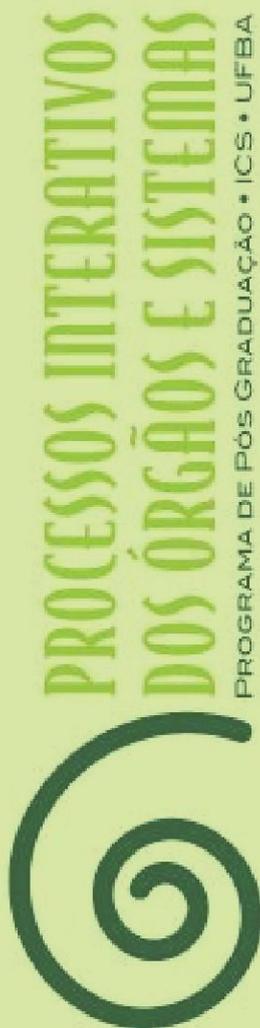


SARA MOREIRA ANUNCIÇÃO

STATUS NUTRICIONAL DE SELÊNIO,
BIOMARCADORES CLÍNICOS E INFLAMATÓRIOS
DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19
MODERADA E GRAVE



Salvador
2022



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS
INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**



SARA MOREIRA ANUNCIÇÃO

***STATUS* NUTRICIONAL DE SELÊNIO, BIOMARCADORES
CLÍNICOS E INFLAMATÓRIOS DE PACIENTES
HOSPITALIZADOS COM COVID-19
MODERADA E GRAVE**

Salvador

2022

SARA MOREIRA ANUNCIAÇÃO

STATUS NUTRICIONAL DE SELÊNIO, BIOMARCADORES
CLÍNICOS E INFLAMATÓRIOS DE PACIENTES
HOSPITALIZADOS COM COVID-19 MODERADA E GRAVE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Helton Estrela Ramos
Coorientador: Prof.^a Dr.^a Renata de Oliveira Campos

Salvador

2022

SIBI/UFBA/Faculdade de Educação – Biblioteca Anísio Teixeira

Anunciação, Sara Moreira.

Status nutricional de selênio, biomarcadores clínicos e inflamatórios de pacientes hospitalizados com Covid-19 moderada e grave / Sara Moreira Anunciação. - 2022.

132 f. : il.

Orientador: Prof.º Dr. Helton Estrela Ramos.

Coorientadora: Prof.ª Dr.ª Renata de Oliveira Campos.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Salvador, 2022.

1. Covid - 19. 2. **Selênio.** 3. **Tireoide.** 4. Proteína C reativa. I. Ramos, Helton **Estrela.** **II. Campos, Renata de Oliveira.** **III. Programa de Pós-graduação em** Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. IV. Título.

CDD 614 23. ed.

Elaborada por Sônia Chagas Vieira - CRB-5/313



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Instituto de Ciências da Saúde



TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO

SARA MOREIRA ANUNCIÇÃO

**STATUS NUTRICIONAL DE SELÊNIO, BIOMARCADORES CLÍNICOS E
INFLAMATÓRIOS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19
MODERADA E GRAVE**

Salvador, Bahia, 25 de novembro de 2022

COMISSÃO EXAMINADORA:

DocuSigned by:

Helton Estrela Ramos

6C51554603C4489

PROF. DR. HELTON ESTRELA RAMOS (Examinador Interno)

DocuSigned by:

ROSÂNGELA PASSOS DE JESUS

D08708663D3942B

PROFA. DRA. ROSÂNGELA PASSOS DE JESUS (Examinadora Interna)

DocuSigned by:

Mariana de Souza Macedo

C7DC3BC88FCD498

PROFA. DRA. MARIANA DE SOUZA MACEDO (Examinadora Externa)

Dedico este trabalho principalmente a **Deus**, mas também a familiares e amigos que sempre acreditaram no meu potencial; ao Dr. Fabyan Beltrão, pela atenção e nobre gesto de compartilhar seu conhecimento; ao meu orientador Dr Helton Ramos e à minha coorientadora, Dr.^a Renata Campos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por não me deixar desistir, me amar tanto e ser tão bom e presente em minha vida.

A meus pais, pelo amor incondicional.

À empresa *Nutrir com saúde*, em especial a Luciano Zollinger, por me acolher nestes dois anos de pós-graduação.

Aos amigos da pós-graduação, Gabriel Rodriguez e Luciana Leone, pela parceria e incentivo.

A Dr. Fabyan Beltrão, pela generosidade e parceria.

Aos estudantes e profissionais do Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais da Universidade de São Paulo, *campus* de Ribeirão Preto, pela parceria.

Ao meu orientador, Dr. Helton Estrela Ramos, pela confiança, pelos ensinamentos e pela generosidade.

À minha coorientadora, Dr.^a Renata de Oliveira Campos, pela presteza, atenção e pelos ensinamentos.

Aos funcionários do Programa de Pós-graduação, Carlos Alberto e Tarcísio Vivas, por incentivarem os alunos, com profissionalismo e dedicação.

ANUNCIACÃO, Sara Moreira. **Status nutricional de selênio, biomarcadores clínicos e inflamatórios de pacientes hospitalizados com Covid-19 moderada e grave.** 2022. Orientador: Helton Estrela Ramos. 132 f. ilustr. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

RESUMO

A COVID-19 tornou-se uma das mais graves pandemias da história mundial. É uma doença que desencadeia uma cascata inflamatória exacerbada, demonstrando a relevância de micronutrientes específicos na atenuação do quadro clínico. O selênio tem adquirido destaque devido à sua associação com a redução da incidência de infecções, à melhora imunológica e antioxidante, além de contribuir no adequado funcionamento da tireoide. No Brasil, inexistem estudos que avaliem a relação de *status* de selênio na COVID-19, em pacientes hospitalizados, e sua associação com marcadores de gravidade clínica, inflamatórios e de função tireoidiana. Com base nesse fato, o estudo teve como objetivo avaliar biomarcadores inflamatórios, clínicos, assim como complicações tireoidianas relacionados ao *status* de selênio urinário em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave. Trata-se de um estudo de corte transversal, alinhado com outro do tipo de coorte, descritivo, observacional e prospectivo. A amostra foi constituída por 121 pacientes com COVID-19, admitidos em unidades de enfermaria. Excluíram-se do estudo pacientes críticos, com história de doenças da tireoide, gestantes e que fizeram uso de medicações que interferem no metabolismo da tireoide ou uso de contraste iodado nos últimos seis meses. Todos os pacientes do estudo obtiveram diagnóstico confirmado para SARS-CoV-2, por meio da reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa quantitativa de amostras do trato respiratório. Os pacientes foram submetidos à dosagem de biomarcadores hormonais e imunológicos (hormônio tiroestimulante da tireoide, triiodotironina livre, tiroxina livre, triiodotironina reversa, tireoglobulina, interleucina 6, dímero D, proteína C-reativa, desidrogenase láctica). As amostras de urina foram coletadas nas primeiras 48 horas para análise do selênio. Para gravidade clínica, utilizaram-se escores NEWS2 e qSOFA e, para avaliação nutricional, o índice de massa corporal. Os pacientes foram divididos em tercís. A média total de selênio urinário foi de 33,8 (DP=18,8 µg/L), mediana de 31,0 µg/L. 94,2% dos pacientes apresentaram selênio urinário normal, considerando a faixa para pessoas saudáveis. A maioria dos pacientes que apresentavam selênio urinário no tercil mais baixo eram idosos (N=22; 55%). Quanto aos obesos, apresentaram maiores níveis de selênio no tercil 3 (N=28; 78,6%). Síndrome da Doença Não Tireoidiana, apareceu com 5,7% dos com a alteração (p=0,008). Outras comorbidades e escores de gravidade foram semelhantes entre a população e entre os grupos. Correlação negativa de Spearman sem significância estatística foi observada entre o selênio urinário e todas as proteínas marcadoras de inflamação: Interleucina 6, d-dímero e proteína C-reativa ($p < 0,05$), exceto com desidrogenase láctica, mas também sem significância estatística ($p = 0,085$; $p > 0,05$). Os pacientes, em geral, apresentaram níveis adequados de excreção urinária de selênio, considerando a faixa normal para uma população saudável. Em indivíduos obesos, esse resultado foi controverso, dadas as alterações no metabolismo do selênio em situações de adiposidade, disfunção hepática e renal. Encontrou-se alta prevalência de idosos com níveis mais baixos de selênio urinário. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os escores de gravidade clínica, biomarcadores inflamatórios e selênio urinário. A tireoidite foi a complicação da tireoide mais prevalente no estudo.

Palavras-chave: Covid-19; selênio; tireoide; proteína C-reativa.

ANUNCIACÃO, Sara Moreira. **Nutritional status of selenium, clinical and inflammatory biomarkers of hospitalized patients with moderate and severe Covid-19.** 2022. Advisor: Helton Estrela Ramos. 132 s. ill. Dissertation (Master in Interactive Processes of Organs and Systems) – Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador, 2022.

ABSTRACT

COVID-19 has become one of the most serious pandemics in world history. It is a disease that triggers an exacerbated inflammatory cascade, which demonstrates the relevance of specific micronutrients in attenuating clinical picture. Selenium has gained prominence due to its association with reduction in the incidence of infections, immune and antioxidant improvement, in addition to its contribution to the proper functioning of the thyroid. In Brazil, there are no studies that evaluated the relationship between selenium status in COVID-19 in hospitalized patients and its association with markers of clinical severity, inflammation and thyroid function. Based on this, the study aimed to evaluate inflammatory and clinical biomarkers as well as thyroid complications that are related to urinary selenium status in hospitalized patients with moderate and severe COVID-19. It is a cross-sectional study that is aligned with another cohort, descriptive, observational and prospective study. The sample consisted of 121 patients with COVID-19 that were admitted to the nursing units. Critical patients with a history of thyroid disease, pregnant women and those who used medications that interfere with thyroid metabolism or the ones that have been using iodinated contrast in the last 6 months were excluded from the study. All of the patients in the study had a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 through quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of respiratory tract samples. Patients underwent measurement of hormonal and immunological biomarkers (thyroid stimulating hormone, free triiodothyronine, free thyroxine, reverse triiodothyronine, thyroglobulin, Interleukin 6, D-dimer, C-reactive protein, lactic dehydrogenase). Urine samples were collected within the first 48 hours for selenium analysis. For clinical severity, NEWS2 and qSOFA scores were used, and body mass index was used for nutritional assessment. Patients were divided into tertiles. Mean total urinary selenium was 33.8 (SD=18.8 µg/L), median 31.0 µg/L. 94.2% of the patients had normal urinary selenium, considering the normal range for healthy individuals. Most patients who presented urinary selenium in the lowest tertile were elderly (N=22; 55%). Obese patients, on the other hand, had higher levels of selenium in tertile 3 (N=28; 78.6%). Regarding the Non-Thyroid Disease Syndrome, 5.7% of the patients presented alteration (p=0.008). Other comorbidities and severity scores were indifferent in the population and between groups. A negative correlation was observed between urinary selenium and all inflammation marker proteins interleukin 6, d-dimer and C-reactive protein ($\rho < 0$; $p > 0.05$), except with lactic dehydrogenase, though without statistical significance ($\rho = 0.085$; $p > 0.05$). Patients, in general, had urinary selenium excretion levels, considering the normal range for a healthy population. In obese population, the result was controversial, given the alterations in Se metabolism in situations of adiposopathy, hepatic and renal dysfunction. A high prevalence of elderly people with lower levels of Se was found, which reveals the vulnerability of this population. No statistically significant differences were observed between clinical severity scores, inflammatory biomarkers and urinary selenium, despite studies showing lower levels of selenium in other serious diseases. Non-Thyroid Disease Syndrome was the most significant thyroid complication in the study.

Keywords: Covid-19; Selenium; Thyroid; C-reactive protein.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Taxonomia do Sars-CoV-2. O coronavírus faz parte da ordem dos Nidovirales, subordem Cornidovirineae, família Coronaviridae, gênero Betacoronavirus e espécie SARS-CoV-2.	19
Figura 2	Ilustração da microestrutura do SARS-CoV-2.	21
Figura 3	Figura esquemática das complicações gerais da COVID-19 em múltiplos órgãos.	23
Figura 4	Resumo do processo global de absorção das formas químicas do selênio, principal sítio de absorção e metabolismo.	29
Figura 5	Relação em U da deficiência e do excesso de selênio, suas consequências e medidas de correção.	35
Figura 6	Resumo dos principais efeitos dos níveis de selênio adequados e insuficientes no sistema imune.	37
Figura 7	Fluxograma do estudo.	47
Figura 8	Regressão linear entre idade em anos e CSU através do coeficiente de correlação de Spearman e faixa de normalidade.	57
Figura 9	Associação entre mediana da idade em anos e tercís da CSU em $\mu\text{g/L}$ (* $p < 0,05$).	57
Figura 10	Regressão linear entre IMC em kg/m^2 e CSU em $\mu\text{g/L}$ através do coeficiente de correlação de Spearman e faixas de normalidade.	58
Figura 11	Correlação entre mediana da IMC em kg/m^2 e tercís da CSU em $\mu\text{g/L}$ (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).	58
Figura 12	Regressão linear dos biomarcadores inflamatórios através do coeficiente de correlação de Spearman e CSU em $\mu\text{g/L}$, faixas de normalidade e associação das medianas entre tercís da CSU em $\mu\text{g/L}$.	61
Figura 13	Regressão linear dos escores de gravidade clínicas e CSU em $\mu\text{g/L}$ através do coeficiente de correlação de Spearman e associação das medianas entre tercís da CSU em $\mu\text{g/L}$.	62
Figura 14	Mapa de calor com distribuição da população em tercís, frequência do selênio urinário, idade, IMC, pontuação dos escores de gravidade clínica e biomarcadores inflamatórios.	63

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1	Concentração de selênio de alimentos-fontes consumidos no Brasil.	27
Tabela 2	Principais exames laboratoriais avaliados.	51
Tabela 3	Características sociodemográficas e clínicas da população do estudo.	54
Tabela 4	Valores mínimo e máximo, média, mediana e desvio padrão de selênio urinário da população do estudo.	55
Tabela 5	Associação do selênio urinário com variáveis sociodemográficas e clínicas da população em estudo.	56
Tabela 6	Exames bioquímicos dos pacientes com COVID-19 e sua associação com a concentração de selênio urinário.	59
.		
Quadro 1	Selenoproteínas e suas propriedades funcionais.	32
Quadro 2	Sumário dos estudos que avaliaram selênio em pacientes com COVID-19.	41
.		
.		

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID-19	Doença Coronavírus
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
Se	Selênio
NTIS	Síndrome da Doença não Tireoidiana
T ₃	Triiodotironina
rT ₃	Triiodotironina reverso
IL-6	Interleucina 6
TSH	Hormônio estimulador da tireoide
NK	Natural Killer
T ₄	Tiroxina
GPX	Glutationa peroxidases
TRX	Tiorredoxina
DIO	Iodotironina desiodase
HT	Hormônios tireoidianos
ASPEN	Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral
ESPEN	Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e Enteral
BRASPEN	Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral
AMIB	Associação Brasileira de Medicina Intensiva
OMS	Organização Mundial de Saúde
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase
RNA	Ácido ribonucleico
S1	Subunidade 1
ECA2	Enzima conversora da angiotensina 2
TMPRSS2	Serina/furina protease transmembrana tipo 2
TNF	Fator de necrose tumoral
EROS	Espécies reativas de oxigênio
RNS	Espécies reativas de nitrogênio
ESFA	Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos
DNA	Ácido desoxirribonucleico
pH	Potencial hidrogeniônico
RDA	Recomendação dietética para ingestão
SeMet	Selenometionina
SeCys	Selenocisteína
Msec	Se-Metil L-Selenocisteína
SELENOP	Selenoproteína P
SELENOW	Selenoproteína W
SELENOH	Selenoproteína H
SELENOM	Selenoproteína M
SELENOR	Selenoproteína R
SELENON	Selenoproteína N

SELENOPS	Selenoproteína S
IFN- γ	Interferon gama
IFN- α	Interferon alfa
IFN- β	Interferon beta
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
UTI	Unidade de terapia intensiva
TGF β	fator de crescimento transformador beta
HLA	Antígeno leucocitário humano
IL-1 β	Interleucina 1beta
CEP	Comité de Ética em Pesquisa
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
CSU	Concentração de selênio urinário
HNO ₃	Ácido nítrico
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry
IMC	Índice de massa corporal
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio arterial
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
IRPM	Insuflações respiratórias por minutos
SpO ₂	Saturação arterial de oxi-hemoglobina
IgG	Imunoglobulina G
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
LDH	Desidrogenase láctica
fT ₃	Triiodotironina livre
fT ₄	Tiroxina livre
PCR	Proteína C-reativa
qSOFA	Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment
NEWS2	National Early Warning Score 2
IC	Intervalo de confiança
IQR	Intervalo interquartil
DP	Desvio padrão

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	JUSTIFICATIVA.....	15
3	OBJETIVOS.....	17
3.1	OBJETIVO GERAL.....	17
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
4	HIPÓTESES.....	18
5	REVISÃO DA LITERATURA.....	19
5.1	DISSEMINAÇÃO MUNDIAL DO VÍRUS SARS-COV-2	19
5.1.1	Microestrutura, características genômicas e ciclo de vida do SARS-CoV-2.....	20
5.1.2	Fisiopatologia da COVID-19.....	22
5.2	A IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO NA MODULAÇÃO DA INFLAMAÇÃO E DO SISTEMA IMUNOLÓGICO NA COVID-19.....	24
5.3	SELÊNIO.....	25
5.3.1	Selênio: definição, história e forma natural.....	25
5.3.2	Recomendações de ingestão de selênio, fontes alimentares e biodisponibilidade.....	26
5.3.3	Metabolismo do selênio.....	28
5.3.4	Avaliação das reservas nutricionais de selênio e seus biomarcadores..	30
5.3.5	Propriedades funcionais do selênio.....	31
5.3.6	Selênio: efeitos da deficiência e do excesso do selênio na saúde humana.	35
5.3.6.1	Deficiência de selênio.....	35
5.3.6.2	Excesso de selênio.....	36
5.3.7	Selênio e imunobiologia	37
5.3.7.1	Selênio e seus efeitos biomoleculares na imunocompetência.....	37
5.4	SELÊNIO E COVID-19.....	38
5.4.1	Selênio e COVID-19 em indivíduos hospitalizados	39
5.4.2	Selênio e tireoide	42
5.4.3	Selênio, COVID-19 e distúrbios da tireoide em indivíduos hospitalizados	44
6	MATERIAIS E MÉTODOS.....	46
6.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	46
6.2	DESENHO DO ESTUDO.....	46
6.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	46
6.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	48
6.5	INDICADORES DO ESTUDO.....	48
6.5.1	Coleta da urina e mensuração do selênio urinário.....	48
6.5.2	Diagnóstico de distúrbios da tireoide.....	49
6.5.3	Diagnóstico de obesidade.....	49
6.5.4	Diagnóstico de SDRA.....	49
6.5.5	Dosagem de biomarcadores hormonais tireoidianos, inflamatórios e de função hepática.....	50

6.5.6	Sistemas de pontuação de gravidade clínica.....	51
6.5.7	Obtenção de dados sociodemográficos e de saúde.....	51
6.6	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	52
7	RESULTADOS	53
7.1	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	53
7.2	DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SELÊNIO URINÁRIO	54
7.3	BIOMARCADORES CLÍNICOS, TIREOIDIANOS, INFLAMATÓRIOS E CORRELAÇÃO COM NÍVEIS DE SELÊNIO URINÁRIO.....	58
7.4	DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DE SELÊNIO URINÁRIO E ESCORES DE GRAVIDADE CLÍNICA NEWS2 E QSOFA.....	62
7.5	ARTIGO 1.....	63
7.6	ARTIGO 2.....	64
8	DISCUSSÃO	65
9	CONCLUSÃO	73
	REFERÊNCIAS	74
	APÊNDICES	89
	APÊNDICE A – ARTIGO 1	90
	APÊNDICE B – ARTIGO 2	105
	ANEXOS	115
	ANEXO A	116
	ANEXO B	124
	ANEXO C	126

1 INTRODUÇÃO

A *coronavirus disease* 2019 (COVID-19), provocada pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave, Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), tornou-se uma das mais graves e devastadoras pandemias da história mundial¹. O vírus SARS-CoV-2 acomete, prioritariamente, o trato respiratório, tendo como uma das principais consequências a síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA). Ademais, podem ocorrer afecções sistêmicas agravadas por fatores de risco, como idade avançada e doenças cardiometabólicas¹. A COVID-19 e a SDRA desencadeiam uma cascata inflamatória exacerbada, o que demonstra a relevância da participação de nutrientes que auxiliem no controle, na mitigação ou atenuação do quadro clínico^{2,3}.

Além dos danos pulmonares e do elevado estado inflamatório, existem diversas complicações decorrentes da doença COVID-19, como alterações cardiovasculares, hepáticas, neurológicas, distúrbios tireoidianos, dentre outras⁴. Quanto à última, estudos recentes têm demonstrado a precipitação de tireoidite, hipotireoidismo e da Síndrome da Doença não Tireoidiana (NTIS) provocada pela COVID-19. A NTIS é uma afecção típica em pacientes críticos e caracterizada pela redução da triiodotironina (T₃), aumento do T₃ reverso (rT₃), hormônio tireostimulante (TSH) normal ou levemente diminuído e altas concentrações de interleucina-6 (IL-6)⁴.

Diversos micronutrientes têm sido amplamente estudados devido a suas funções no aprimoramento do sistema de defesa e potencial ação antioxidante, além de seus efeitos protetores contra a COVID-19. Dentre os mais citados, podem-se encontrar vitamina D, vitamina C, zinco, cobre e selênio (Se)⁵. Muitos estudos têm investigado a contribuição do Se para a saúde humana de forma sistêmica.

O Se tem adquirido destaque por agregar inúmeros benefícios biológicos e pela sua forte associação com redução da incidência de infecções, melhor *performance* imunológica e função antioxidante, sobretudo, em contaminações virais^{6,7}. Ele exerce influência no desempenho das células T CD8 + e as células *natural killer* (NK), na expressão de genes para interferons em respostas virais e integração de selenoproteínas. As selenoproteínas participam na formação de células T, na neutralização redox, na prevenção de vasoconstrição e na hipercoagulação sanguínea^{2,5}.

São mais de 20 enzimas selenoproteínas identificadas e dependentes de Se, as quais apresentam efeitos fundamentais no sistema imunológico, antioxidante, reprodutor e hormonal tireoidiano⁸. As selenoproteínas glutathiona peroxidases (GPXs), tiorredoxina redutases (TRXs) e desiodases (DIOs) são essenciais para a produção dos hormônios tireoidianos, além de neutralizarem a

formação de radicais livres, sintetizados na tireoide⁹. As desidases são dependentes do Se e imprescindíveis para bioativação da tiroxina (T₄) em T₃¹⁰.

Para a biossíntese equilibrada das selenoproteínas e a obtenção dos vastos benefícios do Se, deve-se garantir adequadas reservas do nutriente através da suplementação ou por meio do consumo de alimentos-fontes, como castanhas, cogumelos, leveduras, alho, brócolis, repolho, couve-flor e alguns cereais, além de ovos, peixes e carnes, a depender da biosfera rica em Se^{9, 11}.

Níveis adequados do Se contribuem para um melhor desempenho imunológico e antioxidante através da regulação da produção de citocinas e células T. Essas funções do Se, no cenário COVID-19, podem propiciar melhores desfechos clínicos ou não, quando se discutem os extremos, ou seja, da desnutrição à obesidade. Ocorre que níveis inadequados de Se estão associados com mortalidade e aumento do grau de virulência do SARS-CoV-2, principalmente, em pacientes com estado nutricional comprometido^{2, 3, 7, 8}.

Pacientes hospitalizados graves e críticos são acometidos por alterações do metabolismo, que geram aumento do consumo de reservas nutricionais, ocasionando, por sua vez, desequilíbrio orgânico. Nesse contexto, pacientes com COVID-19 possuem elevada demanda nutricional, em que a deficiência do Se é mais frequente, podendo provocar vulnerabilidade a desfechos clínicos mais graves¹².

No Brasil, são escassos estudos que avaliem a relação *status* de Se do paciente e evolução da COVID-19, em pacientes hospitalizados. O mais recente e de relevância epidemiológica, cujo escopo foi o de avaliar *status* do Se em crianças saudáveis, foi realizado em escolares da Bahia, cujo resultado apontou adequado *status* na população¹³.

A COVID-19 é uma afecção complexa, e seus fatores, associados ao pior prognóstico e à mortalidade, merecem ser investigados, a fim de se conhecer a doença de forma mais aprofundada e, assim, delinear planos terapêuticos dedicados à recuperação e prevenção de complicações. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar *status* nutricional relativo ao Se e sua relação com marcadores bioquímicos inflamatórios, clínicos, comorbidades, função tireoidiana e gravidade da doença, numa população adulta hospitalizada por COVID-19 em um hospital público da Paraíba, Brasil.

2 JUSTIFICATIVA

O Se – em especial as selenoproteínas – desempenha diversas funções orgânicas, como ação antioxidante, aprimoramento do sistema imunológico, neuroproteção, bioconversão dos hormônios tireoidianos, estabilidade das estruturas celulares contra radicais livres, prevenção de doenças cardiometabólicas, dentre outras¹⁴. Para tanto, deve-se assegurar adequadas reservas nutricionais do Se, e, quando se trata do ambiente hospitalar, existe uma alta probabilidade de *deficit* dessa substância, principalmente em paciente grave, crítico e com COVID-19. Catabolismo aumentado, inflamação, restrição ao leito e alterações do trato gastrointestinal são exemplos de pontos críticos principais da deficiência, que diminuem a obtenção do nutriente e aumentam o consumo de suas reservas, gerando um desequilíbrio bastante comum no processo de hospitalização¹⁵.

Nessa direção, assume-se que as práticas assistenciais nutricionais, como triagem nutricional, avaliação nutricional, prescrição dietoterápica, dentre outras, são rotinas imprescindíveis para detecção de distúrbios nutricionais, recuperação e manutenção do estado nutricional do paciente hospitalizado. No entanto, tais ações e as de biomonitoramento de *status* de micronutrientes na prática clínica são desafiadores, precisamente em se tratando do cenário pandêmico na COVID-19. Diversas medidas restritivas da rotina hospitalar foram adotadas com objetivo de conter a propagação do vírus entre pacientes e profissionais¹⁶.

Dentro dessa perspectiva, a avaliação da ingestão de Se de pacientes hospitalizados é complexa, tendo em vista as considerações apresentadas, além da variabilidade do mineral em diferentes regiões do país e dos fatores que dificultam sua biodisponibilidade¹⁴. Existe variabilidade do teor do Se nos alimentos, influenciada pela biosfera local, já que se trata de um elemento oriundo da natureza. Outros aspectos – como a interferência de fatores antinutricionais na absorção do Se, a capacidade absorptiva do indivíduo e a forma química consumida do mineral – influenciam em seu aproveitamento biológico¹⁴.

No Brasil, inexistem estudos que avaliem, exclusivamente, a excreção urinária de Se em pacientes hospitalizados com COVID-19, associada a biomarcadores inflamatórios, clínicos e de funções da tireoide. Está bem documentado que níveis adequados do Se contribuem para uma boa *performance* antioxidante, imunomodulatória e antitrombótica^{8, 14, 17}. Outrossim, é evidente seu papel na biossíntese dos hormônios tireoidianos¹⁰.

Destaca-se ainda que há uma deficiência de dados nacionais e internacionais voltados para a terapia nutricional na COVID-19 e que considerem recomendações de vitaminas e minerais, com fortes níveis de evidências. A Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral

(ASPEN), a Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN), a Sociedade Brasileira de Nutrição Enteral e Parenteral (BRASPEN) e a Associação de Medicina Brasileira (AMIB) publicaram, entre os anos de 2020 e 2021, pareceres e diretrizes com orientações voltadas para o tratamento nutricional de paciente com COVID-19, mas sem pontuar graus de recomendações voltados para os micronutrientes¹⁸⁻²⁰. Acredita-se que, devido à indisponibilidade de dados que sustentem as recomendações e pela necessidade do conhecimento mais profundo da doença, são poucas as informações que abordam o manejo nutricional referente aos oligoelementos. Diferentemente dos anos anteriores à pandemia, esses mesmos *guidelines* descreviam com detalhes informações concernentes à dosagem de Se recomendada e evidências de seus benefícios ao paciente crítico e em doenças específicas²¹⁻²³.

Assim, o Se foi eleito como o nutriente-alvo do estudo, devido à deficiência de dados na literatura referentes a seus benefícios na patogênese da COVID-19 em pacientes graves, com comorbidades²⁴. Encontram-se pesquisas atuais sobre o Se e desfechos clínicos que envolvem os biomarcadores para estresse oxidativo, mas sem considerar as nuances do paciente grave infectado pela COVID-19, com disfunções orgânicas múltiplas e estado nutricional geral comprometido, ou seja, dos desnutridos aos obesos^{25, 26}.

A presente pesquisa tem importância epidemiológica, tendo em vista sua singularidade no que diz respeito às informações sobre os monitoramentos nacionais referentes à nutrição do Se, sobretudo, em populações específicas, como indivíduos hospitalizados pela COVID-19. Desse modo, os resultados deste estudo, em associação com dados sobre a patogênese, fatores de risco e complicações da doença, poderão contribuir para o planejamento de ações multimodais na prevenção, no tratamento e na reabilitação do paciente com COVID-19.

3 OBJETIVOS

Esta seção apresenta os objetivos estabelecidos para proceder-se ao desenvolvimento deste estudo.

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre o *status* nutricional relativo a selênio, biomarcadores inflamatórios, clínicos e disfunção da tireoide em pacientes hospitalizados com COVID-19 de um Hospital Público da Paraíba, Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a influência do estado nutricional dos pacientes com COVID-19 no *status* nutricional do Se urinário.
- Avaliar a relação dos biomarcadores inflamatórios e clínicos e nos níveis do Se urinário em pacientes com COVID-19.
- Identificar a associação dos escores de gravidade clínica com os níveis do Se urinário em pacientes com COVID-19.
- Identificar a associação entre distúrbios da tireoide e níveis do Se urinário em pacientes com COVID-19.
- Avaliar os potenciais fatores socioeconômicos e de saúde associados ao *status* nutricional do Se em pacientes com COVID-19.

4 HIPÓTESES

Hipótese nula: processo inflamatório, catabolismo e alterações do trato gastrointestinal, característicos do quadro clínico decorrente da COVID-19, não estão associadas a *status* nutricional de selênio urinário em pacientes hospitalizados.

Hipótese alternativa: processo inflamatório, catabolismo e alterações do trato gastrointestinal, característicos do quadro clínico decorrente da COVID-19, estão associadas a *status* nutricional de selênio urinário em pacientes hospitalizados.

5 REVISÃO DA LITERATURA

Apresenta-se, a seguir, a base teórica que fundamenta este estudo, compreendendo quatro abordagens, a saber:

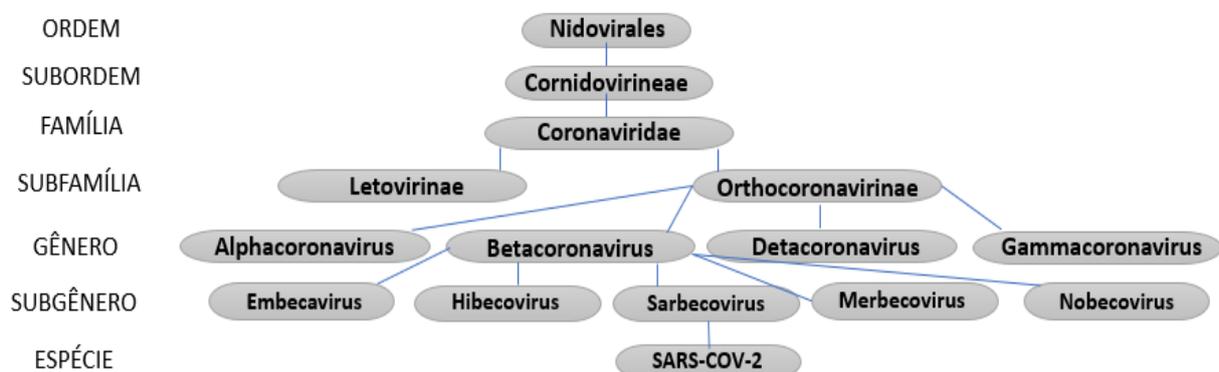
5.1 DISSEMINAÇÃO MUNDIAL DO VÍRUS SARS-COV-2

No final do ano de 2019, na cidade provinciana de Hubei, na China, foi identificado o novo coronavírus, denominado de SARS-CoV-2 (COVID-19)²⁷. A palavra coronavírus é proveniente do latim *corona*, que, semanticamente, quer dizer coroa, fazendo alusão a sua forma, vista por um microscópio eletrônico^{28, 29}.

A disseminação do vírus da COVID-19 adquiriu proporções territoriais, além do continente asiático e, em poucos meses, ele foi declarado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como agente causal de um estado de pandemia¹.

No âmbito da taxonomia, o coronavírus faz parte da ordem dos Nidovirales, família Coronaviridae, gênero Betacoronavirus e espécie SARS-CoV-2 (Figura 1)³⁰.

Figura 1 – Taxonomia do Sars-CoV-2. O coronavírus faz parte da ordem dos Nidovirales, subordem Cornidovirineae, família Coronaviridae, gênero Betacoronavirus e espécie SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptada de Khalil e Khalil (2020)³⁰.

Desde a década de 1960, a ciência tem descoberto diferentes cepas de coronavírus, cujas manifestações clínicas em humanos são consideradas leves. No entanto, esses vírus podem sofrer mutações e, assim, aumentar seu poder de transmissão, afecção e letalidade, o que sucedeu com o atual SARS-Cov-2. A teoria do surgimento do coronavírus considera a infecção inicial entre animais, como morcegos, camundongos, dentre outros. De forma descontrolada, transformou-se rapidamente em zoonose, aumentando exponencialmente os casos em humanos e gerando mais de cinco milhões de mortes²⁸.

O coronavírus é altamente transmissível, e a contaminação pode ocorrer através de aerossóis, contato nosocomial e, em menor taxa, transmissão entre mãe e feto. São as gotículas respiratórias que transmitem o vírus de pessoa para pessoa, ou a presença delas em seus pertences ou superfícies²⁹. O outro modo de disseminação mais comum é a nosocomial, pois a influência do ambiente hospitalar é forte, por agrupar muitos indivíduos infectados em determinado perímetro. No tocante à transmissão vertical materna, ainda existem controvérsias^{27,31}.

