention of preeclampsia and its related complications. Selenium levels were not correlated with hypertensive disorders of pregnancy in our population, not justifying its protective role. The supplementation in deficient populations must be studied.

Conflict of interest: None.

References

1. Atamer Y, Koçyigit Y, Yokus B, Atamer A, Erden AC. Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 119(1):60-6.
2. Barton JR, Joy SD, Rhea DJ, Sibai AJ, Sibai BM. The influence of gestational weight gain on the development of gestational hypertension in obese women. *Am J Perinatol.* 2015; 32(7):615-20.
3. Ghaemi SZ, Forouhari S, Dabbaghmanesh MH, Sayadi M, Bakhshayeshkaram M, Vaziri F, Tavana Z. A prospective study of selenium concentration and risk of preeclampsia in pregnant Iranian women: a nested case-control study. *Biol Trace Elem Res.* 2013; 152(2):174-9.
4. Han L, Zhou SM. Selenium supplement in the prevention of pregnancy induced hypertension. *Chin Med J.* 1994. 107(11):870-1.
5. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25(4):391-403.
6. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes Tables and Application. 2010. Available at <http://iom.nationalacademies.org>.
7. Kantola M, Purkunen R, Kröger P, Tooming A, Juravskaja J, Pasanen M, et al. Selenium in pregnancy: is selenium an active defective ion against environmental chemical stress. *Environmental Research,* 2004; 96(1):51-61.

8. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006; 367(9516):1066-74.
9. Kumar BS, Priyadarsinib KI. Selenium nutrition: How important is it? *Biomedine & Preventive Nutrition*. 2014; 4(2): 333-41.
10. Mahomed K, Williams MA, Woelk GB, Mudzamiri S, Madzime S, King IB, Bankson DD. Leukocyte selenium, zinc and cooper concentrations in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Biological Trace Element Research*. 2001; 75(1-3):107-18.
11. Makhoul IR, Sammour RN, Diamond E, Shohat I, Tamir A, Shamir R. Selenium concentrations in maternal and umbilical cord blood at 24–42 weeks of gestation: basis for optimization of selenium supplementation to premature infants. *Clinical Nutrition*. 2004; 23(3):373-81.
12. Maleki A, Fard MK, Zadeh DH, Mamegani MA, Abasaizadeh S, Mazloomzadeh S. The relationship between plasma level of se and preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*. 2011;30(2):180-7
13. Mihailović M, Cvetković M, Ljubić A, Kosanović M, Nedeljković S, Jovanović I, Pesut O. Selenium and malondialdehyde content and glutathione peroxidase activity in maternal and umbilical cod blood and amniotic fluid. *Biol Trace Elem Res*. 2000;73(1):47-54.
14. Mistry HD, Gill CA, Kurlak LO, Seed PT, Hesketh JE, Méplan C, et al. Association between maternal micronutrient status, oxidative stress, ad common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks' gestation in nulliparous women

- who subsequently develop preeclampsia. *Free radical biology and medicine*. 2015; 78:147-55
15. Mistry HD, Wilson V, Ramsay MM, Symonds ME, Broughton Pipkin F. Reduced Selenium Concentrations and Glutathione Peroxidase Activity in Preeclamptic Pregnancies. *Hypertension*. 2008; 52(5):881-8
 16. Mistry HD, Williams PJ. The Importance of Antioxidant Micronutrients in Pregnancy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2011;2011:841749
 17. Mistry HD, Broughton PF, Redman CW, Poston L. Selenium in reproductive health. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012; 206(1):21-30.
 18. Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2015; pii: S0140-6736(15)00070-7.
 19. Moussa HN, Arian SE, Sibai BM. Management of hypertensive disorders in pregnancy. *Women's Health*. 2014;10(4):385-404.
 20. Negi R, Pande D, Karki K, Kumar A, Khanna RS, Khanna HD. Trace elements and antioxidant enzymes associated with oxidative stress in pre-eclamptic/eclamptic mothers during fetal circulation. *Clinical nutrition*. 2012; 31(6):946-50.
 21. Perkins AV. Placental oxidative stress, selenium and preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2011; 1(1):95-9.
 22. Pieczyńska J, Grajeta H. The role of selenium in human conception and pregnancy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015; 29:31-8.

