

metais pesados (ferro, cobre, mercúrio, chumbo ou prata) nalguns minerais e minérios: clausalite (selenieto de chumbo) na Alemanha (Harz); tiemanite (selenieto de mercúrio) no México; zorgite (minério importante de selênio combinado com cobre e chumbo) na Argentina; crookesite (outro minério de selênio combinado com cobre, telúrio e prata) na Suécia (Skrikerum)^{2,4,6-8}. Noutro mineral, a naumanite, o selênio aparece associado à prata e ao chumbo^{6,8}.

Encontra-se associado com o telúrio e o enxofre, pertencendo os três ao mesmo grupo de elementos⁹.

É vulgar as pirites conterem selênio que passa aos pós das chaminés e aos lodos das câmaras de chumbo das fábricas de ácido sulfúrico, bem como ao ácido sulfúrico comercial⁷.

O selênio existe ainda em pequeníssimas quantidades noutros materiais geoquímicos:

	partes por milhão ² :
Basalto	0,11
Xistos	0,60
Arenitos	0,05
Carbonatos	0,08
Água do mar	1x10 ⁻⁴

c) Características e Alotropia

Características

O selênio nativo apresenta as seguintes características:

Símbolo	Se
Cor	cinzento
Brilho	metálico
Dureza	2 (escala de Mohs)
Gravidade específica (densidade)	4,8 g/cm ³
Forma	cristais, muitas vezes ocós ou em forma de tubo; gotas vidradas
Fractura-clivagem	boa
Índice de refração/dados do corte polido... reflectividade; branco cremoso; pleocróico; fortemente anisotrópico	boa
Sistema de cristalização	hexagonal C ₃ , ₂ ou C ₃ , ₂
Outras propriedades	condutor eléctrico; fragmentos finos transparentes e vermelhos ¹⁰
Temperatura de fundição	217°C ^{1,7}
Temperatura de ebulição	685°C ^{1,7}

Características atómicas

Número atómico	34
Peso atómico	78,9
Raio atómico	1,16 Å
Raio iónico (cristal)	1,84 Å (2-)
para valência 6	0,56 Å (6+)
Electronegatividade (escala de Pauling)	2,55
Estados de oxidação	-2, +4, +6*
Configuração electrónica	1s ² 2s ² 2p ⁶ 3s ² 3p ⁶
3d ¹⁰ 4s ² 4p ⁴ (4.º Período e grupo VI da Tabela Periódica) ¹	
Massa de isótopos estáveis ^{4,7}	74, 76, 77, 78, 80, 82 ^{4,7}

O isótopo existente em maior percentagem é o 80^{6,8}.

* Estes estados podem ser encontrados respectivamente: -2 no seleneto de hidrogénio (H₂ Se); +4 no ácido selenioso e nos selénidos (é o estado mais estável); +6 no ácido selénico (H₂ Se O₄) e selenatos¹¹.

A **ALOTROPIA** é a característica que o selênio apresenta de se poder encontrar em diferentes estados a que correspondem diferentes propriedades. O enxofre e o fósforo, por exemplo, também apresentam alotropismo.

Assim, o *Se* pode existir em várias formas, que podemos agrupar em dois grandes grupos: A - selênio vermelho, cujas formas alotrópicas são solúveis no sulfureto de carbono; B - selênio cinzento, cujas formas alotrópicas são insolúveis no sulfureto de carbono.

GRUPO A Variedades

1. **Forma amorfa**, lustrosa, opaca, vermelha na forma de pó, amolece a 50°C e, aquecendo rapidamente a 220°C, torna-se líquido viscoso castanho-avermelhado. Acima de 60-80°C, converte-se rapidamente em selênio metálico-cinzento.
 - a) vítrea, negra, formada pelo arrefecimento rápido do *Se* fundido;
 - b) amorfa, vermelha, formada pela redução do ácido selenioso em água ou pela condensação do vapor de *Se*.
2. **Forma cristalina ou vermelha**, cristais transparentes de cor vermelho-escuro, formados pela evaporação lenta de solução de selênio e bisulfito de carbono (CS₂): forma α; ou por evaporação rápida: forma β. Pelo aquecimento passam a *Se* metálico.

GRUPO B Constitui o grupo do *selênio cinzento ou metálico*, formado por cristais hexagonais de cor desde cinzenta prateada e lustrosa a negra. Triturado, dá um pó negro. Arde na presença de oxigénio, emitindo uma chama azul e originando óxido de selênio que tem um aroma característico a rábano silvestre podre. Constitui a forma mais estável. É o estado natural do selênio. Pode ser obtida a partir de qualquer outro estado alotrópico, pelo aquecimento durante algum tempo a 200-220°C. É insolúvel na água, no álcool e muito pouco no bisulfito de carbono. É solúvel no éter. Ferve a 688°C, dando vapor vermelho-escuro. Combina-se com muitos metais para dar selenitos. É condutora eléctrica. Transforma a corrente alterna. Quando exposta à luz, a condutividade aumenta até 1000x^{4,7-9}.

d) Obtenção - O selênio pode ser obtido essencialmente de três formas:

1. *A partir das lamas depositadas nas câmaras de chumbo das fábricas de ácido sulfúrico;*
2. *Partindo dos lodos anódicos das refinações de cobre e níquel;*
3. *A partir dos minérios de selênio.*

1. Por digestão das lamas com ácido sulfúrico fumante: $\text{Se} + 2\text{SO}_3 \rightarrow \text{SeO}_2 + 2\text{SO}_2$. O anidrido selenioso (SeO₂) reage com a água dando origem ao ácido selenioso (SeO₃H₂) que, ao ser reduzido pelo anidrido sulfuroso (SO₂), dá origem ao *Se* elemento. Outro modo consiste em tratar as lamas com uma solução de cianeto de potássio, no qual o *Se* se dissolve sob a forma de seleniocianeto de potássio. Por adição de ácido clorídrico concentrado, precipita-se o *Se* sob a forma de pó vermelho:



2. Fundindo os lodos com areia e nitrato de sódio, obtém-se selenito de sódio, solúvel, que se extrai com águas. A solução é tratada com ácido sulfúrico que precipita o telúrio, separando-se assim do selênio que é precipitado

Estados de carência absoluta foram observados em áreas rurais da China, afectando crianças e mulheres jovens que morriam com uma cardiomiopatia congestiva (doença de Keshan) (ver Fisiopatologia)¹⁵. Esta situação não se verificava nas áreas endémicas onde se suplementavam os alimentos com 19 e 13 mg de Se/dia respectivamente para homem e mulher¹⁷.

Em doentes submetidos a nutrição parentérica total prolongada, foram relacionados com seleniemia baixa: perda de peso, distrofias musculares, perturbações cardíacas e artrite reumatóide¹¹.

Uma carência de Se pode conduzir a uma ou mais das seguintes condições (consoante a espécie, a idade e o grau de carência): atrasos de crescimento, distrofia muscular, degenerescência do miocárdio, lesões neurológicas, necrose hepática, fibrose pancreática, diátese exsudativa, deposição de pigmento ceróide no tecido adiposo e morte¹, cardiomiopatia, dores musculares¹⁵, artrites, cancro, doenças de pele²⁰, anemia hemolítica, catarata, hipertensão, esterilidade, celulite, envelhecimento prematuro¹⁹.

Animais com carência de Se apresentavam palidez acentuada, bem como degeneração dos músculos esqueléticos com envolvimento ocasional do coração e necrose hepática. Eram alterações semelhantes às dos animais com carência de vitamina E, e podiam ser melhoradas com um suplemento alimentar de aminoácidos com enxofre (metionina e cisteína)^{15,23}.*

Muitas situações resultantes de carência de Se respondem favoravelmente à vitamina E, com excepção da fibrose pancreática¹.

A natureza destes fenómenos foi parcialmente explicada com a descoberta de uma enzima contendo selénio: a peroxidase do glutatião**, cuja actividade antioxidante a aproxima da vitamina E¹⁵. Nos seres humanos, um défice hereditário desta enzima exprime-se clinicamente por anemia hemolítica, necrose hepática, catarata, perturbações da agregação plaquetária e tendência para infecções crónicas¹¹.

Num estudo realizado pelo Departamento Médico dos Laboratórios *des Granions*, em Mônaco, concluiu-se que a população sã estudada apresentava uma carência alimentar em selénio. O estudo consistiu em determinar a actividade da peroxidase do glutatião *plaquetária* (também seleno-enzima) em indivíduos voluntários saudáveis, tendo-se concluído que um aporte de 960 mg/dia, durante 15 dias, de selénio na forma coloidal, era necessário para otimizar a actividade desta enzima²⁴.

Os cientistas chineses também levaram a cabo uma experiência nas áreas onde a doença de Keshan era prevalente, para determinar a quantidade de selénio requerido na dieta para otimizar a actividade da peroxidase do glutatião *plasmática*. Para um homem de 60 kg de peso, o valor obtido foi de 40 mg de selénio/dia¹⁷.

Enquanto que o selénio plasmático reflecte o aporte alimentar e sofre variações a curto prazo, o selénio intra-eritrocitário bem como a actividade da peroxidase do

*A cisteína é um aminoácido semiessencial. Caso não seja fornecido na dieta, é sintetizado pela via da cistationa a partir da metionina, aminoácido essencial²⁶.

**O glutatião é um tripéptido contendo cisteína, ácido glutâmico e glicina. Pode estar nas formas reduzida e oxidada, e é necessário à acção da peroxidase.

glutatião seleno-dependente são um índice do grau de impregnação celular, sofrendo variações a longo prazo¹¹. Exceptuam-se certas situações não fisiológicas, como a indução anestésica, em que a administração de miorelaxantes despolarizantes origina uma diminuição rápida do selénio intra-eritrocitário²⁵.

A que se pode dever a carência de selénio?

O 1.º factor de carência é a pobreza do solo cultivado. Esta depende:

a) da situação geográfica - A Nova Zelândia e a Finlândia são pobres em selénio por oposição aos Estados do Wyoming e do Dakota (EUA), que são as terras seleníferas mais ricas conhecidas actualmente¹¹. Certas áreas rurais da China têm o solo também extremamente pobre em selénio¹⁵. Recentemente foi constatada uma pobreza de selénio na Jugoslávia²⁷, bem como na Tasmânia, Islândia do Sul²⁸ e Grã-Bretanha²².

b) da saturação do solo em culturas - Cultivo extensivo sem deixar o terreno em poiseio conduz a uma pobreza em Se e outros minerais por gasto excessivo^{19,29,30}.

c) da utilização de adubos químicos - O seu uso excessivo ou mal controlado conduz à alteração da composição química - bacteriana - dos solos com prejuízo da sua qualidade^{19,21,29,30}.

