



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

ALIMENTOS E SUPLEMENTOS ALIMENTARES CONTENDO SELÊNIO:
RISCOS E BENEFÍCIOS

CÁSSIA HELENA VIEIRA BARBOSA

CONSTITUIÇÃO DO JURÍ

Doutora Marília Catarina Leal Fazerer Ferreira

Doutora Cristina Maria Leitão Carvalho

Doutora Susana Paula Almeida Alves

ORIENTADOR

Doutora Cristina Maria Leitão Carvalho

CO-ORIENTADOR

Doutora Cristina Maria Riscado Pereira Mateus
Alfaia

2016

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

ALIMENTOS E SUPLEMENTOS ALIMENTARES CONTENDO SELÊNIO:
RISCOS E BENEFÍCIOS

CÁSSIA HELENA VIEIRA BARBOSA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SEGURANÇA ALIMENTAR

CONSTITUIÇÃO DO JURÍ

Doutora Marília Catarina Leal Fazeres Ferreira

Doutora Cristina Maria Leitão Carvalho

Doutora Susana Paula Almeida Alves

ORIENTADOR

Doutora Cristina Maria Leitão Carvalho

CO-ORIENTADOR

Doutora Cristina Maria Riscado Pereira Mateus
Alfaia

2016

LISBOA

Agradecimentos

À **Prof. Doutora Cristina Carvalho**, por me receber no laboratório, proporcionando a realização desta tese de mestrado, assim como pela orientação, disponibilidade e conhecimentos partilhados, que tanto acrescentou na minha formação.

À **Doutora Cristina Mateus**, pelo acompanhamento, disponibilidade, apoio e incentivo constante demonstrado ao longo desta etapa.

Ao **Luís**, pela orientação e apoio no laboratório, bem como pela sua disponibilidade e simpatia.

Ao **Vasco, a Neusa e ao Tiago** por toda a ajuda prestada no laboratório e partilha de conhecimentos, bem como pela amizade e pelos bons momentos

Aos **meus pais e irmãs**, por todo amor, carinho, compreensão e apoio demonstrado, e por terem acreditado sempre em mim, mesmo a três mil quilómetros de distância. E à **minha família** por todo apoio.

Aos **meus amigos**, que sabem quem são, pela amizade, motivação e por terem acreditado sempre em mim.

Alimentos e Suplementos alimentares contendo Selénio: Riscos e Benefícios

Resumo

A alteração dos hábitos alimentares e do estilo de vida afetou a saúde e o bem-estar da população. Para colmatar deficiências nutricionais muitas vezes é recomendado o consumo de suplementos alimentares. Os suplementos alimentares são géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, e podem ser comercializadas em diversas formas doseadas.

O selénio é um micronutriente essencial e muitos estudos já demonstraram a sua importância para o Homem devido as suas propriedades antioxidantes, neuro- e cardioprotetoras, anti-inflamatórias, além de atuar na prevenção do cancro. O selénio está presente em diversos alimentos, sendo que se encontra em maior concentração nos peixes, mariscos e castanha-do-pará.

Os objetivos gerais deste trabalho são identificar os suplementos alimentares de selénio mais frequentemente comercializados em Portugal e as principais vias de comercialização, e ainda, analisar a legislação em vigor. O trabalho prático realizado teve como objetivo específico avaliar os níveis de exposição ao selénio numa população de grávidas da Ilha da Madeira e avaliar o risco/benefício com base nos níveis de ingestão do selénio e nas doses recomendadas de ingestão.

A concentração média de selénio analisado por espectrofotometria de absorção atómica com geração de hidretos (HG-AAS) no plasma de mulheres grávidas foi de $46 \pm 12 \mu\text{g/L}$. Os valores mínimos e máximos observados foram, respetivamente, 25 e 79 $\mu\text{g/L}$. A concentração média obtida é um valor baixo quando comparado com estudos realizados noutros países. Através de um inquérito alimentar foi estimada a concentração média de selénio por refeição de peixe em 70 μg , o que significa que o peixe ingerido contribui com 42% da dose diária recomendada de selénio. A correlação entre a concentração de selénio no plasma e a dose diária de selénio estimada não foi significativa. Apesar de o peixe ser uma boa fonte de selénio, o consumo de espécies predadoras como o atum e o peixe-espada preto deve ser moderado devido a presença de poluentes tais como o mercúrio. As grávidas devem optar pelo consumo de outros alimentos ricos em selénio, bem como suplementos alimentares para aumentar a ingestão diária de selénio, e conseqüentemente, os níveis plasmáticos.

Palavras-Chaves: Suplemento alimentar, Selénio, Grávidas, Plasma

Foods and food supplements containing selenium: Risks and Benefits

Abstract

The change in eating habits and lifestyle affect the health and well-being of the population. To address nutritional deficiencies is often recommended to consume food supplements. Food supplements are foodstuffs that are concentrated sources of nutrients or other substances with a nutritional or physiological effect, alone or in combination, marketed in different dose form with the purpose to supplement the normal diet.

Selenium is an essential micronutrient and multiples studies have shown its importance in the human body due to its antioxidant properties. Selenium is also known for its neuro- and cardioprotective and anti-inflammatory properties as well as its role in cancer prevention. Selenium is present in several foods and it can be found in higher concentration in fish, seafood and Brazilian nuts.