23. Poranen AK, Ekblad U, Uotila P, Ahotupa M. Lipid peroxidation and antioxidants in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Placenta*. 1996; 17(7):401-5.
24. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000; 356(9225):233-41.
25. Rayman MP, Bode P, Redman CW. Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease preeclampsia in women from United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189(5):1343-9.
26. Rayman MP, Searle E, Kelly L, Johnsen S, Bodman-Smith K, Bath SC, et al. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. *British Journal of Nutrition*. 2014; 112(1):99-111.
27. Rayman MP, Bath SC, Westaway J, Williams P, Mao J, Vanderlelie JJ, et al. Selenium status in UK pregnant women and its relationship with hypertensive conditions of pregnancy. *British Journal of Nutrition*. 2015; 1-10.
28. Rayman MP. Selenium and human health. *The Lancet*. 2012; 379(9822):1256-68.
29. Redman CW, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta*. 2000; (7):597-602.
30. Reilly, C. *Selenium in food and health*. New York: Springer; 2006.
31. Rumbold A, Duley L, Crowther C, Haslam R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Sys Rev*. 2008; (4):CD004227.

32. Rumiris D, Purwosunu Y, Wibowo N, Farina A, Sekizawa A. Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status. *Hypertension in pregnancy*. 2006;25(3):241-53.
33. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M.. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2005; 365(9461):785-99.
34. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010; 376(9741):631-44.
35. Tara F, Maamouri G, Rayman MP, Ghayour-Mobarhan M, Sahebkar A, Yazarlu O, et al. Selenium supplementation and the incidence of preeclampsia in pregnant Iranian women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2010; 49(2):181-7.
36. Thangaratinam S, Langenveld J, Mol BW, Khan KS. Prediction and primary prevention of pre-eclampsia. *Best practice & research clinical obstetrics and gynaecology*. 2011; 25(4):419-33.
37. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens*. 2013; 3(1):44-7.
38. Tranquilli, AL. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A review statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 4. 2014; 97–104.

39. Vanderlelie J, Venardos K, Clifton VL, Gude NM, Clarke FM, Perkins AV. Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placentae. *Placenta*. 2005; 26(1):53-8.
40. Vanderlelie J, Perkins AV. Selenium and preeclampsia: A global perspective. *Pregnancy Hypertens*. 2011;1(3-4):213-24
41. von Dadelszen P, Magee LA. Pre-eclampsia: an update. *Curr Hypertens Resp*. 2014; 16(8):454.
42. Williams, D. Long-term complications of pre-eclampsia. *Semin. Nephrol*. 2011; 31(1):111-22.
43. Wood SM, Beckham C, Yosioka A, Darban H, Watson RR. Beta-Carotene and selenium supplementation enhances immune response in aged humans. *Integrative Medicine*. 2000; 2(2):85-92.