A concentração de Se nos alimentos é proporcional à sua concentração nos solos. Solos muito ricos em Se conduzem a uma concentração no grão de bico de 1 mg/gr e na carne de 0,2 mg/gr³¹, sendo o selénio orgânico mais efectivo que o inorgânico³².

O 2.º factor de carência é o tipo de alimentação humana. O abuso de alimentos refinados, ou submetidos a processos de conservação e armazenamento muitas vezes provenientes de processos de cultura acelerada, o consumo de alimentos exóticos que pouco têm a ver com as necessidades biológicas do consumidor para uma determinada região, e o processamento alimentar, conduzem à carência de Se^{19,21,29}. Ainda o consumo de carne de animais cujas pastagens que serviram de base à sua alimentação eram pobres em Se¹¹. A ingestão reduzida de proteínas de fonte natural em crianças e adolescentes está associada também a seleniémias baixas³³.

O 3.º factor tem a ver com circunstâncias fisiológicas ou fisiopatológicas do indivíduo, ou com certos tipos de comportamento. Pessoas com dietas muito reduzidas de proteínas (por exemplo, fenilcetonúria)³⁴, bem como pessoas com problemas de má absorção (por exemplo, kwashiorkor)^{11,11}, os insuficientes renais submetidos a hemodiálise iterativa, situações de alimentação parentérica prolongada, conduzem a carência de Se¹¹. Também trabalho excessivo, stress, ritmo de vida desfasado do biológico²¹.

O 4.º factor tem a ver com a poluição. A poluição atmosférica, das águas, dos alimentos, o uso do tabaco, álcool, açúcar, café, gorduras sobreaquecidas, certos medicamentos, exigem importantes quantidades de vitaminas e oligoelementos para neutralizar os seus efeitos nocivos^{19,21,29,35}, nomeadamente o Se pela sua acção antioxidante e protectora celular (ver Bioquímica, alínea b).

d) Efeitos Colaterais e Toxicidade - Se a carência em selénio conduz a doença, o mesmo se verifica em caso de

pelo anidrido sulfuroso⁷. O *Se* acompanha o cobre na refinação deste metal. Cerca de 1,5 kg de *Se* pode ser obtido a partir de 1 tonelada de cobre fundido. É a principal fonte comercial do selênio^{2,4}.

3. Ataca-se o minério com água régia (HOCl), que transforma o *Se* em ácido selénico e os outros metais nos cloretos respectivos. A solução obtida é reduzida pelo anidrido sulfuroso que provoca a precipitação do selênio^{2,7}.

O *Se* ainda pode ser obtido a partir dos gases libertados pelas pirites ardidas².

e) Propriedades Electrofísicas - Os cristais de selênio possuem uma propriedade física relevante: a fotocondutividade, isto é, a condutividade eléctrica pode aumentar mais que 1000 vezes pela acção da luz. A luz vermelha é mais efectiva que a luz de pequeno comprimento de onda na produção deste efeito.

Este fenómeno resulta da excitação dos electrões pela luz, passando para estados de maior energia (chamados níveis de condução) e permitindo a condução eléctrica. Esta importante característica oferece ao *Se* numerosas aplicações².

f) Aplicações:

1. **Em electrónica** - As propriedades fotoeléctricas e de fotossensibilidade do *Se* permitiram uma variedade de inventos capazes de traduzir variações de intensidade luminosa em corrente eléctrica, bem como obter efeitos visuais, magnéticos ou mecânicos que oferecem uma vasta aplicação em alarmes, abertura mecânica de portas, sistemas de segurança, televisão, fitas sonoras, xerografia, rectificador de corrente em circuitos de rádio e televisão.

A conversão da corrente alterna em directa foi durante muitos anos possível graças às células fotoeléctricas com *Se*, que actualmente estão a ser substituídas por materiais de mais fácil obtenção e de maior sensibilidade^{2,8,9}.

2. **Na indústria** - O *Se* é utilizado como corante para vidros, esmaltes e vernizes, na fabricação de pigmento vermelho de selenieto de cádmio, na vulcanização da borracha⁷.

3. **Em fotografia** - Alguns compostos de selênio servem para obter certas tonalidades em fotografia⁷.

4. **No diagnóstico clínico** - Existem diversos isótopos artificiais radioactivos do *Se*: 70-73, 75, 79, 81, 83-85, 87⁸.

O isótopo 75 é usado no diagnóstico clínico:

- scanning do pâncreas e paratiróide (selenometionina-⁷⁵Se);
- localização de linfomas malignos (selenometionina-⁷⁵Se);
- cintigrafia das glândulas suprarrenais (selenocolesterol-⁷⁵Se);
- avaliação da função ileal pela medição da absorção dos ácidos biliares (ácido tauroselcólico, SeHCAT-⁷⁵Se)¹¹⁻¹³.

5. **Em terapêutica** - Desde o século XVI que as águas de *La Roche Posay* (França) são conhecidas para o tratamento das doenças de pele. Estas águas são ricas em *Se*, que tem um tropismo queratiniano. É usado em dermatologia na forma de champôs e loções de dissulfureto de selênio em situações de dermatoses seborreicas do couro cabeludo e de pitíriase versicolor, tendo actividade antimicótica no seu agente malassezia-furfur.

Dada a sua toxicidade, só recentemente apareceram fórmulas de selenito de sódio injectáveis (0,015 e 0,03 mg/ml) e bebíveis (0,03 mg/ml), utilizadas nos hospitais em doentes submetidos a alimentação parentérica ou entérica prolongada^{1,11}, bem como fórmulas em comprimidos de *Se* associado ou não a outros componentes, como por exemplo 1. selênio orgânico 100 mg/cp + β -caroteno + ácido ascórbico + gluconato de zinco + δ - α -tocoferol¹⁴, 2. 100 mg de *Se*/cp + vit. A + vit. C + vit. E, 3. 0,35 mg de *Se*/amp + cloreto de magnésio + lítio + fósforo + vit. E, 4. cápsulas de decahidrato de selenato de sódio (800 mg de *Se* inorgânico)¹⁴.

O *Se* é usado em terapêutica também como preparado oligoterápico (por exemplo, em ampolas de 1 ml com 40 mg de selenito de sódio, ou grânulos [0,010 mg /10 grânulos]), bem como em preparados homeopáticos na forma de glóbulos ou gotas a partir da 3.ª trituração decimal (concentração = 10⁻³).

É também utilizado em Medicina Veterinária.

NUTRIÇÃO E METABOLISMO

a) **Necessidades Diárias** - As necessidades diárias de *Se* dependem da idade e do sexo. Variam com a idade segundo o quadro seguinte, de acordo com o *Food and Nutrition Board* americano (1983):

Idade (anos)	Selênio (mg/dia)
0 - 0,5	0,01 - 0,04
0,5-1	0,02 - 0,06
1 - 3	0,02 - 0,08
4 - 6	0,03 - 0,12
1 - 10	0,05 - 0,20
>11	0,05 - 0,20

A ingestão diária de *Se* não deve ultrapassar o valor mais elevado, variando a dose ideal entre os dois parâmetros^{11,15}.

As doses recomendadas por dia para adultos saudáveis variam com o sexo e o peso, estando as ideais compreendidas entre os valores seguintes de acordo com os dados actualizados (*U.S. National Research Council - 1991*)^{16,17}:

homens - 40-70 mg (=0,04-0,07 mg)

mulheres - 45-55 mg (=0,045-0,055 mg)

Na alimentação entérica e parentérica, as doses diárias recomendadas são¹⁶:

alimentação entérica - 0,05-0,2 mg

alimentação parentérica - 0,05-0,1mg

Ingestões acima de 500 mg/dia durante longo período apresentam risco de toxicidade no homem¹⁸.

b) **Fontes Alimentares** - As principais fontes alimentares de selênio são: cereais completos e carnes particularmente vermelhas. Outras fontes: alho, levedura de cerveja, sementes germinadas, sementes de sésamo, ananás, fígado, ovos, atum, tomate, leguminosas^{11,19}.

Há quem refira o peixe, o marisco e os vegetais²⁰, bem como as cebolas²¹, os brócolos e o germe de trigo²².

c) **Carência** - Apesar das necessidades diárias de *Se* serem reduzidas, verificou-se contudo carência neste elemento.

excesso deste elemento. O selênio é um dos nutrientes essenciais mais tóxico e a separação entre os níveis tóxicos e os necessários não é muito grande. Uma ingestão acima de 500 mg/dia por longo período, pode implicar risco de toxicidade para o homem¹⁸.

A primeira descrição de selenotoxicidade remonta a Marco Polo em 1295 no Turquestão, que descreveu uma intoxicação crônica de origem alimentar no gado com queda dos pelos e dos cascos. Em casos de intoxicação aguda, os animais apresentavam necrose hepática, cegueira, hemorragias e morte por asfixia devido a lesões pulmonares¹¹.

No homem, a exposição ocupacional tem causado sintomas como palidez, nervosismo, depressão, hálito e suor com cheiro a alho, perturbações gastrintestinais, dermatites⁸. Há casos descritos de intoxicação por compostos voláteis de selênio (SeH_2 e SeO_2) conduzindo a sintomatologia pulmonar, cardíaca e gastrintestinal¹¹. Uma intoxicação aguda é caracterizada por dor abdominal, excesso de salivação, ranger dos dentes, paralisia e cegueira e, eventualmente, perturbação respiratória e morte¹.

As intoxicações medicamentosas são raras, estão citadas em casos de utilização de champôs e loções de disulfureto de selênio sobre pele inflamada ou escoriada. O primeiro sintoma é um odor alíaceo do hálito e, em função do grau de intoxicação, atingimento cutâneo ou ocular¹¹.