The aims of this study are to identify food supplements of selenium most frequently marketed in Portugal and the leading channels of distribution, as well as the analysis of the legislation in force. The practical assignment carried out had as specific objective to evaluate the selenium exposure levels in a population of pregnant women of Madeira Island and evaluate the risk / benefit based on selenium intake levels and the intake of recommended doses.

The mean concentration of selenium analyzed by hydride generation atomic absorption spectrometry (HG-AAS) in plasma of pregnant women was $46 \pm 12 \mu\text{g/L}$. The minimum and the maximum values observed were $25 \mu\text{g/L}$ and $79 \mu\text{g/L}$, respectively. The average concentration obtained is a low value compared to studies conducted in other countries. Through a food frequency questionnaire, the mean concentration of selenium per fish meal estimated was $70 \mu\text{g}$, which means that the fish ingested contributes with 42% of the recommended daily intake of selenium. The correlation between the plasma selenium concentration and the estimated daily dose of selenium was not significant. Despite being a good source of selenium, consumption of predatory species such as tuna and black scabbard should be moderate due to the presence of pollutants such as mercury. Pregnant women should opt for the consumption of other food rich in selenium, as well as food supplements to increase the daily intake of selenium, and consequently plasma levels.

Keywords: Food supplement, Selenium, Pregnancy, Plasma

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract.....	iii
Índice	iv
Índice de figuras	vi
Índice de tabelas	vii
Abreviaturas.....	viii
1. Introdução.....	9
2. Objectivos.....	11
3. Suplementos Alimentares.....	11
3.1. Definição dos suplementos alimentares.....	11
3.2. Principais ingredientes dos suplementos alimentares.....	12
3.2.1. Vitaminas.....	12
3.2.2. Minerais.....	13
3.2.3. Plantas e extratos de ervas.....	13
3.2.4. Ácidos gordos essenciais.....	14
3.2.5. Proteínas e Aminoácidos.....	14
3.2.6. Fibra.....	15
3.3. Relação entre suplementos alimentares e medicamentos.....	16
3.4. Legislação aplicada aos suplementos alimentares.....	17
3.5. Mercado dos suplementos alimentares.....	19
3.5.1. Consumo de suplementos alimentares.....	19
3.5.2. Vias de comercialização dos suplementos alimentares.....	22
4. <i>Case-Study</i> : Selénio.....	22
4.1. Caracterização.....	22
4.2. Selenoproteínas.....	24
4.2.1. Glutationa Peroxidase.....	25
4.2.2. Tiorredoxina Redutase.....	26
4.2.3. Iodotironina Deiodinase.....	27
4.2.4. Selenoproteínas P.....	27
4.2.5. Outras selenoproteínas.....	28
4.3. Funções do selénio no organismo.....	32
4.4. Deficiência e Toxicidade.....	34
4.4.1. Deficiência de selénio.....	34
4.4.1.1. Doença de Keshan.....	35
4.4.1.2. Doença Kashin-Beck.....	35
4.4.2. Toxicidade do selénio.....	36
4.5. Metabolismo.....	36
4.6. Biomarcadores.....	38
4.7. Dose Diária Recomendada.....	40
4.8. Fontes de selénio.....	43
4.8.1. Solo.....	43
4.8.2. Água.....	44
4.8.3. Alimentos.....	44
4.8.4. Suplementos alimentares.....	50
4.8.4.1. Suplementos alimentares de selénio comercializados em Portugal.....	51
5. Materiais e Métodos.....	53
5.1. Pesquisa Bibliográfica.....	53
5.2. Parte Experimental.....	53

5.2.1.	População	53
5.2.2.	Determinação de Selénio	54
5.3.	Análise de Inquéritos	56
6.	Avaliação da exposição ao selénio na população Portuguesa	57
6.1.	Resultados da parte experimental	57
6.1.1.	População	57
6.1.2.	Determinação de selénio.....	62
6.2.	Avaliação risco/benefício	63
7.	Conclusão e perspetivas futuras	66
8.	Bibliografia.....	69
	Anexo I – Inquérito dos hábitos alimentares referentes ao consumo de peixe.....	78