Os sintomas clássicos são febre, tosse e mialgia, mas a doença evolui geralmente para padrões mais graves, como pneumonia e até mesmo insuficiência respiratória. A SDRA é uma proeminente consequência que atinge indivíduos infectados pela COVID-19, requerendo, muitas vezes, a necessidade de cuidados específicos e intensivos²⁸.

Existem variadas formas e exames para detectar e realizar o diagnóstico diferencial da COVID-19, como os testes sorológicos e exames de bioimagem. Entretanto, testes baseados na reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) são considerados mais indicados, devido à sensibilidade. Por meio de *swabs* do trato respiratório superior ou da cavidade oral, podem-se coletar amostras e submetê-las ao sequenciamento genômico para identificar o gene *spike* específico dessa espécie²⁷.

A prevenção é a melhor forma de contenção de disseminação da doença, através de medidas de proteção contra a contaminação por aerossóis e por contato, além da própria vacinação. Uma vez instalada a doença, o tratamento é complexo, pois as complicações irão requerer terapias medicamentosas, não medicamentosas e medidas clínicas, muitas vezes aplicadas no âmbito da terapia intensiva³².

5.1.1 Microestrutura, características genômicas e ciclo de vida do SARS-CoV-2.

O SARS-CoV-2 é um β -coronavírus com diâmetro de 50 nm a 200 nm e picos distintos, apresentando-se de forma circular ou multiforme. A característica típica dos coronavírus é

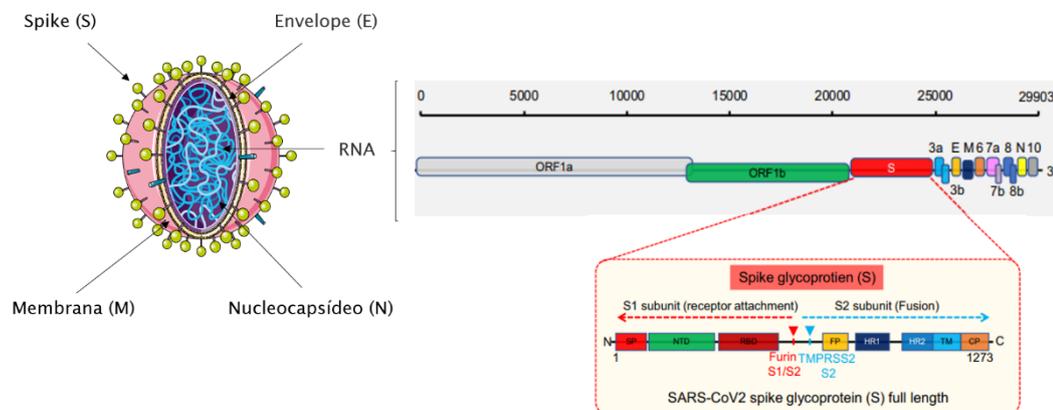
possuírem uma proteína Spike (S) de duas subunidades (S1 e S2), o que remete a uma forma de pétala. Além dessa, apresenta mais três tipos de proteínas: membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N)³³⁻³⁵.

O micro-organismo da COVID-19 apresenta um genoma de fita simples de ácido ribonucleico (RNA) de 29.891 pb de comprimento, sendo reconhecido como o maior vírus com capacidade de codificar 27 proteínas³⁴.

A subunidade S1 é responsável pela intercessão do vírus com as células hospedeiras do sistema respiratório. A proteína S1 se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), através da serina protease transmembrana tipo 2, na célula-alvo (TMPRSS2). Essa ligação permite a captação do RNA viral, perpetrando sua penetração no citoplasma e, por conseguinte, sua replicação³⁴ (Figura 2).

Uma vez no interior das células alveolares pulmonares, ocorre o processo de replicação viral, em que acontece o fenômeno de replicação-transcrição. Dessa forma, o principal mecanismo de sobrevivência do vírus é a síntese de biomoléculas estruturais e de subgenomas^{34, 35}.

Figura 2 – Ilustração da microestrutura do SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptada de Khumar e Khumar (2020)³⁴.

Legenda: As frações proteicas da parte externa do vírus estão imersas em uma dupla camada lipídica. O ácido ribonucleico (RNA) do vírus se encontra no arcabouço proteico chamado nucleocapsídeo (N). As glicoproteínas Spike (S) ficam na superfície e são responsáveis, em especial, a subunidade 1, por promover ligação do vírus com as células hospedeiras por meio da serina/furina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2).

5.1.2 Fisiopatologia da COVID-19

Didaticamente, a patogênese da COVID-19 é separada em três fases sequenciais: fase pulmonar, fase pró-inflamatória e pró-trombótica³⁶.

O vírus utiliza a ECA2 como meio de ligação para sua penetração celular, sendo que os pneumócitos tipo 2 são os mais vulneráveis, devido à alta concentração da ECA2 em sua superfície celular. Os pneumócitos 2 infectados pelo vírus implicam a inativação da angiotensina II e da bradicinina, que se acumulam principalmente no tecido pulmonar, gerando uma exacerbada cascata inflamatória. O desdobramento do intenso quadro inflamatório propicia modificações da estrutura epitelial alveolar e vascular, gerando disfunções pulmonares, como angiodema, pneumonia intersticial, hipertensão pulmonar, lesões pulmonares e a própria SDRA^{36, 37}.

A partir desse quadro, a fase pró-inflamatória é configurada pelo quadro altamente responsivo à inflamação das células-alvo e dos linfócitos infectados, com elevada síntese de interleucinas, acúmulo de macrófagos e monócitos, leucopenia, linfopenia, aumento da permeabilidade vascular, lesão tecidual, dentre outras alterações que estão envolvidas no comprometimento pulmonar. Esse dano pulmonar ocorre entre os alvéolos e os capilares alveolares, impedindo que haja adequada permuta de dióxido de carbono e oxigênio^{33, 36, 37}.

O meio inflamatório incorre em: descamação de grupos celulares do parênquima pulmonar; edema intersticial e no capilar alveolar; surgimento de células inflamatórias que migram para o interstício pulmonar; inativação do surfactante alveolar (aumentando o risco do seu colapso); presença de macrófagos que liberam citocinas, proteases, fator de necrose tumoral (TNF); interleucinas 6 e 8 (que ativam neutrófilos e também produzem outra cascata de citocinas); atração de plaquetas e sua agregação (ativação da cascata de coagulação). Todo esse cenário favorece a deterioração alveolar, além da obstrução capilar, ocasionando trocas gasosas ineficientes^{33, 37}.

Ainda com relação à fase pró-inflamatória, a precipitação da desordem inflamatória induz a produção de inúmeras citocinas e o estímulo dos sistemas de defesa, essencialmente representados pela reparação humoral, celular, plaquetária e fibroblastos³⁷. Associada a essas ocorrências, a infecção viral promove disfunções na linfopoiese e apoptose dos linfócitos³³.

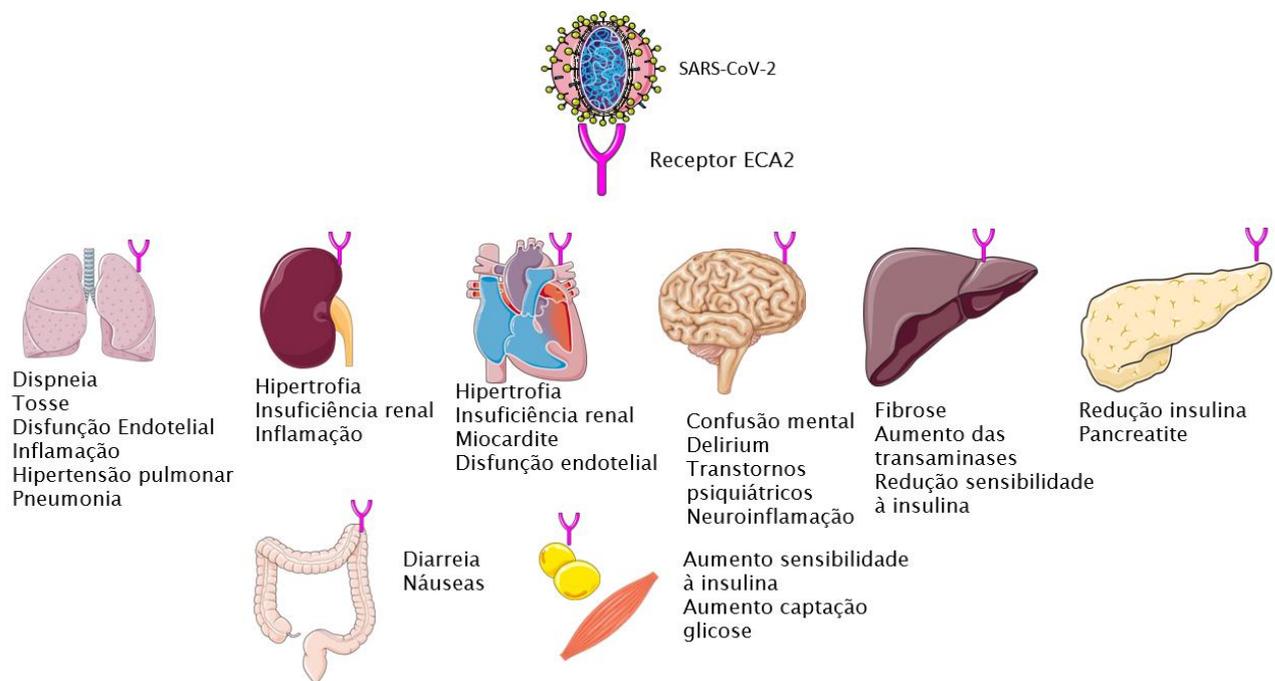
Por fim, na fase trombótica, ocorre um processo desequilibrado de coagulação, em que a agregação plaquetária e a regulação positiva de fatores indutores de coagulação estão desajustados. Nesse sentido, há uma caracterização de quadro de coagulopatia na COVID-19 e, até mesmo, de falência múltipla de órgãos, haja vista a hiperinflamação sistêmica. É por

conta disso que os níveis de dímero D, tempo de protrombina prolongado e baixa contagem de plaquetas são observados nos pacientes, aumentando suas chances de eventos trombóticos³⁶.

Existe também, na literatura científica, a classificação da doença em quatro estágios: infecção precoce, hiperresponsividade do sistema imunológico, hipercoagulabilidade e falência de múltiplos órgãos. O primeiro estágio é representado pela penetração viral e instalação do quadro infeccioso com ou sem manifestações clínicas. Em seguida, vem a etapa da tempestade de citocinas, com elevados biomarcadores inflamatórios, hipercoagulação, e, por fim, a mais grave, a etapa de hipóxia e risco de múltiplas disfunções orgânicas³⁸.

A figura 3 permite uma visualização geral das complicações da COVID em múltiplos sistemas, pois os receptores da ECA2 estão disseminados em variados órgãos.

Figura 3 – Figura esquemática das complicações gerais da COVID-19 em múltiplos órgãos.



Fonte: Adaptada Almeida et al. (2020)³⁹.

Legenda: o vírus SARS-CoV-2 é capaz de penetrar em diversas células de variados órgãos por meio do receptor ECA2.

5.2 A IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO NA MODULAÇÃO DA INFLAMAÇÃO E DO SISTEMA IMUNOLÓGICO NA COVID-19

A intervenção terapêutica para a COVID-19 requer modelos de tratamentos integrais, tendo em vista as consequências sistêmicas da doença. Em face do acentuado quadro inflamatório generalizado, o tratamento deve ser baseado em duas vertentes: terapia medicamentosa fármaco-imunomodulatória e não medicamentosa. No que tange à primeira, seu principal objetivo é regular a sinalização de citocinas, a fim de atenuar o estado hiperinflamatório excitado, seja via modulação e estimulação do sistema imune inato e adaptativo, seja via imunossupressão³⁸.

A terapia não medicamentosa é complementar à medicamentosa, dado que a nutrição é considerada crucial para apoiar o sistema imunológico. Estados extremos de nutrição inadequada, da obesidade à desnutrição, incidem em vulnerabilidade a infecções e em quadro inflamatório acentuado subjacente, na COVID-19⁴⁰.

Padrões alimentares equilibrados exibem fortes níveis de evidência no tratamento, como também na prevenção, devido a suas propriedades antioxidantes, de imunomodulação, antitrombóticas e epigenéticas⁴¹. A Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) reconhece a relevância de modelos dietéticos adequados no tratamento, na prevenção, e em melhores desfechos da COVID-19, destacando a inclusão equilibrada de dez micronutrientes: vitaminas A, B6, B9, B12, C, D, zinco, cobre, ferro e Se⁴².

No que se refere à função antioxidante, o envolvimento desses micronutrientes está intimamente associado à regulação da produção desproporcional de espécies reativas de oxigênio (EROS) e de nitrogênio (RNS)⁴³.

O aumento da expressão de genes antioxidantes, coenzimas protetoras das biomoléculas celulares, o aumento da atividade do sistema imune inato e adaptativo e a redução de proteínas pró-inflamatórias são exemplos das principais respostas desencadeadas pelos bioelementos selecionadas, ou seja, nutrientes que geram efeitos protetores e reparadores em doses e biodisponibilidade adequadas^{41, 42, 44}.

Com relação ao efeito imunoprotetor, os micronutrientes selecionados, como vitaminas C, D, zinco, ferro e Se, exercem esse efeito por meio da expressão de peptídeos antimicrobianos, maturação dos monócitos em macrófagos, redução da tempestade de citocinas, aumento da síntese de células T e NK. Recentemente, descobriu-se a redução da replicação viral da COVID-19 e de outras infecções respiratórias^{5, 45}.

A função antioxidante atribuída às vitaminas e aos minerais vai além da defesa celular, uma vez que eles colaboram adicionalmente com a modulação das vias de coagulação, plaquetárias e fibrinolíticas. Além disso, participam ativamente na regulação do tônus vascular e na angiogênese, prevenindo, assim, a instalação de eventos pró-trombóticos^{46, 47}.

Sabe-se que a influência de determinados nutrientes no mecanismo da produção e modificação de proteínas não dependentes da expressão do ácido desoxirribonucleico (DNA) tem sido fortemente associada ao estudo da nutrição e epigenética. Compostos bioativos provenientes dos micronutrientes, como as vitaminas do complexo B, A, C, D, o selênio e o zinco podem contribuir a favor da nutrieigenética, no sentido de desencadear a metilação do DNA, acetilação de histonas, microRNAs e remodelação da cromatina. Tais modificações podem aprimorar o sistema de defesa antioxidante e imunomodulador no cenário de acentuada inflamação e reposta a quadros infecciosos⁴⁸⁻⁵².

5.3 SELÊNIO

5.3.1 Selênio: definição, história e forma natural

O selênio é um metaloide, de símbolo Se, pertencente ao Bloco P, Período IV e Grupo 16 da tabela periódica de elementos. A palavra selênio é derivada do grego *Selene*. Pode ser encontrado na forma orgânica, no corpo humano, e inorgânica, na natureza^{53, 54}.

A descoberta do Se ocorreu no século XIX pelo pesquisador e químico sueco Jöns Jakob Berzelius, sendo inicialmente considerado como elemento tóxico à saúde humana, devido aos relatos de morte de pacientes que ingeriram altas doses de selenato de sódio. Ainda depois de muitos anos, o Se era considerado tóxico por conta de plantas com altas concentrações do mineral serem responsáveis pela morte de milhares de animais em territórios norte-americanos. Esse conceito do Se perdurou até o século XXI. Somente depois de mais de cem anos de sua descoberta, Klaus Schwartz e Calvin Foltz apontaram o Se como nutriente importante no sistema de defesa em humanos. Foi o ponto de partida para a comprovação da relação do Se com diversos mecanismos biológicos^{8, 55}.

O Se pode ser encontrado em todos os subsistemas da Terra: solo, ar e água. Sua distribuição é bastante heterogênea na crosta terrestre, com média de 0,09 mg/kg. A biodisponibilidade pode variar conforme condições de potencial hidrogeniônico (pH), *redox*, presença de espécies iônicas altamente reativas, bioflora bacteriana, concentração vegetal, clima e temperatura do solo^{14, 55}.

As regiões de países nórdicos, do leste europeu e da China, possuem solos com baixas concentrações do Se. Em contrapartida, regiões litorâneas e de planícies de Estados Unidos, Canadá, Irlanda, Colômbia, Venezuela, China e Brasil são conhecidas como seleníferas^{14, 55}.

5.3.2 Recomendações de ingestão de selênio, fontes alimentares e biodisponibilidade.

A recomendação dietética para ingestão (RDA) diária do Se é de 55µg/dia para indivíduos de ambos os sexos, acima de 18 anos⁵⁶. As principais fontes do Se são: castanha do Brasil, carnes, peixes, cereais, leveduras, brócolis, repolho e couve-flor⁵⁷.

No entanto, é válido destacar que a quantidade do Se nos alimentos pode diferir, a depender da região. A composição da biosfera e a forma química (orgânica, a mais aproveitável pelo organismo) influenciarão nos níveis do Se e sua biodisponibilidade. Além disso, a presença de fatores antinutricionais e métodos de cocção podem aumentar ou diminuir o aproveitamento biológico do mineral¹⁴.

Os produtos de origem animal possuem maior concentração do Se, quando comparados aos de origem vegetal, os cereais e as frutas. Embora cereais sejam pobres nutricionalmente em Se, o trigo cultivado em solos seleníferos pode ser uma excelente fonte. No Brasil, especificamente no Ceará, Pará e em Amazonas, os feijões dessas regiões apresentaram maiores concentrações do Se, quando foram confrontados com os resultados das análises bromatológicas de São Paulo, Minas Gerais e Goiás^{14, 58}.

A castanha do Brasil (*Bertholletia excelsa*, família Lecythidaceae), alimento genuinamente brasileiro, é conhecido como o mais rico em Se, apresentando teor de 8 a 250 µg/g a depender da região cultivada, devido à influência da biosfera local. Na Amazônia, o produto cultivado possui maiores concentrações, em contraste com o Acre, Estado da mesma região do país, cujo teor do Se é inferior⁵⁷. A Tabela 1 informa o teor de Se dos principais alimentos consumidos no Brasil.

Tabela 1 – Concentração de selênio de alimentos-fontes consumidos no Brasil.

Alimento (100 g)	Se µg	Alimento (100 g)	Se µg
Sardinha enlatada em molho de tomate	80,9	Feijão preto	11,9
Farinha de trigo integral	13,6	Leite desnatado	2,6
Pão francês	7,3	Queijo Minas	9,9
Arroz integral	2,7	Frango (coxa)	12
Ovos (gema)	34	Maracujá	0,8
Carne bovina (contrafilé)	9,7	Manga	0,9
Almeirão	1,3	Couve	3,1
Fígado	7,3	Inhame	0,9

Fonte: Cozzolino et al. (2009) ⁵⁷.

As crucíferas, como mostarda, repolho, brócolis e couve-flor, e liliáceas, que compreendem basicamente cebola e alho, são considerados vegetais com alto teor de Se¹⁶.

A presença de metais pesados influencia negativamente na biodisponibilidade do Se, porém aumenta quando ingerido com alimentos fontes de proteína, lipídeos, vitaminas A, C e E. Além disso, o processo térmico também pode implicar a redução do teor de Se nos alimentos, em virtude da sua volatilização^{14, 17}.

O *status* nutricional do Se é globalmente variável, uma vez que a ingestão adequada vai depender do conteúdo no solo e da localização geográfica, assim como dos hábitos alimentares da população⁵. Sabe-se que, em diversos países, ocorre deficiência de Se, como Alemanha, Hungria, Turquia e Irã⁵⁹.

No Brasil, especificamente na Amazônia, a ingestão de Se é variável, pois há elevado consumo de alimentos fontes de Se nessa região ⁶. Já em 2021, no estudo de Campos, ficou evidenciado que crianças e adolescentes da Bahia apresentavam selenosuficiência, o que assevera a variabilidade do *status* nutricional do Se em regiões distintas num mesmo país¹³.

Em outras regiões, os pescados da área noroeste do Oceano Atlântico dos Estados Unidos apresentam mais Se quando comparados aos da parte oeste do país. Os leites e ovos serão impactados quanto ao teor do Se conforme o padrão alimentar dos animais e a espécie^{14, 17}.

Dentro da perspectiva da deficiência, estratégias de fortificação de alimentos e biofortificação agrônômica são ferramentas para atenuar os problemas nutricionais decorrentes do mineral. As indústrias têm utilizado os avanços da biotecnologia de enriquecimento dos solos, pulverização foliar e suplementação dietética com o Se. Recentemente, pesquisadores têm inovado com a biofortificação genética, cujo objetivo é selecionar linhagens vegetais com alta capacidade de acúmulo do Se da natureza⁵⁸.

5.3.3 Metabolismo do selênio

A forma química do Se, na natureza, irá influenciar no seu aproveitamento biológico e nas formas de absorção. Em condições normais e de ingestão, dentro das recomendações dietéticas, as formas inorgânicas e orgânicas são absorvidas numa taxa de eficiência de 70 a 90%, exceto a selenita inorgânica, que não ultrapassa 60%. As outras apresentações inorgânicas, selenato e selenito, são pouco encontradas nos alimentos *in natura*, estando mais disponíveis em suplementos alimentares^{24, 58, 60}.

A forma orgânica selenometionina (SeMet) é a apresentação do Se mais frequentemente disponibilizada pelos alimentos vegetais, como grãos, legumes e leguminosas. Nos alimentos de origem animal, a selenocisteína (SeCys) e a Se-Metil L-Selenocisteína (MSeC) são as mais prevalentes⁵⁸.

A meia-vida das formas orgânicas e inorgânicas difere principalmente a depender do destino metabólico: 102 dias para o selenito, chegando a 252 dias para a SeMet. A explicação para essa diferenciação é dada pela natureza da absorção. Uma vez absorvido, o SeMet tem uma renovação mais lenta que o selenito⁶¹.

O principal sítio de absorção do Se, em suas formas orgânicas e inorgânicas, se dá no intestino delgado e duodeno, por diferentes mecanismos. No caso das SeMet, SeCys e MSeC, a absorção é mediada por um sistema sódio dependente^{17, 60} (Figura 4).

A SeMet entra no ciclo da metionina e das vias de transsulfuração hepática para formar SeCys. E o metil selenol desmetilado, juntamente com a enzima α -liase, gera o selenato, também no fígado. Uma vez ocorridas tais reações, segue-se com a formação das selenoproteínas, sendo mais de 20 tipos que assumem variados papéis, como antioxidante, imunomodulação, transporte e biossíntese hormonal^{17, 60}.

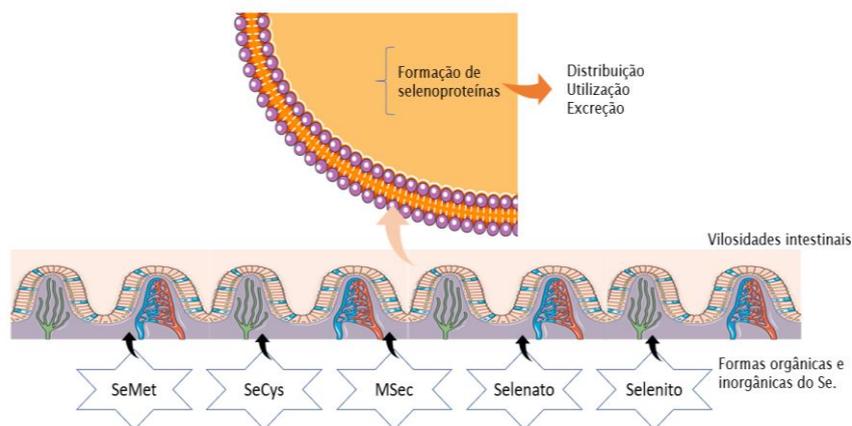
A excreção fecal, urinária, respiratória, dérmica e mamária do Se são as rotas de eliminação em lactantes, sendo a mais utilizada a urinária. No entanto, a via da excreção é dependente da

quantidade ingerida, da forma química, da composição do alimento-fonte, do estado nutricional e dos processos de metilação e de desmetilação do seleneto^{53, 60, 61, 62}.

Em situações de privação do mineral, sua excreção é reduzida. Todavia, em casos de excesso, o processo de metilação ocorre no nível hepatorenal, proporcionando menor toxicidade do Se e, por conseguinte, eliminação preferencial pelo sistema urinário. Nesse sentido, pode-se aludir à importância do adequado *clearance* renal na depuração do Se e sua relação com a selenotoxicidade^{60, 63}.

Há variados produtos da metabolização do Se encontrados na urina, mas o trimetilselênio é o melhor representado, sobretudo em situações de toxicidade. Em concentrações tóxicas mais leves, a excreção do Se segue outra rota, a de detoxificação, em que o seleneto é convertido em um seleno açúcar conjugado e, em seguida, em semeleniometilgalactamina, também eliminada pelo aparelho urinário^{60, 63}.

Figura 4 – Resumo do processo global de absorção das formas químicas do selênio, principal sítio de absorção e metabolismo.



Fonte: Adaptada de Roman, Jitaru e Barbante (2014)⁶⁰.

Os nutrientes que aumentam a absorção do Se são a metionina, as vitaminas E, A e C e outros antioxidantes. Já os que impedem adequada absorção são resultantes das interações, no trato gastrointestinal, com metais pesados e altas doses de enxofre⁶³.

Uma vez absorvidas, as espécies de Se são translocadas por proteínas transportadoras, como a albumina, para órgãos e tecidos, cuja utilização será desviada para produção das selenoproteínas, em especial a do tipo P. A selenoproteína P atinge a corrente sanguínea, o tecido hepático, outros órgãos e tecidos⁶³.

5.3.4 Avaliação das reservas nutricionais de selênio e seus biomarcadores

A depender da forma química do Se, sua distribuição e biodisponibilidade são variadas. As formas orgânicas e inorgânicas do mineral são convertidas em selenito de hidrogênio, composto utilizado na síntese de selenoproteínas, ou metilado pela tiol S-metiltransferase, gerando metilselenol, dimetil selenito e trimetilselenol⁶⁴. No caso da selenometionina, sua via de circulação difere, pois pode suprir a necessidade de metionina em caso de dieta pobre ou ser convertida em selenocisteína por enzimas^{63, 65}.

Frente aos múltiplos fatores que influenciam a biodisponibilidade do Se na alimentação humana, a população está suscetível a diferentes estados de reservas do mineral. A partir disso, torna-se relevante o monitoramento dos níveis de Se, a fim de prevenir situações e consequências de seu excesso ou deficiência para a saúde.

A avaliação do *status* nutricional de qualquer nutriente é fundamentada por toda sua cadeia metabólica, que vai desde ingestão, digestão, absorção, metabolismo, distribuição, armazenamento até sua excreção. Em vista disso, os instrumentos de avaliação de reservas podem ser categorizados em métodos indiretos de consumo alimentar e diretos de detecção biológica das diversas formas em que o Se se apresenta^{14, 66}.

Dentro dos métodos de avaliação nutricional, o consumo alimentar pode ser realizado através de instrumentos validados que visam à obtenção de informações sobre hábitos alimentares progressos ou ingestão alimentar recente de alimentos fontes de Se, como os questionários de frequência alimentar, quantitativos ou semiquantitativos, recordatórios alimentares das últimas 24 horas ou registros alimentares¹⁴.

Conforme ocorre com todo método indireto de avaliação, pode haver limitações, como a baixa confiabilidade dos dados relatados pelo indivíduo e a diversidade da concentração de Se dos alimentos. Aponta-se que esses métodos são mais precisos em indivíduos com deficiência, pois eles respondem, de forma mais imediata, à reposição do mineral⁶⁶.

Convém destacar que a forma química e fatores nutricionais interferem na incorporação bioquímica do nutriente no organismo. Muitos estudos e revisões sistemáticas de avaliação do *status* do Se consideram o Se orgânico mais absorvível, como SeCys e SeMet, em detrimento do inorgânico, sobretudo, o selenito, haja vista sua ínfima contribuição nas concentrações séricas do Se⁶⁵⁻⁶⁷.

Nesse sentido, no que concerne aos indicadores biológicos de mensuração, os mais empregados são os biomarcadores plasmático, eritrocitário, urinário e dérmico. Podem ser

ainda subdivididos conforme sua finalidade e funcionalidade, como biomarcadores de retenção, nível tecidual, função do Se, antitumorigênese e para efeitos adversos^{14, 66}.

Para eleger o marcador de avaliação laboratorial ou bioquímico mais adequado do Se deve-se levar em consideração o objetivo da mensuração, a fração do Se melhor detectável pelo método, sexo, idade, estado nutricional e de saúde do indivíduo, estilo de vida e presença de polimorfismos genéticos⁶⁸. São muitos os fatores incidentes na mensuração do Se, o que torna praticamente inviável o controle de todos e a redução de seus possíveis vieses em estudos populacionais.

A forma plasmática é considerada, atualmente, como a mais recomendada, seja em indivíduos deficientes ou não, uma vez que responde, de forma mais sensível, às intervenções nutricionais. Além do Se plasmático, o Se eritrocitário, selenoproteína P (SELENOP) e atividade da GPX também podem ser utilizados como bons marcadores de expressão do *status* do Se^{14, 67}.

A dosagem da atividade da GPX de eritrócito e plaquetário e homocisteína total plasmática não possui boa acurácia. Para detectar exposição recente do mineral, esses biomarcadores sofrem interferências da meia-vida longa celular do tipo de tecido, além da possível contaminação das amostras biológicas por agentes externos, como no caso das amostras teciduais capilares e ungueais¹⁴.

No passado, o Se urinário foi visto como parâmetro controverso de avaliação do seu *status*⁶⁷. No entanto, de forma recorrente, tem sido utilizado como um bom marcador, principalmente para avaliação do consumo recente de Se, que pode representar de 50 a 60% da quantidade total excretada^{14, 69, 70, 71}.

5.3.5 Propriedades funcionais do selênio

O Se é crucial para diversas funções defensivas e regulatórias no corpo humano, a saber: neutralização de metais pesados, xenobióticos e carcinógenos orgânicos; imunomodulação; metabolismo de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos⁷².

Os mecanismos de ações do Se especulados na COVID-19 são exemplificados por diversas linhas. Aventa-se que a suplementação do Se poderia aumentar atividade das GPXs e TRXs e, conseqüentemente, a função imunológica e a modulação da inflamação sistêmica. Ademais, ocorre atenuação do estresse oxidativo, da apoptose celular induzida pelo vírus, aumento do *pool* do Se para as necessidades antioxidantes do hospedeiro, proteção das células endoteliais e redução da agregação plaquetária⁷.

Considerado como oligoelemento essencial à saúde, o Se desempenha uma gama de funções, muitas vezes como parte integrante de inúmeras enzimas chamadas selenoproteínas. Pode-se citar a participação das selenoproteínas como agentes antioxidantes e de proteção contra substâncias químicas nocivas à saúde, no sistema imune, no sistema reprodutor e na produção hormonal. Outras funções do Se são sua habilidade na nutrigenômica e estabilidade do DNA, na ação neuroprotetora e na redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis⁵⁴.

São mais de 20 selenoproteínas já identificadas em genes de mamíferos e com amplas funções biológicas e distribuição pelos tecidos. As principais são: selenoproteína P (SELENOP), selenoproteína W (SELENOW), selenoproteína H (SELENOH), selenoproteína M (SELENOM), selenoproteína R (SELENOR), selenoproteína N (SELENON), selenoproteína S (SELENOS) e as iodotironina desiodase (DIOs), tioredoxina redutase (TrxRs) e glutathione peroxidase (GPX)^{8, 73}.

O Quadro 1 apresenta as selenoproteínas de destaque e suas respectivas características funcionais.

Quadro 1 - Selenoproteínas e suas propriedades funcionais.

Selenoproteína	Localização	Funções
Glutathione peroxidase 1 (GPX1)	Eritrócitos, fígado, pulmões e rins.	Antioxidante, detoxificação do peróxido de hidrogênio celular, previne mutações virais.
Glutathione peroxidase 2 (GPX2)	Fígado e trato gastrointestinal.	Antioxidante, previne danos oxidativos, mantém a integridade da mucosa intestinal, função antiapoptótica no cólon.
Glutathione peroxidase 3 (GPX3)	Plasma, fígado, mamas, coração, rins, trato gastrointestinal, placenta e sistema reprodutor masculino.	Detoxificação do peróxido de hidrogênio lipídico, antioxidante do plasma, proteção da glândula tireoide do peróxido de hidrogênio nos tireócitos.
Glutathione peroxidase 4 (GPX4)	Testículos.	Antioxidante de membranas lipídicas de estruturas celulares, protege membranas cerebrais da degradação peroxidativa, conversão de colesterol e ésteres de colesterol em derivados menos tóxicos, contribui para a motilidade e

		viabilidade do esperma, previne a ferroptose celular induzida pelo ferro.
Glutathiona peroxidase 5 (GPX5)	Embrião e epitélio olfativo.	Desconhecida.
Glutathiona peroxidase 6 (GPX6)	Encontrada só em humanos.	Desconhecida.
Glutathiona peroxidase 7 (GPX7)	Lúmen do retículo endoplasmático.	Prevenção da formação de células cancerosas.
Glutathiona peroxidase 8 (GPX8)	Proteína da membrana do retículo endoplasmático.	Estrutura de proteínas antioxidantes.
Iodotironina desiodase 1 (DIO1)	Fígado, rim, tireoide e tecido adiposo marrom.	Participação na conversão tiroxina inativa em triiodotironina ativa.
Iodotironina desiodase 2 (DIO2)	Sistema nervoso central, tecido adiposo marrom e músculo esquelético, hipófise, coração.	Enzima importante para os níveis locais de hormônio tireoidiano ativo.
Iodotironina desiodase 3 (DIO3)	Placenta, útero, feto, pele, córtex cerebral e sistema nervoso central.	Desativação dos hormônios da tireoide.
Tiorredoxina redutase 1 (TRXR 1)	Citosol e núcleo celular.	Atividade antioxidante, regenera a tioredoxina reduzida, controla fatores de transcrição, apoptose e proliferação celular.
Tiorredoxina redutase 2 (TRXR2)	Mitocôndrias.	Fator de crescimento celular na síntese de DNA e inibição da apoptose, regenera a tioredoxina reduzida.
Tiorredoxina redutase 3 (TRXR3)	Testículos.	Regenera a tioredoxina reduzida.
Selenoproteína F	Desconhecida.	Oxidoredutase, melhora o controle de qualidade da proteína corrigindo glicoproteínas mal glicosiladas e estruturadas.
Selenoproteína H	Cérebro, núcleo e células musculares.	Regulação genética da glutathiona.
Selenoproteína I	Desconhecida.	Biossíntese de fosfolipídios.
Selenoproteína K	Células imunes e baço.	Antioxidante.
Selenoproteína M	Células neuronais.	Antioxidante.
Selenoproteína N	Glicoproteína transmembrana relacionada ao retículo endoplasmático.	Desconhecida.
Selenoproteína O	Mitocôndrias.	Antioxidante.
Selenoproteína P	Glicoproteína extracelular	Transporte do Se para os

	predominantemente encontrada no plasma, altamente expressa no cérebro, fígado e testículos.	tecidos, regulador da homeostase, funções antioxidantes.
Selenoproteína S	Retículo endoplasmático e membrana plasmática.	Regula a inflamação, elimina as proteínas mal estruturadas no retículo endoplasmático, induz a apoptose de estresse.
Selenoproteína V	Testículos.	Expressão específica de testículos.
Selenoproteína W	Músculo esquelético, cólon, coração e próstata.	Papel antioxidante putativo, que pode ser importante no crescimento muscular.