Estão citados como efeitos colaterais: queda dos dentes em crianças com idade inferior a 12 anos, perda de cabelo, unhas quebradiças, fadiga, rash cutâneo, perda de apetite, sabor azedo na boca, malformações congênicas possíveis²⁰, aumento da frequência de cáries dentárias em situações de absorção alimentar excessiva de selênio¹¹.

A ingestão de água contendo grandes quantidades de selênio tem causado intoxicação em seres humanos; contudo, o consumo de vegetais cultivados em solos com alto teor de selênio não se revelou prejudicial¹⁶.

Tratamento: sintomático; os sulfatos e a metionina aumentam a eliminação urinária do *Se*. Substâncias quelantes como o BAL e a penicilamina têm-se mostrado ineficazes¹¹.

e) Metabolismo - 1. Absorção - O *Se* é absorvido como selenometionina³¹.

A sua absorção faz-se ao nível do intestino [duodeno^{1,18}], mas as suas modalidades são mal conhecidas. A forma como se encontra o *Se* condiciona o grau de absorção¹¹. Esta é facilitada pela associação a aminoácidos e vitaminas do grupo B²¹.

Num estudo recente com administração de selenometionina marcada, constatou-se que a absorção se dá ao longo do tracto gastrintestinal, segue para o grupo fígado-pâncreas, volta à circulação entero-hepática e é finalmente distribuída aos tecidos³⁶.

O *Se* pode também ser absorvido pela pele ou pelos pulmões, em circunstâncias patológicas¹¹.

2. Transporte e repartição no organismo - O *Se* é transportado no plasma ligado a proteínas α e β globulina, e talvez a lipoproteínas³¹.

Estudos realizados com ⁷⁵Se radioactivo mostraram que, a nível plasmático, o *Se* se fixa aos grupos tióis das proteínas, sendo transportado pelas α_2 e β globulinas¹¹.

A selenémia plasmática situa-se entre 50 e 200 ng/ml, segundo os países. As taxas eritrocitárias de *Se* são sen-

sivelmente o dobro. As variações da selenémia são rápidas em relação às variações no eritrocito, e dependem do aporte alimentar e da idade, sendo o máximo aos 35 anos, diminuindo depois gradualmente³⁷. Na hipófise, o selênio biologicamente activo decresce na idade avançada, mais acentuadamente que noutros órgãos³⁸.

O *Se* distribui-se a todos os tecidos do organismo: rins, baço, pâncreas, pulmões, músculos estriados, faneras, fígado¹¹, cérebro³⁹, pituitária^{1,18}. A sua concentração faz-se principalmente no tecido muscular, fígado, rim³¹ e, particularmente, no miocárdio^{11,19}. Os ossos e dentes contêm indícios de *Se*³.

O *Se* pode substituir o enxofre nos aminoácidos sulfurados e a selenite pode ligar-se a aminoácidos sulfurados^{1,18}. O *Se* é também incorporado em selenonucleosidos, podendo estar envolvido na tradução genética¹⁸.

O corpo de um indivíduo médio (± 70 kg) contém aproximadamente 15 mg de *Se*¹⁹. Este valor é variável com a área geográfica¹¹.

3. Metabolização - Ao nível do fígado, os derivados do *Se* são transformados em selênio metálico, depois em dimetilselênio (CH_3)₂Se, trimetilselênio (CH_3)₃Se e selenometionina¹¹.

Com *Se* marcado, verificou-se que a sua permanência no corpo é cerca de 5 vezes maior que o tempo de turnover mais prolongado nos tecidos periféricos. Isto reflecte uma reutilização substancial do *Se* no organismo³⁶.

A vitamina C (ácido ascórbico) parece ter uma importante acção na manutenção da homeostasia do *Se*⁴⁰.

4. Excreção - Há um controle tanto na absorção como na excreção do *Se*. A peroxidase do glutatião é uma selenoenzima adaptativa que aumenta com o stress oxidativo³¹.

A excreção do *Se* faz-se pelas fezes e urina^{1,18,31,36}. A excreção urinária sob a forma de trimetilselênio é quantitativamente a mais importante. A via pulmonar sob a forma de dimetilselênio é importante somente em caso de intoxicação, dando uma halitose característica¹¹.

FISIOPATOLOGIA

O *Se* está a ganhar cada vez maior importância na fisiopatologia humana.

O *Se* é incorporado em numerosas proteínas do organismo, as selenoproteínas, que têm um papel importante no transporte do *Se*, na síntese proteica e, especialmente, na defesa antioxidante³⁹.

Encontra-se *Se* nas proteínas musculares, nas proteínas enzimáticas (peroxidase do glutatião, 5-iodotironina-deiodinase), na queratina, no ARN de transferência sob a forma de seleno-uridina [o *Se* pode estar envolvido na tradução genética¹⁸], em citocromos da cadeia respiratória mitocondrial (nomeadamente ao nível do miocárdio, NADPH dependente)¹¹, no tecido cerebral, fígado, pâncreas onde se continuam a desvendar as suas acções. Tem um papel na imunidade estimulando a biossíntese de anticorpos (IgG e IgM). No animal, estimula a biossíntese do CoQ₁₀, uma ubiquinona da cadeia respiratória¹¹. Desconhece-se se no homem terá o mesmo efeito. Tem um papel protector contra a toxicidade de alguns metais como Hg, As e Cd, aos quais se liga mitigando os seus efeitos^{16,38}. É necessário para o crescimento dos fibroblastos humanos em cultura de tecidos¹⁶. [ver Oligoterapia, alínea b)].

As seleno-enzimas intervêm nas reacções de oxirredução, tendo uma acção antioxidante importante que limita as lesões celulares induzidas pelos radicais livres, nomeadamente evitando a peroxidação dos lípidos das membranas celulares e consequente danificação das mesmas¹¹. [ver Bioquímica, alínea a) e b)].

Numerosas doenças genéticas e adquiridas têm sido relacionadas com a peroxidação dos lípidos, citando como alguns exemplos: anemia hemolítica, β -talassémia, isquemia, uremia, inflamação, distrofia muscular, enfarte do miocárdio, cirrose hepática, cataratas, arteriosclerose, cancro²⁶.

Outras doenças acompanham-se de selenémias baixas: queimaduras extensas, hepatites, cirroses, esclerose em placas, distrofias musculares, cardiomiopatias não obstrutivas, carcinomas digestivos¹¹.

Vejam os com um pouco mais de pormenor algumas doenças nas quais o selénio pode estar implicado.

a) Doença de Keshan - A doença de Keshan consiste numa cardiomiopatia congestiva, mortal, que afecta principalmente crianças e mulheres jovens, e cuja incidência é reduzida com suplementos alimentares de *Se*. A incidência desta doença é grande em certas áreas rurais da China, onde o solo é extremamente pobre em *Se*^{15,17}. Formas menos graves traduzem-se por alargamento cardíaco e miopatias periféricas em consequência de degeneração muscular¹⁶.

b) Morte no Berço (Cot Dead) - A alta incidência de morte no berço de bebés na Tasmânia, na Islândia do Sul e na Nova Zelândia parece estar relacionada com carência de selénio da mãe durante a gravidez e pobreza de *Se* no leite materno²⁸.

Uma suplementação de selénio em alimentação parentérica a prematuros de baixo peso, revela-se inadequada⁴¹.

Em ratinhos fêmeas, um aporte alimentar permanente de Selénio, para além de reduzir o tempo de gestação, conduz a um aumento do volume e peso das ninhadas⁴².

c) Miopatia na Alimentação Parentérica - Uma alimentação parentérica prolongada conduz a uma cardiomiopatia e disfunção do músculo esquelético, verificando-se uma baixa de concentração de *Se* nos glóbulos vermelhos e uma baixa de actividade da peroxidase do glutatião¹⁵.

d) Distrofia Muscular de Duchenne - Dado que a carência de selénio está associada a miopatias e, sendo a distrofia muscular de Duchenne uma miopatia degenerativa em cujos pacientes se detectam substâncias reagentes com o ácido tiobarbitúrico (índice de lipoperoxidação) elevadas no músculo, em contraste com outras formas de distrofia, seria de pensar que estes pacientes melhorassem com uma administração de selénio.

Foi feita administração de selenito de sódio (1 mg/dia) a estes pacientes. Não se observou melhoria da doença, nem diminuição no músculo das substâncias reagentes com o ácido tiobarbitúrico. Observou-se um aumento da peroxidase do glutatião nos glóbulos vermelhos, mas não na peroxidase do glutatião muscular⁴³.

e) Nefropatia Endémica dos Balcãs - É uma doença adquirida, endémica, restrita a uma pequena região geográfica onde a Jugoslávia, a Roménia e a Bulgária se encontram, para formarem a bacia do Danúbio. As lesões renais são progressivas, podendo conduzir a uma atrofia

bilateral dos rins. O agente causal ainda não foi identificado. Uma complicação tardia desta nefropatia é o carcinoma das papilas renais¹⁵.

Um estudo verificou existir uma deficiência muito grande em selénio no solo, alimentos e pessoas da Jugoslávia, sendo particularmente relevante nas zonas endémicas, o que leva a pensar que a baixa ingestão de selénio pode predispor estas pessoas a serem atacadas por outros agentes e a desenvolverem a nefropatia²⁷.

f) Doença de Tangier - É uma doença rara, autossómica recessiva, que se manifesta na adolescência e tem por base uma alteração do metabolismo lipídico. Pode dar como sintomas hipertrofia das amígdalas, adenopatias, esplenomegália, opacidade da córnea, polineuropatias recidivantes, lipofuscinoses da pele, formações de nevus, sensibilidade aumentada aos xenobióticos cancerígenos. Do ponto de vista laboratorial existe diminuição de HDL, hipocolesterolemia e trombocitopenia. O aumento da concentração sérica de malonil dialdeído (MDA) [ver Bioquímica, alínea a)] revela tratar-se de uma doença causada por radicais livres. Com uma terapia antioxidante de selenito de sódio e d-alfa-tocoferol (vitamina E), estes parâmetros são normalizados^{15,44}.

g) Artrite Reumatóide - Verificou-se que os níveis séricos de *Se* estão correlacionados com a actividade articular da doença, sendo um parâmetro da avaliação da mesma. A actividade da peroxidase do glutatião plasmática não está em geral aumentada em pacientes com artrite reumatóide, excepto nos pacientes a tomar sulfasalazina, em que está elevada⁴⁵.

