

SELÊNIO E ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM TIREOIDITES AUTOIMUNES: UMA REVISÃO

LUÍZA MARIA GUIMARÃES DE SOUZA LEITE; MAURO CASTRO DE ALBUQUERQUE FILHO; THAINÁ DE FÁTIMA MOURA COSTA; EDENILSON CAVALCANTE SANTOS

RESUMO

O selênio atua nos sistemas de metabolização dos hormônios tireoidianos e como cofator de enzimas que promovem o equilíbrio oxidativo e inflamatório no tecido tireoidiano. A falta desse oligoelemento pode acarretar o desbalanço desse processos e acarretar aumento do estresse oxidativo celular. A tireoidite de Hashimoto (TH) é uma doença autoimune caracterizada por danos aos tecidos tireoidianos mediados pela ação de autoanticorpos específicos. Estudos prévios verificaram que a suplementação com selênio pode reduzir o estresse oxidativo nas células tireoidianas. Neste estudo, busca-se revisar na literatura acerca da suplementação de selênio e os impactos em parâmetros relativos ao estresse oxidativo e as repercussões em pacientes com ou sem tireoidite autoimune. Foi realizada pesquisa nas plataformas PubMed e BVS, tendo sido utilizados os termos de busca “*autoimmune thyroiditis*”; “*oxidative stress*” e “*selenium*”, com a seleção de 28 estudos. Com a exclusão dos estudos duplicados, foram incluídos 4 estudos para a realização desta revisão. Verificou-se que a atividade das enzimas antioxidantes não apresentou diferença significativa entre os pacientes com tireoidites autoimunes e o grupo saudável, mas evidenciou que o grupo com a doença apresentou atividade reduzida das enzimas superóxido dismutase e da glutathione peroxidase em um dos estudos. A suplementação de selenometionina demonstrou correlação positiva entre a concentração de malondialdeído e o anticorpo antitireoglobulina, não tendo sido observada correlação entre a atividade da superóxido dismutase e a presença dos anticorpos anti-tireoperoxidase e antitireoglobulina. O estudo que associou selenometionina ao inositol demonstrou promover menor grau de estresse oxidativo, na comparação à selenometionina isolada e ao placebo. Com esta revisão conclui-se que, embora o selênio seja um elemento fundamental na redução do estresse oxidativo e na regulação da função tireoidiana, não existem evidências de que a concentração sérica ou suplementação desse oligoelemento promova substancial impacto na redução estresse oxidativo repercutindo na diminuição da concentração sérica de dos autoanticorpos envolvidos na tireoidite de Hashimoto.

Palavras-chave: estresse oxidativo; selênio; tireoidite autoimune.

ABSTRACT

Selenium acts on thyroid hormone metabolism systems and as a cofactor of enzymes that promote oxidative and inflammatory balance in thyroid tissue. The lack of this trace element can lead to an imbalance in these processes and lead to an increase in cellular

oxidative stress. Hashimoto's thyroiditis (HT) is an autoimmune disease characterized by damage to thyroid tissues mediated by the action of specific autoantibodies. Previous studies have found that selenium supplementation can reduce oxidative stress in thyroid cells. In this study, we seek to review the literature on selenium supplementation and the impacts on parameters related to oxidative stress and the repercussions in patients with or without autoimmune thyroiditis. A search was carried out on the PubMed and BVS platforms, using the search terms “autoimmune thyroiditis”; “oxidative stress” and “selenium”, with the selection of 28 studies. With the exclusion of duplicate studies, 4 studies were included for this review. It was found that the activity of antioxidant enzymes showed no significant difference between patients with autoimmune thyroiditis and the healthy group, but it showed that the group with the disease showed reduced activity of the enzymes superoxide dismutase and glutathione peroxidase in one of the studies. Seleniomethionine supplementation demonstrated a positive correlation between malondialdehyde concentration and antithyroglobulin antibody, and no correlation was observed between superoxide dismutase (SOD) activity and the presence of anti-TPO and anti-thyroglobulin antibodies. The study that associated seleniomethionine to inositol demonstrated a lower degree of oxidative stress, compared to seleniomethionine alone and placebo. With this review, it is concluded that, although selenium is a fundamental element in the reduction of oxidative stress and in the regulation of thyroid function, there is no evidence that the serum concentration or supplementation of this trace element promotes a substantial impact on the reduction of oxidative stress, resulting in the reduction of serum concentration of the autoantibodies involved in Hashimoto's thyroiditis.