Fonte: Adaptado de Avery e Hofmann (2018)⁸ e de Hariharan e Dharmaraj (2020)⁵⁴.

Conforme pode ser observado, as GPXs podem ser encontradas em quase todos os tecidos, agindo de forma a combater EROS sintetizados pelo organismo ou induzidos por fatores externos⁷³.

As selenoproteínas possuem produção dependente do Se. Logo, em situações de deficiência ou excesso e concomitante exposição biomolecular a agentes nocivos, haverá um desequilíbrio funcional antioxidante das enzimas e, por sua vez, danos celulares⁷³. Exemplos de situações dessa natureza são, em indivíduos com obesidade, desnutrição, patologias de base pró-inflamatórias, inadequado estilo de vida, ingestão do Se desajustada, dentre outras.

No que se refere ao evidente papel da biologia molecular *redox*, as selenoproteínas também são especiais para biossíntese de HT, uma vez que as DIO e TRX são cruciais na bioativação e regulação dos HT¹⁰.

A habilidade do Se no sistema imune tem associação com sua ação imunoestimulante e efeito antioxidante através da modulação da síntese de Interferon-alfa (IFN- α), Interferon-beta (IFN- β), Interferon-gama (IFN- γ), GPX peroxidase tipo 1 e células T. Além disto, as GPXs, Selenoproteínas da classe S e K, TRXRs, dentre outras, auxiliam no aumento de imunoglobulinas e desaceleração da progressão de infecções virais, microbianas e parasitárias⁸.

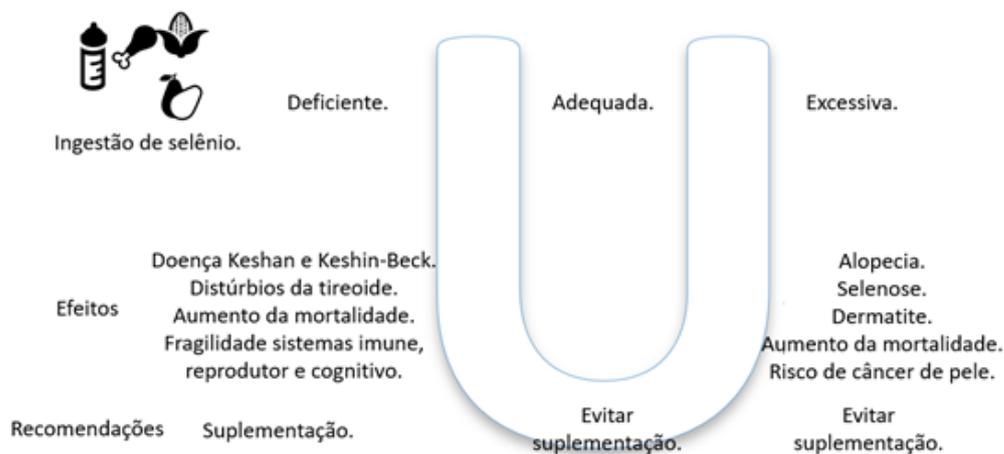
14, 17.

5.3.6 Selênio: efeitos da deficiência e do excesso na saúde humana

5.3.6.1 Deficiência de selênio

Tanto a deficiência quanto o excesso remetem ao aumento da mortalidade, sendo essa relação característica em forma de U, conforme ilustra a Figura 5, a seguir.

Figura 5 – Relação em U da deficiência e do excesso de selênio, suas consequências e medidas de correção.



Fonte: Adaptada de Rayman (2020)⁶.

Considera-se uma dieta deficiente em selênio quando a ingestão é inferior a 11 µg/dia¹³. À vista disso, a carência de Se pode surtir efeitos deletérios à saúde em todos os ciclos de vida, que vão desde o desenvolvimento neurocognitivo até o envelhecimento, sendo este afetado pelo risco elevado de precipitação de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT)⁷⁴.

As principais afecções acometidas pela falta do Se são as doenças de Keshan e a de Keshin-Beck. Ambas foram relatadas pela primeira vez em mulheres em idade fértil e crianças na região da China, onde a influência da litosfera pobre em Se foi relevante para a etiologia da doença¹⁷.

Na doença de Keshan, observa-se degeneração do músculo cardíaco, culminando em cardiomiopatias, risco de infarto e insuficiência cardíaca. A doença de Keshan está conectada não só à deficiência do Se, mas também à infecção pelo vírus Coxsackie, cuja vinculação com imunodeficiência do Se é forte. Ao passo que a de Keshin-Beck também leva à deterioração tecidual, mas atinge especificamente a cartilagem de articulações, gerando osteoartrite^{17,75}.

A deficiência moderada implica sérios problemas relacionados a fragilidade imunológica, doenças neurodegenerativas, transtornos psiquiátricos, falha reprodutiva e doenças tireoidianas¹⁷.

Estudos epidemiológicos em gestantes têm apontado a relação do baixo consumo de Se com pré-eclâmpsia, diabetes *mellitus* gestacional, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e lactentes com distúrbios cognitivos⁷⁶.

Recentemente conhecida, mas com uma forte ligação, é a resultância da deficiência de Se e aumento do risco de infecção pela micobactéria da tuberculose, pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pelo atual vírus da COVID-19^{5,6}.

A deficiência do Se pode ser facilitada em indivíduos com nutrição parenteral exclusiva e não suplementada com o mineral, fenilcetonúricos, com síndromes disabsortivas, em quimioterapia e radioterapia^{11,77}.

5.3.6.2 Excesso de selênio

A toxicidade provocada pelo excesso do Se, a selenose, pode ser induzida por concentrações ligeiramente acima do permitido. Dentre os sintomas bem específicos, têm-se a halitose, a alopecia, lesões ungueais e dermatites¹⁷.

Evidências apontam que o Se em excesso tem íntima associação com neurotoxicidade, uma vez que há interferência no funcionamento normal de sistemas neurotransmissores, em biomoléculas sinalizadoras do controle e regulação dos sistemas cognitivo, comportamental e neuroendócrinas⁷⁸.

Tratando-se de influências negativas sistêmicas, o consumo exacerbado do Se induz ao aumento do risco de diabetes tipo 2, danos no trato digestório, distúrbios da tireoide, anemia, nefrose e até mesmo aumento do risco de melanoma e câncer de próstata⁶.

Dados da literatura indicam que indivíduos que consomem mais de 5 mg de Se por dia, expostos a concentração no ar superior a 0,2 mg/m³ ou doses superiores a 200-400 µg/dia estão vulneráveis à toxicidade por Se^{6,17}.

5.3.7 Selênio e imunobiologia

5.3.7.1 Selênio e seus efeitos biomoleculares na imunocompetência

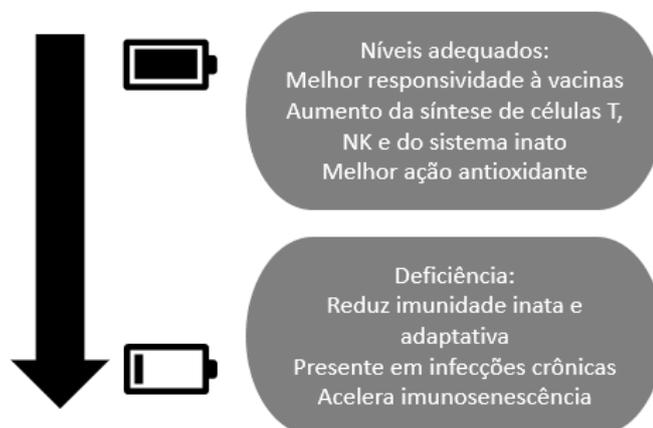
Atualmente, está bem estabelecida a relação contundente do Se na competência imunológica. As vias de imunoproteção descritas são principalmente representadas pela proliferação e maturação de células CD4, B e T *helper*, substâncias quimiotáticas e de ativação de macrófagos e citocinas da série ímpar anti-inflamatórias^{8, 53, 79}.

Em modelos animais mamíferos, a suplementação de Se contribuiu na síntese de células T e suas citocinas anti-inflamatórias^{8,80}. Na espécie humana, além dos mecanismos biomoleculares supracitados, o Se se comporta benéficamente através das atividades enzimáticas das selenoproteínas, GPX e TRX, onde ocorre a reação de redução dos peróxidos de hidrogênio e hidroperóxidos orgânicos em seus respectivos álcoois⁷⁹.

À vista disso, o Se tem assumido função importante na prevenção de doenças infecciosas e cancerígenas. Indivíduos com deficiência do Se apresentam progressão e agravamento do quadro de tuberculose, complicações na HIV e em outras infecções virais. Além disso, observou-se que menores concentrações do Se aumentam propensão de produção de EROS. Nesse sentido, há um aumento da exposição de estruturas celulares à peroxidação e, por sua vez, instabilidade celular, o que pode induzir fenômenos pró-carcinogênese⁷⁹⁻⁸².

A Figura 6, a seguir, resume os principais efeitos positivos e negativos dos níveis adequados e insuficientes do Se, respectivamente.

Figura 6 – Resumo dos principais efeitos dos níveis de selênio adequados e insuficientes no sistema imune.



Fonte: Dados da pesquisa.

5.4 SELÊNIO E COVID-19

A participação do Se e de suas frações bioativas como terapia coadjuvante em infecções bacterianas e virais tem sido vastamente reportada. Especialistas enumeram diversos estudos que demonstram a correlação inversa dos níveis baixos do Se e suscetibilidade às infecções virais e poder de virulência. Um clássico e antigo estudo em animais, na década de 80, comprovou que a deficiência do Se estava associada à gravidade de lesão cardíaca do vírus coxsackievirus, devido a uma linhagem com maior malignidade e virulência^{7,43}.

Outros ensaios científicos que investigaram a relação entre o Se e a imunidade foram além da capacidade de defesa antivírus do hospedeiro e do grau de patogenicidade do agente infeccioso. A resposta ao esquema vacinal bem como a progressão e a mortalidade das enfermidades foram variáveis que se comportaram de forma satisfatória em indivíduos selênio-suficientes, em particular nos casos de hepatite B, HIV, poliovírus e vírus *influenza*^{7,43,80}.

A tempestade de citocinas passa a ser um fenômeno típico da COVID-19, visto que o vírus possui alta capacidade de desencadear produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias. Elas, por sua vez, irão provocar infiltração de monócitos, neutrófilos, macrófagos, células T *helper*, dentre outras, causando uma série de desordens imunológicas⁸². Ademais, o coronavírus ativa vias de sinalização celular, como NF-kB – *toll-like* receptor e TLR4-TRIF-TRAF6 e de expressão gênica, que incrementam a síntese desregulada de citocinas⁸³. Esse cenário realça a importância da atuação do Se no controle da inflamação. No que diz respeito ao contemporâneo SARS-CoV-2, muitos trabalhos científicos revelaram uma associação positiva entre o *status* do Se e a taxa de cura da COVID-19⁷.

No campo da deficiência, constatou-se um aumento do dano oxidativo provocado pelo SARS-CoV-2, proporcionando maior risco de progressão e mortalidade da doença. Uma das hipóteses se baseia no aumento de EROS em pacientes com COVID-19 contra níveis mais baixos de GPXs e TRXs, desencadeando maior virulência. Associada a essa pressuposição, os achados têm mostrado baixos níveis do Se associados a reduzida diferenciação de células T, macrófagos e síntese de IFN- γ e TNF- α ^{5,7}.

A complexa interação dos níveis do Se e COVID-19 supera os efeitos anti-inflamatórios, uma vez que tem sido identificada sua positiva contribuição em amenizar também a gravidade, os sintomas e as sequelas do vírus. Pacientes com níveis adequados ou suplementados, mas com SDRA, asmáticos e dispnéicos apresentaram quadros mais leves e melhor performance da

mecânica respiratória na COVID-19. Outros estudos também indicam menor incidência trombótica^{5, 7, 40, 84}.

5.4.1 Selênio e COVID-19 em indivíduos hospitalizados

O processo de hospitalização aliado à doença crítica no paciente com COVID-19 tem apresentado comportamento peculiar na progressão da doença. Sabe-se que esse cenário coaduna para a instalação da desnutrição, e a perda de reservas nutricionais leva a desfechos clínicos desfavoráveis⁸⁵.

Diversos pontos críticos clínicos propiciam a desnutrição no paciente hospitalizado com COVID-19, uma vez que sua demanda energética aumenta, a qual, muitas vezes, é dificilmente atendida, devido a dificuldades ambientais do cotidiano hospitalar e endógenas do paciente. Dispneia, disgeusia, disfagia, êmese, náuseas, volume residual gástrico elevado, distensão abdominal, diarreia, inapetência, hipermetabolismo e estado inflamatório ostensivo são condições que potencializam a redução da ingestão alimentar e a degradação do estado nutricional do doente grave com COVID-19^{85, 86}.

Uma vez instalada a desnutrição na COVID-19, pode-se esperar prognóstico reservado, tendo em vista que a má nutrição favorece a ativação debilitada do sistema complemento e atrofia tímica. Além disso, indivíduos desnutridos tendem à depleção de suas reservas musculares (tecido metabolicamente ativo) no estado de hiperinflamação, possuem menor capacidade de resposta às vacinas e maior propensão à disseminação e até à transmissão do vírus⁸⁶.

O Se, como importante nutriente nesse contexto, encontra-se sob *performance* ameaçada, uma vez que o quadro inflamatório, somado a disfunções de múltiplos órgãos e a à sepse, pode gerar deficiência de concentrações e de desempenho das frações bioquímicas do Se, como suas selenoproteínas. No estudo de Manzanares et al. (2021)⁸⁷, após 48 horas da admissão, os pacientes críticos e com sepse foram submetidos a coleta de sangue para avaliação do Se e GPX tipo 3. Os autores observaram baixas concentrações plasmáticas após a admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), com diminuição precoce das selenoproteínas^{87,88}. Assevera-se que reduzidas concentrações do Se, em pacientes com inflamação grave ou sepse, estão associadas à deficiência da produção e da função de células de defesa, bem como a ação antioxidante limitada⁸⁹.

Estudos caso-controle têm apontado que níveis do Se em pacientes críticos sempre são mais reduzidos, quando comparados a indivíduos controles saudáveis, além de esses níveis baixos aumentarem riscos de piores desfechos e mortalidade⁹⁰. Conforme foi descrito por Rayman,

em 2012, em seu artigo de revisão, pacientes com sepse tiveram uma redução de 40% no selênio plasmático e uma diminuição de 70% no plasma de SELENOP⁶.

A biossíntese prejudicada das selenoproteínas, em função da produção de proteínas de fase aguda, causa diminuição da liberação daquelas nos hepatócitos, induzindo uma perda de organificação de Se e seu declínio sérico. Além disso, há uma interferência negativa na distribuição do Se, impedindo sua ação em células-alvo^{91, 92}. Sendo assim, pacientes admitidos em unidades hospitalares requerem diagnóstico precoce do estado nutricional global e do Se, bem como intervenções nutricionais imediatas, pois a patologia de base, somada ao percurso da hospitalização, incide em aumento do metabolismo e, por sua vez, em risco de deficiência de nutrientes⁸⁶.

No tocante à sepse, o quadro hipermetabólico inicial, seguido para um estágio de hipometabolismo, desequilibra as reservas basais nutricionais do indivíduo, acarretando uma propensão ao estado de deficiência, sobretudo em situações de não alcance das metas nutricionais programadas⁸⁹. Esse tipo de doente é acometido por falência de órgãos, resposta inflamatória intensa, resistência à insulina e resposta metabólica alterada, afetando negativamente o estado nutricional e de micronutrientes⁹³. Ocorre um fluxo intenso de consumo energético, com a metabolização da glicose e aminoácidos, bem como dos seus cofatores (micronutrientes) para sobrevivência, que, se não repostos, acentuarão o estado de depleção nutricional⁹³.

Em paralelo a esse cenário, o estado inflamatório elevado associado e o aumento do desempenho do sistema imune desencadeiam produção de EROS e RNS e imunossupressão, exigindo, por sua vez, participação dos nutrientes antioxidantes e imunomoduladores, em especial, o Se. Ademais, alguns autores defendem que pacientes admitidos no âmbito da terapia intensiva já apresentavam níveis significativamente menores de micronutrientes, se comparados aos controles saudáveis^{61, 93, 94, 95}. Frente a isso, muito tem sido aventada a possibilidade da suplementação do selenito de sódio no paciente crítico, para tratamento antioxidante na COVID-19 e, inclusive, na sua prevenção e na redução de mortalidade^{7, 87, 94}.

Porém existem alguns dados conflitantes acerca dessa temática, uma vez que múltiplas variáveis podem interferir no efeito benéfico da suplementação, como dose adequada individualizada, forma química do elemento, via de administração, interações medicamentosas e estado clínico do paciente^{87, 89, 90}. Destaca-se que interação entre a COVID-19 e redução do *status* do Se pode estar associada às sequelas pós-agudas e sintomas persistentes da COVID-19⁹⁶.

Com relação a essa conjuntura, até o presente momento, foram realizados 13 estudos sobre níveis do Se em pacientes hospitalizados e clínicos com COVID-19 em regiões da Europa, Ásia e África^{97, 98, 99}. Grande parte dos estudos são de desenho transversal, com amostra populacional restrita, caso-controle e de avaliação da gravidade da COVID-19⁹⁷. Por exemplo, no estudo transversal realizado na Alemanha, com 33 pacientes hospitalizados, foi evidenciada deficiência significativa do Se sérico na população, além de o *status* nutricional de Se ter sido maior nos sobreviventes, quando comparado ao dos não sobreviventes³. Já o estudo de coorte na Rússia, de maior contingente populacional, com 150 pacientes clínicos com COVID-19, os autores inferiram que houve redução dos níveis séricos do Se entre os casos graves e moderados⁹⁷. O Quadro 2 sumariza os últimos estudos que avaliaram níveis do Se em pacientes com COVID-19.

Quadro 2 – Sumário dos estudos que avaliaram selênio em pacientes com COVID-19.

Autores, ano, local	Desenho do estudo	População	Metodologia dosagem Se	Resultados
Alkattan et al., 2021 (Arábia Saudita)	Transversal.	80 pacientes (COVID-19 graves 35, e não graves 45)	Se sérico	Níveis de Se significativamente maiores em casos não graves.
Erol et al., 2021 (Turquia)	Transversal.	141 gestantes (71 com COVID-19 e 70 saudáveis).	Se sérico	Níveis mais baixos de Se no segundo e terceiro trimestres em gestantes com COVID-19, <i>versus</i> gestantes saudáveis.
Hackler et al., 2020 (Alemanha)	Transversal.	35 pacientes com COVID-19.	Se sérico	Níveis de Cu e Se apresentaram uma correlação linear positiva nas amostras de pacientes analisadas
Heller et al., 2021 (Alemanha)	Transversal.	35 pacientes com COVID-19.	Se sérico	Níveis de Se e selenoproteínas maiores nos sobreviventes.
Im et al., 2020 (Coreia do Sul)	Transversal.	50 pacientes com COVID-19.	Se sérico	Níveis de Se mais baixos nos pacientes com doença grave.
Majeed et al., 2021 (Índia)	Transversal.	30 pacientes com COVID-19 e 30 saudáveis.	Se sérico	Níveis de Se significativamente mais baixos nos pacientes com COVID-19 <i>versus</i> saudáveis.
Moghaddam et al., 2020 (Alemanha)	Transversal.	33 pacientes com COVID-19.	Se sérico	Níveis mais baixos de Se e selenoproteínas em não sobreviventes <i>versus</i>

					sobreviventes.
Muhammad et al., 2021 (Nigéria)	Transversal.	50 pacientes com COVID-19 e 21 saudáveis.	Se sérico		Níveis significativamente mais baixos do Se nos pacientes com COVID-19 <i>versus</i> saudáveis.
Pincemail et al., 2021 (Bélgica)	Transversal.	9 pacientes com COVID-19 (6 de longa permanência e 3 de estadia curta).	Se sérico		Níveis mais baixos do Se nos de curta permanência.
Skalny et al., 2021 (Rússia)	Coorte prospectivo.	150 pacientes com COVID-19 e 43 saudáveis.	Se sérico		Níveis de Se mais baixos entre os casos graves e moderados, em comparação com os controles, mas nenhuma diferença significativa entre os casos leves e os controles.
Voelkle et al., 2022 (Suíça)	Coorte prospectivo.	74 pacientes com COVID-19.	Se sérico		Alta prevalência de deficiência de Se.
Younesian et al., 2022 (Irã)	Transversal.	50 pacientes com COVID-19.	Se sérico		Níveis significativamente mais baixos do Se nos pacientes com COVID-19 <i>versus</i> saudáveis.
Zeng et al., 2021 (China)	Coorte retrospectivo.	65 pacientes com COVID-19.	Se urinário		Níveis de Se significativamente menor nos casos graves em comparação aos não graves.

Fonte: Adaptado de Fakhrolmobasheri et al. (2020)⁹⁷.

5.4.2 Selênio e tireoide

Durante décadas, tem sido evidenciada a forte relação do Se com o adequado funcionamento da tireoide, dado que os átomos do Se fazem parte da formação de selenoproteínas e enzimas antioxidantes atuantes nos tireócitos¹¹. O organismo humano pode armazenar aproximadamente 10 a 20 mg do Se. Metade desse Se é armazenado em músculos, rins, fígado, esqueleto e testículos⁹⁵. Em relação à concentração na tireoide, o Se encontra-se em maior teor ($0,72 \pm 0,44 \mu\text{g/g}$), pois existe sua participação na composição química das enzimas selênio-dependentes, cuja importância no metabolismo hormonal é sabidamente conhecida^{100,101}.

Comumente, as discussões em torno das disfunções da tireoide e microelementos perpassam prioritariamente sobre o iodo. Mas, atualmente, o Se tem sido reportado como mais um elemento essencial no metabolismo da tireoide e, inclusive, de interação com o iodo¹⁰². O Se tem vários papéis na fisiologia da tireoide, sendo integrante imprescindível de diversas selenoproteínas, as quais são produzidas, ativadas e utilizadas no tecido tireoidiano¹⁰³. As três principais enzimas DIOs, ou seja, que participam da bioconversão da forma ativa dos HT, são selenodependentes. Além dessas, as GPXs, antioxidantes, regulam a concentração da produção natural de peróxidos de hidrogênio e de lipídios em conjunto com a família das selenoproteínas TRXs. O principal objetivo do Se, ao compor essas proteínas, é neutralizar os efeitos tóxicos desses elementos em excesso e acumulados por um determinado tempo nos tireócitos¹⁰⁴.

Nesse sentido, o desequilíbrio da quantidade e do desempenho do Se desencadeia distúrbios da tireoide deletérios à saúde, como o cretinismo mixedematoso, hipotireoidismo e problemas neurocognitivos. A explicação é baseada na redução da produção dos HT, que interfere no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide com o mecanismo de *feedback* negativo, o que culmina no aumento da síntese do hormônio TSH¹⁰⁰.

Outra consequência da deficiência do Se em patologia da tireoide decorre do aumento da produção do fator de transformação de crescimento beta (TGF β), responsável pela lesão do tecido tireoidiano e de fibrose, em estado de deficiência do Se. O Se é um exímio protetor contra TGF β ¹¹.

Muitas hipóteses têm sido objetos de investigação da associação dos níveis do Se e proteção contra doenças da tireoide, como, por exemplo: redução dos antígeno leucocitário humano (HLA) na superfície dos tireócitos; modulação da resposta imunológica da tireoide; combate às citocinas pró-inflamatórias; proteção da tireoide contra o estresse oxidativo; regulação da síntese e o transporte de HT¹¹. Esses mecanismos do Se causam efeitos protetores contra tireoidites e doenças autoimunes. Já no caso de neoplasias da tireoide, os dados são promissores, porém ainda inconclusivos^{11, 105, 106}.

É pertinente enfatizar que níveis acima do normal do Se possuem um limiar de segurança tênue, posto que o excesso também é prejudicial, por provocar alterações endócrinas na síntese de HT e aumentar o risco de diabetes tipo 2. A depender da forma utilizada do Se, doses suplementadas superiores a 200 $\mu\text{g}/\text{dia}$ podem ser arriscadas e provocar esses efeitos indesejáveis^{7, 96, 107-110}.

Diversos estudos têm apontado que a deficiência do Se pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de nódulos tireoidianos. No entanto, na prática clínica, torna-se inviável

indicar a relação do Se na etiologia do bócio nodular, uma vez que existem variações consideráveis nas concentrações do Se em diferentes populações, além das múltiplas possíveis causas, como radiação excessiva, mutações genéticas, deficiência de iodo, hiperinsulinemia, dentre outras^{110, 111}.

Com referência a infecções virais e tireoide, estudos têm preliminarmente insinuado possível relação mútua entre COVID-19 e disfunção tireoidiana, sendo ambas associadas à deficiência do Se. Foi observado que baixos níveis do Se implicam maior vulnerabilidade a infecções virais de RNA, redução da capacidade antioxidante inata e aumento de lesões endoteliais e de agregação plaquetária. Todos os efeitos fisiopatológicos que sucedem na COVID-19 contra os de proteção da tireoide são tangentes ao sistema imunológico e antioxidante selenodependentes⁹.

5.4.3 Selênio, COVID-19 e distúrbios da tireoide em indivíduos hospitalizados

A etiologia e os efeitos da infecção pela COVID-19 são compreendidos como eventos de repercussão sistêmica. Os receptores proteicos envolvidos no reconhecimento e replicação do vírus são encontrados em múltiplos tecidos, inclusive, na glândula tireoide. Além da condição infecciosa promovida pelo vírus, o estado de hiperinflamação generalizada da doença repercute no funcionamento inadequado de órgãos e sistemas^{112, 113}.

A tireotoxicose tem sido associada à cascata de citocinas representadas pela IL-6 e TNF (fator de necrose tumoral) encontradas em altas concentrações após infecção pela COVID-19. Essas proteínas pró-inflamatórias acumuladas estão também correlacionadas com a falha na produção e secreção de desiodases, proteínas transportadoras de HT e TSH, resultando em variados distúrbios tireoidianos¹¹².

Sabendo-se do papel dos HT na modulação das respostas imunes inatas e adaptativas, a desregulação dessas moléculas sinalizadoras pode surtir efeitos agravantes ou principiantes do acentuado quadro inflamatório e *deficit* imunológico na COVID-19¹¹⁴.

Dentro desse ponto de vista, as disfunções da tireoide, no contexto da COVID-19, podem ser decorrentes de lesões primárias na glândula propriamente dita, ou secundárias no âmbito do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Podem-se enumerar as afecções tireoidianas identificadas nos últimos anos dentro da conjuntura da COVID-19: hipotireoidismo, doença de Graves, tireoidite subaguda, NTIS, dentre outras¹¹⁴.

A NTIS, também conhecida como síndrome do T₃ baixo ou síndrome do eutireoideo doente, é uma condição de alta prevalência em indivíduos sob cuidados intensivos, sendo considerada

como um mecanismo de adaptação ao estresse ou resposta aguda ao insulto orgânico. Suas principais características são a redução do T_3 , o aumento do rT_3 , TSH normal ou levemente diminuído e altas concentrações de IL-6¹¹⁵. A NTIS é caracterizada como uma síndrome adaptativa em pacientes graves submetidos a um estresse orgânico, apresentando, como principal efeito característico, a desaceleração do catabolismo no doente grave. Ocorrem regulações no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide com esse propósito, porém, em pouco tempo, há um desequilíbrio dos hormônios tireoidianos, aumentando a propensão a desfechos clínicos graves, sobretudo, no paciente crítico¹¹⁶⁻¹¹⁹

O cenário hiperresponsivo à inflamação e demanda imunológica na COVID-19 coadunam para a compreensão da elevada necessidade da participação de elementos antioxidantes e moduladores no controle da inflamação e imunologia, o que posiciona o Se como nutriente condicionalmente essencial nessa fase¹¹⁴. Níveis adequados do Se, nessa população, acarretariam positivamente o equilíbrio da resposta imune, a atividade da doença autorreativa e o funcionamento da tireoide, tendo em vista suas contribuições primordiais conhecidas nesses sistemas⁹⁵.

Uma gama de pesquisas científicas evidencia a correlação entre citocinas pró-inflamatórias, em especial, a interleucina 1β (IL- 1β), IL-6 e TNF- α , e precipitações de alterações no metabolismo dos hormônios tireoidianos e NTIS. Em situações de criticidade e de patologias de base altamente inflamatórias, como a COVID-19, acontecem alterações no catabolismo dos hormônios tireoidianos por meio da indução da DIO3, enzima dependente de Se^{117, 120}.

Outras desordens consequentes da tempestade de citocinas na COVID-19, que transpõem a tireoide, mas que direcionam necessidade de atenção ao *status* de Se, são os distúrbios autoimunes, como síndrome antifosfolípide, trombocitemia, anemia hemolítica, Síndrome de Guillain-Barré¹¹³. O Se pode ser um fator de proteção para doenças autoimunes e eventos trombóticos, posto que suas propriedades funcionais propiciam o fortalecimento do sistema imunológico, o controle de fatores de coagulação e sistema fibrinolítico^{113, 117}.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta seção compreende os procedimentos metodológicos adotados para o desenvolvimento deste estudo.

6.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi executado de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/12 da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP). O projeto de pesquisa possui aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal da Paraíba, cujo número do parecer é 3.695.194 e do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 93016218.9.0000.5662. Outrossim, para análise do selênio urinário foi feita emenda com parecer aprovado pelo mesmo CEP número 5.470.163 (ANEXO A).

Os participantes foram informados acerca dos objetivos da pesquisa e a permissão se deu de forma voluntária, mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B).

6.2 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de corte transversal alinhado com outro estudo prospectivo, observacional, analítico.

6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

O presente estudo é parte integrante de um projeto original, cujo título é “Função tireoidiana, *status* nutricional de iodo e biomarcadores hormonais e imunológicos como fatores prognósticos em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 internados na rede referenciada de hospitais do município de João Pessoa”, onde foi realizado sob a forma de estudo de corte prospectivo, observacional e analítico, entre junho e agosto de 2020.

No projeto original, foram recrutados 274 indivíduos com confirmação para COVID-19, admitidos nas unidades de enfermaria e de tratamento intensivo do Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires, localizado na cidade de Santa Rita, Paraíba, Brasil. Após aplicação de critérios de inclusão e exclusão, 245 participantes permaneceram no estudo. A partir de então, eles foram acompanhados e categorizados em pacientes críticos e pacientes não críticos. Dos

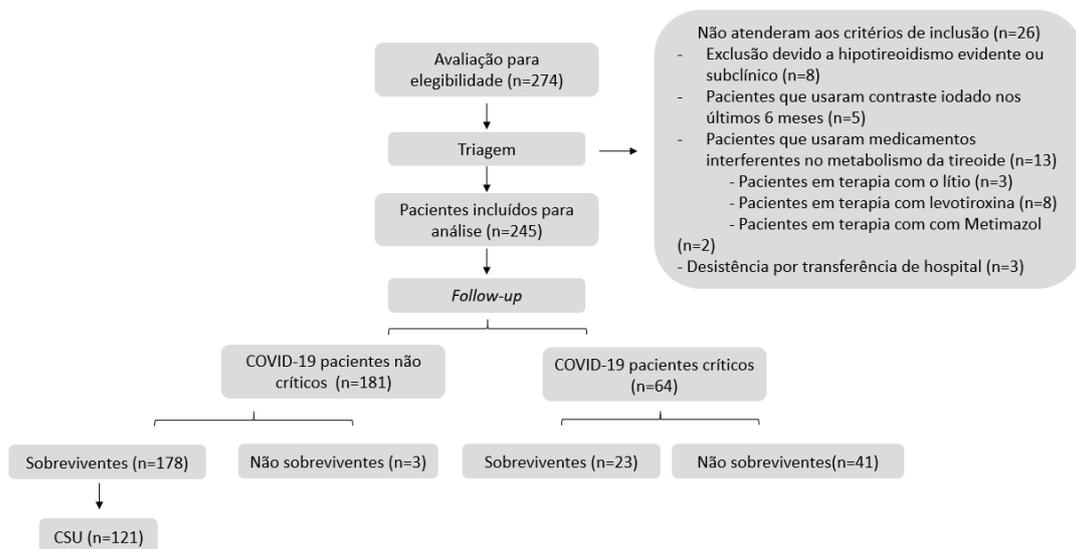
181 sobreviventes graves e não críticos, 121 amostras de urina foram obtidas para análise do Se urinário para o presente estudo (Figura 7).

A definição de casos graves (não críticos) obedeceu aos seguintes critérios: frequência respiratória > 30 ciclos/minuto, saturação de oxigênio $< 93\%$ em repouso, pressão arterial parcial de oxigênio (PaO_2) / fração inspirada de oxigênio (FiO_2) < 300 mmHg e extensão da lesão pulmonar (vidro fosco) por COVID-19 estimada $> 50\%$. Já nos casos críticos, dever-se-ia observar a ocorrência de insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, bem como a presença de choque e outras falências orgânicas que necessitassem de acompanhamento e tratamento em UTI.

O diagnóstico da COVID-19 foi feito de acordo com parâmetros adotados pela OMS e pelo Ministério da Saúde do Brasil¹²¹. Considerado como padrão-ouro, o diagnóstico laboratorial do vírus SARS-CoV-2 foi realizado por meio das técnicas RT-PCR em tempo real e sequenciamento parcial ou total do genoma viral¹²². A coleta de dados foi realizada por uma equipe de especialistas composta por endocrinologistas e infectologistas.

Os casos RT-PCR negativos tiveram confirmação diagnóstica através de critérios clínicos, radiológicos e sorológicos, como imunoglobulina G (IgG) para SARS CoV-2 (positivo).

Figura 7 – Fluxograma do estudo



Fonte: Elaboração da autora.

6.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram excluídos deste estudo: participantes em cuja investigação etiológica não foi confirmada a COVID-19, incluindo resultados indeterminados; gestantes; pacientes com história pregressa de distúrbios da tireoide; pacientes em uso de drogas interferentes do metabolismo da tireoide e (ou) que fizeram uso de contraste iodado nos últimos seis meses.