A artrite reumatóide foi relacionada com deficiência de selénio em pacientes submetidos a alimentações parentéricas exclusivas durante longo tempo¹¹.

h) Doença de Parkinson - Uma das teorias explicativas reside num deficiente potencial antioxidante. Foi encontrada uma deficiente actividade da peroxidase do glutatião eritrocitária em parkinsónicos de longa evolução, comparativamente a parkinsónicos diagnosticados recentemente, concluindo-se haver uma correlação entre a peroxidase do glutatião e a duração da doença, independentemente da idade do paciente⁴⁶.

Verificou-se que o factor de crescimento nervoso administrado a ratos idosos no ventrículo lateral aumentava a actividade da peroxidase do glutatião seleno-dependente em todas as áreas cerebrais estudadas na experiência⁴⁷.

O que se passa com a peroxidase do glutatião seleno-dependente cerebral num doente parkinsónico? Terá esta enzima, ou mesmo o factor de crescimento nervoso, alguma relação com a doença?

i) Diabetes - Demonstrou-se em ratinhos normais que um consumo crónico de glucose causava lesões nos microvasos. Estas lesões podiam ser evitadas se, simultaneamente à ingestão de glucose, se administrasse um suplemento de *Se*⁴⁸.

Noutra experiência verificou-se que em ratinhos cuja alimentação era deficiente em selénio, havia aumento de excreção de corpos cetónicos na urina (acetoacetato e hidroxibutirato) durante o jejum, comparado com ratinhos normalmente suplementados em selénio. A urina não mostrava alterações noutros quaisquer parâmetros⁴⁹.

Também ratinhos diabéticos tratados com selenato de sódio (10-15 μ mol.kg/dia = 118,4 μ g/kg/dia) reduziam a

ingestão de alimentos, de água, e desciam os valores da glicemia. O seu peso também aumentava. O selenato de sódio tem uma acção semelhante à da insulina nesta experiência. O selenato, como o vanádio, parece ter uma acção do tipo insulina quando administrado *in vivo*⁵⁰.

Contudo, uma administração aguda intraperitoneal de selénio (1,6 mg/kg ou mais) causa hiperglicemia em ratos saudáveis. Isto deve-se a um aumento dos níveis de cortisona plasmática, sugerindo a possibilidade de neogluco-génese contribuir para esta resposta hiperglicémica. A adrenalectomia bilateral anula esta resposta⁵¹.

Os níveis de selénio sérico não estão relacionados com o aumento da formação de cálculos pancreáticos e diabetes em doentes pancreáticos crónicos nas regiões tropicais, nem com a maior prevalência de pancreatite crónica nestas regiões⁵².

j) Dislipidémias - O selénio é um potente modulador do metabolismo lipídico. Uma deficiência de *Se* alimentar em ratinhos conduz a uma deficiente oxidação dos ácidos gordos, com uma estimulação da sua esterificação conduzindo a um aumento das VLDL (*very low density lipoproteins*), dos triglicéridos e esteres do colesterol⁵³.

Por seu turno estes lípidos em situação de *stress* oxidativo aumentam o nível de lipoperoxidação nos vasos arteriais (não se observa este aumento nas HDL - *high density lipoproteins*), activando a actividade da peroxidase do glutatião⁵⁴.

l) Isquemia do Miocárdio - A vulnerabilidade à isquemia miocárdica aumenta em ratinhos com uma dieta pobre em selénio, que conduz a uma diminuição da actividade protectora da peroxidase do glutatião do miocárdio e sérica⁵⁵.

O *Se* nos ratinhos parece contribuir para a reparação das células cardíacas lesadas na isquemia, e retardar o processo de irreversibilidade das lesões⁵⁶.

Não foi observada relação entre a selenémia e o índice de mortalidade por doença coronária na população humana em quatro regiões europeias estudadas⁵⁷.

m) Isquemia Cerebral - Pacientes com isquemia cerebral pequena a moderada foram avaliados em vários períodos da doença ao serem tratados com dois antioxidantes: acetato de α -tocoferol (vitamina E) e selénio. Verificou-se a nível dos eritrócitos uma diminuição dos dienos-conjugados e malonil-dialdeído (reveladores da peroxidação lipídica), bem como um aumento de actividade da superóxido dismutase, catalase, peroxidase do glutatião e redutase (grupo de enzimas endógenas de acção antioxidante). O efeito máximo foi obtido com o uso simultâneo da vitamina E e do selénio^{42,58}.

n) Envelhecimento Cerebral - Num estudo realizado numa população de idosos, verificou-se uma melhoria do estado geral e dos sintomas geriátricos bem como uma melhor *performance* nos testes cognitivos (ainda que apenas ligeira nalguns), ao ser administrado um *cocktail* anti-oxidante constituído por: 1 comp/dia composto de: 9 mg de β -caroteno, 2 mg de piridoxal-HCl, 90 mg de ascorbato, 60 mg de α -tocoferol, 15 mg de zinco, 100 μ g de selénio orgânico, 1 cap./dia de selenato de sódio decahidrato (800 mg de selénio inorgânico) e 400 mg/dia de α -tocoferol, comparado com o grupo de idosos a tomar placebo. Não se observaram efeitos secundários adversos.

Verificou-se simultaneamente uma redução dos peróxidos lipídicos séricos inicialmente elevados, existindo uma cor-

relação negativa significativa entre o selénio no sangue total e os reagentes com TBA séricos (resultantes de lipoperoxidação). Descida similar se observou com a administração simultânea de ácido ascórbico e α -tocoferol¹⁴.

o) Hipertensão Arterial - Numa coarctação da aorta suprarrenal experimental em coelhos, verificou-se na parede da aorta submetida a hipertensão um aumento das defesas antioxidantes relacionadas com o glutatião para contrabalançar o aumento da produção de radicais livres (detectados pela presença de elevado número de substâncias reactivas com o ácido tiobarbitúrico)⁵⁹.

Estudos realizados na Finlândia, *Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study*, são sugestivos de que substâncias antioxidantes alimentares, por exemplo selénio e ácido ascórbico, poderiam contribuir para evitar o desenvolvimento de hipertensão arterial, justificando-se estudos ulteriores para confirmar esta hipótese⁶⁰.

p) Doenças Hepáticas - Baixos níveis de selénio têm sido implicados na patogénese de doenças hepáticas. Os níveis de selénio e zinco estão notavelmente reduzidos tanto no soro como no tecido hepático em pacientes com cirrose⁶¹.

Foi verificado também que o selénio protege parcialmente o hepatócito dos efeitos deletérios do cádmio⁶².

q) Alcoolismo - Em doentes alcoólicos com diferentes períodos de abstinência antes do teste, verificou-se uma diminuição das concentrações de selénio nos glóbulos vermelhos. O que poderá ter a ver com uma anormalidade dos mecanismos de oxidação/antioxidação⁶³.

Uma ingestão aguda de etanol conduz a uma diminuição do selénio a nível sérico, do fígado e cerebelo de ratos, o que pode contribuir para um aumento da peroxidação lipídica no hepatócito e a nível do cerebelo, após uma administração de etanol. Verificou-se que uma administração de alopurinol (captador de radicais) prévia à ingestão de etanol, previne o *stress* oxidativo induzido por este, não se detectando variações do selénio.

Num estudo prévio, não se verificou alteração nos níveis da peroxidase do glutatião mitocondrial no cerebelo de ratos, após ingestão aguda de etanol. O selénio presente na peroxidase do glutatião do cérebro é apenas 1/5 do selénio presente no tecido cerebral. A diminuição do selénio no cerebelo induzida pelo etanol pode afectar outras selenoproteínas cerebrales diferentes da peroxidase do glutatião³⁹.

r) Cataratas - Várias experiências favorecem a ideia de que a oxidação é um factor importante no desenvolvimento de cataratas na população humana idosa, desconhecendo-se se será um factor inicial, ou de amadurecimento da catarata.

O glutatião é sintetizado e catabolizado no cristalino, e a peroxidase do glutatião e a catalase aí metabolizam o peróxido de hidrogénio (H_2O_2). A actividade da peroxidase do glutatião no cristalino diminui com a idade.

Quando ratos são alimentados a longo termo com uma dieta deficiente em *Se*, a actividade da peroxidase do glutatião do cristalino diminui cerca de 85%. Nestas condições, não é observado desenvolvimento de catarata. Contudo, a segunda geração de ratos seleno-deficientes apresenta catarata.

Estão a ser estudados novos compostos com selénio com actividade semelhante à peroxidase do glutatião, que protegem o cristalino do H_2O_2 ⁶⁴.

s) **Cancro** - Experiências animais revelam que um aporte importante de selénio inibe efectivamente o crescimento de tumores de origem química ou viral, transplantados ou espontâneos¹¹.

Em hepatócitos de rato, a administração de selénio (selenometionina ou selenito de sódio 5 mg/kg) activa enzimas envolvidos no metabolismo de xenobióticos como: epóxido-hidrolase, UDP glucoronil-transferase e glutatião transferase. Doses de 2,5 mg/kg mostraram-se ineficazes⁶⁵. O selenito de sódio induz a actividade da ornitina descarboxilase, com aumento da putrescina, espermidina e espermina no fígado de ratos (poliaminas envolvidas no controlo do crescimento celular e na resposta celular aos carcinogénicos), o mesmo não acontecendo com outras formas químicas de selénio⁶⁶.

O selénio, o β -caroteno e a vitamina C, isolados ou em combinação têm uma acção inibidora da carcinogénese pancreática, induzida em ratos pela azaserina⁶⁷.

A incidência de cancro mamário induzido experimentalmente em ratinhas, mostrou ser maior em animais alimentados previamente com uma dieta deficiente tanto em selénio como em vitamina E⁶⁸.

Na mulher, a selenémia não parece estar relacionada com o risco de cancro mamário⁶⁹.

Verificou-se selenémia baixa em pacientes femininos com carcinoma ovárico, bem como níveis aumentados de selénio no tecido tumoral. O mesmo não se verificou em pacientes normais ou com tumores benignos. Haverá uma migração protectora do selénio do sangue para o tecido canceroso⁷⁰?

O papel do selénio na prevenção do cancro humano ainda não está estabelecido¹⁶.