Key Words: oxidative stress; selenium; autoimmune thyroiditis.

1 INTRODUÇÃO

O processo de metabolização dos hormônios produzidos na tireóide é catalisado pela enzima desidase, que converte o hormônio tiroxina (T4) em tri-iodotironina (T3), que é a forma ativa do hormônio tireoidiano. Essa enzima apresenta em sua estrutura o aminoácido selenocisteína, localizado no local ativo da proteína, e exerce papel fundamental na metabolização hormonal no organismo (AIRES, 2019).

O selênio exerce também o papel de cofator da enzima glutathione peroxidase, que atua no controle da formação de radicais livres mediante a redução de peróxido de oxigênio no interior das células tireoidianas, contribuindo para a redução do estresse oxidativo. Essa enzima atua ainda na manutenção da integridade da membrana das células e no controle da

casca da inflamação, modulando a produção de quimiocinas mediadas pelo interferon gama (IFN- γ), que desempenham papel fundamental nos mecanismos de autoimunidade na glândula tireóide. Sabe-se que em doenças com componente inflamatório importante a concentração desse oligoelemento diminui e a síntese das selenoproteínas sofre desregulação (PACE *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020).

A tireoidite de Hashimoto (TH) é uma das doenças autoimune mais frequentes atualmente, que decorre da interação de fatores genéticos e ambientais, além de causas como exposição à radiação e à poluição. É caracterizada pelos danos aos tecidos tireoidianos mediados pela ação de autoanticorpos específicos como anti-TPO (anticorpo anti-tireoperoxidase) e anticorpo contra a tireoglobulina. Outros fatores como a exposição a produtos químicos, excesso de iodo e drogas, a exemplo da amiodarona, podem acarretar tireoidites. Alguns estudos demonstraram que a suplementação com selênio pode reduzir os títulos de anticorpos Anti-TPO em pacientes com tireoidites autoimunes, embora esses resultados não sejam observados em todos os estudos (WANG *et al.*, 2018).

Através deste estudo, busca-se realizar uma revisão integrativa da literatura acerca da influência da suplementação de selênio nos parâmetros relativos ao estresse oxidativo e as repercussões em pacientes com ou sem tireoidite autoimune.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo de revisão foi realizado a partir da pesquisa nas plataformas de busca PubMed e BVS, tendo sido utilizados os termos de busca “*autoimmune thyroiditis*”; “*oxidative stress*” e “*selenium*”, que estão inscritos dentre os descritores em ciências da saúde (DeCS), utilizando-se o operador booleano AND. Mediante o processo de busca foram encontrados 13 estudos na plataforma BVS e 15 estudos no site da PubMed, e após a aplicação do filtro referente às publicações dos últimos 5 anos, foram eleitos para leitura do título e sumário 7 estudos da BVS e 9 estudos da PubMeb.

Os critérios de inclusão para a realização desta revisão foram: que o estudo fosse observacional; que abordasse o papel do estresse oxidativo no desenvolvimento e evolução de doenças autoimunes da tireóide; ou que verificasse a influência da suplementação do selênio na prevenção desses transtornos. Com a exclusão de estudos de revisão, dos duplicados e dos que não atendessem os critérios de inclusão, 4 artigos foram incluídos nesta revisão.

Foram coletados os dados relativos à população estudada, a intervenção e o grupo comparador, bem como o desfecho, observando-se a estratégia de pesquisa conhecida pelo acrônimo PICO (população, intervenção, comparação e *outcome* “desfecho”), com a subsequente sistematização dos dados, conforme disposto no quadro 1.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta revisão foram incluídos 4 estudos observacionais que avaliaram parâmetros relativos ao estresse oxidativo em pacientes com ou sem tireoidites autoimunes, tendo sido realizados na Itália, Irã, Turquia e China. Dois estudos avaliaram o impacto da suplementação de selênio quanto aos desfechos relativos ao estresse oxidativo. Em um desses estudos os pacientes com diagnóstico de TH foram submetidos à suplementação de selênio durante 3 meses e o outro ensaio avaliou o papel da suplementação de selenometionina isolada ou associada ao inositol pelo período de 12 meses. Ambos os estudos compararam a suplementação à base de selênio ao placebo (PACE *et al.*, 2020; TIAN *et al.*, 2020).