Foram incluídos nesta pesquisa os pacientes que consentiram e assinaram o TCLE, maiores de 18 anos, com COVID-19, admitidos nas unidades de enfermaria.

6.5 INDICADORES DO ESTUDO

6.5.1 Coleta da urina e mensuração do selênio urinário

A amostra de urina foi coletada pela equipe de enfermagem nas primeiras 48h da admissão do paciente, em recipiente específico (coletor universal estéril), em seguida, transferida para tubos *Monovette*. Todas as amostras foram armazenadas sob refrigeração a 4° *celsius* até o momento da análise. Para serem transportadas, as amostras foram colocadas em tubos criogênicos em duplicata e enviadas para o Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais da Universidade de São Paulo, *campus* de Ribeirão Preto, onde foram realizadas as dosagens dos indicadores do estudo.

Para análise da concentração de selênio urinário (CSU), realizou-se uma diluição 1:20 em ácido nítrico (HNO₃) 0,5% e Triton 0,005%. A curva analítica foi construída por meio do padrão Multielementar (Perkin Elmer), com concentrações que variaram de 0,5 a 100 ppb, utilizando-se urina base (matrix-matched calibration curves). O isótopo monitorado foi o Se 82. Todo material utilizado foi previamente descontaminado com HNO₃ 10% (v/v) por 24 horas.

O princípio da reação química se baseia no método *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry* (ICP-MS), um tipo de fonte de plasma em que a energia é fornecida por correntes elétricas que são produzidas por indução eletromagnética, isto é, por campos magnéticos variáveis no tempo. Existem dois tipos de geometrias de ICP: planas e cilíndricas. Na geometria planar, o eletrodo é uma bobina de metal chato enrolado como um espiral. Na geometria cilíndrica, é como uma mola helicoidal¹²³.

A técnica ICP-MS é uma técnica analítica usada para determinações elementares. O instrumento resultante é capaz de identificar a análise multielementar de traços, geralmente na

parte por trilhão de níveis e foi introduzida comercialmente em 1983, ganhando aceitação geral em muitos tipos de laboratórios¹²³.

Para a leitura dos parâmetros foi utilizado o equipamento ICP-MS (Perkin Elmer, NexION® 2000, Waltham EUA) Syngistix™ Software (Perkin Elmer). Os resultados de selênio urinário foram expressos em µg/L.

Atualmente, o intervalo de referência de selênio urinário mais aceitável para adultos saudáveis, consubstanciado pelos equivalentes de biomonitoramento, é de 10 a 110 µg/L¹²⁴.

6.5.2 Diagnóstico de distúrbios da tireoide

Com base no consenso de 2013 da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia¹²⁶, o hipotireoidismo foi definido para pacientes com TSH > 5 µUI/mL e T₄L < 0,89 ng/dL, hipertireoidismo apresentando TSH < 0,4 µUI/mL e T₄L > 1,72 ng/dL e NTIS para pacientes com T₃ livre sérico < 2,3 pg/L acompanhado de níveis baixos ou normais de TSH.

6.5.3 Diagnóstico de obesidade

Para aferição de peso e estatura, foi utilizada balança eletrônica portátil, com capacidade para 200 kg, com sensibilidade de 50g, Marte, modelo LC200PP. O índice de massa corpórea (IMC) (calculado através da divisão do peso em kg pela altura em metros, elevada ao quadrado, kg/m²) é o cálculo mais usado para avaliação da adiposidade corporal. Convencionou-se chamar de sobrepeso o IMC de 25 a 29,9 kg/m², e obesidade o IMC maior ou igual a 30 kg/m², conforme padrões da OMS¹²⁶.

6.5.4 Diagnóstico de SDRA

A SDRA foi definida conforme é recomendado pelas sociedades europeias e americanas, que desenvolveram novos critérios para essa síndrome, o que também é chamado de definição de Berlim, em 2012¹²⁷. A SDRA baseia-se na pressão parcial de oxigênio (PaO₂) e fração inspirada de oxigênio (FiO₂). A SDRA leve corresponde a PaO₂/FiO₂ de 200 a 300mmHg; a moderada PaO₂/FiO₂ 100 a 200mmHg; e a grave PaO₂/FiO₂ < 100mmHg.

Os pacientes foram categorizados, de acordo com o quadro clínico e os achados radiológicos, em casos leves e graves: a) leves: presença de febre, tosse, expectoração ou outro sintoma respiratório, sem anormalidades radiológicas (raio X de tórax), b) graves: frequência

respiratória > 30 insuflações respiratórias por minutos (irpm), hipóxia saturação arterial de oxi-hemoglobina (SpO_2) \leq 93%, gasometria com $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg, insuficiência respiratória ou de outros órgãos requerendo internamento em UTI ou choque.

6.5.5 Dosagem de biomarcadores hormonais tireoidianos, inflamatórios e de função hepática

Nas primeiras 48 horas da admissão hospitalar, os pacientes foram submetidos à coleta de 50 mL de sangue. Foram consideradas interferências de quaisquer procedimentos que implicassem níveis séricos dos HT e citocinas, incluindo esteroides e heparina. O intuito foi avaliar os parâmetros bioquímicos, virológicos e hormonais que foram incluídos como biomarcadores do estudo: a) testes de função tireoidiana: T_3 livre (fT_3), T_3 reverso (rT_3), TSH, T_4 livre (fT_4), tiroglobulina (material: soro, método: quimioluminescência); b) função hepática: proteína total e frações, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) (material soro, método: química seca); c) citocinas e marcadores de inflamação: IL-6, desidrogenase láctica (LDH), proteína C-reativa (PCR), dímero D (material soro, método: quimioluminescência automatizada).

Os exames de imunoensaio por quimioluminescência foram realizados no aparelho MAGLUMI-2000-PLUS, Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Shenzhen, China, de acordo com o protocolo do fabricante. As amostras de sangue foram avaliadas no próprio laboratório do hospital, e os valores de referências foram utilizados de acordo com os padrões operacionais laboratoriais da instituição.

Tabela 2 – Principais exames laboratoriais avaliados

Exames	Método utilizado	Valores de referência
TSH	Quimioluminescência	0,4 – 5,8 µUI/mL
T ₄ livre	Quimioluminescência	0,89 – 1,72 ng/dL
T ₃ livre	Quimioluminescência	2,0 – 4,2 pg/dL
Tireoglobulina	Quimioluminescência	1,59 – 59,9 ng/dL
T ₃ reverso	Quimioluminescência	0,1 – 0,35 ng/mL
Interleucina 6	Quimioluminescência	< 3,4 pg/mL
PCR	Quimioluminescência	< 5,0 mg/dL
Dímero D	Quimioluminescência	<500 ng/mL
LDH	Quimioluminescência	207 - 414 U/L
ALT	Quimioluminescência	8 - 42 U/L
AST	Quimioluminescência	8 - 42 U/L

Fonte: Dados da pesquisa.

6.5.6 Sistemas de pontuação de gravidade clínica

Foram considerados os escores *quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment* (qSOFA) para mortalidade em pacientes com sepse¹²⁸ e *National Early Warning Score* (NEWS 2)¹²⁹, que estima gravidade da doença e a necessidade da intervenção de cuidados intensivos.

O qSOFA contempla dados mais práticos, como pressão arterial sistólica (<100 mmHg), frequência respiratória (22irpm) e escala Glasgow <15, que totaliza 3 pontos, e acima de 2 já indica risco elevado de mortalidade¹²⁸.

O NEWS2, reconhecido como escala de pontuação de alerta prévio, considera parâmetros como: taxa de respiração, saturação de oxigênio, pressão arterial sistólica, taxa de pulso, nível de consciência e temperatura corporal. É uma escala que ajuda a determinar a frequência de monitoramento e a resposta clínica, a depender da pontuação, que se distribui de zero a superior a sete, cujo escore igual ou superior a 5 configura, ponto limite de resposta urgente.

6.5.7 Obtenção de dados sociodemográficos e de saúde

Para caracterização da população estudada, foram coletadas informações socioeconômicas, demográficas e de saúde através da aplicação, com um familiar, de um questionário semiestruturado (ANEXO C) com os seguintes dados: a) condições socioeconômicas

(escolaridade, profissão, estado civil, renda em salários mínimos); b) localização do domicílio (rural ou urbano); c) biológicos e de saúde: sexo, idade, doenças preexistentes; d) medicamentos em uso antes do internamento hospitalar; e) duração da doença e presença de complicações no momento do internamento hospitalar.

6.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para as análises estatísticas utilizou-se o *software* GraphPad Prism versão 9.4.1. Dados como idade, IMC, NEWS2, qSOFA, IL-6, LHD PCR e dímero D foram expressos em mediana e barra de erro representando o intervalo de confiança (IC) de 95%. Também se utilizou a mediana \pm intervalo interquartil (IQR), valores mínimo e máximo para outras variáveis. Para identificar a distribuição das variáveis foi realizado o teste de Shapiro-Wilk, revelando distribuição não normal.

Devido à ausência de parâmetros referenciais de Se urinário em indivíduos não hígdos, a amostra populacional foi dividida em tercís, correspondendo aos seguintes grupos: tercil 1, com 40 pacientes e CSU $< 25 \mu\text{g/L}$; tercil 2, com 41 pacientes e CSU 25 a $39 \mu\text{g/L}$; e tercil 3, com 40 pacientes e CSU $> 40 \mu\text{g/L}$. Sendo assim, a comparação entre os diferentes tercís de Se foi feita através do teste de Kruskal-Wallis, com pós-teste de Dunns. Adotou-se valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. Para as correlações, aplicou-se coeficiente de Spearman.

7 RESULTADOS

Esta subseção compreende seis partes, referentes à população do estudo, à concentração de selênio na urina, aos marcadores e aos níveis de selênio urinário, além de dois artigos.

7.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

No presente estudo, foram avaliados os níveis do Se urinário de 121 pacientes adultos, hospitalizados não-graves, elegíveis para a pesquisa e que foram admitidos consecutivamente com COVID-19 (Tabela 3). A idade mediana da população foi de 62 anos (IQR: 48–75), houve predominância do sexo masculino (61,9%; N=75) e 42,9% (N=52) eram idosos. A mediana do IMC foi 30,5 kg/m² (IQR:27-34), indicando estado de obesidade, e de permanência hospitalar foi de 5 dias (Tabela 3).

As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão (62,8%; N=76), seguida de obesidade (54,4%; N=61), diabetes *mellitus* (44,6%; N=54), cardiopatia (13,2%; N=16) e pneumopatia crônica (3,3%; N=4) (Tabela 3). Em relação às complicações da tireoide, 23,9% (N=29) dos pacientes apresentaram tireoidite e 5,7% (N=7) dos pacientes apresentaram NTIS (Tabela 3). Os valores medianos dos escores de gravidade clínica NEWS2 e qSOFA foram 6 e 1, respectivamente, refletindo baixo risco de mortalidade e risco de piora clínica dos pacientes da população (Tabela 3).

Tabela 3 – Características sociodemográficas, biológicas e clínicas da população do estudo.

	Total	%
Variáveis sociodemográficas, biológicas e clínicas	(n = 121) %	
Idade mediana (IQR)	62 (48-75)	—
IMC mediana (kg/m ²)	30.5 (27-34)	—
Idade > 60 anos (%)	52 (42.9)	57.1
Masculino (%)	75 (61.9)	38.1
Permanência hospital em dias mediana (IQR)	5 (4-7)	—
Comorbidades		
Hipertensão (%)	76 (62.8)	37.2
Diabetes mellitus (%)	54 (44.6)	55.4
Cardiopatía (%)	16 (13.2)	86.8
Pneumopatia crônica (%)	4 (3.3)	96.7
Neoplasia (%)	1 (0.8)	99.2
Obesidade (%)	61 (54.4)	45.6
Complicações de tireoide		
NTIS (%)	7 (5.7)	94,3
Tireoidite (%)	29 (23.9)	76.1
Escores gravidade		
NEWS2 mediana (IQR)	6 (4 -7)	—
q-SOFA mediana (IQR)	1 (1-1)	—

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: IMC índice de massa corporal total; IQR intervalo interquartil; NTIS síndrome da doença não tireoidiana.

7.2 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SELÊNIO URINÁRIO

A média total do Se urinário foi de 33,8 (DP=18,8 µg/L) com mediana de 31,0 µg/L (Tabela 4 e 5). Um total de 114 (94,2%) pacientes apresentavam CSU dentro da faixa de normalidade para indivíduos saudáveis (10 a 110 µg/L). O valor mínimo da CSU foi de 5 µg/ L e máximo

de 142,9 $\mu\text{g/L}$ (Tabela 4). Apenas 7 pacientes apresentaram CSU inferior a 10 $\mu\text{g/L}$, ou seja, 5,8%.

Os 121 pacientes foram estratificados em tercís, correspondendo a três grandes grupos: (i) CSU < 25 $\mu\text{g/L}$ (n=40); (ii) CSU 25 – 39 $\mu\text{g/L}$ (n=41); e (iii) CSU > 39 $\mu\text{g/L}$ (n=40) (Tabela 5). A maior parte dos pacientes que apresentaram CSU no menor tercil foi composta de pacientes idosos (N=22; 55%) (p<0,05). Já os obesos, no tercil 3, (N=28; 78,6%) (p< 0,05) (Tabela 5). Quanto ao NTIS, 7 (5,7%) pacientes apresentaram a alteração, sendo mais prevalente nos indivíduos com menor CSU (p<0,05) (Tabela 5). As outras comorbidades e escores de gravidade foram indiferentes na população estudada e entre os grupos (Tabela 5).

Tabela 4 – Valores mínimo e máximo, média, mediana e desvio padrão (DP) de selênio urinário da população do estudo.

	CSU ($\mu\text{g/L}$)
Média \pm DP	33,8 \pm 18,8
Mediana	31,0
Mínimo-máximo	5,0-142,9

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda – CSU: concentração de selênio urinário; DP: desvio padrão.

Tabela 5 - Associação do selênio urinário com variáveis sociodemográficas e clínicas da população em estudo.

Variáveis	Teste Mann-Whitney e Cochran-Armitage				
	Total (n = 121)	CSU < 25 (n = 40)	CSU 25 - 39 (n = 41)	CSU > 39 (n = 40)	p
Idade mediana (IQR)	62 (48 -75)	66 (55-77)	57 (48-76.5)	56.5 (45-67)	0.047*
IMC (kg/m²)	30.5 (27-34)	29.7 (27-32)	29.1 (24-32)	32.6 (29-39)	0.001*
Idade >60 anos (%)	52 (42.9)	22 (55)	17 (41.4)	13 (32.5)	0.004*
Masculino (%)	75 (61.9)	25 (62.5)	27 (65.8)	23 (57.5)	0.212
Permanência hospital em dias mediana (IQR)	5 (4 - 7)	5 (4 - 6)	6 (4 - 7.5)	6 (4 - 8)	0.192
Comorbidades					
Hipertensão (%)	76 (62.8)	29 (72.5)	23 (56)	24 (60)	0.247
Diabetes mellitus (%)	54 (44.6)	21 (52.5)	19 (46.3)	14 (35)	0.115
Cardiopatia (%)	16 (13.2)	7 (17.5)	3 (7.3)	6 (15)	0.108
Pneumopatia crônica (%)	4 (3.3)	2(5)	1 (2.4)	1 (2.5)	0.391
Neoplasia (%)	1 (0.8)	0 (0)	1 (2.4)	0 (4.3)	0.999
Obesidade (%)	61 (54.4)	17 (47.2)	16 (41)	28 (75.6)	0.014*
Complicações de tireoide					
NTIS (%)	7 (5.7)	6 (15)	1 (2.4)	0 (0)	0.008*
Tireoidite (%)	29 (23.9)	9 (22.5)	12 (29.2)	8 (20)	0.06
Escores gravidade					
NEWS2 mediana (IQR)	6 (4 -7)	5.5 (3.2-7)	6 (5 -7)	6 (5 -6)	0.593
q-SOFA mediana (IQR)	1 (1-1)	1 (0-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.482

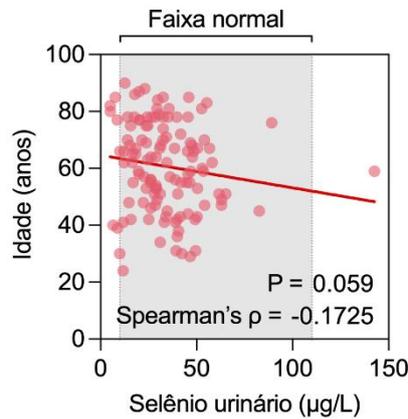
Legenda – O teste de Mann-Whitney foi realizado para variáveis contínuas (idade, NEWS2, qSOFA), enquanto o teste de Cochran-Armitage foi realizado para todas as outras variáveis.

CSU: concentração de selênio urinário; IMC: índice de massa corporal total; IQR: intervalo interquartil; NTIS: síndrome da doença não tireoidiana.

* p<0,05: estatisticamente significante.

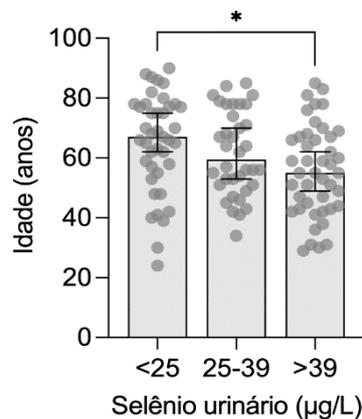
Ao correlacionar a variável idade e a CSU, observou-se uma relação negativa, porém sem significância estatística, conforme aponta a Figura 8 ($\rho = -0,1725$; $p = 0,059$). Porém se encontrou diferença estatisticamente significante quando foram confrontadas as medianas da idade em anos com os tercis. Na população estudada, pacientes com CSU mais baixa são mais idosos, ao passo que os mais jovens apresentaram CSU mais elevada ($p < 0,05$; IC=95%) (Figura 9).

Figura 8 - Regressão linear entre idade em anos e CSU em $\mu\text{g/L}$ através do coeficiente de correlação de Spearman e faixa de normalidade.



Fonte: Dados da pesquisa.

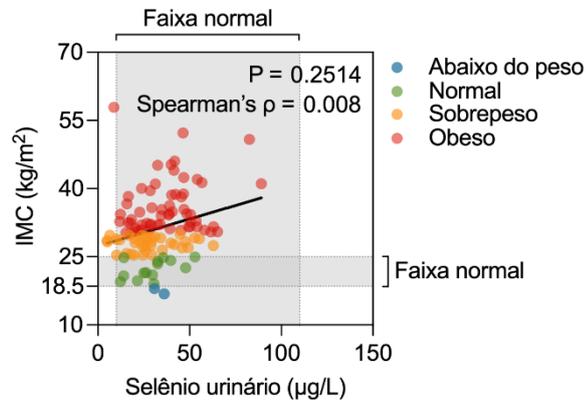
Figura 9 – Associação entre mediana da idade em anos e tercís da CSU em $\mu\text{g/L}$ (* $p < 0,05$).



Fonte: Dados da pesquisa.

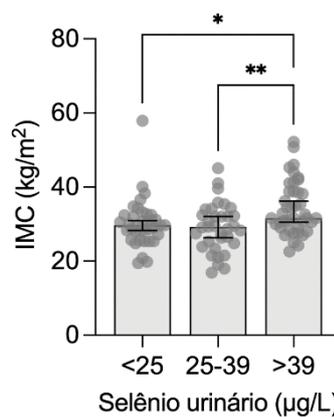
Na Figura 10, ilustrando gráfico de regressão linear, foi identificada correlação positiva entre o IMC em kg/m^2 e valores de CSU em $\mu\text{g/L}$, porém sem significância estatística ($\rho = 0,008$; $p = 0,2514$). No entanto, quando a mediana do IMC foi comparada com os tercís de CSU, houve significância. Pacientes com CSU mais elevada apresentaram maior IMC (Figura 11) ($p < 0,05$; $p < 0,01$; IC=95%).

Figura 10 – Regressão linear entre IMC em kg/m² e CSU em µg/L através do coeficiente de correlação de Spearman e faixas de normalidade.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 11 – Correlação entre mediana da IMC em kg/m² e tercís da CSU em µg/L (* p<0,05; ** p<0,01).



Fonte: Dados da pesquisa.

7.3 BIOMARCADORES CLÍNICOS, TIREOIDIANOS, INFLAMATÓRIOS E CORRELAÇÃO COM NÍVEIS DE SELÊNIO URINÁRIO

A Tabela 6 apresenta os resultados dos exames bioquímicos séricos sobre a produção de marcadores inflamatórios, função hepática e função tireoidiana associados à CSU na

população estudada com seus valores médios e IQR correspondentes. O teste de Kruskal-Wallis foi realizado para todas as variáveis bioquímicas: ALT e AST; marcadores inflamatórios, tais como PCR, LDH, dímero D, IL-6, fT₃, fT₄, rT₃, TSH e tireoglobulina. De forma geral, os parâmetros de inflamação e transaminases superaram os valores limites; já os parâmetros de função tireoidiana estavam dentro da normalidade, exceto os valores de rT₃ alterados e conjugados com TSH normais sugestivos de NTIS (rT₃ > 2,3 pg/mL).

Os pacientes com maior CSU apresentaram níveis mais elevados de TSH: 1,93 µIU/mL (IQR: 1-3,9 µIU/ mL) tercil 1; 1,32 µIU/mL (IQR: 0,7 – 2,9 µIU/mL) tercil 2; 1,77 µIU/mL (IQR: 0,9 – 3 µIU/mL) tercil 3. Nenhuma significância estatística foi identificada para esses resultados (p >0,05).

Todos os parâmetros de inflamação positivos, como biomarcadores dímero D, IL-6, LDH e PCR, apresentaram valores elevados, com destaque para IL-6 e PCR, que apresentaram valores maiores no menor tercil de CSU (p>0,05).

Tabela 6 – Exames bioquímicos dos pacientes com COVID-19 e sua associação com a concentração de selênio urinário.

Parâmetros (Intervalo normal)	Total (n = 121)	Teste Kruskal-Wallis Mediana (IQR)			p
		CSU < 25 (n = 40)	CSU 25 - 39 (n = 41)	CSU > 39 (n = 40)	
TSH (0.4 - 5.8 µIU/mL)	1.62 (0.9 – 3.5)	1.93 (1 – 3.9)	1.32 (0.7 – 2.9)	1.77 (0.9 – 3)	0.355
fT₄ (0.89 - 1.72 ng/dL)	1.33 (1 – 1.6)	1.34 (1 – 1.68)	1.2 (1 – 1.66)	1.46 (1 – 1.67)	0.824
fT₃ (2.0 - 4.2 pg/mL)	3.09 (2.6 – 3.7)	3.16 (2.5 – 3.8)	2.93 (2.6 – 3.5)	3.09 (2.7 – 3.5)	0.954
rT₃ (0.1 - 0.35 ng/mL)	0.53 (0.3 – 0.6)	0.56 (0.3 – 0.7)	0.55 (0.3 – 0.6)	0.44 (0.3 – 0.6)	0.912
Tireoglobulina (1.59- 59.9 ng/mL)	16.8 (8 – 26)	15.9 (8.2 – 25.6)	15.4 (8.7 – 23.6)	17.7 (6.7 – 29)	0.877
IL-6 (< 3.4 pg/mL)	46.1 (20 – 82)	62.6 (20 – 87)	37.4 (20 – 69)	51.8 (18 – 92)	0.705
Dímero D (<500 ng/mL)	686 (455 – 1218)	713 (365 – 1583)	727 (493 – 1266)	644 (403 – 1044)	0.521
LDH (207 - 414 U/L)	679 (518 – 887)	699 (560 – 973)	648 (503 – 807)	812 (546 – 1026)	0.157
PCR (< 5.0 mg/dL)	93.8 (41 – 142)	108.9 (37 – 142)	77 (36 – 154)	94.2 (52 – 138)	0.926
ALT (8 - 42 U/L)	66 (41 – 98)	65 (42 – 124)	68 (44 – 105)	66 (34 – 96)	0.737
AST (8 - 42 U/L)	54 (36 – 78)	54 (35 – 84)	56 (41 – 80)	47 (34 – 63)	0.317

Fonte: Dados da pesquisa.

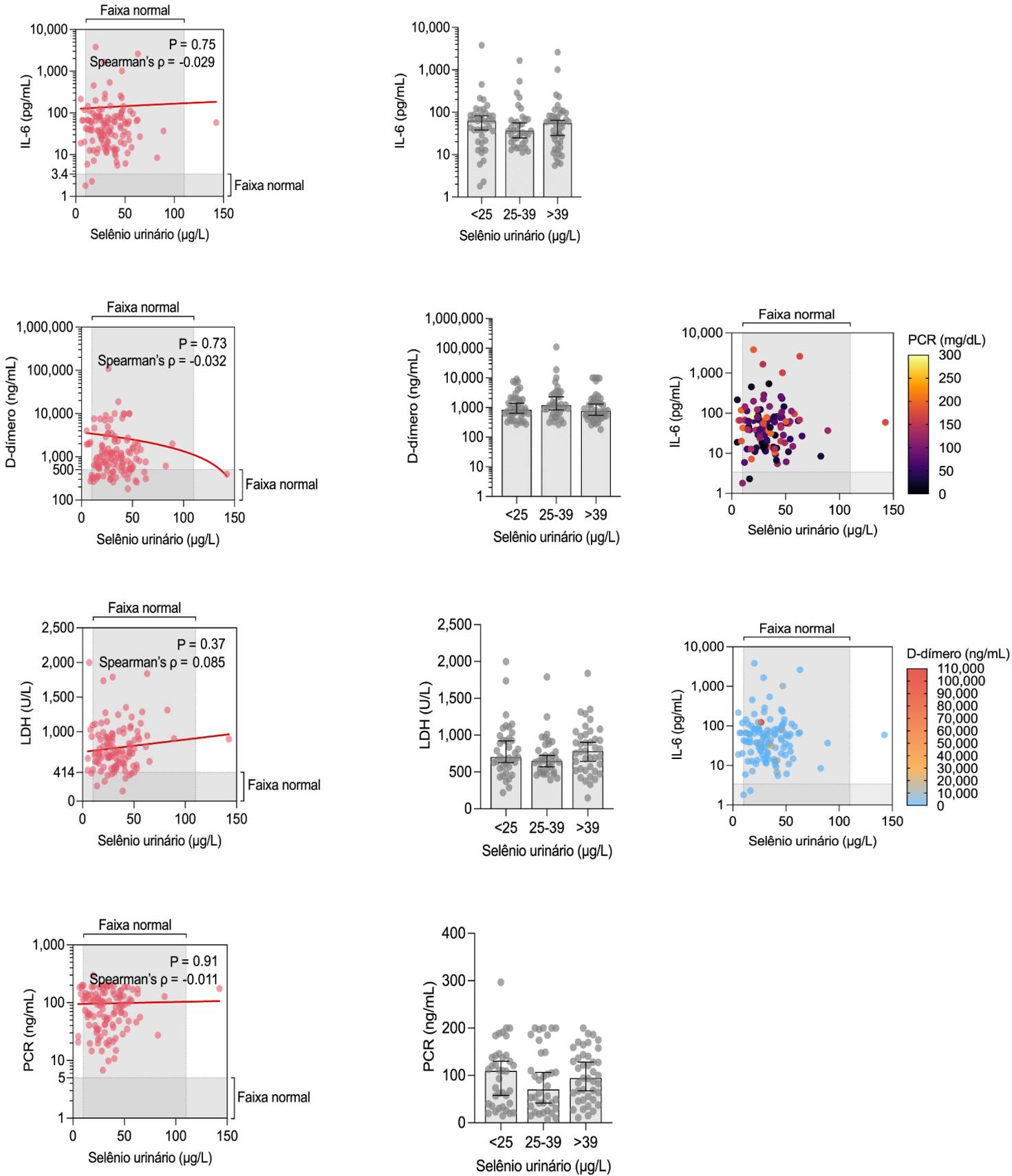
Legenda – O teste de Kruskal-Wallis foi realizado para todas as variáveis bioquímicas.

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CSU: concentração de selênio urinário; fT₄: tiroxina livre; fT₃: triiodotironina livre; IQR: intervalo interquartil; IL-6: interleucina 6; rT₃: triiodotironina reversa; LDH: desidrogenase láctica; PCR: proteína C-reativa; TSH: hormônio tireostimulante

* p<0,05: estatisticamente significativa.

A Figura 12 revela a correlação de Spearman entre a CSU da população estudada e biomarcadores inflamatórios IL-6, dímero D, LDH e PCR. Observou-se correlação negativa entre as CSU e todas as proteínas marcadoras de inflamação IL-6, Dímero-d e PCR, porém sem estatística significativa ($\rho < 0$; $p > 0,05$). No caso da LDH, foi identificada discreta correlação positiva, embora não houvesse significância estatística ($\rho = 0,37$; $p = 0,085$). De modo semelhante, a associação das medianas dos marcadores inflamatórios com os tercís de CSU em $\mu\text{g/L}$ não apresentou significância estatística ($p > 0,05$; IC= 95%).

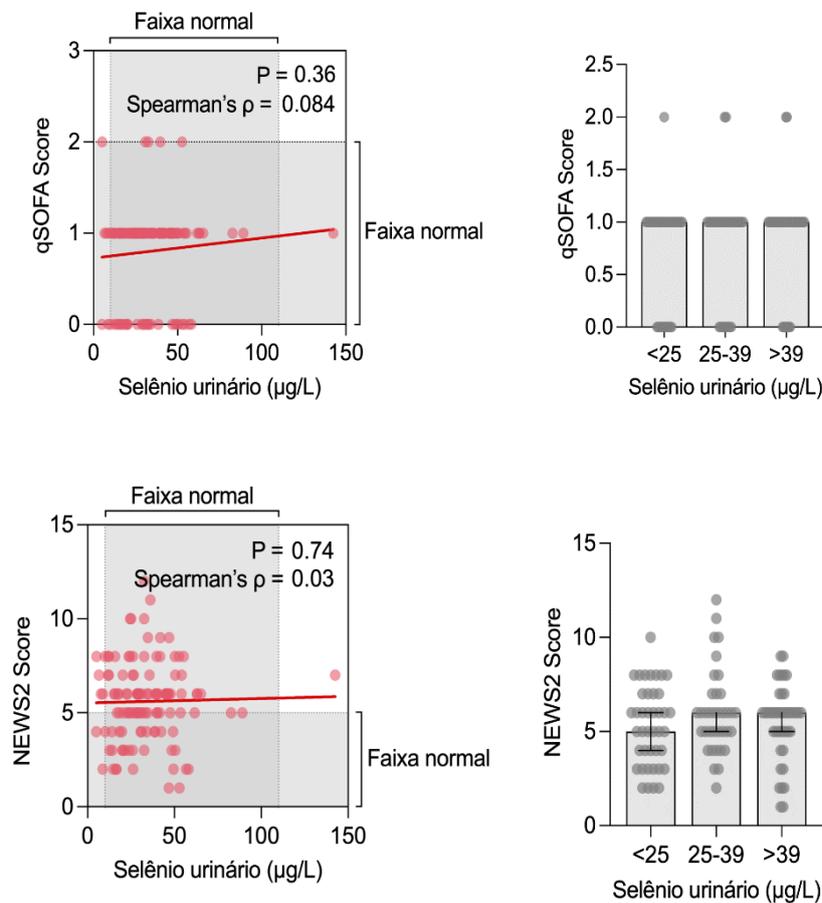
Figura 12 – Regressão linear dos biomarcadores inflamatórios através do coeficiente de correlação de Spearman e CSU em $\mu\text{g/L}$, faixas de normalidade e associação das medianas entre tercís da CSU em $\mu\text{g/L}$.



7.4 DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DE SELÊNIO URINÁRIO E ESCORES DE GRAVIDADE CLÍNICA NEWS2 E qSOFA

A Figura 13 demonstra que houve associação positiva dos escores qSOFA e NEWS2 com níveis de CSU em $\mu\text{g/L}$, através da correlação de Spearman, porém sem significância estatística ($p > 0,05$), assim como correlação das medianas dos escores com tercís de CSU em $\mu\text{g/L}$ ($p > 0,05$; IC=95%).

Figura 13 – Regressão linear dos escores de gravidade clínicas e CSU em $\mu\text{g/L}$ através do coeficiente de correlação de Spearman e associação das medianas entre tercís da CSU em $\mu\text{g/L}$.

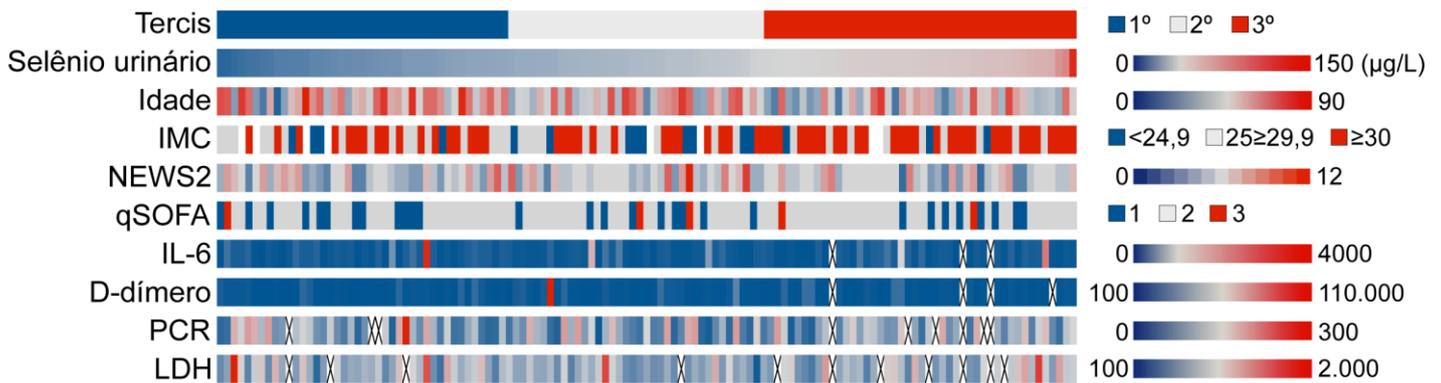


Fonte: Dados da pesquisa.

A Figura 14 mostra uma visão geral da população por meio do mapa de calor, representada pelos tercís da CSU em $\mu\text{g/L}$; valores de CSU de 0 a 150 $\mu\text{g/L}$; frequência da idade em anos; IMC < 24,9 kg/m^2 , 25 a 29 kg/m^2 e superior a 30 kg/m^2 ; escores de gravidade clínica NEWS2 pontuações de 0 a 12 e qSOFA de 1 a 3; marcadores inflamatórios do estudo IL-6 (0-4.000 pg/mL), dímero D (100-110 ng/mL), PCR (0-300 ng/mL) e LDH (100-.000 U/L).