Table 1: Baseline characteristics of normotensive and HDP groups

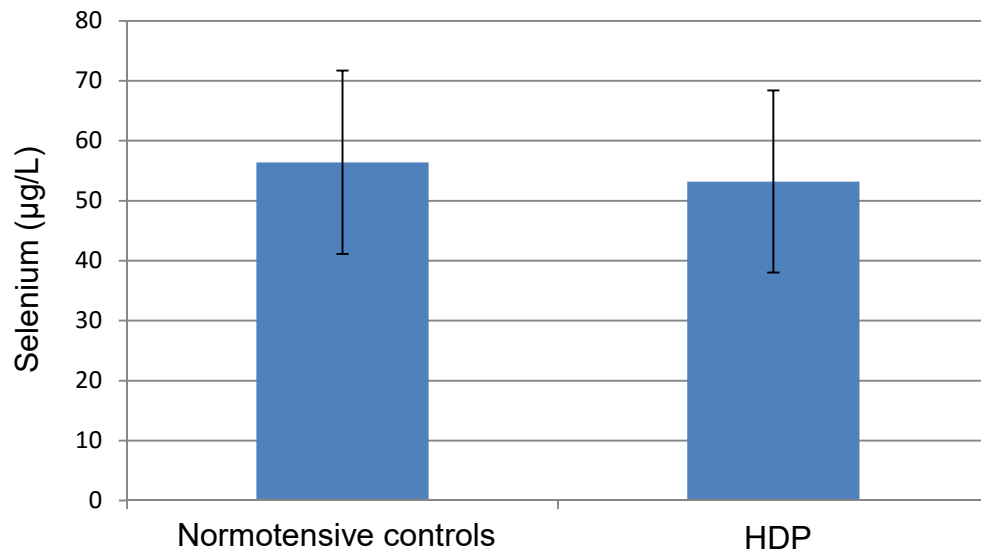
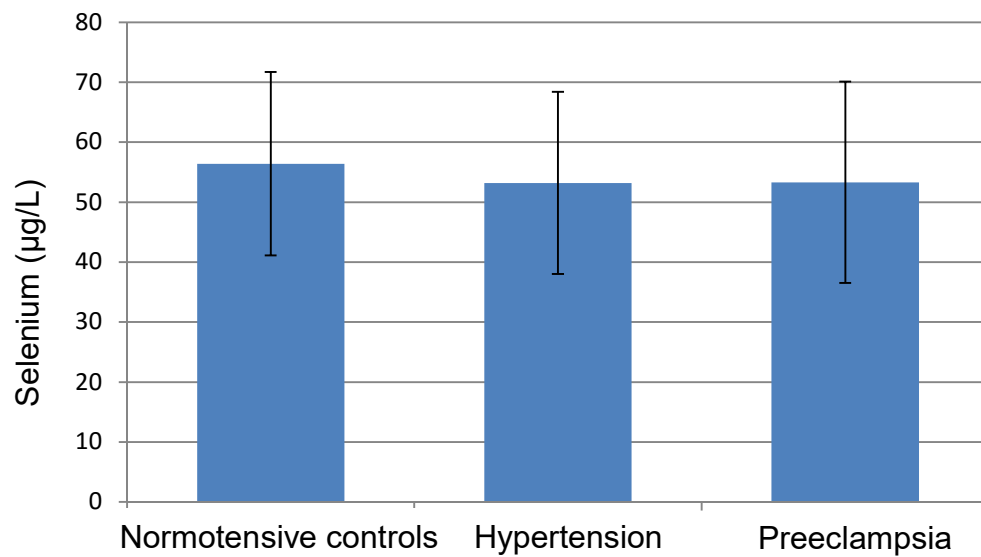
	Normotensive controls (n = 32)	HDP (n = 58)	P
Maternal age (years)	27,9±6,4	28,7±6,8	0,60
Ethnicity (caucasian)*	24 (75)	43 (74,1)	0,79
Education (>8 years)*	24 (75)	44 (75,9)	0,56
BMI (kg/m ²)	28,5±4,8	34,5±7,1	<0,05
SBP (mmHg)	111,4±12,6	144,2±21	<0,05
DBP (mmHg)	69±8,8	92,5±14,2	<0,05
Gestational age at enrollment (weeks)	31,6±5,4	35,1±3,9	<0,05
Cigarette smoking*	7 (21,9)	8 (13,8)	0,50
Comorbidities*	17 (53,1)	9 (15,5)	< 0,05
Use of medications*	6 (18,8)	30 (51,7)	<0,05
Parity	2,2±1,5	2,3±1,5	0,83
History of HDP*	2 (6,3)	18 (31)	<0,05

* N(%); HDP: hypertensive disorders of pregnancy; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure.

Table 2: Perinatal outcomes in the normotensive, hypertension and preeclampsia groups

	Normotensive controls (n = 32)	Hypertension (n = 20)	Preeclampsia (n = 38)	P
Gestational age at delivery (weeks)	38,5±2,8	38,3±2,6	34,9±3,7	<0,05
Cesarean delivery*	12 (37,5)	11 (55)	25 (65,8)	0,06
Birth weight (grams)	3142,3±647,8	3211,0±734,4	2311,0±954,1	<0,05
Apgar at 5 min	9±0,84	8,9±0,76	8,6±1,0	0,27
Arterial pH cord	7,24±0,11	7,25±0,07	7,20±0,08	0,15
Neonatal ICU admission*	9 (28,1)	4 (20,0)	18 (47,4)	0,08

* N(%)

Figure 1: Serum selenium levels in normotensive control and HDP groups**Figure 2: Serum selenium levels in normotensive control, hypertensive and preeclampsia groups**

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente estudo não encontrou associação entre níveis séricos de selênio e doença hipertensiva da gestação. Mesmo considerando apenas pacientes com espectro mais grave da doença (gestantes com pré-eclâmpsia grave), a diferença encontrada não foi significativa. Com base nos nossos achados, não podemos considerar o selênio como um fator de proteção para esta doença. Nossos resultados vão de encontro com estudos que encontraram significativa associação inversa entre concentrações de selênio e incidência de DHG. Entretanto, outros estudos também não encontraram essa correlação, seguindo divergências na literatura.