Os demais ensaios abordaram as diferenças de concentração sérica de selênio e a atividade de enzimas envolvidas com o estresse oxidativo em pacientes com e sem tireoidite autoimune, sendo um estudo realizado com crianças e o outro ensaio com a participação de mulheres com e sem TH. Quanto aos parâmetros relativos ao balanço oxidativo, foram avaliadas as concentrações séricas de malondialdeído e a atividade de glutathiona peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD), glutathiona (GSH) and catalase (CAT), bem como a selenoproteína sérica (ROSTAMI *et al.*, 2020; SUR *et al.*, 2019).

Um dos estudos avaliou o efeito da suplementação de selenometionina isolada ou associada ao inositol em comparação ao grupo controle, com a finalidade de averiguar se o inositol associado ao selênio poderia aumentar o efeito protetor contra a progressão de tireoidite autoimune e o hipotireoidismo. Neste ensaio observacional verificou-se que após 6 meses de suplementação, o TSH (hormônio estimulante da tireóide) não apresentou mudanças significativas no grupo controle ($p = 0,50$) nem no grupo sob suplementação de selenometionina ($p=0,45$), mas apresentou redução estatisticamente significativa no grupo submetido à suplementação de selenometionina associado ao inositol. ($p=0,007$ em comparação ao basal). Os grupos em tratamento apresentaram uma redução considerável do TSH na comparação ao grupo controle após 12 meses de intervenção. Verificou-se ainda redução da ecogenicidade da tireóide à ultrassonografia nos grupos em tratamento, o que não

foi observado nos grupo controle. Este estudo não avaliou os níveis séricos do anti-TPO nem da concentração sérica de enzimas antioxidantes ou produtos do estresse oxidativo (PACE *et al.*, 2020).

No estudo que comparou a suplementação de selênio ao placebo em pacientes com TH verificou-se correlação negativa entre a capacidade total antioxidante e os anticorpos antitireoglobulina e anti-TPO ($r = -0.268$, $P = 0.039$ e $r = -0.463$, $P = 0.008$, respectivamente). A concentração sérica de malondialdeído e o anticorpo antitireoglobulina demonstraram correlação positiva ($r = 0.429$, $P = 0.041$ e $r = 0.587$, $P = 0.023$; respectivamente) nos pacientes com TH, não havendo relação no grupo controle. Quanto à atividade da superóxido dismutase (SOD), não foi evidenciada correlação com os autoanticorpos avaliados (TIAN *et al.*, 2020).

Crianças com e sem diagnóstico de tireoidite de Hashimoto foram avaliadas quanto à função tireoidiana, status relativo aos mecanismos antioxidantes, bem como quanto à concentração plasmática de oligoelementos como selênio e zinco séricos e iodo urinário. Verificou-se neste ensaio que a concentração de selênio, malondialdeído, selenoproteína P e a atividade da catalase não demonstraram diferenças significativas em relação ao grupo controle. Embora os níveis de glutathione tenham sido menores no grupo com tireoidite, não representavam diferença significativa em relação grupo saudável. ($p=0.07$). A atividade da superóxido dismutase e da glutathione peroxidase resultaram em valores reduzidos no grupo com tireoidite na comparação ao controle ($p<0.05$) (SUR *et al.*, 2019).

No estudo que avaliou mulheres com e sem TH, verificou-se que no grupo das doentes os níveis séricos de selênio eram menores do que o grupo das saudáveis ($0.87 \pm 0.29 \mu\text{mol/L}$ vs. $1.11 \pm 0.37 \mu\text{mol/L}$; $p < 0.001$). As pacientes com HT apresentaram menores concentrações de glutathione em relação ao grupo controle, embora tenham apresentado maior atividade da glutathione peroxidase 3 (GPx3) (ROSTAMI *et al.*, 2020).