Observou-se maior prevalência de pacientes com a CSU próxima ao limite inferior, idade avançada, IMC elevado, baixa gravidade clínica, porém com marcadores inflamatórios acima do valor de normalidade.

Figura 14 – Mapa de calor com distribuição da população em tercis, frequência do selênio urinário, idade, IMC, pontuação dos escores de gravidade clínica e biomarcadores inflamatórios.



Fonte: Dados da pesquisa.

7.5 ARTIGO 1

O artigo apresentado no Apêndice A (Título: *Status nutricional de selênio, hormônios tireoidianos, biomarcadores clínicos e inflamatórios de pacientes hospitalizados com COVID-19*) foi submetido à revista científica *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. O estudo revelou prevalência de pacientes com CSU próxima ao limite inferior, idade avançada, IMC elevado, baixa gravidade clínica, mas com marcadores inflamatórios alterados. Constatou-se que a CSU < 25 µg/L foi associada a maior prevalência de indivíduos > 60 anos (55%). Quanto aos obesos, houve maior prevalência de indivíduos no tercil mais alto da CSU ($p < 0,05$). Em relação à Síndrome da Doença não Tireoidiana (NTIS), houve prevalência de 5,7% (N=7), principalmente naqueles com valores mais baixos de Se ($p = 0,008$). As demais comorbidades e escores de gravidade foram indiferentes na população estudada e entre os grupos. Observou-se que pacientes com menor CSU são mais velhos, enquanto pacientes mais jovens apresentam maior CSU ($p < 0,05$). Com IMC, pacientes com maior CSU apresentaram IMC maior de 32,6 kg/m² ($p = 0,001$). Os parâmetros de inflamação como D-dímero, IL-6, LDH e PCR apresentaram valores elevados. Todos os pacientes examinados apresentaram níveis de HT dentro da normalidade e não houve diferença estatística entre os três grupos de CSU. Alto rt_3 junto com valores normais de TSH

provavelmente corresponde ao NTIS. A tireoidite foi a complicação tireoidiana mais prevalente (23,9%). Foi identificada correlação negativa entre a CSU e todas as proteínas marcadoras de inflamação IL-6, d-dímero e PCR, mas sem estatística significativa ($p < 0$; $p > 0,05$). No caso da LDH, identificou-se uma discreta correlação positiva, mas também sem significância estatística ($p = 0,37$; $p = 0,085$). Dessa forma, concluímos que a nossa casuística mostrou que pacientes obesos apresentaram CSU elevada, resultado controverso, que reforça o paradigma da complexidade e a forma de avaliar o *status* do Se em pacientes obesos graves com COVID-19. Foi encontrada alta prevalência de idosos com níveis mais baixos de Se, revelando risco de exposição a complicações na COVID-19. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os escores de gravidade clínica, biomarcadores inflamatórios e Se urinário, apesar de parâmetros pró-inflamatórios alterados serem uma ameaça no paciente com COVID-19. A tireoidite foi a complicação tireoidiana mais prevalente no estudo, corroborando a importância de se analisar o perfil nutricional de Se nessa população, no processo de internação na COVID-19.

7.6 ARTIGO 2

O artigo apresentado no Apêndice B (Título: *Breve comunicação: concentração de selênio urinário e Síndrome da Doença Não Tireoidiana (NTIS) em pacientes hospitalizados não críticos com COVID-19*) foi submetido à revista científica *Biological Trace Elements*. O estudo revelou que a CSU $< 25 \mu\text{g/L}$ foi associada a maior prevalência de indivíduos > 60 anos (55%). Quanto aos obesos, houve maior prevalência de indivíduos no tercil mais alto da CSU ($p < 0,05$). Em relação à Síndrome da Doença não Tireoidiana (NTIS), houve prevalência baixa de 5,7% ($N=7$), mas significativa naqueles com valores mais baixos do Se ($p = 0,008$). A tireoidite foi a complicação tireoidiana mais prevalente do estudo, mas sem associação com selênio urinário. Dessa forma, concluímos que a nossa casuística mostrou que houve alta prevalência de idosos com níveis mais baixos do Se, enquanto obesos se apresentaram com maior CSU, revelando possíveis interferência de fatores de confusão e limitações do uso do marcador urinário nessa população. A NTIS foi a complicação tireoidiana associada ao selênio urinário, confirmando a necessidade de rastreamento do perfil nutricional de Se nessa população, no processo de internação na COVID-19.

8 DISCUSSÃO

Os efeitos deletérios da COVID-19 em pacientes hospitalizados estão bem estabelecidos na literatura. Contudo, quando avaliados conjuntamente com o *status* nutricional do Se em indivíduos hospitalizados e no Brasil, os dados são incipientes. Neste acompanhamento, investigou-se a associação entre a concentração urinária de Se em adultos hospitalizados com COVID-19 e suas implicações sistêmicas, como função imunológica, estado nutricional, atividade tireoidiana e gravidade clínica.

Foi encontrado apenas um estudo de coorte prospectivo brasileiro, com 77 pacientes gerais hospitalizados, cujo cerne foi traçar o perfil do Se plasmático em pacientes em uso de terapia nutricional parenteral. Foi constatada deficiência do mineral, reforçando a necessidade de suplementação do Se, especialmente quando se trata de regiões não seleníferas ¹³⁰.

Os participantes do presente estudo pertencem a uma região do nordeste do país, onde não estão disponíveis dados acerca do *status* nutricional de Se da população local, o que inviabiliza o biomonitoramento do Se e a avaliação da necessidade de suplementação profilática de populações específicas. De forma geral, na presente coorte, foi apontada baixa prevalência de deficiência do Se e sem casos selenose, se considerada a faixa normal para indivíduos saudáveis.

Os principais estudos que abordam nutrição e COVID-19 tiveram como nutriente prioritário a vitamina D, devido a sua evidente relevância no sistema imunológico. As pesquisas, nesse contexto, que possuem o Se como escopo, são limitadas. Os recentes estudos, que analisaram a associação do *status* do Se e sua influência no desfecho da COVID-19, foram realizados, principalmente, nas regiões asiática, africana e europeia ⁹⁷.

Fatores endógenos e ambientais, como estresse oxidativo, anorexia, baixa ingestão de alimentos, distúrbios do trato gastrointestinal, estado nutricional comprometido, múltiplas morbidades, são os principais envolvidos no risco de baixas reservas nutricionais do Se, sendo alterações bastante comuns em idosos, o que expõe essa população ao risco de imunodeficiência¹³¹⁻¹³³. De forma adicional a esses fatores, a COVID-19 favorece o declínio das reservas orgânicas de Se⁸⁷. Diversos dados epidemiológicos indicam que o envelhecimento propicia a imunosenescência e a deficiência de elementos integrantes do sistema imune, como o Se ^{134, 135}. No estudo atual, o fato de os níveis do Se urinário no menor tercil serem representados por idosos gera motivo de preocupação. A decrepitude resulta na imunosenescência, a qual é caracterizada, principalmente, pela debilidade de produção de linfócitos T e de mecanismos anti-inflamatórios. Ademais, o envelhecimento do sistema de

defesa é influenciado diretamente pela regressão dos níveis do Se no contexto da COVID-19¹³⁶. Salienta-se ainda que a intercessão de fatores como idade avançada, presença de comorbidades e instalação da COVID-19 perpassa pela necessidade de medidas de atenção adicionais a essa frágil população.

Um grupo de pesquisadores na Suíça relatou a alta prevalência de deficiência de micronutrientes, sobretudo do Se em idosos, na sua coorte prospectiva com 74 pacientes hospitalizados com COVID-19 de idade mediana de 67 anos (IQR_±60,0, 74,2)⁹⁸. Esse dado é alarmante e em consonância com o presente estudo, que identificou menores níveis do Se nos pacientes com idade mais avançada. À medida que as reservas do Se decaem com a idade, a resposta imunológica dessa população é prejudicada, tornando-a vulnerável a piores desfechos em doenças graves como a COVID-19¹³⁷.

Devido à fragilidade do ciclo de vida na senescência, ela é associada às sérias complicações e piores desfechos na COVID-19. Estudo de corte transversal desenvolvido na Alemanha por Heller et al. (2020)⁹² avaliou *status* do Se e zinco sérico em 35 pacientes hospitalizados com COVID-19 com idade mediana de 77 anos. Foram identificados níveis muito baixos desses oligoelementos nesses pacientes mais velhos, principalmente nos não sobreviventes⁹². Outro estudo realizado, de pequena amostragem, em pacientes críticos em uso de terapia artificial internados por COVID-19 avaliou a concentração sérica de Se em 9 indivíduos com mediana de idade de 64 anos, demonstrando redução dos níveis em pacientes de curta permanência hospitalar²⁴.

No tocante ao sexo, sabe-se que a imunocompetência masculina é mais débil em doenças virais, quando comparada à feminina, incluindo a COVID-19^{99, 138}. A população do estudo em questão foi predominantemente do sexo masculino, revelando mais um fator que pode ter contribuído para piores resultados clínicos. Uma revisão sistemática publicada recentemente apresenta 11 estudos científicos com foco no Se e COVID-19, demonstrando resultados inadequados do *status* nutricional, além de desfechos desfavoráveis da doença, e a maior parte dos sujeitos dos estudos foi composta por indivíduos do sexo masculino⁹⁷.

A respeito da presença de comorbidades, a obesidade tem sido amplamente mencionada como um dos principais fatores de risco para situações de insuficiência pulmonar, vascular e imunológica, assim como mortalidade na COVID-19^{87, 99, 137, 139, 140}. O tecido adiposo, em condições de higidez, funciona como exímio órgão regulador endócrino, metabólico e imunológico. Entretanto, no estado de adiposopatia, contribui fortemente para inflamação, desregulação de vias metabólicas e disfunção imunológica^{137, 140}.

As principais adipocinas produzidas pelo tecido adiposo, leptina e adiponectina, possuem caráter imunorregulador. Todavia, em condições de deposição excessiva, a massa corporal gordurosa exerce efeitos deletérios ao sistema imune¹⁴¹. Associada a essa conjuntura, a coexistência do excesso de massa corporal total às custas de tecido adiposo e COVID-19 estimulam a formação extra de citocinas inflamatórias, caracterizando quadro de hiperinflamação¹⁴².

Observou-se predominância de pacientes obesos na população do estudo e com tendência a maiores níveis do Se urinário, resultado conflitante, haja vista que dados epidemiológicos apontam que obesos tendem a apresentar hábitos alimentares obesogênicos, ou seja, representados por alimentos de elevada densidade calórica e pobres em micronutrientes^{143, 144}. É necessário o devido discernimento de que o excedente calórico não está diretamente associado à adequada reserva nutricional de vitaminas e minerais¹⁴².

Com relação ao resultado do presente estudo, sugere-se a hipótese de que o tecido adiposo, por participar ativamente no imunometabolismo, induziu a maiores demandas de Se, por sua vez, altas concentrações, a fim de neutralizar a presença de agentes oxidantes em demasia nessa população^{8, 54, 145}. Outra conjectura alternativa do resultado é o Se urinário dosado refletir uma maior capacidade de excreção renal do mineral na população, e não das suas reservas propriamente ditas. Esse cenário também ocorreu no estudo de Soares de Oliveira et al. (2021), com 139 mulheres obesas e eutróficas brasileiras, cuja excreção urinária do Se foi maior no grupo caso, comparado ao controle¹⁴⁶. De modo similar, no estudo de Othman et al. (2017)¹⁴⁷ com 82 pacientes clínicos, o Se plasmático no tercil intermediário e maior foi representado de forma significativa por indivíduos obesos, ao se comparar ao menor tercil do Se.

Em um estudo brasileiro caso-controle, executado com 56 pacientes ambulatoriais obesos e eutróficos, foi utilizado, como marcador, o Se eritrocitário. Os autores concluíram que os obesos apresentavam adequada ingestão do Se, porém, ao mesmo tempo, valores do Se eritrocitário abaixo do normal. Resultado também enigmático, mesmo em se tratando de dosagem do Se de meia-vida longa, haja vista sua melhor fidedignidade no cenário da inflamação¹⁴⁸. Biomarcadores plasmáticos do Se e de suas selenoproteínas possuem excelente sensibilidade às alterações de ingestão recente, independentemente da presença de excesso ou deficiência¹⁴, fazendo com que a dosagem urinária, no presente estudo, sofresse múltiplos vieses.

As alterações das transaminases dos pacientes do hodierno estudo insinuam baixa *performance* hepática, interferindo na regulação do Se e na produção de suas formas

excretoras urinárias. O excesso de selênio urinário em obesos pode ser produto da disfunção hepática na COVID-19, e não traduzir, de fato, o *status* nutricional do elemento¹⁴⁸. Os principais produtos de excreção urinária do Se são o íon trimetilselênio na urina e selenoaçúcar 1 β -metilseleno-N-acetil-Dgalactosamina. Esses metabólitos são oriundos do seleneto no fígado, que, por sua vez, é dependente da enzima hepática selenofosfato sintetase-2. Em situações de desequilíbrio, essa enzima é saturada, aumentando a produção de seleneto e, por conseguinte, eliminação urinária das frações do Se excretáveis^{149,150}. À luz desse mecanismo, a excreção urinária do Se, no presente estudo, pode refletir mais uma desordem biomolecular, do que reservas corporais.

Segundo Araújo et al. (2019)¹⁵¹, resultados contraproducentes entre Se e doenças metabólicas foram encontrados em estudos nos Estados Unidos e na China, cujos pacientes apresentaram relação diretamente proporcional entre níveis séricos de Se e concentrações de frações lipídicas pró-aterogênicas. Esses estudos comprovam a obscuridade da avaliação de oligoelementos em pacientes com desordens imunometabólicas, situação exemplificada pela investigação em questão.

Consonante com estudos que avaliaram o *clearance* renal em pacientes graves com COVID-19, a disfunção renal seria o principal motivo de perda urinária do Se, ao invés das suas reservas¹⁵². Pressupõe-se que, no *status* do Se, na COVID-19, bem como em condições de tempestade de citocinas, doenças graves e de hipóxia, o metabolismo hepático de selenoproteínas e do Se esteja comprometido⁹². Sendo assim, atesta-se que a avaliação urinária pode refletir condições de desequilíbrio do *pool* do mineral, ao invés do *status* propriamente dito, refletindo a fragilidade do método nesse perfil de paciente. Além disso, somada à disfunção hepática, que pode comprometer a conversão do selênio em seleneto, a partir de selenometionina, os dados podem insinuar uma deficiência funcional do Se nessa população, já que grande parte dos pacientes apresentaram enzimas hepáticas alteradas¹⁵³.

Cumprir destacar que o contexto das variantes genéticas também influencia na expressão de tipos de selenoproteínas, fazendo com que os outros fatores associados ao *status* nutricional do Se sejam secundários¹³⁷. Isso significa a adição de mais um fator de complexidade para a compreensão de resultados não convencionais em populações homogêneas, como a do presente estudo, que estão sob a interposição de diversos agentes imunometabólicos encontrados na COVID-19 e na obesidade. Além disso, a presença de fatores de confusão, como idade, sexo, etnia ou condições ambientais, pode interferir na análise do prognóstico da COVID-19, por conseguinte, a compreensão dos resultados, como defendido por Eden et al. (2021)¹⁵⁴ em sua investigação com níveis de vitamina D, COVID-19 e IMC.

Dentro destes complexos panoramas da COVID-19 *versus* obesidade, não só o método escolhido do presente estudo para avaliação nutricional do Se é restrito. A própria falta de parâmetros de referência do Se urinário para indivíduos doentes é considerada como mais uma limitação da presente investigação, mas que é minimizada a partir da estratificação da amostra populacional em tercís. Acredita-se também que, no presente estudo, em especial com os obesos, houve a interferência de fatores de confusão que potencializaram o efeito hiperinflamatório da obesidade e da COVID-19 nos níveis de CSU.

Nesse sentido, o uso de marcadores plasmáticos, como selênio sérico ou selenoproteína P plasmática, poderia minimizar os múltiplos vieses do estudo. Entretanto, devido às dificuldades de obtenção de alíquotas das amostras de sangue suficientes para armazenamento, transporte e análise, foi inviável a realização de métodos mais sensíveis quando comparados ao urinário, o qual possui mais baixo custo e praticidade.

São escassos os estudos que julgaram *status* de Se, NEWS2, qSOFA e COVID-19 principalmente no Brasil. Na COVID-19, existem resultados positivos quanto à aplicação desses escores na descoberta do risco precoce de deterioração clínica¹⁵³⁻¹⁵⁸. Até o presente momento, não foram encontrados estudos que envolvessem o Se, mas sim com outros nutrientes funcionais e com potencial efeito imunomodulador, como zinco, vitamina C e glutamina¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Dentro dessa natureza, foi encontrado um estudo russo de coorte prospectiva, com 150 pacientes adultos, hospitalizados e positivados para COVID-19, realizado por Skalny et al. (2021)¹⁶². Esses autores tiveram a intenção de examinar níveis séricos de metais em pacientes com COVID-19 e de diferentes gravidades da doença, cuja revelação constatou o Se como preditor negativo e significativo de febre, dano pulmonar e inflamação, e positivo para saturação de oxigênio¹⁶¹.

Nos pacientes em discussão, a maior parte não apresentou pontuações elevadas e sem significância estatística ao se correlacionar com *status* do Se, indicando discreta associação do nutriente nesse contexto. Além disso, os pacientes apresentavam características da COVID-19 moderada e grave, e houve, como limitação, a indisponibilidade da coleta de urina e análise do Se em pacientes admitidos na UTI.

Em 2021, um estudo prospectivo observacional, que avaliou 84 pacientes com COVID-19 no Irã, detectou associação negativa significativa numa regressão linear simples realizada entre nível sérico do Se e gravidade¹⁶³. Porém a associação se tornou nula ao importar fatores de confusão, como idade, níveis de ureia, PCR, dímero D, dentre outras variáveis biológicas, situação possivelmente ocorrida na presente investigação.

Em vista do potencial efeito antioxidante das selenoproteínas, o Se, hoje, tem sido escolhido como elemento especial para prevenção e tratamento de doenças. Sua deficiência desencadeia fatores de risco para doenças respiratórias virais, aumento do estado inflamatório e gatilho para acentuação da virulência através da modificação do RNA¹⁶⁴. Com relação a essa última, muitos estudos embasam a influência significativa da deficiência do Se na apresentação da forma mais grave de doenças virais como Coxsackievirus, HIV, poliovírus, *influenza* e tuberculose¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. O papel central do Se nessas patologias é a sua capacidade de neutralizar o estresse oxidativo, favorecer o fortalecimento do sistema imune e atenuar a inflamação. São escassos os estudos em pacientes com COVID-19 que corroboram os mesmos efeitos deletérios da deficiência do Se nas doenças virais citadas. Os estudos publicados são mais direcionados para a avaliação e a correlação dos níveis dos oligoelementos e biomarcadores inflamatórios.

A locução “tempestade de citocinas” tem sido reportada em diversas publicações sobre COVID-19, fazendo menção à resposta inflamatória excessiva e generalizada da doença¹⁶⁵. Níveis elevados de citocinas inflamatórias ultrapassam a capacidade imunológica do hospedeiro, tornando-o vulnerável ao desenvolvimento de complicações como SDRA, disfunções múltiplas de órgãos, risco aumentado de mortalidade e sequelas orgânicas¹⁶⁶.

Muitos estudos apontam resultados semelhantes acerca do perfil inflamatório subjacente à COVID-19. Níveis séricos de vários biomarcadores pró-inflamatórios, como LDH, PCR, dímero D e IL-6, foram relevantemente superiores na admissão em pacientes críticos, assim como não críticos em diversas pesquisas clínicas^{82, 166-170}. Na China, um estudo com mais de 100 pacientes identificou que elevados índices de IL-6 estavam relacionados com preditores de mortalidade na COVID-19¹⁷¹.

Embora não tenha acontecido associação significativa com *status* do Se e biomarcadores inflamatórios na presente coorte, as concentrações plasmáticas de LDH, IL-6, PCR e dímero D superaram os valores de normalidade, caracterizando estado inflamatório exacerbado e possível aumento de risco de complicações, independentemente do *status* nutricional do Se. Compreendendo o fato de que o Se se associa à ocorrência e à progressão de infecções virais e bacterianas, como HIV, poliovírus e tuberculose^{7,43}, estima-se que a população do estudo esteja vulnerável ao mesmo cenário. Isso porque o estado inflamatório excitado é sinônimo de recrutamento acentuado do sistema de defesa e, por sua vez, dos seus elementos integrantes, como, por exemplo, o Se, aumentando a propensão à redução de suas reservas.

Grandes movimentos sobre a investigação da interação bidirecional da COVID-19 com a tireoide têm sido engajados, uma vez que a ECA2 é altamente produzida em tecido

tireoidiano, e a própria tireoide sofre mudanças adaptativas em estados graves e de elevada inflamação¹¹⁴. Os HT contribuem, de diversas formas, para o melhor desempenho imunológico, através da ativação de vias de sinalização celular genômicas e não genômicas, bem como potencialização de partículas antivirais^{114, 173}.

Estudos retrospectivos, observacionais e relatos de pesquisadores apoiam o acometimento do coronavírus na função tireoidiana, apresentando taxas de incidência alarmantes de tireoidite de Hashimoto, hipotireoidismo e tireotoxicose^{4, 173}. Um percentual de 15% com COVID-19 exibiu disfunção tireoidiana no estudo de Lui et al. (2020)¹⁷⁴, resultado inferior ao do presente estudo, que foi de 23,9% pacientes com tireoidite. Provavelmente, o estado de imunocompetência desses pacientes foi influenciado pelos níveis do Se, não sendo suficiente e eficaz para proteção dos acometimentos imunopatogênicos ao tecido tireoidiano. A GPX do tipo 3 e SELENOP S são naturalmente abundantes na tireoide e neutralizariam agentes nocivos à glândula, prevenindo, inclusive, o surgimento da tireoidite. No entanto, o desempenho dessas enzimas, possivelmente comprometido, pode estar relacionado à baixa disponibilidade do Se e, assim, à ocorrência dos casos do presente estudo¹⁷⁵.

Resultados anteriores encontrados com os pacientes desta presente coorte apontaram evidente relação dos níveis séricos hormonais da tireoide com resposta inflamatória, gravidade da doença e letalidade^{176, 177}. No entanto, são escassos os dados que correlacionam o trinômio Se, COVID-19 e tireoide, o que indica o presente trabalho como pioneiro e revelador. A NTIS, condição adaptativa no paciente grave, mostrou-se significativa na população estudada, que apresentou menor CSU. Esse dado é alarmante diante de todo o arsenal protetor que o Se poderia oferecer perante as doenças inflamatórias, o funcionamento da tireoide e a COVID-19⁹.

Num estudo *in vitro*, o selenito de sódio foi capaz de neutralizar parcialmente o estresse oxidativo gerado por altas concentrações induzidas de IL-6, em um modelo de sistema celular simulador da NTIS, comprovando a influência do Se nos mecanismos subjacentes da doença¹⁷⁸. Outro estudo controlado e randomizado, com 68 pacientes dialíticos, submetidos à suplementação de altas doses de Se (200 µg/dia por 12 semanas) evidenciou redução dos níveis de rT₃¹⁷⁹.

A circunstância encontrada no presente estudo – de os pacientes com NTIS apresentarem menor CSU – merece destaque, uma vez que a tempestade de citocinas, na COVID-19, pode ter induzido, de forma adicional, o desencadeamento da NTIS, já que citocinas estão associadas à sua precipitação no paciente grave^{114, 115}. Entretanto, são muitos os mecanismos imunometabólicos e hormonais envolvidos, o que dificulta a elucidação da gênese do

problema. Ademais, quando se consideram elementos nutricionais, como no caso em questão, torna-se ainda mais difícil a compreensão da correlação entre os eventos.

9 CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que os pacientes hospitalizados com COVID-19 do Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires, de modo geral, apresentaram níveis de excreção urinária de Se dentro do normal, para população saudável. Contudo, em obesos, esse resultado foi controverso, haja vista alterações do metabolismo do Se em situações de adiposopatia e disfunção hepática, reforçando o paradigma da complexidade e da forma de avaliação do *status* do Se em pacientes obesos graves e com COVID-19.

Foi encontrada uma elevada prevalência de idosos com menores níveis do Se, revelando que os pacientes avaliados podem estar expostos aos riscos decorrentes da carência do oligoelemento e complicações na COVID-19.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os escores de gravidade clínica, biomarcadores inflamatórios e o Se urinário, apesar de estudos apontarem níveis mais baixos de selênio em outras doenças graves, virais, crônicas e inflamatórias.

A tireoidite foi a complicação tireoidiana mais prevalente do estudo. Já a NTIS teve baixa prevalência, mas foi associada com baixos níveis de selênio urinário da população acometida, corroborando a importância da análise do perfil nutricional do Se e seus efeitos protetores em uma população hospitalizada com COVID-19.

Julga-se crucial que a ponderação da avaliação nutricional mais minuciosa, que possa considerar nutrientes especiais como o selênio, faça parte das ações de rotina e biomonitoramento clínico, a fim de auxiliar na tomada de decisões quanto à prevenção, tratamento e reabilitação integral do paciente com COVID-19. Ademais, a escolha da técnica de avaliação do Se deve ser arrazoada com base no perfil de pacientes, sensibilidade e acessibilidade do método e tempo de *follow up* do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA, Jacobson K. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021 Feb;103:246-56. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.163.S.
2. Bae M, Kim H. Mini-review on the roles of vitamin c, vitamin d, and selenium in the immune system against COVID-19. *Molecules.* 2020 Nov 16;25(22):5346. doi: 10.3390/molecules25225346.
3. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L, Hackler J, Seemann P, Diegmann J, Pilz M, Bachmann M, Minich WB, Schomburg L. Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients.* 2020 Jul 16;12(7):2098. doi: 10.3390/nu12072098.
4. Duntas LH, Jonklaas J. COVID-19 and thyroid diseases: A bidirectional impact. *J Endocr Soc.* 2021 Apr 27;5(8):bvab076. doi: 10.1210/jendso/bvab076.
5. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients.* 2020 Ago;12(8):2358.
6. Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Horm Athens Greece.* 2020;19(1):9-14.
7. Martinez SS, Huang Y, Acuna L, Laverde E, Trujillo D, Barbieri MA, et al. Role of selenium in viral infections with a major focus on SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec;23(1):280. doi: 10.3390/ijms23010280
8. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients.* 2018 Sept;10(9):1203. doi: 10.3390/nu10091203.
9. Gorini F, Sabatino L, Pingitore A, Vassalle C. Selenium: an element of life essential for thyroid function. *Molecules.* 2021 Nov;26(23):7084. doi:10.3390/molecules26237084
10. Hubalewska-Dydejczyk A, Duntas L, Gilis-Januszewska A. Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium. *Horm Athens Greece.* 2020;19(1):47-53.
11. Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynol Pol.* 2017;68(4):440-65. doi:10.5603/EP.2017. 0051.
12. Mantzaris K, Tsolaki V, Zakyntinos E. Role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis and potential therapies. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:5985209. doi: 10.1155/2017/5985209.
13. Campos RO. Status nutricional de selênio em crianças e adolescentes da Bahia. Salvador. Tese [Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas] - Instituto de Ciências da Saúde; 2021.

14. Cominetti C, Duarte GBS, Cozzolino SMF. Selênio. ResearchGate. 2017.
15. Cunha SS et al. Terapia nutricional em pacientes adultos com COVID-19 revisão de escopo. BRASPEN J 2021; 36 (1): 93-100. doi: 10.37111/braspenj.2021.36.1.12.
16. Conselho Federal de Nutricionistas. Recomendações do CFN – Boas práticas para a atuação do nutricionista e do técnico em nutrição e dietética durante a pandemia do novo coronavírus (COVID-19). Brasília, DF, 2020. Disponível em: https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2020/03/nota_coronavirus_3-1.pdf.
17. Kieliszek M. Selenium–fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules*. 2019 Apr;24(7):1298. doi: 10.3390/molecules24071298.
18. Mechanick JI, Carbone S, Dickerson RN, Hernandez BJD, Hurt RT, Irving SY, Li DY et al. Clinical nutrition research and the COVID-19 pandemic: A scoping review of the ASPEN COVID-19 task force on nutrition research. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021 Jan;45(1):13-31. Disponível em: <https://aspennjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jpen.2036>. doi: 10.1002/jpen.2036.
19. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, Pirlich M, Singer P; endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020 Jun;39(6):1631-1638. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
20. Campos, LF, Barreto, PA, Ceniccola, GD, Gonçalves, RC, Matos, LBN, Zambelli, CMSF, Castro, MG. Revisão do parecer BRASPEN de terapia nutricional em pacientes hospitalizados com COVID-19. BRASPEN J 2021; 36 (1):122-6. doi: 10.37111/braspenj.COVID2021.
21. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Feb;40(2):159-211. doi: 10.1177/0148607115621863.
22. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
23. Toledo DO, Castro MG, Ceniccola GD, Gonçalves RC, Matos Ribeiro, PC, Souza IAO, Cunha HFR, Silva MHN, Rocha EEM, Correia FG, Loss SH, Filho JWF, Nunes, DSL. Diretriz brasileira de terapia nutricional no paciente grave. BRASPEN J 2018; 33 (Supl 1):2-36.
24. Pincemail J, Cavalier E, Charlier C, Cheramy-Bien JP, Brevers E, Courtois A, Fadeur M, et al. Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia: A pilot study. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Feb. 7;10(2):257. doi: 10.3390/antiox10020257.

25. Alehagen U, Aaseth J, Johansson P. Less increase of copeptin and MR-proADM due to intervention with selenium and coenzyme Q10 combined: Results from a 4-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Biofactors*. 2015 Nov-Dec;41(6):443-52. doi: 10.1002/biof.1245.
26. Alehagen U, Alexander J, Aaseth J, Larsson A. Decrease in inflammatory biomarker concentration by intervention with selenium and coenzyme Q10: a subanalysis of osteopontin, osteoprotegerin, TNFr1, TNFr2 and TWEAK. *J Inflamm (Lond)*. 2019 Mar; 18;16:5. doi: 10.1186/s12950-019-0210-6.
27. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*. 2021; Jan;13(2):202.
28. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2021 Jan;49(1):21-9. doi: 10.1016/j.ajic.2020.07.011.
29. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96(1142):753-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
30. Khalil OAK, Khalil S da S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. *Rev Med*. 2020 dez;99(5):473-9. doi: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i5p473-479> .
31. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021 Apr;49(2):199-213. doi: 10.1007/s15010-020-01516-2.
32. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, Sun C, Sylvia S, Rozelle S, Raat H, Zhou H. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020 Mar; 17;9(1):29. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x.
33. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020 Ago;324(8):782-93.
34. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med*. 2020 Sept;18:353. doi: 10.1186/s12967-020-02520-8
35. Parasher A. COVID-19: current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J*. 2021 May;97(1147):312-20.
36. Lee C, Choi WJ. Overview of COVID-19 inflammatory pathogenesis from the therapeutic perspective. *Arch Pharm Res*. 2021 Jan;1-18.
37. Shi Y, Wang G, Cai X-P, Deng J-W, Zheng L, Zhu H-H, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020May;21(5):343-60. doi: 10.1631/jzus.B2000083.

38. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*. 2020 Sep;80(13):1267-1292. doi: 10.1007/s40265-020-01367-z.
39. Almeida JO de, Oliveira VRT, Avelar JLD, Moita BS, Lima LM. COVID-19: physiopathology and targets for therapeutic intervention. *Rev Virtual Quím*. 2020;12(6):1464-97.
40. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: the inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients*. 2020 May;12(5):1466.
41. Kotur N, Skakic A, Klaassen K, Gasic V, Zukic B, Skodric-Trifunovic V, et al. Association of vitamin d, zinc and selenium related genetic variants with covid-19 disease severity. *Front Nutr*. 2021 Jun;8:689419.
42. Mentella MC, Scaldaferrri F, Gasbarrini A, Miggiano GAD. The role of nutrition in the COVID-19 pandemic. *Nutrients*. 2021 Mar;13(4):1093. doi: 10.3390/nu13041093.
43. Iddir M, Brito A, Dingeo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the covid-19 crisis. *Nutrients*. 2020 May;12(6):1562. doi: 10.3390/nu12061562 .
44. de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FLFZ, Prado CMM, Laviano A, Mota JF. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutr Rev*. 2020;nuaa067.
45. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021 Jan;143:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08003.
46. Violi F, Pastori D, Pignatelli P, Carnevale R. Nutrition, Thrombosis, and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020 May;126(10):1415-42.
47. Handy DE, Joseph J, Loscalzo J. Selenium, a micronutrient that modulates cardiovascular health via redox enzymology. *Nutrients*. 2021 Sept;13(9):3238. doi:10.3390/nu13093238.
48. Bayarsaihan D. Epigenetic mechanisms in inflammation. *J Dent Res*. 2011;90(1):9-17.
49. Speckmann B, Grune T. Epigenetic effects of selenium and their implications for health. *Epigenetics*. 2015 Feb;10(3):179-90. doi: 10.1080/15592294.2015.1013792.
50. Randunu RS, Bertolo RF. The effects of maternal and postnatal dietary methyl nutrients on epigenetic changes that lead to non-communicable diseases in adulthood. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3290. doi: 10.3390/ijms21093290.
51. Singh V. Can vitamins, as epigenetic modifiers, enhance immunity in COVID-19 patients with non-communicable disease? *Curr Nutr Rep*. 2020;9(3):202-9.

52. Gozzi-Silva SC, Teixeira FME, Duarte AJ da S, Sato MN, Oliveira L de M. Immunomodulatory role of nutrients: how can pulmonary dysfunctions improve? *Front Nutr*. 2021 Sept;8:674258.
53. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*. 2013 Mar;18(3):3292-311.
54. Hariharan S, Dharmaraj S. Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology*. 2020;28(3):667-5.
55. Mangiapane E, Pessione A, Pessione E. Selenium and selenoproteins: an overview on different biological systems. *Curr Protein Pept Sci*. 2014 June;15(6):598-607. doi: 10.2174/1389203715666140608151134.
56. Institute of Medicine (US). Panel on dietary antioxidants and related compounds. dietary reference intakes for vitamin c, vitamin e, selenium, and carotenoids. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225483/>
57. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. *Biodisponibilidade Nutr*. 2009;1172-1172.
58. Hu W, Zhao C, Hu H, Yin S. Food sources of selenium and its relationship with chronic diseases. *Nutrients*. 2021 May;13(5):1739. doi: 10.3390/nu13051739.
59. Stoffaneller R, Morse NL. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients*. 2015 Feb 27;7(3):1494-537. doi: 10.3390/nu7031494.
60. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health [citado 2022 Feb 26]. Disponível em: https://core.ac.uk/reader/53177595?utm_source=linkout doi: 10.1039/c3mt00185g.
61. Berger MM, Manzanares W. Micronutrients early in critical illness, selective or generous, enteral or intravenous? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2021 Mar; 24(2):165-75.
62. Daniels LA. Selenium metabolism and bioavailability. *Biol Trace Elem Res*. 1996 Sept;54(3):185-99. doi: 10.1007/BF02784430.
63. Thiry C, Ruttens A, De Temmerman L, Schneider YJ, Pussemier L. Current knowledge in species-related bioavailability of selenium in food. *Food Chem*. 2012 Feb;130(4):767-84.
64. Suzuki KT, Tsuji Y, Ohta Y, Suzuki N. Preferential organ distribution of methylselenol source Se-methylselenocysteine relative to methylseleninic acid. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008 Feb;227(1):76-83.
65. Fairweather-Tait SJ, Collings R, Hurst R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *Am J Clin Nutr*. 2010 May;91(5):1484S-1491S. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674J.7>.
66. Combs GF. Biomarkers of selenium status. *Nutrients*. 2015 Mar;7(4):2209-36.