Constata-se que o consumo em grande quantidade de vegetais e frutas reduz o risco de cancro, particularmente dos epitélios digestivo e respiratório. Esta protecção deve-se aos agentes anticarcinogénicos presentes nestes alimentos, como: carotenóides, vitaminas C e E, selénio, fibras, ditiolionas, glucosinolatos, indóis, isotiocianatos, flavonóides, fenóis, inibidores de proteases, esteróis de plantas, compostos de alho e limoneno. O cancro pode ser o resultado de reduzida ingestão de alimentos metabolicamente necessários, uma doença de mal adaptação⁷¹.

t) **Imunidade** - Animais (vacas leiteiras) com uma alimentação deficiente em Se têm uma deficiente estimulação da proliferação linfocitária do sangue periférico induzida pela concavalina A⁷².

O Se intensifica a função das células β *in vitro*⁷³.

u) **Distiroidismo** - A resposta termogénica ao frio poderá estar enfraquecida em situações de carência de Se. Esta hipótese é apoiada pela descoberta de que a 5-io-dotironina deidrodinase é uma seleno-enzima^{74,75} [ver Bioquímica, alínea c)].

v) **Alterações do Sono** - Foi recentemente demonstrado que 2 compostos de selénio (SeCl_4 e Na_2SeO_3) administrados intracerebralmente no 3.º ventrículo impediam o sono em ratinhos. Comprovou-se que este facto resulta da inibição por estes compostos da sintetase da prostaglandina D, um factor endógeno promotor do sono em ratos⁷⁶.

BIOQUÍMICA

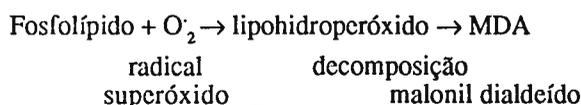
a) **Os Radicais Livres e o Stress Oxidativo. Indicadores** - Um radical livre é uma espécie com número ímpar de

electrões, independentemente da carga ser positiva, negativa ou neutra.

É sob a forma de radical, contendo electrões desemparelhados, que as moléculas reagem entre si. De outro modo, as moléculas estariam estáveis e inertes.

A geração de radicais de oxigénio é um processo fisiológico no organismo, e portanto necessário à vida. Contudo, a sua produção excessiva causada por ingestão ou inalação de substâncias tóxicas, venenos, poluentes, certos medicamentos susceptíveis de intervir em processos de oxidação-redução, e as radiações ionizantes, podem causar numerosos estados patológicos: hemólise por lesão das membranas dos glóbulos vermelhos, necrose hepática por lesão do hepatócito, diabetes por necrose da célula β -pancreática.

No dia a dia vão-se acumulando pequenos efeitos deletérios destas reacções, levando à formação de lipofuscina, o pigmento da velhice, que não é mais do que o reflexo do envelhecimento e destruição das membranas celulares.



MDA + 2 proteínas } precipitação → pigmentos fluorescentes de lipofuscina⁷⁷
MDA + 2 cefalinas }

Formas activas de oxigénio^{26,77}:

O_2^- - anião superóxido (radical): formado em reacções enzimáticas (flavoproteínas*, xantina oxidase**, oxihemoglobina***, citocromo P_{450} ****) e reacções com metais (Fe^{2+} , Cu^+ , ADP-Fe^{2+}).

HO_2^- - radical peridroxí - deriva do precedente.

H_2O_2 - peróxido de hidrogénio, formado de O_2 ou directamente de O_2 .

HO - radical hidróxilo altamente reactivo, capaz de iniciar um lipoperoxidação; forma-se na reacção de Fenton, reacção de Haber-Weiss catalizada por metal (ferro).

Ciclo de Haber-Weiss: $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{HO} + \text{HO}^- + \text{Fe}^{3+}$

$\text{Fe}^{3+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HO}_2 + \text{Fe}^{2+}$ reinício do ciclo

RO - radical alcoxi - radical lipídico

ROO - radical peroxi - formado de hidroperóxido orgânico

ROOH, por exemplo lípido, por abstracção de hidrogénio

ROOH - hidroperóxido orgânico (por exemplo lípido-OOH, timina-OOH)

$^1\text{O}_2$ - oxigénio singleto, forma energizada de oxigénio, 1.º estado excitado

^3RO - carbonil excitado (tendo dioxietano como intermediário)

Todas estas espécies são formas reactivas de oxigénio e estão implicadas no stress oxidativo. São produzidas no decorrer das reacções bioquímicas fisiológicas dos seres aeróbicos em pequeníssimas quantidades, e imediatamente destoxificadas e neutralizadas (ver defesa antioxidante). A sua acumulação ou a sua produção em quantidades anormais aumenta o stress oxidativo, conduzindo a lesão celular: destruição das membranas celulares por alteração da

* Cadeia de fosforilação oxidativa mitocondrial, ou cadeia respiratória. ** Síntese do ácido úrico. *** Oxigenação da hemoglobina - glóbulos vermelhos. **** Sistema de destoxificação hepática.

estrutura dos lípidos - lipoperoxidação, desnaturação de proteínas com inactivação de enzimas, alterações de aminoácidos, alterações dos ácidos nucleicos. Por exemplo: clivagens cromossómicas, desnaturação, perda e alteração de bases^{26,31}; desacoplamento da cadeia de fosforilação oxidativa mitocondrial⁷⁸.

Curiosamente, temos uma enzima que cataliza a formação de O_2^- - a dioxigénio-redutase. Existe no fígado, parecendo ser um mediador da acção da insulina, e nos neutrófilos, onde a geração de radicais é necessária para matar microrganismos fagocitados⁷⁷.

Indicadores do estado endógeno antioxidante e da peroxidação lipídica: dienos conjugados e malonil dialdeído⁵⁸. Substâncias reagentes com o ácido tiobarbitúrico indicam lipoperoxidação.

b) A Defesa Antioxidante, Importância - A detoxificação das espécies reactivas de oxigénio é um dos pré-requisitos da vida aeróbica. Dado que não se pode impedir a formação de radicais no decorrer das reacções biológicas, é imprescindível neutralizá-los prontamente. Temos múltiplas linhas de defesa:

Sistemas biológicos de defesa antioxidante^{26,69}

NÃO ENZIMÁTICOS

- exógenos
- α -tocoferol (vitamina E)
 - ascorbato (vitamina C)
 - flavonóides (por exemplo: rutina, quercetina, etc.)
 - β -caroteno (vitamina A)
 - uratos
 - proteínas plasmáticas (por exemplo, ceruloplasmina)

ENZIMÁTICOS

- superperóxido dismutases: citoplasmática com Cu e Zn, mitocondrial com Mn. Catalizam a reacção $2H^+ + 2O_2^- \rightarrow H_2O_2 + O_2$
- GSH peroxidases: seleno-enzima; não seleno-enzima. Estão presentes no citoplasma e na matriz mitocondrial. Catalizam a reacção: $2GSH + H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + GS-SG$
- Catalase: enzima hémica, predomina na matriz dos peroxisomas, cataliza a reacção: $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$

ENZIMAS AUXILIARES

- NADPH: quinona oxireductase
- Epóxido-hidrolase
- Enzimas de conjugação:
 - UDP - glucoronil transferase
 - Sulfo-transferase
 - GSH - S-transferase
- GSSG reductase

Fornecedores de NADPH:

- Glucose-6-fosfato desidrogenase
- Desidrogenase do 6-fosfogluconato
- Desidrogenase isocítrica
- Enzima málica
- Trans-hidrogenase ligada à energia

• Sistemas de transporte:

- Transporte de GSSG
- Transporte de conjugados

c) Selenoproteínas. Peroxidase do Glutatião. Genética - Existem numerosas proteínas com selénio, como por exemplo: proteínas de transporte, a peroxidase do glutatião (GSH-Px) plasmática, a GSH-Px citoplasmática, a GSH-Px mitocondrial, a peroxidase do glutatião dos fosfolípidos hidropéroxidos das membranas celulares (PHGSH-Px), a iodotironina deiodinase^{79,80}. Presume-se existirem mais selenoproteínas não dependentes do glutatião, ainda por descobrir³⁹.

Já vimos a reacção catalizada pelas GSH peroxidases. A iodotironina deiodinase cataliza a seguinte reacção: $L\text{-tiroxina} + 2e^- + H^+ \rightarrow 3,5,3'\text{-tri-iodotironina} + I^{80}$.

A peroxidase do glutatião foi descoberta em 1957 por Mills nos glóbulos vermelhos do boi. Tem uma massa molecular de 84.000 e é constituída por quatro subunidades idênticas. Cada unidade contém um átomo de selénio sob a forma de selenocisteína¹¹. Só em 1973 é que Rotruck *et al.* e Flohé *et al.* descobriram que a peroxidase do glutatião era uma enzima com selénio²⁶. Admite-se que o selénio seja o verdadeiro centro activo da enzima, sendo o dador do electrão ao peróxido¹¹.

Pensa-se que a enzima reduzida tem o Se na forma selenol (SeH), que é prontamente oxidado pelo H_2O_2 , a ácido selenénico (SeOH), este por sua vez reduzido pelo GSH⁶⁴.

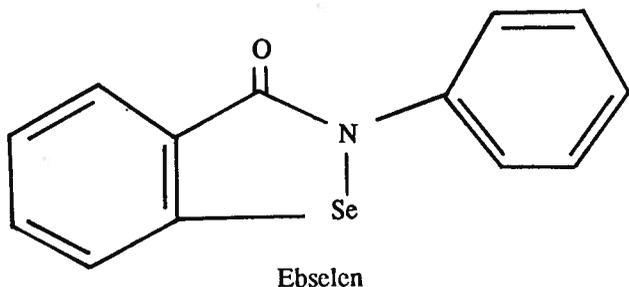
Ao contrário da catalase que reduz especificamente o peróxido de hidrogénio, a GSH-Px é igualmente capaz de reduzir numerosos outros peróxidos formados no decurso do metabolismo dos lípidos, dos esteróides, das prostaglandinas, etc.¹¹ A sua actividade sobe durante a gravidez, atingindo o máximo no 3.º trimestre, tanto nos eritrocitos como nas plaquetas, independentemente da concentração estável do selénio plasmático⁸¹.