Índice de figuras

Figura 1 – Percentagem do consumo de suplementos alimentares em Portugal entre 2008 e 2015 (Grupo Marktest, 2015).	20
Figura 2 – Percentagem relativa de suplementos alimentares notificados à DGAV no primeiro trimestre de 2014 tendo em conta o ingrediente principal (Gomes, 2014).....	21
Figura 3 – Percentagem relativa de suplementos alimentares notificados à DGAV no primeiro trimestre de 2014 tendo em conta a finalidade de uso (Gomes, 2014).....	21
Figura 4- Estrutura química da Selenometionina (A) e da Selenocisteína (B) (Mehdi et al., 2013).....	24
Figura 5 – As diversas fases de interação do Se no organismo após a sua ingestão. Adaptado de Thiry et al. (2012).	37
Figura 6 – Esquema representativo do metabolismo do selénio. Adaptado de EFSA (2014a).	38
Figura 7 – Esquema explicativo do funcionamento do HG-AAS. Adaptado de PerkinElmer.	55
Figura 8 – Esquema representativo da determinação de selénio em amostras de plasma de mulheres grávidas da Ilha da Madeira.	56
Figura 9 - Semelhança dos hábitos alimentares com o agregado familiar	58
Figura 10 - Percentagem de grávidas com e sem familiares ligados a atividade da pesca ou similares.....	58
Figura 11 - Distribuição da população pelos diferentes municípios da Ilha da Madeira.	59
Figura 12 - Distribuição do número de refeições de peixe por semana.	59
Figura 13 - Relação entre o número de refeições de peixe por semana e a idade.	59
Figura 14 - Relação entre a área de residência e o número médio de refeições de peixe por semana.	60
Figura 15 - Relação entre FLARP e o número médio de refeições por semana.....	60
Figura 16 - Consumo de peixe de diferentes espécies.....	60
Figura 17 – Estimativa da frequência dos níveis de selénio ingeridos através das refeições de peixe.	61
Figura 18 – Estimativa dos níveis de selénio ingeridos em cada refeição pela população.	61
Figura 19 – Frequência da distribuição do índice de benefício.	62
Figura 20 - Distribuição da concentração de selénio no plasma ($\mu\text{g/L}$).	62
Figura 21 - Concentração de selénio no plasma nos diferentes trimestres.....	63
Figura 22 - Correlação entre a dose diária de selénio ingerida a partir das refeições de peixe e a concentração de selénio no plasma.	63
Figura 23 - Concentração de selénio nas espécies de peixe mais consumidas.....	66

Índice de tabelas

Tabela 1 - Principais compostos inorgânicos de Se, com o respetivo estado de oxidação e fórmula química.....	23
Tabela 2 - Número de famílias de selenoproteínas presentes em diversos organismos frequentemente usados como modelos de laboratório.....	25
Tabela 3 – As 25 selenoproteínas humanas. Designação, localização e função.	28
Tabela 4 - Dose Diária Recomendada de Se por diversas entidades.	42
Tabela 5 – Dose máxima recomendada (UL) para crianças pelo SCF e IOM.	43
Tabela 6 - Concentração de Se nos principais grupos de alimentos em diversos países.....	45
Tabela 7 – Concentração de Se em diversos tipos de carne e no ovo em Portugal.	46
Tabela 8 - Concentração de Se em diversos tipos de peixes e mariscos consumidos em Portugal.....	47
Tabela 9 – Concentração de Se presente nos lacticínios em Portugal.	48
Tabela 10 – Concentração de Se presente em frutas, vegetais e cogumelos à venda em Portugal.....	49
Tabela 11 - Concentração de Se em leguminosas, cereais e derivados em Portugal.	49
Tabela 12 – Lista de exemplos de suplementos alimentares contendo Se à venda em Portugal.	52
Tabela 13 – Preparação das soluções padrão da curva de calibração.....	56
Tabela 14 – Caracterização da população em estudo.....	58
Tabela 15 - Concentração de Se ($\mu\text{g/L}$) no plasma/soro de mulheres grávidas de diferentes países.	64

Abreviaturas

ALA – Ácido alfa-linolénico

ASAE – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

DGAV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DHA – Ácido docosahexaenóico

DSHEA – *The Dietary Supplement Health and Education Act*

EFSA – Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar/ *European Food Safety Authority*

EPA – Ácido eicosapentaenóico

E.U.A. – Estados Unidos da América

FAO – Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura

FDA – *Food and Drug Administration*

GPX – Glutathione peroxidase

GSH – Glutathione

H₂O₂ – Peróxido de hidrogénio

ID – Iodotironina deiodinase

IOM – *Institute of Medicine*

LI – Dose mínima recomendada/ *Lower Intake Level*

NNR – *Nordic Nutrition Recommendations*

PUFA – Ácidos gordos polinsaturados

RE – Reticulo endoplasmático

RNA – Ácido ribonucleico

SCF – *Scientific Committee for Food*

Se – Selénio

Sec – Selenocisteína

Sel – Selenoproteína

SeMet – Selenometionina

T2 – Diiodotironina

T3 – Triiodotironina

T4 – Tiroxina

TR – Tiorredoxina Redutase

Trx – Tiorredoxina

UL – Dose máxima recomendada/ *Upper Intake Level*

OMS – Organização Mundial de Saúde

1. Introdução

A evolução do Homem tem sido acompanhada pela alteração dos seus hábitos alimentares. Há cerca de 1,5 milhões de anos atrás, o Homem alimentava-se apenas de alimentos derivados das plantas, sem qualquer tipo de processamento. Mais tarde (700 000 anos atrás), o Homem adicionou à sua alimentação a carne bem como novos métodos de processamento: cozedura, salga, secagem e fumagem. Depois veio a revolução da agricultura, e com ela o Homem adicionou os grãos e laticínios à alimentação. No século XIX deu-se a revolução industrial, um marco importante na história do Homem. Com ela, o desenvolvimento de novas tecnologias permitiu a pasteurização do leite, a refinação dos cereais e a adição de sal e açúcar aos alimentos. A desidratação, ultrapasteurização (UHT), congelação, refrigeração, embalagem em vácuo e utilização de aditivos e conservantes, foram introduzidas no século XX, e permitiram o aumento da validade dos alimentos bem como a variedade. No século XXI houve um aumento no processamento de alimentos, assim como da confiança nos produtos processados, o que levou a globalização do fornecimento de alimentos (Okřęglicka, 2015; Weaver et al., 2014).