67. Ashton K, Hooper L, Harvey LJ, Hurst R, Casgrain A, Fairweather-Tait SJ. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009 June;89(6):2025S-2039S. doi: 10.3945/ajcn.2009.27230F.
68. Donadio JLS, Duarte GBS, Borel P, Cozzolino SMF, Rogero MM. The influence of nutrigenetics on biomarkers of selenium nutritional status. *Nutr Rev*. 2021 Oct 11;79(11):1259-1273. doi: 10.1093/nutrit/nuaa136.
69. Yoneyama S, Miura K, Itai K, Yoshita K, Nakagawa H, Shimmura T, et al. Dietary intake and urinary excretion of selenium in the Japanese adult population: the INTERMAP Study Japan. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Oct;62(10):1187-93.
70. Combs GF, Watts JC, Jackson MI, Johnson LK, Zeng H, Scheett AJ, et al. Determinants of selenium status in healthy adults. *Nutr J*. 2011 July;10:75. doi: 10.1186/1475-2891-10-75.
71. Urbano T, Filippini T, Lasagni D, De Luca T, Sucato S, Polledri E, et al. Associations between Urinary and dietary selenium and blood metabolic parameters in a healthy Northern Italy population. *Antioxidants*. 2021 July;10(8):1193. doi:10.3390/antiox10081193.
72. Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders — essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Mar;16(3):165-76. doi: 10.1038/s41574-019-0311-6.
73. Ellwanger JH, Franke SIR, Bordin DL, Prá D, Henriques JAP. Biological functions of selenium and its potential influence on Parkinson's disease. *An Acad Bras Ciênc*. 2016 Ago;88(3 Suppl):1655-74.
74. Belay A, Joy EJM, Chagumaira C, Zerfu D, Ander EL, Young SD, et al. Selenium Deficiency Is Widespread and Spatially Dependent in Ethiopia. *Nutrients*. 2020 May;12(6):1565.
75. Shimada BK, Alfulaj N, Seale LA. The impact of selenium deficiency on cardiovascular function. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct;22(19):10713. doi: 10.3390/ijms221910713
76. Hofstee P, McKeating DR, Bartho LA, Anderson ST, Perkins AV, Cuffe JSM. Maternal selenium deficiency in mice alters offspring glucose metabolism and thyroid status in a sexually dimorphic manner. *Nutrients*. 2020 Jan 20;12(1):267. doi: 10.3390/nu12010267.
77. Freitas RGBON, Hessel G, Cozzolino SMF, Vasques ACJ, Almondes KGS, Pimentel JAC, Nogueira RJN. Inflammatory process of patients receiving parenteral nutrition is not exclusively responsible for low selenium and glutathione peroxidase levels. *Nutrition*. 2019 May;61:202-207. doi: 10.1016/j.nut.2018.09.034.
78. Naderi M, Puar P, Zonouzi-Marand M, Chivers DP, Niyogi S, Kwong RWM. A comprehensive review on the neuropathophysiology of selenium. *Sci Total Environ*. 2021 May; 767:144329.

79. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients*. 2019 Sept;11(9):2101. doi: 10.3390/nu11092101.
80. Mahdavi M, Mavandadnejad F, Yazdi MH, Faghfuri E, Hashemi H, Homayouni-Oreh S, et al. Oral administration of synthetic selenium nanoparticles induced robust Th1 cytokine pattern after HBs antigen vaccination in mouse model. *J Infect Public Health*. 2017 Jan;10(1):102-9. doi: 10.1016/j.jiph.2016.02.006.
81. Prabhu KS, Lei XG. Selenium12. *Adv Nutr*. 2016 Mar;7(2):415-7.
82. Castelli V, Cimini A, Ferri C. Cytokine storm in COVID-19: "When You Come Out of the Storm, You Won't Be the Same Person Who Walked in". *Front Immunol*. 2020 Sep 2;11:2132. doi: 10.3389/fimmu.2020.02132.
83. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res*. 2020 Jul;51(5):384-387. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019.
84. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health*. 2020 May;3(1):74-92.
85. Bedock D, Bel Lassen P, Mathian A, Moreau P, Couffignal J, Ciangura C, Poitou-Bernert C, et al. Prevalence and severity of malnutrition in hospitalized COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Dec;40:214-219. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.09.018.
86. Fedele D, Francesco A de, Riso S, Collo A. Obesidade, desnutrição e deficiência de oligoelementos na pandemia da doença de coronavírus (COVID-19): uma visão geral. *Nutrição*. 2021 janeiro; 81:111016.
87. Manzanares W, Moreira E, Hardy G. Pharmaconutrition revisited for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Does selenium have a place? *Nutrition*. 2021 Jan;81:110989. doi: 10.1016/j.nut.2020.110989.
88. Manzanares Castro W. Selenio en los pacientes críticos con respuesta inflamatoria sistémica. *Nutr Hosp*. 2007;22(3):295-306.
89. De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in sepsis: a bench-to-bedside review. *Nutrients*. 2020 Feb;12(2):395. doi: 10.3390/nu12020395.
90. Wesselink E, Koekkoek WAC, Grefte S, Witkamp RF, van Zanten ARH. Feeding mitochondria: Potential role of nutritional components to improve critical illness convalescence. *Clin Nutr*. 2019 Jun;38(3):982-995. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.032.
91. Broman LM, Bernardson A, Bursell K, Wernerman J, Fläring U, Tjäder I. Serum selenium in critically ill patients: Profile and supplementation in a depleted region. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020 Jul;64(6):803-809. doi: 10.1111/aas.13573.
92. Heller RA, Sun Q, Hackler J, Seelig J, Seibert L, Cherkezov A, et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol*. 2020 Oct;38:101764. doi: 10.1016/j.redox.2020.101764.

93. Berger MM. Nutrition and micronutrient therapy in critical illness should be individualized. *J Parenter Enter Nutr.* 2020;44(8):13807.
94. Kong Z, Xia Z. Selenium supplementation for critical illness. *Lancet.* 2012 Ago;380(9840):471.
95. Kristine Koekkoek WAC, van Zanten ARH. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. *Nutr Clin Pract* 2016;31(4):457-74. doi: 10.1177/0884533616653832.
96. Schomburg L. Selenium deficiency due to diet, pregnancy, severe illness, or COVID-19—A preventable trigger for autoimmune disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Ago;22(16):8532. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22168532>.
- 97 Fakhrolmobasheri M, Mazaheri-Tehrani S, Kieliszek M, Zeinalian M, Abbasi M, Karimi F, Mozafari AM. COVID-19 and selenium deficiency: A systematic review. *Biol Trace Elem Res.* 2022 Sep;200(9):3945-3956. doi: 10.1007/s12011-021-02997-4.
98. Voelkle M, Gregoriano C, Neyer P, Koch D, Kutz A, Bernasconi L, Conen A, Mueller B, Schuetz P. Prevalence of micronutrient deficiencies in patients hospitalized with COVID-19: An observational cohort study. *Nutrients.* 2022 Apr 29;14(9):1862. doi: 10.3390/nu14091862.
99. Younesian O, Khodabakhshi B, Abdolahi N, Norouzi A, Behnampour N, Hosseinzadeh S, Alarzi SSH, Joshaghani H. Decreased serum selenium levels of COVID-19 patients in comparison with healthy individuals. *Biol Trace Elem Res.* 2022 Apr;200(4):1562-1567. doi: 10.1007/s12011-021-02797-w.
100. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:1297658.
101. Gheorghiu ML, Badiu C. Selenium involvement in mitochondrial function in thyroid disorders. *Hormones (Athens).* 2020 Mar;19(1):25-30. doi: 10.1007/s42000-020-00173-2.
102. Guastamacchia E, Giagulli VA, Licchelli B, Triggiani V. Selenium and iodine in autoimmune thyroiditis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15(4):288-92. doi: 10.2174/1871530315666150619094242.
103. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet.* 2012 Mar 31;379(9822):1256-68. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
104. Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015 Oct;22(5):392-401. doi: 10.1097/MED.000000000000190.
105. Maia M Ode, Batista BAM, Sousa MP, Souza LM de, Maia CSC. Selenium and thyroid cancer: a systematic review. *Nutr Cancer.* 2020;72(8):1255-1263. doi: 10.1080/01635581.2019.1679194.
106. Lontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary

management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med.* 2017 Jan-Apr;20(1):51-56. doi: 10.1967/s002449910507.

107. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, 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 Jan 7;301(1):39-51. doi: 10.1001/jama.2008.864.

108. Yuan Z, Xu X, Ye H, Jin L, Zhang X, Zhu Y. High levels of plasma selenium are associated with metabolic syndrome and elevated fasting plasma glucose in a Chinese population: A case-control study. *J Trace Elem Med Biol.* 2015 Oct;32:189-94. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.07.009.

109. Jablonska E, Reszka E, Gromadzinska J, Wieczorek E, Krol MB, Raimondi S, Socha K, Borawska MH, Wasowicz W. The effect of selenium supplementation on glucose homeostasis and the expression of genes related to glucose metabolism. *Nutrients.* 2016 Dec 13;8(12):772. doi: 10.3390/nu8120772.

110. Kiełczykowska M, Kocot J, Paździor M, Musik I. Selenium - a fascinating antioxidant of protective properties. *Adv Clin Exp Med.* 2018 Feb;27(2):245-255. doi: 10.17219/acem/67222.

111. Keshteli AH, Hashemipour M, Siavash M, Amini M. Selenium deficiency as a possible contributor of goiter in schoolchildren of Isfahan, Iran. *Biol Trace Elem Res.* 2009 Summer;129(1-3):70-7. doi: 10.1007/s12011-008-8296-3.

112. Yildirim Simsir I, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of factors contributing to nodular goiter and thyroid carcinoma. *Med Princ Pract.* 2020;29(1):1-5. doi: 10.1159/000503575.

113. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: from pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol.* 2020 Oct;81(5):507-10.

114. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):803-15.

115. Speer G, Somogyi P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocr J.* 2021 Feb 28;68(2):129-136. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0443.

116. Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov;100:390-393. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.018.

117. Pirola I, Gandossi E, Agosti B, Delbarba A, Cappelli C. Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis. *Endokrynol Pol.* 2016;67(6):567-71. doi: 105603/EP.20160064.

118. Moura Neto A, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of thyroid hormone metabolism during systemic illness: The low t3 syndrome in different clinical settings. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:2157583. doi: 10.1155/2016/2157583.

119. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid*. 2014 Oct;24(10):1456-65. doi: 10.1089/thy.2014.0201.
120. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Oct;3(10):816-25. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00225-9.
121. Brasil. Ministério da Saúde (2020). Protocolo de manejo clínico da COVID-19. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf
122. Nascimento IJ B do, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, Esfahani MA, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: A scoping review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020 Mar 30;9(4):941. doi: 10.3390/jcm9040941.
123. Pröfrock D, Prange A. Inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) for quantitative analysis in environmental and life sciences: a review of challenges, solutions, and trends. *Appl Spectrosc*. 2012 Aug;66(8):843-68. doi: 10.1366/12-06681.
124. Hays SM, Macey K, Nong A, Aylward LL. Biomonitoring equivalents for selenium. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014 Oct;70(1):333-9. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.07.017.
125. Carvalho GA de, Perez CLS, Ward LS. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(3):193-204. DOI: 10.1590/S0004-27302013000300005.
126. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
127. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
128. LeGuen M, Ballueer Y, McKay R, Eastwood G, Bellomo R, Jones D; Austin Health RRT qSOFA investigators. Frequency and significance of qSOFA criteria during adult rapid response team reviews: A prospective cohort study. *Resuscitation*. 2018 Jan;122:13-18. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.11.036.
129. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. 2017. Disponível em: <http://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
130. Freitas RGBON, Hessel G, Cozzolino SMF, Vasques ACJ, Almondes KGS, Pimentel JAC, Nogueira RJN. Inflammatory process of patients receiving parenteral nutrition is not exclusively responsible for low selenium and glutathione peroxidase levels. *Nutrition*. 2019 May;61:202-207. doi: 10.1016/j.nut.2018.09.034.
131. Höhn A, Weber D, Jung T, Ott C, Hugo M, Kochlik B, Kehm R, König J, Grune T, Castro JP. Happily (n)ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. *Redox Biol*. 2017 Apr;11:482-501. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.001.

132. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients*. 2018 Oct 17;10(10):1531. doi: 10.3390/nu10101531.
133. Norman K, Haß U, Pirlich M. Malnutrition in older adults-recent advances and remaining challenges. *Nutrients*. 2021 Aug 12;13(8):2764. doi: 10.3390/nu13082764.
134. Tseng CK, Ho CT, Hsu HS, Lin CH, Li CI, Li TC, Liu CS, Lin CC, Lin WY. Selenium is inversely associated with interleukin-6 in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2013 Mar;17(3):280-4. doi: 10.1007/s12603-012-0376-6.
135. Steinbrenner H, Klotz LO. Selen und Zink: "Antioxidanzien" für ein gesundes Altern? [Selenium and zinc: "antioxidants" for healthy aging?]. *Z Gerontol Geriatr*. 2020 Jul;53(4):295-302. German. doi: 10.1007/s00391-020-01735-0.
136. Lutz M, Arancibia M, Papuzinski C, Stojanova J. Inmunosenescencia, infecciones virales y nutrición: revisión narrativa de la evidencia científica disponible [Immunosenescence, viral infections and nutrition: A narrative review of scientific available evidence]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2022 Jan-Feb;57(1):33-38. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2021.08.003.
137. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
138. Bermano G, Méplan C, Mercer DK, Hesketh JE. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr*. 2021 Mar 28;125(6):618-627. doi: 10.1017/S0007114520003128.
139. Du Laing G, Petrovic M, Lachat C, De Boevre M, Klingenberg GJ, Sun Q, De Saeger S, De Clercq J, Ide L, Vandekerckhove L, Schomburg L. Course and survival of COVID-19 patients with comorbidities in relation to the trace element status at hospital admission. *Nutrients*. 2021 Sep 22;13(10):3304. doi: 10.3390/nu13103304.
140. Busetto L, Bettini S, Fabris R, Serra R, Dal Pra C, Maffei P, Rossato M, Fioretto P, Vettor R. Obesity and COVID-19: An Italian snapshot. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Sep;28(9):1600-1605. doi: 10.1002/oby.22918.
141. Schäffler A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Büchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev*. 2006 Aug;27(5):449-67. doi: 10.1210/er.2005-0022.
142. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Leggeri C, Cinelli G, Tarsitano MG, Caparello G, Carrano E, Merra G, Pujia AM, Danieli R, De Lorenzo A. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? *J Transl Med*. 2020 Nov 7;18(1):415. doi: 10.1186/s12967-020-02594-4.
143. Antwi J, Appiah B, Oluwakuse B, Abu BAZ. The Nutrition-COVID-19 Interplay: a Review. *Curr Nutr Rep*. 2021 Dec;10(4):364-374. doi: 10.1007/s13668-021-00380-2.

144. Watanabe LM, Navarro AM, Seale LA. Intersection between obesity, dietary selenium, and statin therapy in Brazil. *Nutrients*. 2021 Jun 12;13(6):2027. doi: 10.3390/nu13062027.
145. Becker NP, Martitz J, Renko K, Stoedter M, Hybsier S, Cramer T, Schomburg L. Hypoxia reduces and redirects selenoprotein biosynthesis. *Metallomics*. 2014 May;6(5):1079-86. doi: 10.1039/c4mt00004h.
146. Oliveira ARS de, Cruz KJC, Morais JBS, Santos LR dos, Melo SR de S, Fontenelle LC, Sousa GS de, et al. Selenium status and oxidative stress in obese: Influence of adiposity. *Eur J Clin Invest*. 2021 Sep;51(9):e13538. doi: 10.1111/eci.13538.
147. Othman FB, Mohamed HBJ, Sirajudeen KNS, Noh MFBM, Rajab NF. The influence of selenium status on body composition, oxidative DNA damage and total antioxidant capacity in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *J Trace Elem Med Biol*. 2017 Sep;43:106-112. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.12.009.
148. Silva NM, Silva LD, Santos LR, Soares TC, Rego MN, Fontenelle LC, Melo SRS, Poltroniere F, Marreiro DN. Selênio eritrocitário e sua relação com o perfil lipídico em mulheres obesas. *Research, Society and Development*. 2021 (3). doi:10.33448/rsd-v10i3.13476.
149. Zeng HL, Zhang B, Wang X, Yang Q, Cheng L. Urinary trace elements in association with disease severity and outcome in patients with COVID-19. *Environ Res*. 2021 Mar;194:110670. doi: 10.1016/j.envres.2020.110670.
150. Burk RF, Hill KE. Regulation of selenium metabolism and transport. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:109-34. doi: 10.1146/annurev-nutr-071714-034250.
151. Araujo DSC, Fontenelle LC, Cruz KJC, Sousa TGV, Sousa MP, Oliveira FE, Henriques GM, Marreiro DN. Selênio plasmático e sua relação com parâmetros de risco cardiovascular em mulheres obesas. *Research, Society and Development*. 2019;8(12). doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v8i12.1734>.
152. Kiss I. A szelénháztartás egyensúlyának jelentősége krónikus vesebetegségben és veseelégtelenségben [Importance of selenium homeostasis in chronic and end-stage kidney diseases]. *Orv Hetil*. 2013 Oct; 13;154(41):1641-7. Hungarian. doi: 10.1556/OH.2013.29733.
153. Lin Y, He F, Lian S, Xie B, Liu T, He J, Liu C. Selenium status in patients with chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *nutrients*. 2022 Feb; 23;14(5):952. doi: 10.3390/nu14050952.
154. Eden T, McAuliffe S, Crocombe D, Neville J, Ray S. Nutritional parameters and outcomes in patients admitted to intensive care with COVID-19: a retrospective single-centre service evaluation. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021 Aug; 6;4(2):416-424. doi: 10.1136/bmjnp-2021-000270.
155. Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita AA, Andersen EL, Nygård S, Tveit A, Berge T. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 - a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2020 Jul 13;28(1):66. doi: 10.1186/s13049-020-00764-3.

156. De Socio GV, Gidari A, Sicari F, Palumbo M, Francisci D. National Early Warning Score 2 (NEWS2) better predicts critical coronavirus disease 2019 (COVID-19) illness than COVID-GRAM, a multi-centre study. *Infection*. 2021 Oct;49(5):1033-1038. doi: 10.1007/s15010-021-01620-x.
157. Gidari A, De Socio GV, Sabbatini S, Francisci D. Predictive value of National Early Warning Score 2 (NEWS2) for intensive care unit admission in patients with SARS-CoV-2 infection. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Oct;52(10):698-704. doi: 10.1080/23744235.2020.1784457.
158. Luo Z, Peng X, Zhou F, Zhang L, Guo M, Peng L. Using NEWS2 to triage newly admitted patients with COVID-19. *Nurs Crit Care*. 2021 Dec 9. doi: 10.1111/nicc.12739.
159. Rigoni M, Torri E, Nollo G, Delle Donne L, Cozzio S. NEWS2 is a valuable tool for appropriate clinical management of COVID-19 patients. *Eur J Intern Med*. 2021 Mar;85:118-120. doi: 10.1016/j.ejim.2020.11.020.
160. Fromonot J, Gette M, Ben Lassoued A, Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Guieu R. Hypozincemia in the early stage of COVID-19 is associated with an increased risk of severe COVID-19. *Clin Nutr*. 2021 May; 4:S0261-5614(21)00234-X. doi: 10.1016/j.clnu.2021.04.042.
161. Mohajeri M, Horriatkhah E, Mohajery R. The effect of glutamine supplementation on serum levels of some inflammatory factors, oxidative stress, and appetite in COVID-19 patients: a case-control study. *Inflammopharmacology*. 2021 Dec;29(6):1769-1776. doi: 10.1007/s10787-021-00881-0.
162. Skalny AV, Timashev PS, Aschner M, Aaseth J, Chernova LN, Belyaev VE, Grabeklis AR, et al. Serum zinc, copper, and other biometals are associated with COVID-19 severity markers. *Metabolites*. 2021 Apr 15;11(4):244. doi: 10.3390/metabo11040244.
163. Razeghi Jahromi S, Moradi Tabriz H, Togha M, Ariyanfar S, Ghorbani Z, Naeeni S, Haghghi S, Jazayeri A, et al. The correlation between serum selenium, zinc, and COVID-19 severity: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2021 Sep 3;21(1):899. doi: 10.1186/s12879-021-06617-3.
164. Gröber U, Holick MF. The coronavirus disease (COVID-19) - A supportive approach with selected micronutrients. *Int J Vitam Nutr Res*. 2022 Jan;92(1):13-34. doi: 10.1024/0300-9831/a000693.
165. Muzembo BA, Mbendi NC, Ngatu NR, Suzuki T, Wada K, Ikeda S. Serum selenium levels in tuberculosis patients: A systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol*. 2018 Dec;50:257-262. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.07.008.
166. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun;53:25-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.

167. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses*. 2020 Oct;143:110102. doi: 10.1016/j.mehy.2020.
168. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, Deng Y, Wei S. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 6;43(0):E005. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
169. Chu H, Chan JF, Wang Y, Yuen TT, Chai Y, Hou Y, Shuai H, Yang D, Hu B, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: An ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1400-1409. doi: 10.1093/cid/ciaa410.
170. Gozalbo-Rovira R, Gimenez E, Latorre V, Francés-Gómez C, Albert E, Buesa J, Marina A, et al. SARS-CoV-2 antibodies, serum inflammatory biomarkers and clinical severity of hospitalized COVID-19 patients. *J Clin Virol*. 2020 Oct;131:104611. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104611.
171. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
172. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
173. Lisco G, De Tullio A, Jirillo E, Giagulli VA, De Pergola G, Guastamacchia E, Triggiani V. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J Endocrinol Invest*. 2021 Sep;44(9):1801-1814. doi: 10.1007/s40618-021-01554-z.
174. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, Law CY, et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 23;106(2):e926-e935. doi: 10.1210/clinem/dgaa813.
175. Hu S, Rayman MP. Multiple nutritional factors and the risk of Hashimoto's Thyroiditis. *thyroid*. 2017 May;27(5):597-610. doi: 10.1089/thy.2016.0635.
176. Beltrão FEL, Beltrão DCA, Carvalhal G, Beltrão FEL, Brito ADS, Capistrano KHRD, Bastos IHA, et al. Thyroid hormone levels during hospital admission inform disease severity and mortality in COVID-19 patients. *Thyroid*. 2021 Nov;31(11):1639-1649. doi: 10.1089/thy.2021.0225.
177. Beltrão FE de L, Beltrão DC de A, Carvalhal G, Beltrão FE de L, Braga Filho J de S, Oliveira J de B, Jesus JDS de, et al. Heterozygote Advantage of the type ii deiodinase Thr92Ala Polymorphism on intrahospital mortality of COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 May 17;107(6):e2488-e2501. doi: 10.1210/clinem/dgac075.
178. Wajner SM, Rohenkohl HC, Serrano T, Maia AL. Sodium selenite supplementation does not fully restore oxidative stress-induced deiodinase dysfunction: Implications for the

nonthyroidal illness syndrome. *Redox Biol.* 2015 Dec;6:436-445. doi: 10.1016/j.redox.2015.09.002.

179. Shahreki E, Kaykhaei MA, Mosallanezhad Z, Adineh Z, Mokhtari AM, Mohammadi M, Hosseini R, Bazi A. Effects of selenium and/or N-Acetyl-Cysteine supplementation on nonthyroidal illness syndrome in hemodialysis patients: A factorial randomized controlled Trial. *Pharmacology.* 2022;107(9-10):480-485. doi: 10.1159/000525094.

APÊNDICES

APÊNDICE A - ARTIGO 1

Cópia do artigo *Selenium Nutritional Status, Thyroid Hormones, Clinical and Inflammatory Biomarkers of Hospitalized Patients with COVID-19*, que foi submetido à revista *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*.

Selenium Nutritional Status, Thyroid Hormones, Clinical and Inflammatory Biomarkers of Hospitalized Patients with COVID-19

Sara Moreira Anunciação^{1,2}, Renata de Oliveira Campos^{1,2,3}, Fabyan Esberard de Lima Beltrão^{4,5,6}, Déborah Araújo Morais⁷, Wellington Tavares de Sousa Júnior⁷, Fernando Barbosa Júnior⁷, Fabio Hecht Castro Medeiros⁸, Helton Estrela Ramos^{1,2,9}

¹ *Department of Bioregulation, Health & Science Institute, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil.*

² *Postgraduate Program in Interactive Processes of Organs and Systems, Health & Science Institute, Federal University of Bahia, Salvador, BA, Brazil.*

³ *Health & Science Center, Reconcavo of Bahia Federal University, Santo Antonio de Jesus, Brazil.*

⁴ *Lauro Wanderley University Hospital, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil.*

⁵ *Postgraduate Program in Nutritional Sciences, Department of Nutrition, Center for Health Sciences, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil.*

⁶ *Faculty of Medical Sciences, Department of Medicine, João Pessoa, Paraíba, Brazil.*

⁷ *Department of Clinical Analyses, Toxicology and Food Sciences, School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil.*

⁸ *Postgraduate Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.*

⁹ *Postgraduate Program in Medicine and Health, Medical School of Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil.*

Corresponding author: Helton Estrela Ramos - Phone: +55 71 991952979 - Email: ramoshelton@gmail.com. Institutional e-mail: ramos.helton@ufba.br. Department of Bioregulation, Institute of Health & Sciences, - Federal University of Bahia – Av. Reitor Miguel Calmon, s/n - Vale do Canela - 40.110-902 Salvador - Bahia – Brazil.

Postal addresses:

Sara Moreira Anunciação: E-mail sanunciacao@ufba.br; Renata de Oliveira Campos : E-mail renata.campos@ufrb.edu.br; Fabyan Esberard de Lima Beltrão: E-mail fesberard@uol.com.br; Déborah Araújo Morais: E-mail debymorais11@gmail.com; Wellington Tavares de Sousa Júnior: E-mail wellingtonjunior123@hotmail.com; Fernando Barbosa Júnior: E-mail fbarbosa@fcfrp.usp.br; Fábio Hecht Castro Medeiros: E-mail fabio_hecht@hotmail.com; Helton Estrela Ramos: ramoshelton@gmail.com

Abbreviated title: Urinary Selenium Concentration and Clinical and Inflammation Biomarkers in COVID-19

ABSTRACT (266 words)

Introduction: Selenium is an essential nutrient for human health and its inadequate nutritional status can be an important risk factor for the progression and complications of the disease caused by COVID-19.

Objectives: To evaluate urinary selenium concentration in urine and its relationship with serum thyroid hormones, clinical markers and inflammatory biochemicals in COVID-19 in hospitalized adult patients.

Material and methods: Cross-sectional study aligned with another prospective, observational, analytical study to investigate urinary selenium concentration in adult patients with COVID-19, hospitalized between June and August 2020. Sociodemographic, anthropometric, clinical, biochemical data were obtained and urinary selenium concentration. Within the first 48 hours, urine samples for selenium and blood were collected to obtain the biochemical parameters of inflammation and the study's main indicator, urinary selenium.

Results: 121 patients with a median age of 62 years (IQR:48-75) were analyzed. Urinary selenium concentration $< 25 \mu\text{g/L}$ was associated with a higher prevalence of individuals older than 60 years (55%). As for the obese, there was a higher prevalence of individuals in the highest tertile of urinary selenium concentration ($p < 0.05$). Non-thyroid disease syndrome: there was a prevalence of 5.7% (N=7). Thyroiditis corresponded to 23.9%. There was a negative relationship between urinary selenium concentration and all inflammation marker proteins ($r < 0$; $p > 0.05$).

Conclusions: The study showed that obese patients had high urinary concentrations of selenium, a controversial result. Compared with younger individuals, the elderly had lower urinary concentrations of selenium. Urinary selenium concentration points to a non-relevant interaction between the micronutrient and inflammatory parameters. Thyroiditis was the most prevalent thyroid dysfunction, but Non-Thyroid Disease Syndrome was associated with low levels of urinary selenium.

Keywords: Selenium; COVID-19; status nutritional; thyroid

Abbreviations: ALT: Alanine transaminase; AST: Aspartate aminotransferase; BMI: Body mass index; COVID-19: Coronavirus disease 2019; CRP: C-reactive protein; fT_3 : free triiodothyronine; fT_4 : free thyroxine; CI: Confidence Interval; HNO_3 Nitric acid; ICP-MS: Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry; IL-6: interleukin 6; IQR: Interquartile range; LDH: Lactate dehydrogenase; NEWS2: National Early Warning Score 2; NTIS: nonthyroidal illness syndrome; qSOFA: Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment; rT_3 : reverse triiodothyronine; rRT-Qpcr: transcriptase-polymerase chain reaction; SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Se: selenium; TH: thyroid hormones; TSH: thyroid-stimulating hormone; USC: urinary selenium concentration.

Introduction

Selenium (Se) is an essential mineral for human health, performing several functions through selenoproteins. Antioxidant action, thyroid hormone biosynthesis, neuroprotection are some

of its main functions. Its bioavailability can be influenced by factors such as: chemical form consumed, anti-nutritional factors, time of exposure to the mineral and place of cultivation of the food source, as it is an element found in nature [1].

The hospitalization process for the coronavirus disease (COVID-19), added to the presence of aspects such as increased catabolism, inflammation, changes in the gastrointestinal tract, advanced age and comorbidities increase the risk of Se deficit [2].

There is a fine line between the maximum tolerable limit of Se and the deficient reserves. This relationship between intake, benefits and harm is known as the U-shaped relationship, highlighting the importance of its nutritional diagnosis [3]. However, the guarantee of its advantages is still complex in the literature, due to the particularity of its relationship in U and interposition of factors such as dose used, chemical form ingested, exposure time of the mineral and genetic variability between populations [3].

Studies involving Se and COVID-19 in hospitalized patients are scarce in Brazil and worldwide [4]. Those available are retrospective observational and systematic reviews, limited in cohort and definition of criteria for Se deficiency, but with results revealing a positive association of Se status and prognosis in COVID-19 [5,6,7,8,9].

We previously published clinical, hormonal and genetic aspects related to COVID-19 mortality in Brazil [10]. The details of Se nutritional status remain poorly understood in our population. Here, we investigated the nutritional status of selenium and its association with pro-inflammatory clinical biomarkers in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) with COVID-19 admitted to a tertiary hospital.

Material and Methods

Subjects and data collection

Cross-sectional study aligned with another prospective, observational, analytical study to investigate urinary selenium concentration in adult patients with COVID-19, hospitalized between June and August 2020. We recruited 121 consecutive patients with confirmed COVID-19 admitted to Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires, a tertiary referral

hospital in João Pessoa, Paraíba, Brazil. A written consent form was obtained from the patient's legal representative. The study was approved by the Ethics Committee in Research with Human Beings of the University Hospital Lauro Wanderley.

All patients tested positive for SARS-CoV-2 using real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (rRT-qPCR) with respiratory tract samples [11]. Details about patient selection for this study have been previously published [10].

Procedures

The detailed clinical information of each patient was collected by physicians using a standard questionnaire. Sepsis-related Organ Failure Assessment (qSOFA) and the National Early Warning Score 2 (NEWS2) Severity scoring systems were used upon admission [12,13].

Anthropometric assessment (height, weight) and all measurements were performed after standardization of equipment and procedures. Body mass index (BMI) (dividing weight in kg by height in meters squared, kg/m²) was considered overweight when ranged from 25 to 29.9 kg/m² and obesity if the was greater than or equal to 30 kg/m² [14].

Patients over 18 years of age with COVID-19 admitted to the hospital's nursing units were included in this research. Blood and urine samples were collected before interventions or therapy that could potentially interfere or alter selenium, thyroid hormones (TH) or cytokines serum levels, always performed within the first 48 hours of admission.

Urinary selenium concentration (USC)

The urine sample was collected within the first 48 hours of patient admission in a specific container, then transferred to monovette tubes. All samples were stored under refrigeration at 4° celsius until analysis. The measurements of the study indicators were performed at the Laboratory of Toxicology and Essentiality of Metals of the University of São Paulo, Ribeirão Preto, using the ICP-MS method (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry; PerkinElmer, NexION® 2000, Waltham USA).

For analysis of USC, a 1:20 dilution was performed in 0.5% nitric acid (HNO₃) and 0.005% Triton. The analytical curve was constructed using the Multielement standard (PerkinElmer), with concentrations ranging from 0.5 to 100 ppb using base urine (matrix-matched calibration curves). The monitored isotope was Se. All material used was previously decontaminated with 10% HNO₃ for 24 hours.

The principle of the chemical reaction is based on the Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) method, a type of plasma source in which energy is supplied by electrical currents that are produced by electromagnetic induction, that is, by varying magnetic fields in the time. The ICP-MS technique is an analytical technique used for elementary determinations. The resulting instrument is capable of identifying multi-element analysis of traits, usually in the parts per trillion levels [15].

The ICP-MS analytical technique has a yield of 20 to 30 metal detections in a few minutes. It is an analytical procedure used for elemental determinations capable of identifying a multi-element analysis of traces at significantly reduced concentrations. In the case of Se, it has a urinary detection limit of 0.104 µg/L [16]. The analyses done in triplicate and results expressed in µg/L.

Since there is no universal classification for the USC of hospitalized patients, for this study we consider the reference values for healthy adult population (10-110 µg/L) [17].

Serum biochemistry

Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), C-reactive protein (CRP), D-dimer and Lactate Dehydrogenase (LDH), thyroid function (free triiodothyronine fT₃; free thyroxine fT₄; reverse triiodothyronine rT₃ and thyroid stimulating hormone TSH), thyroglobulin, interleukin 6 (IL-6) were measured by chemiluminescence immunoassay (MAGLUMI-2000-PLUS, Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Shenzhen, China) according to the manufacturer's protocol.