A GSH-Px reduz hidropéroxidos dos ácidos gordos extramembrana, após terem sido libertados desta pela fosfolipase. Ao nível das membranas celulares, é uma enzima citosólica - a peroxidase do glutatião dos hidropéroxidos fosfolipídicos (PHGSH-Px) - que está encarregue de reduzir directamente os hidropéroxidos lipídicos. Esta enzima é uma proteína monomérica com uma massa molecular de 20kDA, que contém selenocisteína no seu centro activo; é a segunda seleno-enzima a ser identificada e caracterizada nos mamíferos. A PHGSH-Px reduz ainda os hidropéroxidos do colesterol, bem como os hidropéroxidos lipídicos nas LDL, incluindo os do colesterol esterificado. Os hidropéroxidos do colesterol são metabolizados apenas pela PHGSH-Px⁶⁴.

Uma dieta deficiente em selénio causa mais rapidamente depleção de actividade da GSH-Px que da PHGSH-Px⁶⁴.

A GSH-Px e a PHGSH-Px parecem reduzir hidropéroxidos em diferentes meios celulares. A GSH-Px na fase aquosa, a PHGSH-Px na fase lipídica (membranas). Isto explica-se pela provável diferença de lipofilicidade entre os centros catalíticos e de ligação ao substrato das duas enzimas⁶⁴.

Tem-se tentado sintetizar compostos com actividade enzimática GSH-peroxidase. Estes esforços foram estimulados pela descoberta de que um composto de selénio chamado ebselen tem uma actividade GSH-peroxidase e outros efeitos antioxidantes, parecendo também inibir a actividade da ciclo-oxigenase, sendo considerado um composto anti-inflamatório. Trabalha com o glutatião. Os fosfolípidos são os seus principais substratos.

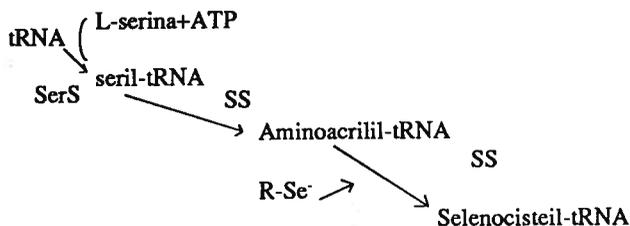


Deste modo se sintetizaram dois compostos de selênio com actividade GSH-peroxidase 10 vezes maior que ebselen. Estudos preliminares indicam que culturas de células epiteliais de cristalino são protegidas da acção do H₂O₂ por estes compostos, que simulam assim a actividade da peroxidase do glutatião.



Quanto à genética, o codão TGA comanda a inserção de selenocisteína nas selenoproteínas (verificado em seres humanos, ratos e bactérias). Na E. Coli, é bem conhecido o mecanismo da síntese da selenocisteína.

A enzima selenocisteína sintetase é uma enzima que contém Piridoxal fosfato (vitamina B₆) e cataliza a formação de seleno-cisteil-tRNA a partir do seril-tRNA, que finalmente é incorporado na selenoproteína como selenocisteína:



SerS= seril-tRNA sintetase
SS = selenocisteína sintetase

Nos eucariotas ainda não se conhecem por completo todos os compostos intermediários da via da biossíntese das selenoproteínas e seleno-tRNA's⁸⁰. O aporte alimentar de selênio não parece afectar a velocidade de transcrição do gene *Se* GSH-Px nos núcleos de hepatocitos de ratos⁸².

d) Selênio e Bioquímica de Aterogénese - A carência em *Se* conduz a uma actividade GSH-Px deficiente e, deste modo, substâncias oxidantes celulares activam a tromboxano-sintetase aumentando a produção de tromboxano A₂ na plaqueta (vasoconstritor e agregante plaquetário) e diminuem a produção de prostaciclina (vasodilatador e antiagregante plaquetário) pelo endotélio vascular²⁴. A carência de peroxidase do glutatião conduz também a um ataque peroxidativo das LDL (*low density lipoproteins*) que são depois depuradas pelos macrófagos, formando na parede arterial a placa de ateroma (células espumosas)²⁴. O tromboxano A₂ vai induzir a desgranulação das plaquetas

que libertam, entre outras substâncias, o FCDP (ou seja, o factor de crescimento derivado das plaquetas) que vai promover a proliferação do músculo liso da parede arterial e contribuir para as placas fibrosas da aterosclerose³¹.

e) O selênio na Inflamação - Os neutrófilos destroem as bactérias graças à produção de radicais oxigenados bactericidas e moléculas tóxicas, como por exemplo O₂⁻, ¹O₂, H₂O₂ (ver Bioquímica, alínea a), hipocloritos, ioditos, cloraminas, que ao mesmo tempo são lesivos para os tecidos sãos quando as defesas antioxidantes são ultrapassadas. Assim os receptores antigénicos dos linfocitos (grupos tiol = SH) são oxidados, transformados em pontes bisulfito (S-S) e impedem o reconhecimento por este do antigénio (bactéria). O *Se* age sobre a neutralização do excesso de produção de radicais, mantendo também os receptores na forma activa (tiol) pelo seu poder reductor²⁴.

f) O Selênio e a Defesa Anti-radicalar das Membranas Celulares - As primeiras defesas protectoras dos fosfolípidos poli-insaturados das membranas celulares contra o ataque dos radicais livres de oxigénio, são a vitamina E e o β-caroteno (vitamina A), captadores de radicais livres nas membranas. A vitamina C no citoplasma pode regenerar a vitamina E sob a sua forma reduzida, activa.

Se este sistema é ultrapassado, existe uma segunda defesa - a peroxidase do glutatião membranar (PHGSH-Px) - uma seleno-enzima que vai reduzir *in situ* os ácidos gordos poli-insaturados dos fosfolípidos que foram peroxidados, voltando as membranas celulares à sua normalidade.

O último mecanismo de defesa implica a fosfolipase A₂, que cliva o ácido gordo peroxidado na posição 2 do fosfolípido. O ácido gordo peroxidado migra então para o citoplasma, onde é reduzido pela peroxidase do glutatião citoplasmática (GSH-Px, também uma seleno-enzima) e é finalmente reincorporado na membrana.

Se estas três barreiras de defesa são ultrapassadas, diferentes fenómenos poderão acontecer: perturbações membranárias (diminuição dos transportes iónicos), mutações do ADN nuclear, acumulação de pigmentos intracelulares (lipofuscinas)²⁴.

g) Métodos de Doseamento do Selênio - O selênio pode ser doseado na água, plantas, tecidos animais, metais. Há numerosos métodos de doseamento.

Os métodos aplicados aos meios biológicos (sangue, urina e líquido céfalo-raquidiano) são:

- 1 - Método por activação neutrónica;
- 2 - Métodos fluorimétricos;
- 3 - Métodos por cromatografia gasosa;
- 4 - Métodos por espectrometria de absorção atómica.

Mais usados são os fluorimétricos e por espectrometria de absorção atómica¹¹.

Métodos recentes de espectrometria de massa, *Isotope dilution mass spectrometry - IDMS*, estão a ser empregues na quantificação de diversas formas químicas de selênio nas águas⁸³.

OLIGOTERAPIA

a) Considerações Históricas - A oligoterapia é uma ciência relativamente nova que consiste em tratar as doenças pela administração de oligoelementos específicos a cada caso^{19,84}.

Coindet em 1819, demonstrou que a eficácia das esponjas calcinadas usadas empiricamente no tratamento do bócio era devida à sua riqueza em iodo³⁰.

Foi um aluno de Pasteur, chamado Raulin, que nos finais do século XIX verificou que o zinco era indispensável para o desenvolvimento do *Aspergillus niger*; esta constatação foi seguida pela descoberta da importância do manganês na lacase (oxidase que utiliza o oxigênio atmosférico), em 1897, por Gabriel Bertrand^{29,30}. Um aluno deste, o Dr. Sutter, demonstrou as actividades terapêuticas do manganês e do cobre nos estados artríticos e tuberculosos, fazendo ainda antes de 1914 a sua aplicação terapêutica em diluições ionizadas de fracas doses²⁹.

Posteriormente, em 1938, o Dr. Menétrier apresentou uma tese de doutoramento em medicina onde expõe a importância dos oligoelementos e o seu papel catalítico*, dando assim nascença à oligoterapia^{19,21}.

Outros nomes se lhe seguiram, como por exemplo o Dr. Picard que aprofundou a utilização dos oligoelementos na patologia osteoarticular^{29,30}.

b) Indicações Terapêuticas. Doses - O selênio tem sido usado em oligoterapia em situações de risco cardiovascular: arteriosclerose, acidentes vasculares cerebrais, enfarte do miocárdio, artrites; para evitar o envelhecimento prematuro e melhorar a saúde global^{19,34}; em situações de uremia e uricemia (o *Se* na forma coloidal é diurético, aumenta a excreção de ureia, ácido úrico e corpos xantúricos); afecções das vias respiratórias (o *Se* tem afinidade para o pulmão); afecções ligadas às glândulas genitais: impotência, frigidez, esterilidade (o *Se* tem afinidade para as glândulas genitais e suprarrenais); nas micoses e no acne^{35,84}.

O selênio é usado ainda nos tumores (as metástases parecem desenvolver-se mais facilmente em situações de carência de selênio, e populações que se alimentam de legumes cultivados em terras argilosas ricas em selênio apresentam menor número de cancerosos¹⁹, apresentando uma acção lítica nas neoformações^{35,84}. Lerich obteve a reabsorção total e definitiva de um tumor maligno com a utilização única do catalizador selênio³⁵.

O selênio melhora a qualidade dos tecidos epidérmicos e a elasticidade da pele². Um estudo conduzido por Bellanger *et al.* em fibroblastos cutâneos humanos mostra que as células submetidas às radiações ultravioletas apresentavam uma maior sobrevivência quando cultivados num meio enriquecido em selênio (Revista: Dermatologia Prática, Jan. 1991, n.º 66)²⁴. O *Se* poderá ter acção protectora sobre os mecanismos radiculares ligados às radiações²⁴.

O selênio combate a catarata²¹. Um estudo realizado pelo Dr. Threon em 60 pacientes com opacificação do cristalino durante dois anos, conduziu à estabilização e melhoramento clínico de um número considerável de pacientes (estudados por optometria topográfica), ao serem tratados com selênio, comparativamente aos não tratados (*Visions Internationales*, 1990, 9: 26-7)²⁴.