Assim, com a globalização, desenvolvimento de novas tecnologias de produção de alimentos, intensificação da agricultura, pobreza, urbanização e alteração do estilo de vida (aumento do sedentarismo e consumo de alimentos processados), a produção e o consumo dos alimentos mudou significativamente (Cordain et al., 2005; Himmelgreen, Cantor, Arias, & Romero Daza, 2014; Johnston, Fanzo, & Cogill, 2014; Weaver et al., 2014). Os alimentos passaram a ser altamente processados, sendo ricos em açúcar, sal e gordura. A população passou a adotar um estilo de vida mais sedentária, a trabalhar mais e a ter menos tempo para cozinhar, e, conseqüentemente passou a consumir mais alimentos ultra processados (Cordain et al., 2005; Himmelgreen et al., 2014; Johnston et al., 2014; Okřęglicka, 2015; Via, 2012; Weaver et al., 2014).

A alteração dos hábitos alimentares e do estilo de vida afetou a saúde e o bem-estar da população. Primeiramente, houve um aumento da morbilidade da obesidade em todo mundo. E, conseqüentemente, a hipertensão arterial, as doenças cardiovasculares e a diabetes Tipo 2 começaram também a ganhar expressão no mundo (Cordain et al., 2005; Himmelgreen et al., 2014; Johnston et al., 2014; Okřęglicka, 2015; Via, 2012; Weaver et al., 2014). Em 2014, mais de 1,9 mil milhões adultos tinham excesso de peso, sendo que mais de 600 milhões eram obesos (*World Health Organization* [WHO], 2016). Só em Portugal, cerca de um milhão de adultos são obesos e 3,5 milhões têm excesso de peso (Direção Geral da Saúde [DGS], 2014). Apesar do aumento da produtividade de alimentos, ainda há cerca de 900 milhões de pessoas que sofrem de fome no mundo. E, cerca de 2 mil milhões de pessoas no mundo que sofrem de

deficiência de micronutrientes (Bailey, West Jr, & Black, 2015; *Food and Agriculture Organization of the United Nations* [FAO], 2014; Johnston et al., 2014). A carência nutricional está presente tanto em indivíduos obesos ou com excesso de peso, que apesar de fazerem uma alimentação rica em calorias, é, muitas vezes, pobre em micronutrientes, como nos indivíduos que têm falta de disponibilidade e acesso aos alimentos (Bailey et al., 2015; Via, 2012).

Para colmatar esta deficiência nutricional muitas vezes é recomendado o consumo de suplementos alimentares (Bailey et al., 2015; Via, 2012). De acordo com o Decreto-Lei nº 118/2015 de 23 de junho, os suplementos alimentares são géneros alimentícios utilizados para complementar ou suplementar a alimentação quando não é possível obter todos os nutrientes necessários a partir da alimentação. Existem diversos tipos de suplementos alimentares para diversos fins. Desde multivitamínicos e multiminerais, compostos por várias vitaminas e/ou minerais, presentes em diferentes doses e direcionados para diversos grupos alvo (crianças, mulheres, homens, idosos, grávidas), bem como suplementos ricos em plantas e extratos de ervas, proteínas e aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibra, entre outros. De acordo com a finalidade de uso, os suplementos podem ser direcionados para a perda de peso, o metabolismo, o sistema cardiovascular, melhorar o sono, as articulações, o sistema imunológico, o cabelo, as unhas, a memória, entre outros. Os suplementos alimentares são também muitas vezes consumidos como auxílio na prevenção de doenças ou perdas nutricionais.

O Selénio (Se) é um micronutriente essencial com várias propriedades benéficas para a saúde graças à ação das suas selenoproteínas. O Se desempenha várias funções antioxidantes, além de prevenir alguns tipos de cancro, doenças cardiovasculares, melhorar a resposta imunológica e regular a glândula da tiróide (Benstoem et al., 2015; Duntas, 2010; Duntas & Benvenega, 2015; Kumar & Priyadarsini, 2014; Kurokawa & Berry, 2013; Rayman, 2012, 2000; Solovyev, 2015; Vinceti et al., 2014). O Se tem uma dose diária recomendada para adultos entre 55 e 70 µg/dia, dependendo da instituição proponente (*European Food Safety Authority* [EFSA], 2014a; *Food and Agriculture Organization of the United Nations* [FAO] & *World Health Organization* [WHO], 2001; *Institute of Medicine* [IOM], 2000; *Nordic Council of Ministers* [NCM], 2012; *Scientific Committee for Food* [SCF], 1993). Apesar dos benefícios da ingestão de Se, os níveis de ingestão estimados em vários países, incluindo Portugal, estão abaixo das recomendações. Assim, a inclusão do Se na alimentação deverá ser tida em conta, principalmente nestes países. Tal pode ser feito através do enriquecimento dos solos com fertilizantes, aumentando automaticamente a concentração de Se nos alimentos de origem vegetal. Suplementando as rações dos animais, aumentando assim a concentração de

Se nos alimentos de origem animal. Ou ainda, a população pode optar por consumir suplementos alimentares que sejam fontes de Se e assim garantir o alcance dos níveis nutricionais recomendados (Brown & Arthur, 2001; Combs, 2001; Costa-Silva, Marques, Matos, Barros, & Nunes, 2011; Dumont, Vanhaecke, & Cornelis, 2006; Lopes et al., 2004; Mehdi, Hornick, Istasse, & Dufrasne, 2013; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Thiry, Ruttens, De Temmerman, Schneider, & Pussemier, 2012).