Quadro 1 - Estudos incluídos

Autor, ano, local do estudo	População	Intervenção	Comparação	Desfecho
SUR <i>et al.</i> 2019 Turquia	Crianças	Crianças com TH (n= 29, sendo 25 meninas e 4 meninos)	Crianças sem doenças crônicas (n=29)	I x C: MDA: 1,3 x 1,36 µmol/L; GPx: 15,89 x 29,13 nmol/min/mg Hb; SOD: 3,24 x 4,27 U/mg Hb; GSH: 19,74 x 25,83 nmol/mg Hb; CAT: 331,7 x 318,9 nmol/min/mg Hb; Selenoproteína sérica: 65,1 x 76,2 ng/mL TSH: 10 x 2 µUI/mL
ROSTAMI. <i>et al.</i> , 2020 Irã	Mulheres	Soronegativas, hipocogênicas, com TH (n=49)	Soronegativas, normo-ecogênica, sem TH (n=50)	I x C: TSH: 18,57 x 1.41mIU/L; Selênio sérico: 0.87 x 1.11 µmol/L; GPx3: 326.29 x 272.62 UI/L; GSH: 2.09 x 6.35 µmol/L
PACE <i>et al.</i> , 2020 Itália	Pacientes eutireoideos ou com hipotireoidismo subclínico Duração: 12 meses	Grupo 1: Selenometionina 83 µg/dia (n= 29) Grupo 2: Selenometionina 83 µg/dia + mio-inositol 200 mg/dia (n=43)	Grupo 3: Controle (n=29)	Redução do TSH (Grupo 1 x Grupo 2 x Grupo 3): 31% x 38 % x 26%
TIAN <i>et al.</i> , 2020 China	Pacientes com TH Duração: 3 meses	Grupo I: 200 µg/dia de suplementação de selênio (n=40)	Grupo C: Placebo (n=20)	I x C: MDA: 6.9 x 4,1 nmol/mL; CTA: 10.2 x 14,1 mmol/L; SOD: 70,9 x 95,1 U/mL TSH: 1.41 x 2.12 µUI/mL.

CAT (Catalase); CTA (Capacidade total antioxidante); Glutathione peroxidase 3 (GPx3); GPx (glutathione peroxidase); GSH (Glutathione); MDA (malondialdeído); ; SOD (superóxido dismutase);

O mio-inositol é precursor dos fosfoinosítídeos, que atuam como mediadores da via de transdução de sinal do fosfatidilinositol, que representa uma das vias de atuação do TSH na célula tireoidiana, relacionada precipuamente à iodação da tireoglobulina mediada por H₂O₂.

O inositol exerce função na modulação da função de células T e na função de quimiocinas, havendo estudos que sugerem que a suplementação de inositol pode aumentar o segundo mensageiro e melhorar a sensibilidade ao TSH. A associação de selenometionina ao inositol mostrou-se benéfica na redução de citocinas inflamatórias e na melhora da função tireoidiana, ressaltando o efeito protetor do mio-inositol às células tireoidianas. O papel da combinação selênio com inositol sugere que pode haver um papel modulador da resposta imune mediada pelas células T *helper* (Th1), que podem induzir alta secreção de IFN- γ e TNF- α , acarretando o início e perpetuação da resposta autoimune (FALLAHI *et al.*, 2018).

O estudo que avaliou a suplementação de selênio isolada demonstrou que a função tireoidiana não apresentou mudanças significativas, tendo apresentado melhora do TSH após o uso de selenometionina associada ao inositol. Com relação aos parâmetros que refletem o estresse oxidativo nas células tireoidianas, a selenometionina isolada também não apresentou diferença significativa, corroborando com os achados de outra revisão realizada a partir de 8 estudos observacionais, que verificou que o selênio associado ao inositol apresentou melhores resultados no que tange ao estresse oxidativo e à função tireoidiana em comparação ao selênio isolado (BEVENGA *et al.*, 2020).

O selênio exerce função importante em vários processos relativos à sinalização do TSH em células tireoidianas, bem como cofator de enzimas antioxidantes. Embora existam indícios de que a suplementação de selênio, isolada ou em associação com o inositol apresente benefícios na redução do estresse oxidativo em células da tireóide, repercutindo na diminuição da concentração sérica de autoanticorpos em doenças autoimunes da tireoide, não há evidências, conforme duas revisões sistemáticas, de que com o uso desses oligoelementos ocorra benefícios substanciais em pacientes com tireoidites autoimunes (QIU *et al.*, 2021; WINTHER *et al.*, 2016).

4 CONCLUSÃO

Com o presente estudo pode-se concluir que não existem evidências de que a concentração sérica de selênio, bem como a suplementação desse oligoelemento promova diferenças significativas na redução do estresse oxidativo e na evolução da tireoidite autoimune de Hashimoto. Embora a associação de selenometionina ao mio-inositol tenha demonstrado exercer melhora da função tireoidiana na comparação da selenometionina

isolada ou ao placebo, são necessários novos ensaios para correlacionar a redução do estresse oxidativo à melhora da função tireoidiana e à redução dos autoanticorpos tireoidianos.