O selênio reduz os efeitos negativos de produtos tóxicos (álcool, tabaco, café, poluição...)²¹; não é um *antienvelhe-*

cimento, mas um regulador dos processos degenerativos ligados à senescência²⁴.

As doses usadas em Oligoterapia não apresentam toxicidade. Consideram-se as seguintes acções de Selênio⁸⁵: estimula todas as trocas metabólicas; acção lítica dos tecidos neoformados; antimicótico; protector do aparelho cardiovascular; neutralizador dos radicais livres; anti-senescente; antioxidante; anti-inflamatório; vasodilatador; imuno-estimulante; anti-trombogénico; regulador da PA.

As suas indicações terapêuticas são as seguintes⁸⁵: doença de Keshan (ver Fisiopatologia, alínea a); uremia; uricemia; afecções das vias respiratórias (com MnCu); impotência; frigidez; esterilidade (com CuZn); acne; epidermicoses (com enxofre), também em aplicações externas; HTA; neoplasias (com CuAuAg).

Posologia recomendada:

1 medida = 2 ml 3 x dia, sublingual (2 ml de selenito de sódio em veículo glicerinado ↔ 0,002 mg *Se* ^{35,86}) ou 5 grânulos 2 x dia, sublingual antes das refeições (oligoelemento extraído do alho fresco em grânulos de sacarose e lactose - 0,010 mg de *Se* por 10 grânulos) ou 1 a 3 ampolas/dia (selenito de sódio - 40 µg de *Se* por ampola de 1 ml).

SELENIUM EM MEDICINA VETERINÁRIA

Os sinais de carência nos animais são diversos, dependendo da idade, do grau do défice e da espécie animal. Por exemplo nos ratos, o principal sintoma é uma necrose hepática. No frango e no carneiro predominam a necrose pancreática e as distrofias musculares¹¹. Os sintomas vão desde atrasos no crescimento, distrofias musculares, degenerescência do miocárdio, lesões neurológicas, necrose hepática, fibrose pancreática, diátese exsudativa, deposição de pigmento ceróide no tecido adiposo, até à morte¹.

Ingestão inferior a 0,02-0,05 ppm causa sintomas de carência em animais domésticos¹. As necessidades de *Se* para os animais domésticos são de 0,1 a 0,2 ppm^{1,18}. Para prevenir carências em terras pouco seleníferas, a *Food and Drug Administration* preconiza a adição de 0,2 ppm de selenito de sódio à alimentação do gado¹¹.

PERSPECTIVAS

A produção de radicais livres no organismo é um processo fisiológico natural, basta pensarmos na cadeia de fosforilação oxidativa mitocondrial, ou cadeia respiratória, onde os radicais são produzidos a cada instante.

As seleno-enzimas são importantes meios de defesa anti-radicalar dos organismos vivos, existentes em todos os tecidos do organismo. Um dos mais bem estudados é a peroxidase do glutationa, que possui uma poderosa acção neutralizadora de radicais livres.

O número de selenoproteínas conhecidas é cada vez mais numeroso, estando o selênio envolvido em numerosas e variadas reacções biológicas vitais e no metabolismo em geral. Encontra-se selênio em todos os tecidos do organismo, mas particularmente concentrado no tecido muscular, músculo cardíaco, fígado e rim.

A alimentação moderna pode conduzir a estados carenciais de selênio, que ganha importância crescente na saúde humana.

Na patologia humana há várias doenças causadas ou associadas a carências de selênio, ou que são melhoradas

* O termo catálise foi aplicado pela primeira vez por Berzelius em 1835 para significar a propriedade que exercem certos corpos sobre outros, decompondo os seus elementos, aos quais permanecem estranhos. *Chamarei força catalítica a esta força*³⁰ *catálise à recomposição dos corpos por esta força*³⁰.

por este elemento, revelando a sua crescente aplicação terapêutica.

O limite entre a dose terapêutica e a dose tóxica é muito pequeno, sendo mais tolerada a forma orgânica. É interessante ainda verificar que nos animais tanto a carência como a intoxicação aguda com selênio, podem conduzir à mesma patologia: necrose hepática, lesões neurológicas, diabetes, tumores.

A menor incidência da doença de Keshan (cardiomiopatia congestiva) em áreas geográficas onde se procedeu à administração de suplementos de selênio, e a constatação de que este elemento no animal estimula a síntese de CoQ₁₀-ubiquinona da cadeia respiratória que melhora os pacientes com insuficiência cardíaca⁸⁷, conduz a uma hipótese: Será que no homem o selênio reforça a ação de CoQ₁₀?

O selênio é utilizado em terapêutica humana e veterinária numa forma convencional e noutras (oligoterapia e homeopatia), e cada vez mais se reconhece a importância da sua aplicação clínica.

Estamos certos que em breve outras investigações irão contribuir para esclarecimento mais completo e compreensivo deste imponente microelemento.

BIBLIOGRAFIA

- Remington's Pharmaceutical Sciences, 16.^a edição 1989; 359-60, 976-7, 1107.
- Enciclopédia Britânica 1988; 15: 940, 952, 990, 994.
- KENT J.T.: Lectures on Homeopathic Materia Medica, 1.^a edição indiana. Jain Publishers, New Delhi: 1982; 910-12.
- Enciclopédia Britânica, 1988; 10: 616-7.
- PROHASKA J.R.: Functions of trace elements in brain metabolism. *Physiological Reviews* 1987; 67: 884-7.
- Enciclopédia Farmacêutica, 1962; 778-9.
- Grande Enciclopédia Portuguesa e Brasileira 28: 169-70.
- Merck Index. 11.^a edição 1989; 8386.
- CLARKE J.H.: Dictionary of Materia Medica. Vol. III, 3.^a edição 1987; 1139-44.
- Enciclopédia Britânica 1988; 8: 556.
- CHALVIGNAC B., CLAVEL J.P., THUILLIER A.: Le sélénium: un oligo-élément essentiel d'actualité. *Les Actualités Pharmaceutiques* 1983; 200, 20-25.
- Martindale 29.^a edição 1989; 1381.
- RESCHINI E., CATANIA A.: Clinical experience with the adrenal scanning agents iodine 131-19-iodocholesterol and selenium 75-6-selenomethylcholesterol. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 817-23.
- TOLONEN M., SARMA S., KEINONEN M., HALME M., NORDBERG U.R.: Antioxidant supplementation reduced serum lipid peroxides in elderly. *Second International Congress of Trace Elements in Medicine and Biology*, Avoriaz-France: Selenium in Medicine and Biology 1988; 329-32.
- HARRISON: Principles of Internal Medicine. 10.^a edição. 1983; 428-30, 460, 472, 558, 1661.
- HARRISON: Principles of Internal Medicine. 12.^a edição, 1991; 405, 431, 443, 445.
- LEVONDER O.A.: Scientific rationale for the 1989 recommended dietary allowance for selenium. *J Am Diet Assoc.* 1991; 91: 1572-6.
- Remington's Pharmaceutical Sciences. 18.^a edição, 1990; 1033.
- STAEHLE J.: Les oligo-éléments - source de vie, 1989; 6-8, 38-41, 62-9.
- LOCKIE A.: The Family Guide to Homeopathy 1989; 348.
- OLIVIER J.F.: Oligo-éléments et vitamines 1988; 9,10,14,16,17,19,60.
- SPEIGHT P.: Overcoming rheumatism and arthritis 1984; 46.
- PETERSON F.J., LINDEMANN N.J., DUQUETTE PH, HOLTZMAN J.L.: Potentiation of acute acetaminophen lethality by selenium and vit. E deficiency in mice. *J Nutr* 1992; 122: 74-81.
- Laboratoire des Granions - 7, rue de l'Industrie, 98000 Monaco: Lettre d'information médicale n.º 1. Oligothérapie - Sélénium et radicaux libres em médecin, 1992; 1-6.
- EROIAN O.M., ROZANOVA N.B.: Changes in the concentration of microelements in different body media during general anesthesia and surgery in patients with cancer of the stomach and esophagus. *Anesthesiol Reanimatol (URSS)*, 1991; 4: 46-9.
- SIES H.: Oxidative stress, 1985; 2-3, 203-17, 283-303.
- MAKSIMOVIC Z.Y.: Selenium deficiency and Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1991; 34: 5, 12-4.
- McGLASHAM N.D.: Low selenium status and cot deaths. *Med Hypothesis* 1991; 35: 311-4.
- DEVILLE M.: Le vrai problème des oligo-éléments. 2.^a edição, 1978; 6-7, 53-8.
- PICARD H.: Utilización terapéutica de los oligoelementos, 1985; 11-19.
- MANSO C.: Aula proferida em 1990 na Faculdade de Medicina de Lisboa, Departamento de Química Fisiológica
- EKHOLM P., VARO P., ASPILA P., KOIVISTOINEN P., SYRJALA-QUIST L.: Transport of feed selenium to different tissues of bulbs. *Br J Nutr* 1991; 66: 49-55.
- LLOYD B., ROBSON E., SMITH I., CLAYTON B.E.: Blood selenium concentrations and glutathione peroxidase activity. *Arch Dis Child* 1989; 64: 352-6.
- COLLINS R.J., BOYLE P.J., CLAGUE A.E., BARR A.E., LATHAM S.C. *In vitro* OKT 3 - induced mitogenesis in selenium-deficient patients on a diet for phenylketonuria. *Biol Trace Elem Res* 1991; 30: 233-44.
- REDOLG.: Os oligoelementos na prática familiar, 2.^a edição; 13,21,53.
- McADAM P.A., ZECH L.A.: Human ⁷⁴Se selenomethionine metabolism: a kinetic model. *Am J Clin Nutr*, 1991; 54: 917-26.
- BERGERET C.: Homeopatia e Dermatologia, 1988; 88.
- NYLANDER M., WEIMER J.: Mercury and selenium concentrations and their interrelations in organs from dental staff and the general populations. *Br J Ind Med*, 1991; 48: 729-34.
- HOUZE P., ROUACH H., GENTIL M., ORFONELLI M.T., NORDMANN R.: Effect of allopurinol on the hepatic and cerebellar iron, selenium, zinc and copper status following acute ethanol administration to rats. *Free Rad Res Comms* 1991; 12-13: 663-8.
- MARTIN R.F., YOUNG V.R., BLUMBERRY J., JANG-HORBANI M.: Ascorbic acid selenite interactions in human studied with an oral dose of ⁷⁴SeO₃ (2-). *Am J Clin Nut*, 1989; 49: 862-9.
- HUSTON R.K., JELEN B.J., VIDGOFF J.: Selenium supplementation in low-birth weight premature infants: relationship to trace metals and antioxidant enzymes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 556-9.
- TANG C.C., CHEN H.N., RUI H.F.: The effects of selenium on gestation, fertility and offspring in mice. *Biol Trace Elem Res*, 1991; 30: 227-31.
- JACKSON M.J., COAKLEY J., STOKES M., EDWARDS R.H.: Selenium metabolism and supplementation in patients with muscular dystrophy neurology 1989; 39: 655-9.
- KUKLINSKI B., ZIMMERMANN R., RUHLMANN C., NAGEL R., TESSMANN D.: Tangier disease - a free radical-associated disease. Results of HDL and anti-oxidant therapy with selenium and D-alpha tocopherol. *Z Gesamte Inn Med* 1991; 46: 505-11.