2. Objectivos

Esta dissertação de mestrado teve como objetivo identificar os suplementos alimentares de selénio mais frequentemente comercializados em Portugal e as principais vias de comercialização dos mesmos, e ainda, analisar a legislação em vigor. Pretendeu-se ainda, avaliar os níveis de exposição ao Se numa subpopulação Portuguesa avaliando o risco/benefício com base nos níveis de Se encontrados em biomarcadores de exposição e nas doses recomendadas de ingestão.

3. Suplementos Alimentares

3.1. Definição dos suplementos alimentares

Os suplementos alimentares foram definidos pela primeira vez nos Estados Unidos da América (E.U.A.), em 1994, através do *The Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA). Assim, de acordo com o DSHEA, um suplemento alimentar é um produto que se destina a suplementar a dieta alimentar e que contém um ou mais dos seguintes ingredientes dietéticos: vitamina, minerais, erva ou outro componente botânico, aminoácido, uma substância dietética usada pelo Homem para suplementar a sua dieta, com um aumento da ingestão alimentar total, ou um concentrado, metabolito, constituinte, extrato ou combinação de qualquer um dos ingredientes descritos. De referir ainda que os suplementos alimentares podem apresentar-se em diversas formas como comprimidos, cápsulas, pós, barras energéticas e líquidos (Durão, 2008; FDA, 2008, 2015).

Em 2002, a União Europeia, através da Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia, define os suplementos alimentares como géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida. As substâncias

nutrientes que os suplementos alimentares podem apresentar englobam as vitaminas e os minerais. As outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico englobam os aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras e plantas e extratos de ervas (Directiva 2002/46/CE). Portugal adotou esta definição em 2003 através do Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho (Decreto-Lei n.º 136/2003) que até agora foi alterado por duas vezes. A primeira alteração ocorreu em 2007, através do Decreto-Lei nº 296/2007 de 22 de agosto, em que foi alterado o artigo 3º e o anexo II. Em 2015 foi realizada a segunda alteração pelo Decreto-Lei 118/2015 de 23 de junho. Desta vez foram alterados os artigos 1º, 2º, 3º, 4º, 7º, 8º, 9º, 10º, 11º, 13º e 14º, aditados os artigos 9º-A, 9º-B e 14º-A, e revogados os nº 4, 5 e 6 do artigo 4º, o nº 1 do artigo 13º, o artigo 15º e os anexos I e II.

3.2. Principais ingredientes dos suplementos alimentares

Como supracitado, os suplementos alimentares podem conter uma grande variedade de ingredientes que serão de seguida abordados.

3.2.1. Vitaminas

As vitaminas são micronutrientes essenciais para a manutenção da saúde humana, pois têm funções importantes nos diversos processos biológicos que ocorrem no nosso organismo. Além disso, atuam no crescimento, na digestão e nas funções do sistema nervoso. As vitaminas são classificadas de acordo com a sua solubilidade em dois grupos: lipossolúveis e hidrossolúveis. As vitaminas lipossolúveis englobam as vitaminas A, D, E e K. Estas, como o nome indica, são solúveis na presença de lípidos, além da bÍlis e do suco pancreático. Depois de absorvidas são transportadas pelas lipoproteÍnas até os tecidos onde serão armazenadas. As vitaminas do complexo B [tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6), biotina, folato (ácido fólico) e cobalamina (B12)] e a vitamina C fazem parte das vitaminas hidrossolúveis. Estas são solúveis em água, pelo que são facilmente absorvidas pelo organismo. Ao contrário das vitaminas lipossolúveis, não são armazenadas no organismo, sendo o excesso eliminado pelos rins através da urina (Associação Portuguesa de Dietistas, 2016; Associação Portuguesa dos Nutricionistas, 2016; FDA, 2009).

A principal fonte das vitaminas são os alimentos. Ainda assim, alguns podem chegar através de outras fontes. É o caso da vitamina D, que é sintetizada pela ação da luz solar na pele, da vitamina B12, do folato, da biotina e da vitamina K que podem ser sintetizadas pelas bactérias intestinais; da vitamina B3 (niacina) que pode ser sintetizada a partir do triptofano e da vitamina A que pode ser sintetizada na presença do β -caroteno. Contudo, a quantidade de vitaminas sintetizadas pelas outras vias pode não ser suficiente para suprir as necessidades do organismo. Deste modo a adoção de uma alimentação completa, variada e equilibrada é

fulcral para a manutenção de níveis adequados destes micronutrientes no nosso organismo (Associação Portuguesa de Dietistas, 2016; Associação Portuguesa dos Nutricionistas, 2016; Decreto-Lei n.º 136/2003; FDA, 2009).

A manutenção de níveis adequados de vitaminas nem sempre é possível devido a certos fatores, como por exemplo, estilo de vida, presença de determinados problemas de saúde, adoção de uma dieta vegetariana/vegan ou ainda mulheres grávidas e lactantes. Nestes casos, é recomendado o consumo de suplementos alimentares multivitamínicos para colmatar a deficiência vitamínica (Decreto-Lei n.º 136/2003; FDA, 2009).