Diagnosis of thyroid disorders

Based on the 2013 consensus of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, hypothyroidism was defined for patients with TSH $> 5 \mu\text{UI/mL}$ and $\text{fT}_4 < 0.89 \text{ ng/dL}$, hyperthyroidism with TSH $< 0.4 \mu\text{UI/mL}$ and $\text{fT}_4 > 1.72 \text{ ng/dL}$ and nonthyroidal illness syndrome (NTIS) for patients with serum free triiodothyronine $\text{fT}_3 < 2.3 \text{ pg/L}$ accompanied by low or normal TSH levels [18].

Statistical analysis

Data such as age, BMI, NEWS2, qSOFA, IL-6, LHD, CRP and D-dimer were expressed as median and error bar representing the 95% confidence interval (CI). The median \pm interquartile range (IQR) was also used. The comparison between different selenium tertiles with the groups was made using the Kruskal-Wallis test with Dunns post-test. Spearman's coefficient was used for the correlations (software GraphPad Prism versão 9.4.1).

The Mann-Whitney test was performed for continuous variables (age, NEWS2, qSOFA), while the Cochran-Armitage test was performed for all other variables. The Kruskal-Wallis test was performed for all biochemical variables.

The value of p was adopted for to reject the null hypothesis, that is, to identify the probability of difference between groups or variables.

Results

Urinary Selenium Concentration, clinics, comorbidities and complications

Figure 1 shows an overview of the population through the heatmap, by USC tertiles in $\mu\text{g/L}$; USC values from 0 to 150 $\mu\text{g/L}$; age frequency in years; BMI $< 24.9 \text{ kg/m}^2$, 25 to 29 kg/m^2 and greater than 30 kg/m^2 ; NEWS2 clinical severity score scores from 0 to 12 and qSOFA from 1 to 3; inflammatory markers from the study IL-6 (0-4000 pg/mL), D-dimer (100-110 ng/mL), CRP (0-300 ng/mL) and LDH (100-000 U/L). There was a higher prevalence of patients with USC close to the lower limit, advanced age, high BMI, low clinical severity, but inflammatory markers above the normal value (Figure 1).

Figures 2a and 2b illustrate median BMI in kg/m² and age in years and association with USC tertiles in µg/L with error bar and CI=95%. It is observed that patients with lower USC are older, while younger ones have higher USC ($p < 0.05$; CI=95%) (Figure 2b). Regarding BMI, patients with higher USC had higher BMI ($p < 0.05$; $p < 0.01$; CI=95%) (Figure 2a).

As shown in table 1, USC < 25 µg/L was associated with a higher prevalence of individuals > 60 years (55%). As for the obese, there was a higher prevalence of individuals in the highest tertile of USC ($p < 0.05$) (Table 1).

Regarding NTIS, the complication was of low prevalence 5.7% (N=7), but associated with lower USC ($p = 0.008$) (Table 1). Thyroiditis was the most prevalent complication 23.9 (N=29), but unrelated to USC ($p > 0.05$) (Table 1).

The severity scores were indifferent in the population studied and between the groups (Table 1).

Urinary selenium, inflammatory markers and thyroid function

Inflammation parameters such as D-dimer, IL-6, LDH and CRP showed high values (Table 2).

All patients examined had TH levels within the normal range and there was no statistical difference between the three USC groups. High rt3 along with normal tsh values probably corresponding to NTIS (Table 2).

Figures 3a, c, e and g represent the median association of inflammatory biomarkers IL-6 (pg/mL), D-dimer (ng/mL), LDH (U/L), CRP (ng/mL) between USC in µg /L with error bar and IC=95. There was no significant association between marker medians and USC tertiles ($p > 0.05$; CI=95%) (Figures 3a, c, e and g).

Figures 3b, d, f and h represent Spearman's correlation analysis between USC in µg/L with all inflammatory biomarkers IL-6 (pg/mL), D-dimer (ng/mL), LDH (U/L), CRP (ng /mL) and their respective normality values. There was a negative correlation between USC and the inflammation marker proteins IL-6, d-dimer and PCR without statistical significance ($p < 0$;

$p > 0.05$) (Figures 3b, d and h). In the case of LDH, a slight positive was identified, but also without statistical significance ($\rho > 0$; $p > 0.05$) (Figure 3f).

Discussion

There are many aspects that decrease the organic reserves of Se. Factors such as oxidative stress, metabolic disorders, multiple morbidities, poor nutritional status and aging are the most prominent [19]. In the case of the elderly, this scenario is worrying, as it makes this population vulnerable to worse outcomes in serious diseases such as COVID-19. The lack of Se protection in this category of patients, especially related to the reduction of oxidative stress, added to the presence of comorbidities and other disordered clinical parameters, configure a scenario of high exposure of this population to clinical worsening and disease progression.

A group of researchers in Switzerland reported a high prevalence of micronutrient deficiency, particularly Se, in older adults in their prospective cohort of 74 hospitalized COVID-19 patients with a median age of 67 years (IQR+60.0, 74.2) [20]. These are alarming data and consistent with the present study, which identified patients with higher levels of Se in the youngest.

In another cross-sectional study carried out in Germany evaluated Se and serum zinc status in 35 hospitalized patients with COVID-19 with a median age of 77 years. Very low levels of these trace elements were identified in these older patients, especially in non-survivors [6]. In our study, the mortality outcome was not evaluated, but it is assumed that the elderly are more prone, due to multiple incident factors, such as risk of selenium deficiency, excited inflammatory state and presence of cardiometabolic comorbidities.

Regarding the presence of comorbidities, obesity has been widely mentioned as one of the main risk factors for complications in COVID-19 [21]. A high prevalence of obese patients was observed in the study population and with a tendency to higher urinary Se levels, a conflicting result, given that epidemiological data indicate that obese patients tend to have obesogenic eating habits, which are poor in functional micronutrients [22].

It is suggested that in hypoxia situations, such as the one discussed, there is a shift from the use of Se to the production of peroxidase glutathione type 4, which have more influence at the place of production than in a systemic way [23]. In addition, the USC measured reflects a greater capacity of renal excretion of the mineral, and not of its reserves, as also occurred in the study by Soares de Oliveira et al. (2021) [22]. It should also be noted that the changes in the transaminases of the study patients suggest liver dysfunction, interfering with the production of its urinary excretory forms.

Finally, with regard to obesity, one can deduce the influence of confounding factors, such as sex, ethnicity, environmental conditions, among others, in the elucidation of the case in a population such as the present study. In this sense, this fact represents an inability of the study, given the need for multiple analyzes that are able to control the aspects of confusion. Similar situation in the study by Eden et al. (2021) in their investigation with vitamin D levels, COVID-19 and BMI [24]. Other limitations of the study are the absence of reference values for the type of population studied and the application of dietary surveys, as a complement to the urinary marker, which assess the consumption of food sources of Se in the population [24].

TH contribute in several ways to better immune performance through the activation of genomic and non-genomic cell signaling pathways, as well as potentiation of anti-viral particles [25]. Retrospective, observational studies and researcher reports support the involvement of coronavirus in thyroid function with alarming incidence rates of Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, thyrotoxicosis [26,27].

NTIS is an adaptive condition in critically ill patients and may have as an additional precipitating factor the high presence of pro-inflammatory cytokines [28].

In the present study, the NTIS showed relevant results, especially in patients with lower CUS. The cytokine cascade in COVID-19 may also have induced the triggering of NTIS, as all patients had elevated inflammatory markers. Furthermore, the low availability of Se in these patients was not adequate enough for the integration of selenoproteins, naturally abundant in thyrocytes, which could prevent the occurrence of the event [29,30].

In an experimental study, Se in the form of sodium selenite was used in a model of an NTIS cellular system capable of generating an oxidative stress environment with high induced concentrations of IL-6. The protective role of Se in the underlying mechanisms of NTIS was evidenced in this study and among other scientific publications [31,32].

Previous results found with patients in this cohort showed an evident relationship between serum thyroid hormone levels and inflammatory response, disease severity and lethality [10]. There are few data that correlate the trinomial Se, COVID-19 and thyroid, indicating the present study as a pioneer and revealing.

One of the main clinical features of COVID-19 is high rates of pro-inflammatory cytokines. Studies indicate that serum levels of pro-inflammatory biomarkers, such as LDH, CRP, D-dimer and IL-6, were significantly higher at admission in critical as well as non-critical patients [33,34].

Although there was no significant association with Se status and inflammatory biomarkers in the present study, plasma concentrations characterized an exacerbated inflammatory status and a possible increased risk of progression and complications regardless of Se nutritional status. This result may also reinforce the lack of clarity that still remains about the true influence of selenium on the immune system, with regard to the chemical form ingested along with the dose ingested by the participants and time of exposure to the nutrient, especially in the context of the new coronavirus [3].

To elucidate this reasoning, the ideal would be to combine USC data with food consumption surveys to assess the history of consumption of Se sources. In addition, use multivariate statistical models that consider interference from confounding factors. However, due to restrictive measures and limitations during the pandemic and the profile of patients, such practices were limiting for the study.

Conclusions

The study showed that obese patients had high USC, a controversial result that reinforces the paradigm of complexity and the way to assess the Se status in severely obese patients with COVID-19.

Compared to younger individuals, the elderly had lower USC, which may be a frailty factor in this population with COVID-19.

No statistically significant differences were observed between clinical severity scores, inflammatory biomarkers, and urinary Se despite altered pro-inflammatory parameters being a threat in the COVID-19 patient. This result may reinforce the difficulty of assessing Se in patients with complex diseases such as COVID-19, in addition to the interference of factors in the U-shaped relationship between Se status, benefits and disease risk.

NTIS was the most significant thyroid complication in the study, corroborating the importance of analyzing the nutritional profile of Se in this population in the hospitalization process in COVID-19.

References

- [1] Cominetti C, Duarte GBS, Cozzolino SMF. Selênio. ResearchGate. 2017
- [2] Cunha SS et al. Nutritional therapy in adult patients with COVID-19 scoping review. *BRASPEN J* 2021; 36 (1): 93-100. doi: 10.37111/braspenj.2021.36.1.12.
- [3] Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens)*. 2020 Mar;19(1):9-14. doi: 10.1007/s42000-019-00125-5.
- [4] Pincemail J, Cavalier E, Charlier C, Cheramy-Bien JP, Brevers E, Courtois A, Fadeur M, Meziane S, Goff CL, Misset B, Albert A, Defraigne JO, Rousseau AF. Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia: A pilot study. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Feb 7;10(2):257. doi: 10.3390/antiox10020257.
- [5] Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L, Hackler J, Seemann P, Diegmann J, Pilz M, Bachmann M, Minich WB, Schomburg L. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*. 2020 Jul 16;12(7):2098. doi: 10.3390/nu12072098.
- [6] Heller RA, Sun Q, Hackler J, Seelig J, Seibert L, Cherkezov A, et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol*. 2020 Oct;38:101764. doi: 10.1016/j.redox.2020.101764
- [7] Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov;100:390-393. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.018.
- [8] Majeed M, Nagabhushanam K, Gowda S, Mundkur L. An exploratory study of selenium status in healthy individuals and in patients with COVID-19 in a south Indian population: The case for adequate selenium status. *Nutrition*. 2021 Feb;82:111053. doi: 10.1016/j.nut.2020.111053
- [9] Zeng HL, Zhang B, Wang X, Yang Q, Cheng L. Urinary trace elements in association with disease severity and outcome in patients with COVID-19. *Environ Res*. 2021 Mar;194:110670. doi: 10.1016/j.envres.2020.110670

- [10] de Lima Beltrão FE, de Almeida Beltrão DC, Carvalhal G, de Lima Beltrão FE, de Souza Braga Filho J, de Brito Oliveira J, de Jesus JDS, Machado GJR, Dos Santos Silva H, Teixeira HMP, Rodrigues JL, de Figueiredo CAV, Dos Santos Costa R, Hecht F, Bianco AC, da Conceição Rodrigues Gonçalves M, Ramos HE. Heterozygote Advantage of the Type II Deiodinase Thr92Ala Polymorphism on Intrahospital Mortality of COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 May 17;107(6):e2488-e2501. doi: 10.1210/clinem/dgac075.
- [11] Ministério da Saúde (2020). Protocolo de Manejo Clínico da COVID-19.[acesso em 20 de agosto 2022]. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf
- [12] LeGuen M, Ballueer Y, McKay R, Eastwood G, Bellomo R, Jones D; Austin Health RRT qSOFA investigators. Frequency and significance of qSOFA criteria during adult rapid response team reviews: A prospective cohort study. *Resuscitation.* 2018 Jan;122:13-18. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.11.036.
- [13] Royal College of Physicians (2017). National Early Warning Score (NEWS) 2.[acesso em 20 de agosto 2022]. Disponível em: <http://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>
- [14] Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
- [15] Pröfrock D, Prange A. Inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) for quantitative analysis in environmental and life sciences: a review of challenges, solutions, and trends. *Appl Spectrosc.* 2012 Aug;66(8):843-68. doi: 10.1366/12-06681.
- [16] Pruszkowski E, Neubauer K. The Analysis of Urine for Trace Elements using the NexION 2000 ICP-MS. Note Application - PerkinElmer, Inc. All rights reserved. https://resources.perkinelmer.com/lab-solutions/resources/docs/app-nexion-2000-icp-ms-trace-elements-in-urine-013256a_01.pdf (accessed in 28 october 2022).
- [17] Hays SM, Macey K, Nong A, Aylward LL. Biomonitoring Equivalents for selenium. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014 Oct;70(1):333-9. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.07.017.
- [18] Gisah Amaral de Carvalho, Camila Luhm Silva Perez and Laura Sterian Ward. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* Vol. 57(3):193-204. DOI: 10.1590/S0004-27302013000300005
- [19] Höhn A, Weber D, Jung T, Ott C, Hugo M, Kochlik B, Kehm R, König J, Grune T, Castro JP. Happily (n)ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. *Redox Biol.* 2017 Apr;11:482-501. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.001
- [20] Voelkle M, Gregoriano C, Neyer P, Koch D, Kutz A, Bernasconi L, Conen A, Mueller B, Schuetz P. Prevalence of Micronutrient Deficiencies in Patients Hospitalized with COVID-19: An Observational Cohort Study. *Nutrients.* 2022 Apr 29;14(9):1862. doi: 10.3390/nu14091862
- [21] Watanabe LM, Navarro AM, Seale LA. Intersection between Obesity, Dietary Selenium, and Statin Therapy in Brazil. *Nutrients.* 2021 Jun 12;13(6):2027. doi: 10.3390/nu13062027.
- [22] Soares de Oliveira AR, Jayanne Clímaco Cruz K, Beatriz Silva Morais J, Rocha Dos Santos L, Rodrigues de Sousa Melo S, Fontenelle LC, Santos de Sousa G, Costa Maia CS, Oliveira Duarte de Araújo C, Leal Mendes I, Simeone Henriques G, Costa Silva V, do Nascimento Marreiro D. Selenium status and oxidative stress in obese: Influence of adiposity. *Eur J Clin Invest.* 2021 Sep;51(9):e13538. doi: 10.1111/eci.13538.

- [23] Becker NP, Martitz J, Renko K, Stoedter M, Hybsier S, Cramer T, Schomburg L. Hypoxia reduces and redirects selenoprotein biosynthesis. *Metallomics*. 2014 May;6(5):1079-86. doi: 10.1039/c4mt00004h.
- [24] Eden T, McAuliffe S, Crocombe D, Neville J, Ray S. Nutritional parameters and outcomes in patients admitted to intensive care with COVID-19: a retrospective single-centre service evaluation. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021 Aug 6;4(2):416-424. doi: 10.1136/bmjnp-2021-000270.
- [25] Lisco G, De Tullio A, Jirillo E, Giagulli VA, De Pergola G, Guastamacchia E, Triggiani V. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J Endocrinol Invest*. 2021 Sep;44(9):1801-1814. doi: 10.1007/s40618-021-01554-z
- [26] Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, Law CY, Leung EKH, To KKW, Tan KCB, Woo YC, Lam CW, Hung IFN, Lam KSL. Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 23;106(2):e926-e935. doi: 10.1210/clinem/dgaa813.
- [27] Duntas LH, Jonklaas J. COVID-19 and Thyroid Diseases: A Bidirectional Impact. *J Endocr Soc*. 2021 Apr 27;5(8):bvab076. doi: 10.1210/jendso/bvab076.
- [28] Speer G, Somogyi P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocr J*. 2021 Feb 28;68(2):129-136. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0443.
- [29] Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2017 May;27(5):597-610. doi: 10.1089/thy.2016.0635.
- [30] Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):803-15.
- [31] Wajner SM, Rohenkohl HC, Serrano T, Maia AL. Sodium selenite supplementation does not fully restore oxidative stress-induced deiodinase dysfunction: Implications for the nonthyroidal illness syndrome. *Redox Biol*. 2015 Dec;6:436-445. doi: 10.1016/j.redox.2015.09.002.
- [32] Silvestrini A, Mordente A, Martino G, Bruno C, Vergani E, Meucci E, Mancini A. The Role of Selenium in Oxidative Stress and in Nonthyroidal Illness Syndrome (NTIS): An Overview. *Curr Med Chem*. 2020;27(3):423-449. doi: 10.2174/0929867325666180201111159.
- [33] Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, Deng Y, Wei S. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 6;43(0):E005. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005
- [34] Gozalbo-Rovira R, Gimenez E, Latorre V, Francés-Gómez C, Albert E, Buesa J, Marina A, Blasco ML, Signes-Costa J, Rodríguez-Díaz J, Geller R, Navarro D. SARS-CoV-2 antibodies, serum inflammatory biomarkers and clinical severity of hospitalized COVID-19 patients. *J Clin Virol*. 2020 Oct;131:104611. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104611.

Statements and Declarations

Funding

The authors declare that no funding, subsidy or other support was received during the preparation of this manuscript.

Competing Interests

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose. The authors have no conflicts of interest

Author Contributions

Authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Sara Moreira Anunciação, Renata de Oliveira Campos, Fabyan Esberard de Lima Beltrão, Déborah Araújo Morais, Wellington Tavares de Sousa Júnior, Fernando Barbosa Júnior, Fábio Hecht Castro Medeiros and Helton Estrela Ramos. The first draft of the manuscript was written by Sara Moreira Anunciação and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Data Availability

The datasets generated and/or analyzed during the present study are available in the Institutional Repository of the Federal University of Paraíba at the link <https://repositorio.ufpb.br/jspui/simplesearch?query=AVALIA%C3%87%C3%83O+DA+FUN%C3%87%C3%83O+TIREOIDIANA+E+POLIMORFISMO+THR92ALAD2+DO+GENE+DA+DESIODASE+TIPO+2+COMO+BIOMARCADORES+DE+MORTALIDADE+NA+COVID-19++>

Ethics approval

This study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The work was submitted and approved by the Ethics and Research Committee of the Health Sciences Center (CCS) in accordance with Resolution 466 of the National Health Council on May 12, 2020 (opinion number: 4,024,145; CAAE 43097115.2. 0000.5188). All participants over 18 years of age were invited to sign an informed consent form.

Declaration of submission and verification

This article has not been previously published, except as an abstract in the XXIV Brazilian Congress of Parenteral and Enteral Nutrition.

CRediT authorship contribution statement

The attributions that the authors had in the production of the manuscript based on the relevant functions of CRediT: Conceptualization: Sara Moreira Anunciação, Fabyan Esberard de Lima Beltrão, Helton Estrela Ramos; Data curation: Fabyan Esberard de Lima Beltrão, Fabio Hecht Castro Medeiros, Renata de Oliveira Campos ; Formal analysis: all authors ; Methodology: all authors; Project management: all authors; Resources: all authors; Programs: all authors; Validation: Helton Estrela Ramos; Visualization: Helton Estrela Ramos, Renata de Oliveira Campos; Functions/Writing: Helton Estrela Ramos, Sara Moreira Anunciação, Fabyan Esberard de Lima Beltrão, Renata de Oliveira Campos; Writing: Sara Moreira Anunciação, Fabyan Esberard de Lima Beltrão, Helton Estrela Ramos, Renata de Oliveira Campos.

Consent to participate

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge the contributions and efforts of all patients who participated in this study and the physicians, residents, students, nutritionists, pharmacists, and healthcare professionals involved in data collection and patient care. We thank the hospital management of Dom José Maria Pires Metropolitan Hospital, the Teaching and Research Management of Lauro Wanderley University Hospital, and University Center of João Pessoa - UNIPE.

APÊNDICE B – ARTIGO 2

Cópia do artigo *Short communication: Urinary selenium concentration and nonthyroidal illness syndrome (NTIS) non-critical hospitalized patients with COVID-19*, que foi submetido à revista *Biological Trace Elements*.

Short Communication: Urinary Selenium Concentration, inflammatory biomarkers and Nonthyroidal illness syndrome (NTIS) Non-critical Hospitalized Patients with COVID-19

Sara Moreira Anunciação^{1,2}, Renata de Oliveira Campos^{1,2,3}, Fabyan Esberard de Lima Beltrão^{4,5,6}, Déborah Araújo Morais⁷, Wellington Tavares de Sousa Júnior⁷, Fernando Barbosa Júnior⁷, Fabio Hecht Castro Medeiros⁸, Helton Estrela Ramos^{1,2,9}

¹ *Department of Bioregulation, Health & Science Institute, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil.*

² *Postgraduate Program in Interactive Processes of Organs and Systems, Health & Science Institute, Federal University of Bahia, Salvador, BA, Brazil*

³ *Health & Science Center, Reconcavo of Bahia Federal University, Santo Antonio de Jesus, Brazil.*

⁴ *Lauro Wanderley University Hospital, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil.*

⁵ *Postgraduate Program in Nutritional Sciences, Department of Nutrition, Center for Health Sciences, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil.*

⁶ *Faculty of Medical Sciences, Department of Medicine, João Pessoa, Paraíba, Brazil.*

⁷ *Department of Clinical Analyses, Toxicology and Food Sciences, School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil*

⁸ *Postgraduate Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.*

⁹ *Postgraduate Program in Medicine and Health, Medical School of Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil.*

Corresponding author: Helton Estrela Ramos - Phone: +55 71 991952979 - Email: ramoshelton@gmail.com. Institutional e-mail: ramos.helton@ufba.br. Department of Biorregulation, Institute of Health & Sciences, - Federal University of Bahia – Av. Reitor Miguel Calmon, s/n - Vale do Canela - 40.110-902 Salvador - Bahia – Brazil.

Abbreviated title: Urinary Selenium Concentration and NTIS Non-critical Hospitalized Patients with COVID-19

Abbreviations: COVID-19: Coronavirus disease 2019; CRP: C-reactive protein, DIO: iodothyronine deiodases, fT₃: free triiodothyronine, fT₄: free thyroxine, GPX: glutathione peroxidases, ICP-MS Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, IL-6: interleukin 6, IQR: Interquartile range, LDH: Lactate dehydrogenase, NTIS: nonthyroidal illness syndrome, rT₃: reverse triiodothyronine, rRT-Qpcr: transcriptase-polymerase chain reaction, SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Se: selenium, TH: thyroid hormones, TRX: thioredoxin reductases, TSH: thyroid-stimulating hormone, USC: urinary selenium concentration.

Abstract (123 words)

Selenium is essential for the formation of selenoproteins that are essential for the proper functioning of the immune, antioxidant, reproductive and thyroid hormone systems. Disease studies show a bidirectional relationship between coronavirus COVID-19 and thyroid disease disorders NTIS in critically ill patients. For USC, the ICP-MS method was used. Urine and serum biochemistry samples were collected before the interventions, always performed within the first 48 hours of onset. A was community in tertiles. All patients had elevated inflammatory markers, even in the lowest USC tertile.

NTIS had a low prevalence of 5.7%, but had a significant association with patients with lower UCS (N=6) (p=0.008). The association was evident of USC and NTIS in this cohort and all patients had an elevated inflammatory state.

Keywords: Selenium; COVID-19; thyroid

Introduction

Selenium (Se) is an essential trace element for the formation of selenoproteins, which are crucial for the proper functioning of the immune, antioxidant, reproductive and thyroid hormone system. [1]. Glutathione peroxidases (GPX), thioredoxin reductases (TRX) and iodothyronine deiodases (DIO) are enzymes with special functions in cellular redox control and hormone biosynthesis in the thyroid [2].

It is important to highlight that the effects on human health of selenoproteins, selenium-dependent enzymes, are associated with the U-shaped behavior of Se nutritional status. The ingested amount of selenium, chemical form, exposure time and presence of polymorphisms of genes involved in tolerability to extremes of selenium reserves are examples of factors related to adverse or beneficial conditions of Se [3].

Studies show a bidirectional relationship between coronavirus disease (COVID-19) and the precipitation of thyroid disorders such as thyroiditis, hypothyroidism and increased prevalence of the critically ill adaptive condition non-thyroid disease syndrome (NTIS) [4,5,6]. NTIS is characterized by reduced triiodothyronine (T₃), increased reverse triiodothyronine (rT₃), normal or slightly decreased thyroid stimulating hormone (TSH), and high concentrations of interleukin 6 (IL-6) [7]. One of the causes related to COVID-19 with NTIS is the elevated presence of inflammatory cytokines [5,6,8]. In this sense, Se deficiency may be associated as an additional factor for the emergence of NTIS, due to its antioxidant action and thyroid hormone regulation [1].

There are few studies that address the relationship between Se and NTIS in hospitalized patients with COVID-19. We previously published clinical, hormonal and genetic aspects related to COVID-19 mortality in Brazil [9]. Details of functional nutrient status remained poorly understood in our population. Here, we investigated the nutritional status of selenium and its association with NTIS in non-critical hospitalized patients with COVID-19.

Material and Methods

Subjects and data collection

Observational, analytical and prospective cohort study conducted between June and August 2020. We recruited 121 consecutive patients with confirmed COVID-19 admitted to Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires, a tertiary referral hospital in João Pessoa, Paraíba, Brazil. A written consent form was obtained from the patient's legal representative. The study was approved by the Ethics Committee in Research with Human Beings of the University Hospital Lauro Wanderley.

All patients tested positive for SARS-CoV-2 using real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (rRT-qPCR) with respiratory tract samples [10].

Details about patient selection for this study have been previously published [9].

Procedures

Patients over 18 years of age with COVID-19 admitted to the hospital's nursing units were included in this research. Blood and urine samples were collected before interventions or therapy that could potentially interfere or alter Se, thyroid hormones (TH) or cytokines serum levels, always performed within the first 48 hours of admission.

Urinary selenium concentration (USC)

For collection, storage and transport, the samples followed standard operational flows. The measurements of the study indicators were performed at the Laboratory of Toxicology and Essentiality of Metals of the University of São Paulo, Ribeirão Preto, using the ICP-MS

method (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry; PerkinElmer, NexION® 2000, Waltham USA).

For analysis of USC, a 1:20 dilution was performed in 0.5% nitric acid (HNO₃) and 0.005% Triton. The analytical curve was constructed using the Multielement standard (PerkinElmer), with concentrations ranging from 0.5 to 100 ppb using base urine (matrix-matched calibration curves). The monitored isotope was Se. All material used was previously decontaminated with 10% HNO₃ for 24 hours.

The principle of the chemical reaction is based on the Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) method, a type of plasma source in which energy is supplied by electrical currents that are produced by electromagnetic induction, that is, by varying magnetic fields in the time. The ICP-MS technique is an analytical technique used for elementary determinations. The resulting instrument is capable of identifying multi-element analysis of traits, usually in the parts per trillion levels [11].

The ICP-MS analytical technique has a yield of 20 to 30 metal detections in a few minutes. It is an analytical procedure used for elemental determinations capable of identifying a multi-element analysis of traces at significantly reduced concentrations. In the case of Se, it has a urinary detection limit of 0.104 µg/L [12]. The analyses done in triplicate and results expressed in µg/L.

Since there is no universal classification for the USC of hospitalized patients, for this study we consider the reference values for healthy adult population (10-110 µg/L) [13].

Serum biochemistry

Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), C-reactive protein (CRP), D-dimer and Lactate Dehydrogenase (LDH), thyroid function (free triiodothyronine fT₃; free thyroxine fT₄; reverse triiodothyronine rT₃ and thyroid stimulating hormone TSH), thyroglobulin, interleukin 6 (IL-6) were measured by chemiluminescence immunoassay (MAGLUMI-2000-PLUS, Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Shenzhen, China) according to the manufacturer's protocol.

Diagnosis of thyroid disorders

Based on the 2013 consensus of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology, hypothyroidism was defined for patients with TSH $> 5 \mu\text{UI/mL}$ and $\text{fT}_4 < 0.89 \text{ ng/dL}$, hyperthyroidism with TSH $< 0.4 \mu\text{UI/mL}$ and $\text{fT}_4 > 1.72 \text{ ng/dL}$ and nonthyroidal illness syndrome (NTIS) for patients with serum free triiodothyronine $\text{fT}_3 < 2.3 \text{ pg/L}$ accompanied by low or normal TSH levels [14].

Statistical analysis

Data such as IL-6, LHD, CRP and D-dimer, age, BMI were expressed as median \pm interquartile range (IQR). Comparison between different selenium tertiles and groups was performed using the Mann-Whitney test for continuous variables and the Cochran-Armitage test for the other variables. The Kruskal-Wallis test was performed for all biochemical variables and their comparisons with the tertiles

Due to the absence of reference parameters of urinary Se in unhealthy individuals, the population sample was divided into tertiles.

The value of p was adopted for to reject the null hypothesis, that is, to identify the probability of difference between groups or variables.

Results

Urinary selenium Concentration, biological, clinical characteristics and thyroid complications

Table 1 associates urinary selenium with sociodemographic and clinical variables of the study population. The 121 patients were stratified into tertiles, corresponding to three groups: (i) USC $< 25 \mu\text{g/L}$ (n=40), (ii) USC $25 - 39 \mu\text{g/L}$ (n=41) and (iii) USC $> 39 \mu\text{g/L}$ (n=40) (Table 1). Most of the patients who had USC in the lowest tertile were elderly patients (N=22; 55%) ($p < 0.05$). As for the obese, in tertile 3 (N=28; 78.6%) ($p < 0.05$) (Table 1).

Thyroiditis was the most prevalent thyroid complication (23.9%), but unrelated to USC ($p>0.05$). NTIS, despite the low prevalence (5.75), was the complication that was associated with smaller USC ($p<0.05$).

Urinary Selenium Concentration and inflammatory markers

Table 2 presents the results of serum biochemical tests on the production of inflammatory markers associated with USC in the population studied with their corresponding mean values and IQR. In general, inflammation parameters exceeded threshold values. It is observed that, specifically with IL-6, D-dimer and PCR, the highest and intermediate values of these markers were found in the lowest USC tertile.

Discussion

COVID-19 has been reported as a disease with a high inflammatory state resulting from the disordered production of cytokines [15]. Elevated levels of inflammatory cytokines exceed the immune capacity of the host, making it vulnerable to the development of complications such as multiple organ dysfunctions, increased risk of mortality and organic sequelae [16].

Many studies point to results similar to the current one on the inflammatory profile underlying COVID-19. Serum levels of several pro-inflammatory biomarkers such as LDH, CRP, D-dimer and IL-6 were significantly higher at admission in critical as well as non-critical patients in several clinical trials [17,18,19].

Excess cytokines may have additionally contributed to the emergence of NTIS in the studied population, since pro-inflammatory proteins are associated with their precipitation in critically ill hospitalized patients. It is also suggested that the lower USC favored the imbalance between the reduction in the amount or action of neutralizing thyroid selenoproteins, such as glutathione peroxidase type 3 and selenoprotein S, and the accentuated inflammatory state of the population [19,20,21].

Previous results found with patients in this cohort showed an evident relationship between serum thyroid hormone levels and inflammatory response, disease severity and lethality

[9,22]. However, there are few data that correlate the trinomial Se, COVID-19 and thyroid, indicating the present work as pioneering and revealing.

In an *in vitro* study, sodium selenite was able to partially neutralize the oxidative stress generated by induced high concentrations of IL-6 in a cellular system model simulating NTIS, proving the influence of Se on the underlying mechanisms of the disease [23]. In another randomized controlled trial with 68 dialysis patients undergoing high-dose Se supplementation (200 µg/day for 12 weeks) showed a reduction in rT3 levels [24]. These studies, together with the present cohort, demonstrate the power of selenium's contribution to thyroid health, including in patients with COVID-19 [25].

Conclusions

NTIS was the most evident complication in the study and influenced by the low urinary selenium levels of the affected population and probably caused by the high levels of pro-inflammatory markers. This finding corroborates the importance of analyzing the nutritional profile of Se and its protective effects in a population hospitalized in COVID-19.

References

1. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients*. 2018 Sept;10(9):1203. doi: 10.3390/nu10091203.
2. Silvestrini A, Mordente A, Martino G, Bruno C, Vergani E, Meucci E, Mancini A. The role of selenium in oxidative stress and in nonthyroidal illness syndrome (NTIS): An overview. *Curr Med Chem*. 2020;27(3):423-449. doi: 10.2174/0929867325666180201111159.
3. Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens)*. 2020 Mar;19(1):9-14. doi: 10.1007/s42000-019-00125-5.
4. Duntas LH, Jonklaas J. COVID-19 and thyroid diseases: A bidirectional impact. *J Endocr Soc*. 2021 Apr 27;5(8):bvab076. doi: 10.1210/jendso/bvab076.
5. Lisco G, De Tullio A, Jirillo E, Giagulli VA, De Pergola G, Guastamacchia E, Triggiani V. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J Endocrinol Invest*. 2021 Sep;44(9):1801-1814. doi: 10.1007/s40618-021-01554-z.
6. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Dissanayake HA, Yogendranathan N, Gamage KKK, de Silva NL, Sumanatilleke M, Katulanda P, Grossman AB. The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. *J Endocr Soc*. 2020 Jul 2;4(8):bvaa082. doi: 10.1210/jendso/bvaa082.

7. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid*. 2014 Oct;24(10):1456-65. doi: 10.1089/thy.2014.0201.
8. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):803-15.
9. Lima Beltrão FE de, Almeida Beltrão DC de, Carvalhal G, Lima Beltrão FE de, Souza Braga Filho J de, Brito Oliveira J de, Jesus JDS de, Machado GJR, Santos Silva H dos, Teixeira HMP, Rodrigues JL, Figueiredo CAV de, Santos Costa R dos, Hecht F, Bianco AC, Gonçalves M C R, Ramos HE. Heterozygote advantage of the type ii deiodinase Thr92Ala polymorphism on intrahospital mortality of COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 May 17;107(6):e2488-e2501. doi: 10.1210/clinem/dgac075.
10. Ministry of Health (2020). Clinical management protocol for COVID-19. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf (accessed in 28 oct 2022).
11. Pröfrock D, Prange A. Inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) for quantitative analysis in environmental and life sciences: a review of challenges, solutions, and trends. *Appl Spectrosc*. 2012 Aug;66(8):843-68. doi: 10.1366/12-06681.
12. Pruszkowski E, Neubauer K. The Analysis of urine for trace elements using the NexION 2000 ICP-MS. Note Application - PerkinElmer, Inc. All rights reserved. https://resources.perkinelmer.com/lab-solutions/resources/docs/app-nexion-2000-icp-ms-trace-elements-in-urine-013256a_01.pdf (accessed in 28 oct 2022).
13. Hays SM, Macey K, Nong A, Aylward LL. Biomonitoring equivalents for selenium. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014 Oct;70(1):333-9. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.07.017.
14. Carvalho GA de, Perez CLS, Ward LS. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. Vol. 57(3):193-204. DOI: 10.1590/S0004-27302013000300005.
15. Muzembo BA, Mbendi NC, Ngatu NR, Suzuki T, Wada K, Ikeda S. Serum selenium levels in tuberculosis patients: A systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol*. 2018 Dec;50:257-262. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.07.008.
16. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun;53:25-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
17. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses*. 2020 Oct;143:110102. doi: 10.1016/j.mehy.2020.
18. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, Deng Y, Wei S. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 6;43(0):E005. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
19. Chu H, Chan JF, Wang Y, Yuen TT, Chai Y, Hou Y, Shuai H, Yang D, Hu B, Huang X, Zhang X, Cai JP, Zhou J, Yuan S, Kok KH, To KK, Chan IH, Zhang AJ, Sit KY, Au WK, Yuen KY. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: An ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1400-1409. doi: 10.1093/cid/ciaa410.

20. Speer G, Somogyi P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocr J.* 2021 Feb 28;68(2):129-136. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0443.
21. Hu S, Rayman MP. Multiple nutritional factors and the risk of Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2017 May;27(5):597-610. doi: 10.1089/thy.2016.0635.
22. Beltrão FEL, Beltrão DCA, Carvalhal G, Beltrão FEL, Brito ADS, Capistrano KHRD, Bastos IHA, Hecht F, Daltro CHDC, Bianco AC, Gonçalves MDCR, Ramos HE. Thyroid hormone levels during hospital admission inform disease severity and mortality in COVID-19 patients. *Thyroid.* 2021 Nov;31(11):1639-1649. doi: 10.1089/thy.2021.0225.
23. Wajner SM, Rohenkohl HC, Serrano T, Maia AL. Sodium selenite supplementation does not fully restore oxidative stress-induced deiodinase dysfunction: Implications for the nonthyroidal illness syndrome. *Redox Biol.* 2015 Dec;6:436-445. doi: 10.1016/j.redox.2015.09.002
24. Shahreki E, Kaykhaei MA, Mosallanezhad Z, Adineh Z, Mokhtari AM, Mohammadi M, Hosseini R, Bazi A. Effects of selenium and/or N-Acetyl-Cysteine supplementation on nonthyroidal illness syndrome in hemodialysis patients: A factorial randomized controlled trial. *Pharmacology.* 2022;107(9-10):480-485. doi: 10.1159/000525094.
25. Silvestrini A, Mordente A, Martino G, Bruno C, Vergani E, Meucci E, Mancini A. The role of selenium in oxidative stress and in nonthyroidal illness syndrome (NTIS): An overview. *Curr Med Chem.* 2020;27(3):423-449. doi: 10.2174/0929867325666180201111159.

Statements and Declarations

Funding

The authors declare that no funding, subsidy or other support was received during the preparation of this manuscript.

Competing Interests

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Author Contributions

Authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Sara Moreira Anunciação, Renata de Oliveira Campos, Fabyan Esberard de Lima Beltrão, Déborah Araújo Morais, Wellington Tavares de Sousa

Júnior, Fernando Barbosa Júnior, Fábio Hecht Castro Medeiros and Helton Estrela Ramos. The first draft of the manuscript was written by Sara Moreira Anunciação and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Data Availability

The datasets generated and/or analyzed during the present study are available in the Institutional Repository of the Federal University of Paraíba at the link:

<https://repositorio.ufpb.br/jspui/simplesearch?query=AVALIA%C3%87%C3%83O+DA+FUN%C3%87%C3%83O+TIREOIDIANA+E+POLIMORFISMO+THR92ALA-D2+DO+GENE+DA+DESIODASE+TIPO+2+COMO+BIOMARCADORES+DE+MORTALIDADE+NA+COVID-19++>

Ethics approval

This study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The work was submitted and approved by the Ethics and Research Committee of the Health Sciences Center (CCS) in accordance with Resolution 466 of the National Health Council on May 12, 2020 (opinion number: 4,024,145; CAAE 43097115.2. 0000.5188). All participants over 18 years of age were invited to sign an informed consent form.

Consent to participate

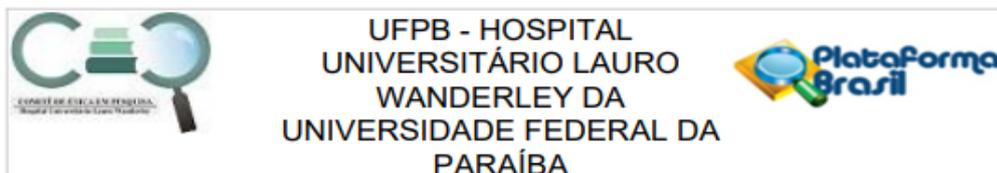
Informed consent was obtained from all individual participants included in the study

Acknowledgments

We gratefully acknowledge the contributions and efforts of all patients who participated in this study and the physicians, residents, students, nutritionists, pharmacists, and healthcare professionals involved in data collection and patient care. We thank the hospital management of Dom José Maria Pires Metropolitan Hospital, the Teaching and Research Management of Lauro Wanderley University Hospital, and University Center of João Pessoa - UNIPE.

ANEXOS

ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP n. 5.470.163



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Função tireoidiana, status nutricional de iodo e biomarcadores hormonais e imunológicos como fatores prognósticos em pacientes com infecção pelo SARS-Cov-2 internados na rede referenciada de hospitais do município de João Pessoa

Pesquisador: Fabyan Esberard de Lima Beltrao

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 31562720.9.0000.5183

Instituição Proponente: Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.470.163

Apresentação do Projeto:

Trata-se da apresentação da versão nº 04 de Emenda de nº 2 ao protocolo de pesquisa, do pesquisador responsável Prof Fabyan Beltrão.

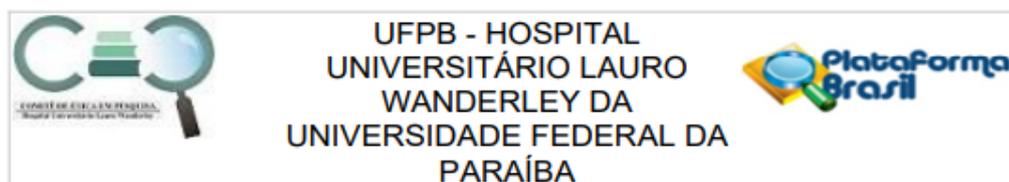
A presente versão à Emenda 2 apresenta respostas às pendências apontadas em parecer de nº 5.288.928 emitido em 14/03/2022 por este CEP.

As pendências apontadas foram:

- (i) Inserção do termo de anuência da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (USPFCFRP);
- (ii) Justificar a inclusão da dosagem de selênio na coleta e análise dos dados;
- (iii) Justificar a inclusão do Laboratório de Toxicologia Analítica e de Sistema da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-SP considerando que o recrutamento de pacientes ocorre na cidade de João Pessoa-PB;
- (iv) Informar a logística a ser empregada para o transporte das amostras para laboratório localizado em outro estado;
- (v) Incluir os pesquisadores responsáveis pela análise do material no laboratório de análise na FCRP-USP como membros da equipe e anexar termos de compromisso e responsabilidade

Endereço: Rua Tabellão Stanislaw Eloy, 585, 2º andar Castelo Branco
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.050-585
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3206-0704

E-mail: cep.hulw@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.470.163

devidamente assinados;

(vi) Esclarecer como será realizada a dosagem de selênio nos participantes se pelo cronograma a coleta de dados já foi dada por encerrada;

(vii) Alterar local de origem (Salvador-BA) do documento inserido na PB como Emenda_COVID.pdf, em que são apresentadas todas as justificativas e solicitações de ajustes

Vigência do projeto original aprovado em versão anterior: AGOSTO DE 2020 a JULHO DE 2022 (conforme cronograma apresentado na Plataforma Brasil).

Objetivo da Pesquisa:

Os dados extraídos dos documentos postados na Plataforma Brasil (PB) e no Projeto Detalhado (extraídos do PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_11901384_E2.pdf e do projeto_COVID2.doc, postados em 17/05/2022.

Objetivo Primário: Avaliar a correlação entre biomarcadores hormonais e imunológicos e comorbidades com o status nutricional de iodo, níveis de leptina e função tireoidiana, em pacientes portadores do COVID-19 admitidos nas unidades de enfermarias, Semi-UTI e UTI e mortalidade.

Objetivos Secundários:

1. Avaliar a correlação entre biomarcadores hormonais e imunológicos, em pacientes portadores do COVID-19 admitidos nas unidades de Semi-UTI e UTI e aspectos sócio-demográficos, inflamatórios, radiológicos e clínicos associados à SRAG.
2. Avaliar a correlação entre dados antropométricos e de força muscular (dinamometria), em pacientes portadores do COVID-19 admitidos nas unidades de enfermaria, Semi-UTI e UTI e mortalidade, aspectos sócio-demográficos, inflamatórios, radiológicos e clínicos associados à SRAG.
3. Analisar se existe associação entre os polimorfismos da enzima deiodinase tipo 2 (rs225014 ou rs12885300), do gene da IL6 (rs1800795) e do receptor da vitamina D (Bsm1 - rs1544410 e FokI - rs2228570) com a mortalidade, as alterações hormonais e imunológica e as comorbidades relacionadas ao COVID-19.
4. Estimar a prevalência de sintomatologia depressiva através do score do Inventário de Depressão de Beck (IDB) e a prevalência de déficit cognitivo na população através do Mini-mental.
5. Avaliar a correlação entre deficiência de oligoelementos como o iodo, selênio, cromo, etc com a

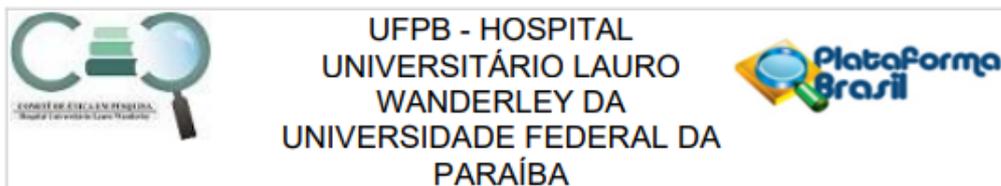
Endereço: Rua Tabellão Stanislau Eloy, 585, 2º andar Castelo Branco

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.050-585

UF: PB **Município:** JOAO PESSOA

Telefone: (83)3206-0704

E-mail: cep.hulw@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.470.163

mortalidade, as alterações hormonais e imunológica e as comorbidades relacionadas ao COVID-19.

6. Investigar se fatores genéticos e epigenéticos em vias hormonais e imunológicas ligados à susceptibilidade da infecção por SARS-COV-2 estão associados ao agravamento da doença em indivíduos infectados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os dados extraídos dos documentos postados na Plataforma Brasil (PB) e no Projeto Detalhado (extraídos do PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_11901384_E2.pdf e do projeto_COVID2.doc, postados em 17/05/2022.

Riscos: Os riscos envolvidos nessa pesquisa são:

- 1) Físicos: os sujeitos da pesquisa podem apresentar desconforto ou dor na coleta de sangue com lanceta do digital com risco de contaminação, sangramento e infecção;
- 2) Psicológicos: os sujeitos podem ter suas emoções modificadas ou sentirem-se constrangidos na realização de um procedimento (antropometria, coleta de urina e sangue) e/ou ao fornecer dados pessoais, de saúde ou socioeconômicos;
- 3) Sociais: decorrentes de eventual quebra de sigilo das informações obtidas.

Os riscos físicos e/ou biológicos são mínimos para o paciente uma vez que o estudo é meramente observacional.

A coleta de sangue e urina para dosagem dos biomarcadores será efetuada no momento da primeira coleta de sangue para exames de rotina da unidade de internação.

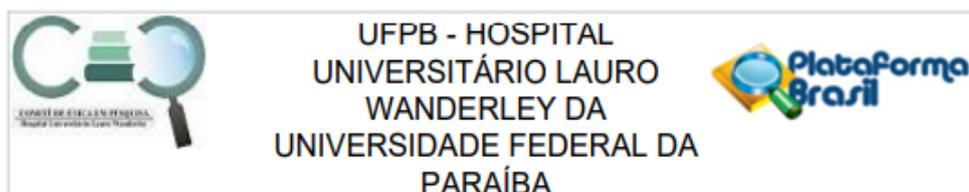
Todos os pacientes serão manejados em sistema de isolamento, com observação cuidadosa de dados vitais e SaO₂.

O acesso aos dados registrados em prontuário de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana.

O Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) será assinado eletronicamente por um Tablet protegido por uma capa de plástico individual para cada paciente e posteriormente o tablet será descontaminado com luz ultra violeta de onda de 254 nanômetros e álcool gel e os pesquisadores apenas analisarão dados não identificados (anônimos).

Benefícios: A pesquisa se justifica pela inexistência de informações acerca da nova doença

Endereço: Rua Tabellão Stanislaw Eloy, 585, 2º andar Castelo Branco
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.050-585
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3206-0704 **E-mail:** cep.hulw@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.470.163

infecciosa que se tornou uma epidemia no mundo, visando assim, prevenir e controlar doenças que possam estar associadas como doenças da tireoide, diabetes, hipertensão arterial etc.

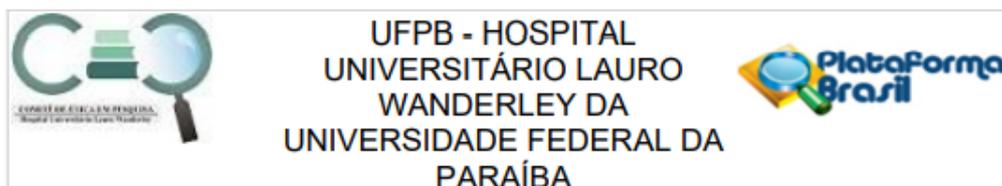
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A Emenda proposta para o projeto de pesquisa sob avaliação, apresenta as seguintes respostas às pendências apontadas em último parecer emitido em 14/03/2022:

(i) Em relação à inserção do termo de anuência da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (USPFCFRP) (pendência 1); à justificativa para inclusão do Laboratório de Toxicologia Analítica e de Sistema da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-SP considerando que o recrutamento de pacientes ocorre na cidade de João Pessoa-PB (pendência 3); e solicitação de informação acerca da logística a ser empregada para o transporte das amostras para laboratório localizado em outro estado (pendência 4), foi apresentada a seguinte justificativa: "A urina coletada dos pacientes foi enviada para o Laboratório de Toxicologia Analítica e de Sistemas (ASTOX), localizado na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP-USP) desde o mês de novembro de 2020, o projeto inicial (na metodologia) e no termo de consentimento (vide frase: coleta de urina para analisarmos a quantidade de iodo) estava incluído desde a primeira aprovação na CEP. Infelizmente, devido a questões financeiras, apenas esse ano (2022) obtivemos orçamento para realizar a dosagem de iodo e outros oligoelementos na FCFRP-USP, dessa forma, solicitamos a inclusão da dosagem de selênio e outros oligoelementos urinários nas amostras guardadas no laboratório e solicitamos acrescentar a avaliação de um perfil genético mais detalhado das amostras de sangue dos pacientes ainda armazenadas na UFBA (aguardamos a finalização do estudo e publicações para descartar as amostras)". JUSTIFICATIVA ACATADA.

(ii) Em relação à justificativa para a inclusão da dosagem de selênio na coleta e análise dos dados (pendência 2), foi apresentada a seguinte justificativa: "A execução do presente estudo é de grande relevância para a saúde pública visto que poucos estudos internacionais têm avaliado questões genéticas/epigenéticas ligadas a exposição a SARS-COV-2. Além disso, futuramente, os dados obtidos com a execução deste projeto poderão contribuir com a melhor assistência à população acometida e melhor gestão dos recursos financeiros alocados a saúde pública". JUSTIFICATIVA ACATADA.

Endereço: Rua Tabellão Stanislau Eloy, 585, 2º andar Castelo Branco
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.050-585
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3206-0704 **E-mail:** cep.hulw@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.470.163

(iii) Em relação à inclusão dos pesquisadores responsáveis pela análise do material no laboratório de análise na FCRP-USP como membros da equipe e anexar termos de compromisso e responsabilidade devidamente assinados (pendência 5), os termos dos dois pesquisadores foram devidamente anexados à PB. SOLICITAÇÃO ATENDIDA.

(iv) Em relação à solicitação de esclarecimento acerca de como será realizada a dosagem de selênio nos participantes se pelo cronograma a coleta de dados já foi dada por encerrada (pendência 6), foi apresentada a seguinte justificativa: "Não podemos mais acrescentar a dosagem do selênio e demais exames no TCLE, pois a coleta do estudo encerrou no ano de 2020. Na ocasião do procedimento de coleta, os TCLEs passaram a prever o acréscimo da dosagem desses oligoelementos e avaliação de perfis genéticos de acordo com a solicitação realizada na primeira emenda já aprovada por este CEP"; JUSTIFICATIVA ACATADA.

(v) Em relação ao pedido de esclarecimento acerca do documento inserido na PB como Emenda_COVID.pdf referir como local de origem a cidade de Salvador-BA, o pesquisador informou que o Biorrepositório onde foram armazenadas as amostras na primeira fase da coleta localizava-se em Salvador-BA, mas em virtude da liberação atrasada dos valores orçados inicialmente, foi preciso encaminhar para o Biorrepositório localizado na USP de Ribeirão Preto-SP, do qual apresenta carta de anuência assinada na presente versão. JUSTIFICATIVA ACATADA.

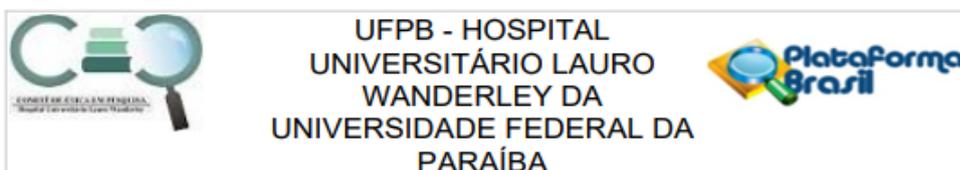
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos na presente versão: anuencia_FCFRP.pdf, biorrepositorio_COVID.pdf, projeto_COVIDmodificado.doc, TCLE_COVIDmodificado.doc, Emenda_COVID.pdf, Termo_Compromisso_Helton_Estrela_Ramos e Termo_Compromisso_Maria_Conceicao_Rodrigues.

Recomendações:

(O)A pesquisador(a) responsável e demais colaboradores deverão MANTER A METODOLOGIA PROPOSTA E APROVADA PELO CEP-HULW.

Endereço: Rua Tabellão Stanislaw Eloy, 585, 2º andar Castelo Branco
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.050-585
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3206-0704 **E-mail:** cep.hulw@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.470.163

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que o(a) pesquisador(a) atendeu adequadamente às recomendações feitas por este Colegiado em parecer anterior a este, e que a Emenda solicitada apresenta viabilidade ética e metodológica, estando em consonância com as diretrizes contidas na Resolução 466/2012, do CNS/MS, somos favoráveis à execução da investigação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ratificamos o parecer de APROVAÇÃO da EMENDA ao protocolo de pesquisa, emitido pelo Colegiado do CEP/HULW, em reunião ordinária realizada em 14/06/2022.

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES PARA O(S) PESQUISADORES

O pesquisador deverá desenvolver a pesquisa conforme delineamento aprovado no protocolo de pesquisa e só descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade, pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

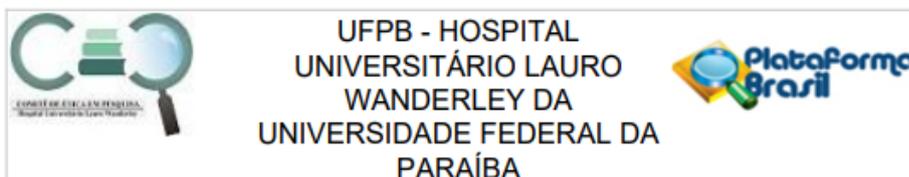
O protocolo de pesquisa, segundo cronograma apresentado pelo pesquisador responsável, terá vigência até julho/2022.

Ao término do estudo, o pesquisador deverá apresentar, online via Plataforma Brasil, através de Notificação, o Relatório parcial ou final ao CEP/HULW para apreciação e emissão da Certidão Definitiva por este CEP. Informamos que qualquer alteração no projeto, dificuldades, assim como os eventos adversos deverão ser comunicados a este Comitê de Ética em Pesquisa através do Pesquisador responsável uma vez que, após aprovação da pesquisa o CEP-HULW torna-se co-responsável.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Declaração de Pesquisadores	Termo.pdf	08/06/2022 19:07:07	LUCIANA PIMENTEL FERNANDES DE MELO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Compromisso_Helton_Estrela_Ramos.pdf	08/06/2022 18:28:34	LUCIANA PIMENTEL FERNANDES DE MELO	Aceito

Endereço: Rua Tabelião Stanislau Eloy, 585, 2º andar Castelo Branco
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.050-585
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3206-0704 **E-mail:** cep.hulw@ebserh.gov.br



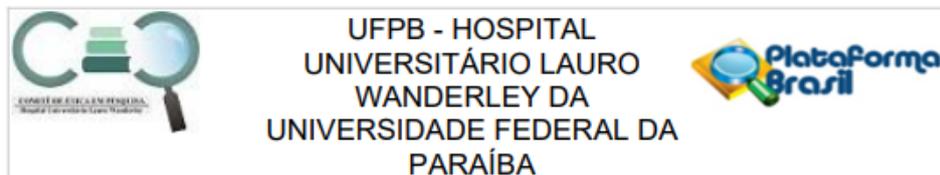
Continuação do Parecer: 5.470.163

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1901384_E2.pdf	17/05/2022 21:31:05		Aceito
Outros	cartarespostaCOVID.docx	17/05/2022 21:29:55	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_COVID2.doc	17/05/2022 21:29:19	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_FCFRP.pdf	19/02/2022 18:12:29	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorrepositorio_COVID.pdf	19/02/2022 18:11:55	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_COVIDmodificado.doc	19/02/2022 18:11:30	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVIDmodificado.doc	19/02/2022 18:10:38	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Outros	Emenda_COVID.pdf	19/02/2022 18:10:22	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Outros	questidepressao.doc	08/05/2021 22:36:30	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_hosp_metropolitano.pdf	12/05/2020 20:49:17	MARIA ELIANE MOREIRA FREIRE	Aceito
Parecer Anterior	fichaiodo2.pdf	08/05/2020 00:31:34	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Outros	anuenciahsi1.pdf	08/05/2020 00:28:36	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Outros	questicovid19iod.docx	08/05/2020 00:28:14	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Outros	AnCFiodo.pdf	08/05/2020 00:25:26	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Outros	fichaiodo.pdf	08/05/2020 00:24:48	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Folha de Rosto	Folhalodo.pdf	08/05/2020 00:17:33	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Tabellão Stanislau Eloy, 585, 2º andar Castelo Branco
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.050-585
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3206-0704 **E-mail:** cep.hulw@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.470.163

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 14 de Junho de 2022

Assinado por:
MARIA ELIANE MOREIRA FREIRE
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tabellão Stanislau Eloy, 585, 2º andar Castelo Branco
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.050-585
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3206-0704 **E-mail:** cep.hulw@ebserh.gov.br

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Maiores de 18 Anos

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E PRÉ-ESCLARECIDO

Função tireoidiana, status nutricional de iodo e biomarcadores hormonais e imunológicos como fatores prognósticos em pacientes com infecção pelo SARS-Cov-2 internados na rede referenciada de hospitais do município de João Pessoa

Estou participando de livre e espontânea vontade, de uma pesquisa que tem como objetivo principal coletar informações que permitam a elaboração de indicadores que reflitam alterações metabólicas, hormonais e no estado nutricional de iodo nos pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-Cov-2). A pesquisa se justifica pela inexistência de informações acerca da nova doença infecciosa que se tornou uma epidemia no mundo, visando assim, prevenir e controlar doenças que possam estar associadas como doenças da tireoide, diabetes, hipertensão arterial etc.

Os pacientes serão atendidos nos hospitais: Hospital Santa Isabel (HSI), Complexo de Doenças Infecto Contagiosas Clementino Fraga e Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires. Responderão a perguntas feitas pelos pesquisadores relacionados ao estudo (questionário padronizado para avaliar dados socioeconômicos, sintomas e sinais relacionados ao estudo, questionário para avaliar a gravidade das doenças). No exame físico, serão avaliadas as medidas antropométricas (peso, altura, IMC, circunferência da cintura abdominal, torácica e cervical, circunferência do braço, circunferência da panturrilha), teste de força de pressão palmar para avaliar a capacidade funcional. Realizarão exames de sangue (dosagem da vitamina D, bioquímica e hormônios) e coleta de urina para analisarmos a quantidade de iodo na urina. Você não contará com nenhum benefício financeiro ao participar da pesquisa, mas estará contribuindo para a identificação e prevenção de doenças relacionadas a nova pandemia do coronavírus na população da sua cidade.

Os riscos envolvidos nessa pesquisa são: 1) Físicos: os sujeitos da pesquisa podem apresentar desconforto ou dor na coleta de sangue com lanceta do digital com risco de contaminação, sangramento e infecção; 2) Psicológicos: os sujeitos podem ter suas emoções modificadas ou sentirem-se constrangidos na realização de um procedimento (antropometria, coleta de urina e sangue) e/ou ao fornecer dados pessoais, de saúde ou socioeconômicos; 3) Sociais: decorrentes de eventual quebra de sigilo das informações obtidas. A possibilidade de ocorrência do dano será minimizada através da atuação de equipe de pesquisa competente, com condutas baseadas nos critérios da biossegurança e acompanhamento ético, garantindo inclusive proteção da confidencialidade.

Em qualquer etapa do estudo, terei acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são os médico Fabyan Esberard de Lima Beltrão, que pode ser encontrado no Hospital Universitário Lauro Wanderley (Ambulatório de Endocrinologia ou na enfermaria de Clínica Médica no HULW) ou E-mail: fesberard@gmail.com ou Tel. 996000460. Em caso de eventual necessidade sobre

os meus direitos como participante nesse estudo, poderei procurar o Comitê de Ética em Pesquisa no Hospital Universitário Lauro Wanderley (2º andar – Campus I – UFPB) ou ligar para o tel. (83)3216-7964.

Declaro que a minha participação no estudo é voluntária (sem qualquer forma de pagamento), e que estarei contribuindo no aumento de conhecimento sobre essa doença. Estou esclarecido (a) de que minha recusa em participar do estudo ou a minha desistência no curso do mesmo não afetará a qualidade e a disponibilidade da assistência médica que me será prestada.

Será garantido o meu anonimato e guardado sigilo de todos os dados. Autorizo a apresentação dos resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicação em revistas científicas.

Ao final da pesquisa, se for do meu interesse, terei livre acesso ao conteúdo da mesma, podendo discutir os dados, com o pesquisador (a).

Fui informado (a) sobre a natureza, objetivo, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo, concordo com as explicações que a mim foram prestadas e confirmo que recebi uma via deste termo.

Nome do Paciente: _____

Assinatura do Paciente: _____

ou Responsável Legal

Data: / /



Confirmo que expliquei pessoalmente as informações necessárias sobre esse estudo ao paciente acima mencionado.

Informo que o documento contém duas páginas e que tanto o pesquisador quanto o participante, deverão rubricar a primeira e assinar a última página.

Nome do Pesquisador: _____

Assinatura do Pesquisador: _____

Data: / /

INTOMAS INICIAIS

Início dos sintomas _____; () Febre (>37,8°C); () Tosse; () Dispneia; () Mialgia; () Fadiga;
 () Cefaleia; () Adinamia; () Odinofagia; () Anosmia; () Ageusia; () Tontura; () lipotimia;
 () Diarreia; () Dor abdominal; () Náuseas/Vômitos; () Dor ou secreção ocular.

Outros sintomas: _____

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Peso corporal (kg): _____, Altura (metros): _____ IMC: _____

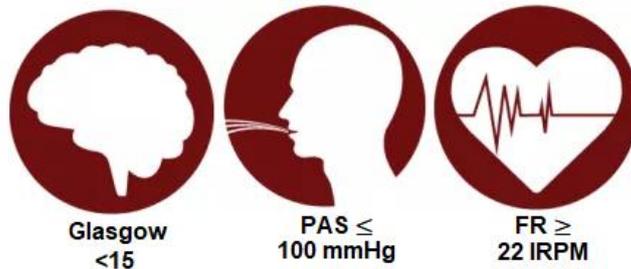
Circunferência do quadril: _____; Abdômen: _____; Panturrilha: _____ Braço _____

Valores da força de preensão palmar: 1- ____, 2-____, 3-____, M-____;

Sat de O2 na admissão _____; Escore News 2 na admissão _____

Escala de Glasgow _____; Escore q-SOFA na admissão: _____

qSOFA



SINAIS VITAIS – ADMISSÃO

FC: _____

FR: _____

PAS: _____

PAD: _____

TEMP.: _____

SO2: _____

SUP. O2: _____

GLICEMIA CAP.: _____

National Early Warning Score (NEWS)*

Parâmetros Fisiológicos	3	2	1	0	1	2	3
Frequência Respiratória	≤8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥25
Saturação de Oxigênio	≤91	92 - 93	94 - 95	≥96			
Uso de O2 suplementar		Sim		Não			
Temperatura	≤35.0		35.1 - 36.0	36.1 - 38.0	38.1 - 39.0	≥39.1	
Pressão Arterial Sistólica	≤90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥220
Frequência Cardíaca	≤40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥131
Nível de Consciência				A			V, P, or U

A - alerta V - resposta ao estímulo verbal P - resposta ao estímulo doloroso U - inconsciente

Questionários de informações clínico-laboratoriais (referente à avaliação desde a admissão ou primeiro atendimento hospitalar até a alta):

	Data	Valor
Primeira glicemia capilar na admissão hospitalar		
Glicemia capilar mais elevada		
Menor glicemia capilar desde admissão hospitalar		
Média das glicemias capilares nas últimas 48 horas		
Creatinina sérica mais elevada		
Uréia sérica mais elevada		
Presença de alteração hidro-eletrolítica		
Temperatura corporal mais elevada		
Frequência respiratória mais elevada		
Pressão arterial sistólica mais elevada		
Pressão arterial sistólica mais reduzida		
Troponina sérica mais elevada		
Transaminases séricas mais elevadas		
Menor contagem de plaquetas		
Maior contagem de leucócitos		
Menor contagem de leucócitos		
Valor inicial de hemoglobina glicada		
Maior valor de bilirrubina		
Maior relação PaO ₂ /FIO ₂		
Menor relação PaO ₂ /FIO ₂ (na enfermaria)		
Menor relação PaO ₂ /FIO ₂ (na UTI)		
Menor SO ₂		
Maior valor de D-dímero		
Maior valor de PCR		
Maior valor de CK		

Resultados de sorologia e culturas (hemocultura, cultura de secreção)_____

Influenza A e B, Vírus sincicial respiratório_____

Exames de imagem	Data	Sim/não	Especificações
Raio X tórax (pulmões limpos)			
Raio X tórax (infiltrados pulmonares)			
Raio X tórax (derrame pleural)			
Raio X tórax (nódulos)			
TC tórax (vidro fosco heterogêneo)			
TC tórax (derrame pleural)			
TC tórax (nódulos)			
ECG (alterações)			
Outros			

Procedimentos	(início e fim)	Especificações (dose, etc)
Insulinoterapia		
Cânula nasal de oxigênio		
CPAP		
Ventilação mecânica invasiva		
Acesso venoso central		
Bloqueio neuromuscular		
Broncodilatadores inalatórios		
Vasopressores		
Transfusões		
Antihipertensivos		
Anticoagulantes		
Hidroxiclороquina ou cloroquina		
Azitromicina		
Dexametasona		
Hidrocortisona		
Prednisona ou prednisolona		
Antivirais		
Outros		
Outros		

Medicações da alta: _____

UTI	Data	Sim/não	Especificações
Admissão			
Choque			
Relação PaO ₂ /FIO ₂			
Maior FIO ₂ na UTI			
Escore NEWS na admissão			
Escore q-SOFA na admissão			
Outros			

EXAMES Data: ____/____/____

Gasometria Arterial	Entrada Data / /	Gasometria na admissão da UTI Data / /	Saída Data / /
pH			
pO₂			
PCO₂			
BIC			
BE			
SaO₂			
FiO₂			
PaO₂/FiO₂			

EXAMES DE ACOMPANHAMENTO

Exames	Data / /	Data / /	Data / /	Data / /
D- Dímero				
PCR				
Ferritina				
DHL				
Leucócitos				
Creatinina				
Troponina				
Mioglobina				
CKMB				

EXAMES Data Interna: ____/____/____ Data Externa: ____/____/____

Exame	Valor	Exame	Valor	Exame	Valor
TSH		Albumina		Colesterol total	
T4 livre		Hg glicada		LDL	
T3 livre		Glicose		HDL	
T3 reverso		TGO		Triglicérides	
anti-TPO		TGP		Hemoglobina	
Tireoglobulina		Gama-GT		HCT	
Leptina		BT		VCM	
D- Dímero		BD		Leucócitos	
PCR		BI		Plaquetas	
Ferritina		TP		Anti-HIV	
Pro-calcitonina		INR		Anti-HCV	
Troponina		Ureia		Anti-HBs	
Interleucina 6		Creatinina		Interleucina 4	
DHL		Ácido Úrico		Interleucina 10	
25-OH-vitamina D		Sódio		Interleucina 13	
PTH		Potássio		Interleucina 17	
Magnésio		Fosforo		TNF-alfa	
Calcio		Lactato		IFN-gama	
Iodúria		CK total		BNP	
BCG		CKMB			

Outros: _____

ETAPAS:

1. Assinar o termo de consentimento
2. Realizar Questionário (epidemiológico)
3. Realizar medidas antropométricas
4. Solicitar exames de sangue (função tireoidiana, citocinas, vitamina D, PTH e demais exames) e urina (Iodúria)
5. Realizar após a alta do paciente (4- 8 semanas) o teste tuberculínico e a avaliação da força muscular com o dinamômetro.

Assinatura: _____

Data: _____



Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>