45. HONKANEN V.E.: The factors affecting plasma glutathione peroxidase and selenium in rheumatoid arthritis: a multiple linear regression analysis. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 385-91.
46. JOHANSEN P., VELENDER G., MAI J., THORLING E.B., DUPONT E.: Glutathione peroxidase in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991; 54: 679-82.
47. NISTICO G., CIRIOLO M.R., FISKIN K., IANNONE M., DE MARTINO A., ROTILIO G.: NGF restores decrease in catalase and increases glutathione peroxidase activity in the brain of aged rats. *Neurosci Lett*, 1991; 130: 117-9.
48. LOCKWOOD M.K., ECKHERT C.D.: Sucrose-induced lipid, glucose and insulin elevations, microvascular injury, and selenium. *Am J Physiol*, 1992; 262 (1Pt2): R144-9.
49. YOSHIDA M.: Increase of urinary ketone body excretion in selenium deficient rats is a ketone specific change. *J Nut Sci Vitaminol*, 1991; 37: 425-34.
50. McNEILL J.H., DELGATTY H.L., BATTELL M.L.: Insulinlike effects of sodium selenate in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1991; 40: 1675-8.
51. RASEKH H.R., POTMIS R.A., NONAVINAKERA V.K., EARLY J.L., ISZARD M.B.: Effect of selenium in plasma glucose of rats: role of insulin and glucocorticoids. *Toxicol Lett* 1991; 58: 199-207.
52. YADAV S., DAY J.P., MOHAN V., SNEHALATHA C., BRAGANZA J.M.: Selenium and diabetes, in the tropics. *Pancreas*, 1991; 6: 528-33.
53. SCOTT R.L., KHESHTI A., HEIMBERG M., WILCOX H.G., STONE W.L.: The role of selenium in the secretion of very-low density lipoprotein in the isolated perfused rat liver. *Biochem J* 1991; 279 (Pt3): 741-5.
54. MEZZETTI A., LAPENNA D., CALAFIORE A.M., PROIETTI-FRANCESCHILLI G., PORRECE E., DE CESARE D., NERI M., DI ILIO C., CUCCURULLO F.: Glutathione-related enzyme activities and lipoperoxide levels in human mammary artery and ascending aorta. Relations with serum lipids. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 92-8.
55. CHIBA Y., MURAOKA R., NOGUCHI H., HIRAMATSU Y., KIMURA T., IHAVA A., MORIOKA K.: Significance of selenium deficiency on myocardial protection of the mature and immature rat hearts. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*, Oct 1991; 39: 1882-7.
56. ZHUTY: Effect of selenium on myocardial function and structure in mice within ischemic and hypoxic environment. *Chung-hua Ping Li Hsueh Tsa Chih*, Jun 1991; 20: 131-3.
57. RIEMERSMA R.A., OLIVIER M., ELTON R.A., ALFTHAN G., VARTAINEN E., SALO M., RULBA P., MANCINI M., GEORGI H., VUILLEUMIER J.P. et al.: Plasma antioxidants and coronary heart disease: vitamins C and E and selenium. *Eur J Clin Nutr*, Feb 1990; 44: 143-50.
58. DZHANDDZHGAVA T.G., SHAKARISHVILI R.R.: Effect of alpha-tocopherol and selenium on the activity of antioxidant enzymes and level of lipid peroxidation products in erythrocytes of patients with cerebral ischemia. *Vopr Med Khim (URSS)*, Sep-Oct 1991; 37: 79-82.
59. CUCCURULLO F., PORRECA E., LAPENNA D., PENNELLI A., SAVINI F., MEZZETTI A., MARZIO L., RICCI G., DEL BOCCIO G.: Aortic glutathione-related defences in rabbits subjected to suprarenal aortic coarctation hypertension. *J Mol Tell Cardiol*, Jun 1991; 23: 727-34.
60. SALONEN J.T.: Dietary fats, antioxidants and blood pressure. *Ann Med*, Aug 1991; 23: 295-8.
62. BELL R.R., NONAVINAKERA V.K., SOLIMAN M.R., EARLY J.L.: Effect of in vitro treatment of rat hepatocytes with selenium and/or cadmium on cell viability, glucose output, and cellular glutathione. *Toxicology*, 1991; 69: 111-9.
63. CORRIGAN F.M., BESSON J.A., WARD N.I.: Red cell caesium, lithium and selenium in abstinent alcoholics. *Alcohol* 1991; 26: 309-14.
64. SIES H.: Oxidative stress, 1991; 327-9, 541-55.
65. KRAVCHENKO L.V., KUZ'MINA E.E., AVREN'EVA L.I., POZDMIKOV A.L.: The effect of selenium on enzymes metabolizing xenobiotics in rat liver. *Vopr Med Kihim (URSS)*, 1991; 37: 73-6.
66. THOMPSON H.J., IpC, GANTHER H.E.: Changes in ornithine decarboxylase activity and polyamine levels in response to eight different forms of selenium. *J Inorg Biochem*, 1991; 44: 283-92.
67. APPELM.J., ROVERTS G., WOUTERSEN R.A.: Inhibitory effects of micronutrients on pancreatic carcinogenesis in azaserine - treated rats. *Carcinogenesis*, 1991; 12 (II): 2157-61.
68. THOMPSON H.J.: Effect of deficiencies of selenium and vit. E alone or in combination on the induction of mammary carcinogenesis by 1-methyl-1-nitrosourea. *Carcinogenesis*, 1991; 12: 2175-9.
69. OVERVAD K., WANG D.Y., OLSEN Y., ALLEN D.S., THORLING E.B., BUL-BROOK R.D., HAYWARD J.L.: Selenium in human mamary carcinogenesis: a case-cohort study. *Eur J Cancer*, 1991; 27: 900-2.
69. CAPOCACCIA L., MERLI M., PIAT C., SERVIR., ZULLO A., RIGGIO O.: Zinc and other trace elements in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol*, Jul-Aug 1991; 23: 386-91.
70. XUE F.X., ZHANG S.W.: Selenium concentrations in serum, hair and tumor tissue from patients with ovarian tumors. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih*, 1991; 26: 290-2.
71. STEINMETZ K.A., POTTER J.D.: Vegetables, fruit and cancer. *Mechanism. Cancer Causes Control*, 1991; 2: 427-42.
72. MADDOX J.F., CAO Y.Z., MAESTRO A.M., SCHOLZ R.W., HILDENBRANDT G., REDDY C.C.: Increased 12-HETE productions in bovine lymphocytes during selenium deficiency. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991; 181: 389-95.
73. STABEL J.R., REINHARDT T.A., NONNECKE B.Y.: Effects of selenium and reducing agents on in vitro immunoglobulin M synthesis by bovine lymphocytes. *J Dairy Sci*, 1991; 74: 2501-6.
74. ARTHUR J.R., NICOL F., BECKETT G.J., TRAYHURN P.: Impairment of iodothyronine S'-deiodinase activity in brown adipose tissue and in acute stimulation by cold in selenium deficiency. *Can J Physiol Pharmacol*, 1991; 69: 782-5.
75. Review, Tutorial: Type 1 iodothyronine deiodinase is a selenium-containing enzyme. *Nutr Rev*, 1991; 49 (8): 247-9.
76. MATSUMURA H., TAKAHATA R., KAYAISHIO.: Inhibition of sleep in rats by inorganic selenium compounds inhibitors of prostglandin D synthase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 15, 1991; 88: 9046-50.
77. MANSO C.: Radicais de oxigênio em biologia, 1984; 5: 103-7.
78. MIRA L., AZEVEDO M., MANSO C.: Superóxido dismutase. *O Médico* 1978; 38: 47-52.
79. UTSUNOMIYA H., KOMATSU N., YOSHIMURA S., TSUTSUMI Y., WATANABE K.: Exact ultra-structural localization of glutathione peroxidase in normal rat hepatocytes: advantages of microwave fixation. *J Histochem Cytochem*, 1991; 39: 1167-74.
80. BÖCK A., FORCHHAMMER K., HEIDER J., BARON C.: Selenoprotein synthesis, an expansion of the genetic code. *Tibs*, 1991; 16: 463-7.
81. UCTILA J., TUIMALA R., AARMIO T., PYYKKO K., AHOTUPA M.: Lipid peroxidation products, selenium-dependent glutathione peroxidase and vit. E in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1991; 42: 95-100.
82. CHANG M., REDDY C.C.: Active transcription of the selenium-dependent glutathione peroxidase gene in selenium-deficient rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991; 181: 1431-6.

83. TANGER D., HEUMANN K.G.: Determination of dissolved selenium species in environmental water samples using isotope dilution mass spectrometry. *Anal Chem*, 1991; 63: 1984-9.
84. BINET, C.: *Oligo-Éléments et Oligothérapie*, 1981; 56: 9-16.
85. *Oligoelementos - Biocatal*, 1990; Edição dos Laboratórios Biocol, p. 34.

86. REDOL G.: *Os oligoelementos na prática familiar*, 1.^a edição, 1984; 4.
87. FOLKERS K., LANGSJOEN P., LANGSJOEN P.H.: Therapy with Coenzyme Q10 of patients in heart failure who are eligible or ineligible for a transplant. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1992; 182: 247-53.