3.2.2. Minerais

Os minerais são outro grupo de micronutrientes essenciais ao organismo. Estes são necessários em pequenas quantidades, mas ainda assim, exercem diversas funções. Do grupo dos minerais fazem parte o cálcio, o fósforo, o potássio, o sódio, o magnésio e o ferro que são necessários em maiores quantidades que os chamados oligoelementos, o zinco, selénio, cobre e iodo, que são necessários em doses mais baixas. Os minerais atuam em diversas funções do organismo, como a atividade enzimática, o equilíbrio ácido-base, a pressão osmótica, transporte de nutrientes. Além disso, estão envolvidos no crescimento e desenvolvimento do organismo, na função do sistema nervoso e são partes integrantes da estrutura tecidual (ossos e dentes) (Associação Portuguesa de Dietistas, 2016; Associação Portuguesa dos Nutricionistas, 2016).

3.2.3. Plantas e extratos de ervas

Outros ingredientes que muitas vezes estão presentes nos suplementos alimentares são as plantas e os extratos de ervas. Durão (2008) define as plantas (ervas) como plantas herbáceas, mas também raízes, folhas, sementes, flores, frutos, arbustos e respetivos extratos. Os produtos à base de plantas e extratos de ervas podem ser utilizados para manter ou melhorar a saúde e são chamados de produtos à base de plantas, produtos botânicos ou medicamentos à base de plantas (*National Institute of Health* [NIH], 2011). O consumo de suplementos à base de plantas tem vindo a aumentar, muito graças a ideia errónea que estes, sendo considerados produtos naturais, podem solucionar problemas de saúde (como por exemplo, artrite, alergias, insónias, cefaleias, ansiedade, depressão) sem ter os efeitos secundários dos medicamentos (Durão, 2008; NIH, 2011). Dependendo do composto, da sua forma química, da sua preparação e da dose consumida, os suplementos à base de plantas e extratos de ervas podem ter diversos efeitos na saúde. Porém, muitas vezes, só os efeitos benéficos são conhecidos pela população consumidora. De entre os benefícios para a saúde destacam-se a alegada capacidade de redução dos níveis de colesterol, de imunoestimulação, anti-inflamatória e antialérgica. Assim, mais estudos deverão ser realizados, nomeadamente ensaios clínicos

controlados e randomizados, para averiguar os efeitos que os suplementos à base de plantas e extratos de ervas têm sobre o organismo (NIH, 2011).

3.2.4. Ácidos gordos essenciais

Os ácidos gordos essenciais são ácidos gordos polinsaturados (PUFA) que não são sintetizados pelo organismo, pelo que devem ser ingeridos através da dieta alimentar. Existem dois tipos de PUFA: os ácidos gordos polinsaturados *n*-3 (ómega-3) e os ácidos gordos polinsaturados *n*-6 (ómega-6). Os PUFA da família *n*-6 são a principal forma presente na dieta, sendo as principais fontes os óleos vegetais (milho, girassol, soja e sésamo). Estão associados a efeitos hipocolesterolémicos. O ácido linoleico é o ácido gordo ómega-6 mais importante, pois o organismo não consegue produzi-lo, pelo que deve ser consumido através da alimentação. Os PUFA da série ómega-3 estão presentes em peixes gordos (salmão, atum, truta) e mariscos (caranguejo, mexilhões, ostras). São a principal forma de PUFA presentes nos suplementos alimentares. Os PUFA ómega-3 mais importantes são o ácido alfa-linolénico (ALA), o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA). Os ácidos gordos ómega-3 estão associados a diversas funções no organismo como a atividade muscular, a coagulação do sangue, a digestão, a fertilidade, a divisão celular, o crescimento, o desenvolvimento e funcionamento do cérebro. Os PUFA ómega-3, principalmente os de cadeia longa, como o EPA e DHA, são conhecidos pelo seu efeito protetor contra as doenças cardiovasculares (Associação Portuguesa de Dietistas, 2016; Associação Portuguesa dos Nutricionistas, 2016; *National Institute of Health* [NIH], 2016). No entanto, a taxa de conversão do precursor ALA em EPA e DHA no organismo é muito reduzida pelo que a alimentação e os suplementos alimentares desempenham um papel fundamental para se atingirem os níveis recomendados destes PUFA.

3.2.5. Proteínas e Aminoácidos

As proteínas são os componentes estruturais das células do organismo que desempenham diversas funções como enzimática, de transporte, hormonais, imunitárias, além de fornecerem energia em casos de insuficiência. Dadas as suas funções, as proteínas são essenciais para o crescimento e manutenção da estrutura do corpo. As proteínas são constituídas por pequenas unidades básicas – os aminoácidos. Até hoje já foram descobertos 20 aminoácidos primários. Cada aminoácido é composto por um grupo amina (-NH₂), um grupo carboxilo (-COOH) e por uma cadeia lateral que distingue os aminoácidos entre si. Os aminoácidos podem ser classificados em essenciais (fenilalanina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina, triptofano, histidina e valina) se o organismo não os consegue sintetizar e têm que ser ingeridos através da alimentação ou não essenciais (alanina, asparagina, ácido aspártico ou aspartato, ácido glutâmico ou glutamato e serina) se são sintetizados endogenamente no

organismo. Existem ainda os aminoácidos semi-essenciais (glutamina, prolina, arginina, glicina, tirosina e cisteína) que são sintetizados pelo organismo a partir de outros aminoácidos essenciais. As proteínas, por sua vez, classificam-se em proteínas de alto valor biológico, quando contêm todos os aminoácidos essenciais e provêm geralmente de alimentos de origem animal, ou proteínas de baixo valor biológico, quando não contêm todos os aminoácidos essenciais e normalmente provêm de alimentos de origem vegetal. Contudo, combinações de diferentes alimentos de origem vegetal podem gerar alimentos com proteínas de alto valor biológico (Associação Portuguesa de Dietistas, 2016; Associação Portuguesa dos Nutricionistas, 2016; *MedlinePlus*, 2015).