REFERÊNCIAS

AIRES, M. de M. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2019. 1376 p.
BENVENGA, S.; FERRARI, S. M.; ELIA, G.; RAGUSA, F.; PATRIZIO, A.; PAPARO, S. R.; CAMASTRA, S.; BONOFILIO, D.; ANTONELLI, A.; FALLAHI, P. Nutraceuticals in thyroidology: a review of in vitro, and in vivo animal studies. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1-22, may. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu12051337>>. Acesso em: 28 mar. 2022.

FALLAHI, P.; FERRARI, S. M.; ELIA, G.; RAGUSA, F.; PAPARO, S. R.; CARUSO, C.; GUGLIELMI, G.; ANTONELLI, A. Myo-inositol in autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism. **Reviews In Endocrine And Metabolic Disorders**, v. 19, n. 4, p. 349-354, dez. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11154-018-9477-9>>. Acesso em: 30 mar. 2022.

PACE, C.; TUMINO, D.; RUSSO, M.; MOLI, R. L.; NASELLI, A.; BORZÌ, G.; MALANDRINO, P.; FRASCA, F. Role of selenium and myo-inositol supplementation on autoimmune thyroiditis progression. **Endocrine Journal**, v. 67, n. 11, p. 1093-1098, nov. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.ej20-0062>>. Acesso em: 23 mar. 2022.

QIU, Y.; XING, Z.; XIANG, Q.; YANG, Q.; ZHU, J.; SU, A. Insufficient evidence to support the clinical efficacy of selenium supplementation for patients with chronic autoimmune thyroiditis. **Endocrine**, v. 73, n. 2, p. 384-397, mar. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-021-02642-z>>. Acesso em: 30 mar. 2022.

ROSTAMI, R.; NOUROOZ-ZADEH, S.; MOHAMMADI, A.; KHALKHALI, H. R.; FERNS, G.; NOUROOZ-ZADEH, J. Serum selenium status and its interrelationship with serum biomarkers of thyroid function and antioxidant defense in Hashimoto's thyroiditis. **Antioxidants**, v. 9, n. 11, p. 1-14, nov. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/antiox9111070>>. Acesso em: 19 mar. 2022.

SILVA, N. E.; CAPOROSSI, C.; SALOMÃO, A. B.; NASCIMENTO, D. B. D.; MOREIRA, D. A. Avaliação dos níveis de selênio e glutatona peroxidase em pacientes críticos. **Braspen Journal**, v. 35, n. 3, p. 222-229, set. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.37111/braspenj.2020353005>>. Acesso em: 19 mar. 2022.

SUR, U.; ERKEKOGLU, P.; BULUS, A. D.; ANDIRAN, N.; KOCER-GUMUSEL, B. Oxidative stress markers, trace elements, and endocrine disrupting chemicals in children with Hashimoto's thyroiditis. **Toxicology Mechanisms And Methods**, v. 29, n. 9, p. 633-643, nov. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/15376516.2019.1646367>>. Acesso em: 20 mar. 2022.

TIAN, X.; LI, N.; SU, R.; DAI, C.; ZHANG, R. Selenium supplementation may decrease thyroid peroxidase antibody titer via reducing oxidative stress in euthyroid patients with autoimmune thyroiditis. **International Journal Of Endocrinology**, v. 2020, p. 1-7, jun. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2020/9210572>>. Acesso em: 19 mar. 2022.

WANG, W.; MAO, J.; ZHAO, J.; LU, J. ; YAN, L.; DU, J.; LU, Z.; WANG, H.; XU, M.; BAI, X. Decreased thyroid peroxidase antibody titer in response to selenium supplementation in autoimmune thyroiditis and the influence of a selenoprotein P gene polymorphism: a prospective, multicenter study in China. **Thyroid**, v. 28, n. 12, p. 1674-1681, dez. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2017.0230>>. Acesso em: 25 mar. 2022.

WINTHER, K. H.; WICHMAN, J. E. M.; BONNEMA, S. J.; HEGEDÜS, L. Insufficient documentation for clinical efficacy of selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis, based on a systematic review and meta-analysis. **Endocrine**, v. 55, n. 2, p. 376-385, set. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1098-z>>. Acesso em: 30 mar. 2022.