Além disso, a média de selênio sérico nas nossas gestantes foi menor do que a encontrada em estudos prévios. Na nossa população, a média do selênio sérico em gestantes normotensas (grupo controle) foi de 56,4 µg/L e em gestantes com doença hipertensiva (grupo caso) foi de 53,3 µg/L, ambos abaixo da média de 72 µg/L, já relatada para gestantes brasileiras. Este achado evidencia uma deficiência ainda maior de selênio na população estudada, gerando a hipótese de que a suplementação do mineral nestas pacientes poderia reduzir a incidência de pré-eclâmpsia, como já ocorreu em países em que a suplementação foi instituída na dieta.

Outros estudos, provavelmente com maior número de pacientes e maior tempo de seguimento, são necessários para encontrar possíveis fatores de proteção para doença hipertensiva da gestação, visto o grande impacto da mesma na saúde pública.

ANEXOS

Anexo 01. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezada Sra:

Você está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa “Comparação entre os níveis séricos de selênio entre gestantes com doença hipertensiva e gestantes não hipertensas”.

Este estudo visa estabelecer se os níveis adequados de selênio no sangue durante a gestação seriam capazes de proteger as gestantes de doenças hipertensivas. O selênio é um mineral presente em alimentos como carne, frutos do mar, grãos, laticínios, frutas e vegetais, e é de grande importância durante a gestação. Tal pesquisa tornará possível melhorarmos a sua qualidade de vida durante a gravidez e poderá beneficiar outras pacientes no futuro.

Sua participação no projeto consistirá na coleta de uma amostra de sangue no momento do seu atendimento médico, feita por profissional habilitado. Além disso, será preenchida uma ficha clínica com os dados contidos em seu prontuário. Todos os dados serão coletados em uma única visita. A coleta de sangue poderá causar desconforto e mancha roxa no local.

Esta pesquisa não interferirá de nenhuma maneira na sua avaliação médica, bem como no seu tratamento. Os resultados desta pesquisa contribuirão para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e os resultados poderão auxiliar a realização de estudos futuros.

A Sra. é livre para escolher participar ou não deste estudo, e a sua recusa não implicará em nenhum prejuízo do seu atendimento neste Hospital. A participação neste estudo não prevê nenhum tipo de pagamento, bem como não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os pesquisadores se comprometem em manter a confidencialidade dos dados de identificação pessoal dos participantes e os resultados serão divulgados de maneira agrupada, sem identificação dos indivíduos que participaram do estudo.

Todas suas eventuais dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através do contato com o pesquisador responsável, Dr. José Geraldo Lopes Ramos, e com a pesquisadora Alíssia Cardoso da Silva, através do telefone (51) 33598117, das 8 às 17 horas de segunda-feira a sexta-feira.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, através do telefone (51) 33597640, das 8 às 17 horas de segunda-feira a sexta-feira.

Assinaturas:

Nome do participante:

Assinatura do participante:

Nome do responsável:

Assinatura do responsável:

Nome do pesquisador:

Assinatura do pesquisador:

Local e Data:

Anexo 02. Aprovação da Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 140219

Data da Versão do Projeto:

Pesquisadores:

ALISSIA CARDOSO DA SILVA

JOSE GERALDO LOPES RAMOS

SERGIO H DE ALMEIDA MARTINS COSTA

EDIMARLEI GONSALES VALERIO

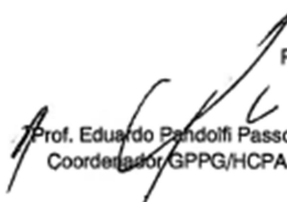
Título: Comparação dos níveis séricos de selênio entre gestantes com doença hipertensiva e gestantes não hipertensas

Este projeto foi **APROVADO** em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 10 de julho de 2014.


Prof. Eduardo Pandoifi Passos
Coordenador GPPG/HCPA