O consumo de suplementos alimentares de proteínas e aminoácidos tem por objetivo aumentar a força, a função e o tamanho do músculo. Contudo, as evidências quanto à sua eficiência ainda não são claras. Por exemplo, o suplemento alimentar à base da proteína *whey*, proteína do soro do leite, é utilizada, entre várias possibilidades, para aumentar a *performance* atlética, estimular a perda de peso, prevenir alergias em crianças e diminuir o colesterol elevado. No entanto, esses alegados benefícios do consumo da proteína *whey* ainda não são claros, sendo necessário mais estudos para esclarecê-los (*MedlinePlus*, 2015; Wolfe, 2000).

3.2.6. Fibra

A fibra alimentar é uma substância presente nas plantas que não é digerida pelo organismo. Ela confere volume à dieta conferindo a saciedade mais cedo (*National Institute of Health* [NIH], 2015). Dependendo da sua solubilidade, a fibra alimentar pode ser caracterizada como solúvel ou insolúvel. A fibra alimentar solúvel atua na absorção dos hidratos de carbono e dos lípidos no intestino delgado e são facilmente fermentadas pelas bactérias no colón. Como exemplos de fibra alimentar solúvel tem-se a pectina, gomas e mucilagem. Por outro lado, a fibra alimentar insolúvel tem uma fermentação mais lenta e é incompleta. A celulose, parte da hemicelulose, e lignina são exemplos da fibra alimentar insolúvel (Gregório & Liz, 2010; Maćkowiak, Torlińska-Walkowiak, & Torlińska, 2016).

A fibra alimentar ajuda a prevenir a obstipação, e pode ajudar a diminuir o risco de doenças cardíacas e a diabetes. É muito utilizada também nos suplementos para perda de peso devido à sua capacidade saciante. Os cereais integrais (como arroz integral, aveia, quinoa, bulgur e pipoca), leguminosas (como feijão, grão de bico, ervilhas e lentilhas), nozes, sementes, frutas e legumes são considerados boas fontes da fibra alimentar (Gregório & Liz, 2010; Maćkowiak et al., 2016; NIH, 2015).

3.3. Relação entre suplementos alimentares e medicamentos

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, medicamento é toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas. Enquanto que, suplemento alimentar, de acordo com o Decreto-Lei 118/2015, de 23 de junho, é um género alimentar que se destina a complementar ou suplementar o regime alimentar normal. Assim, a principal diferença entre os suplementos alimentares e os medicamentos é que, de uma forma geral, os suplementos alimentares servem para manter, e, se possível, melhorar a saúde, enquanto que os medicamentos servem para tratar, curar ou prevenir doenças (Georgiou, Garssen, & Witkamp, 2011).

Outra grande diferença entre os suplementos alimentares e os medicamentos é o principal objeto de estudo das suas ciências. As ciências farmacêuticas estudam moléculas com elevada atividade biológica e que não fazem parte da fisiologia do Homem, enquanto que as ciências da nutrição estudam os macro- e micronutrientes que fazem parte da normal homeostasia do organismo, pelo que os suplementos não têm efeito terapêutico. Contudo, os objetos de estudos das duas áreas podem complementar-se, ajudando assim a manutenção da saúde e prevenção e tratamento de doenças (Eussen et al., 2011; Georgiou et al., 2011).

Os produtos à base de plantas e extratos de ervas podem ser considerados tanto suplementos alimentares como medicamentos. Dependendo dos ingredientes utilizados e da dose dos mesmos, cada Estado-Membro decide a que grupos pertencem (Eussen et al., 2011).

Em suma, os medicamentos distinguem-se dos suplementos pelo facto de possuírem um efeito terapêutico. Mas, os suplementos alimentares podem ser utilizados em conjunto com os medicamentos como forma de prevenção ou tratamento de determinadas doenças. Por exemplo, o consumo de suplementos alimentares à base de ácidos gordos ómega-3, EPA e DHA em conjunto com anti-hipertensivos têm por objetivo reduzir a pressão sanguínea (Eussen et al., 2011; Georgiou et al., 2011).

Em 2014, a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED) assinaram um protocolo de colaboração com o objetivo de reforçar o controlo dos suplementos alimentares. Em causa estão suplementos alimentares que possam ter na sua composição substâncias ativas com ação farmacológica, utilizadas em medicamentos. No âmbito deste protocolo, foram recolhidos 98 suplementos alimentares com suspeitas de falsificação e/ou adulteração com substâncias com ação farmacológica. Destes, 58 eram suplementos destinados ao emagrecimento e 40 à

melhoria do desempenho sexual. Os suplementos foram analisados e, 22 dos 40 destinados à melhoria do desempenho sexual e 5 dos 58 destinados ao emagrecimento apresentavam na sua composição substâncias ativas não permitidas nos suplementos alimentares (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. [INFARMED] & Autoridade de Segurança Alimentar e Económica [ASAE], 2015).

3.4. Legislação aplicada aos suplementos alimentares

A 10 de Junho de 2002 o Parlamento Europeu e o Conselho da União Europeia publicaram a Diretiva 2002/46/CE respeitante aos suplementos alimentares. Esta diretiva foi o primeiro documento regulamentar no que diz respeito aos suplementos alimentares e visa a harmonização da produção e comercialização dos suplementos alimentares nos diferentes Estados-Membros. Esta diretiva pretende ainda que os suplementos alimentares comercializados sejam seguros e apresentem rotulagem adequada, salvaguardando assim a proteção dos consumidores (Directiva 2002/46/CE).

A 28 de Junho de 2003, Portugal transpôs para a ordem jurídica interna a Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de Junho, para o Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de Junho. Este Decreto-Lei diz respeito aos Suplementos Alimentares comercializados como géneros alimentícios e apresentados como tais. Entretanto, desde 2003, este diploma já foi alterado por duas vezes pelo Decreto-Lei n.º 296/2007 de 22 de agosto, e mais recentemente, pelo Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho (Decreto-Lei n.º 136/2003, Decreto-Lei n.º 118/2015), como referido anteriormente.

O Decreto-Lei 118/2015 de 23 de junho apresenta a definição de suplementos alimentares, onde indica as formas de apresentação permitidas bem como os ingredientes que podem ser utilizados no seu fabrico (ver secção 3.1) (Decreto-Lei n.º 136/2003, Decreto-Lei n.º 118/2015). As vitaminas e minerais que podem ser utilizados no fabrico de suplementos alimentares estão enumerados nos anexos I e II do Regulamento (CE) n.º 1170/2009, da Comissão, de 30 de novembro de 2009. As formas em que estes podem apresentar-se estão presentes no Regulamento (CE) n.º 1170/2009, da Comissão, de 30 de novembro de 2009 e nos Regulamentos (UE) N.º 1161/2011, da Comissão, de 14 de novembro de 2011, e 119/2014, da Comissão, de 7 de fevereiro de 2014 (Decreto-Lei n.º 118/2015).

O fabricante dos suplementos alimentares é responsável pelo produto final. Assim, é responsável por estabelecer as quantidades mínimas e máximas de vitaminas e minerais presentes nos suplementos alimentares. As quantidades máximas são determinadas segundo a toma diária recomendada pelo fabricante, que tem por base os limites superiores de segurança estabelecidos através de uma avaliação dos riscos, fundamentada em dados científicos. Além

disso, deve considerar as outras fontes de vitaminas e minerais, bem como as doses de referência para a população. As quantidades mínimas são determinadas para assegurar que as quantidades de vitaminas e minerais ingeridas através dos suplementos alimentares são suficientes e significativas (Decreto-Lei nº 118/2015).

Para garantir a correta transmissão de informação aos consumidores, a rotulagem dos suplementos alimentares deve seguir o regulamento (UE) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2011 respeitante a rotulagem dos géneros alimentícios. Assim, como os demais géneros alimentícios, a rotulagem dos suplementos alimentares deve apresentar as mesmas menções obrigatórias presentes no Artigo 9º do regulamento (UE) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2011, excetuando a declaração nutricional. A denominação de venda neste caso é Suplemento Alimentar e esta deve estar bem destacada quer na rotulagem, quer na apresentação no mercado, ou na publicidade. A lista de ingredientes deve incluir o nutriente ou substância com efeito nutricional ou fisiológico presente no suplemento alimentar e a respetiva quantidade sobre forma numérica e a percentagem dos valores de referência. O Decreto-Lei 118/2015 de 23 de junho de 2015 exige ainda que a rotulagem dos suplementos alimentares apresente a designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizem o produto ou uma referência específica a sua natureza; a toma diária recomendada do produto; uma advertência de que não deve ser excedida a toma diária; a indicação que os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substitutos de uma alimentação variada e uma advertência de que os suplementos alimentares devem ser guardados fora do alcance das crianças (Decreto-Lei nº 118/2015, Regulamento (UE) N.º 1169/2011).

A rotulagem e a publicidade dos suplementos alimentares não podem apresentar menções que atribuam propriedades profiláticas, de tratamento ou curativas de doenças humanas, nem fazer referência a essas propriedades, ou que declarem expressa ou implicitamente que um regime alimentar equilibrado e variado não constitui uma fonte suficiente de nutrientes em geral. Contudo podem apresentar alegações nutricionais e de saúde. Pois, uma alegação nutricional é uma alegação que declare, sugira ou implique que um alimento possui propriedades nutricionais benéficas particulares devido à energia que fornece, fornece com valor reduzido ou aumentado ou não fornece ou devido aos nutrientes ou outras substâncias que contém, contém em quantidade reduzida ou aumentada ou não contém, e uma alegação de saúde é uma frase que declare, sugira ou implique a existência de uma relação entre uma categoria de alimentos, um alimento ou um dos seus constituintes e a saúde. Assim, estas alegações podem constar da rotulagem, apresentação e publicidade dos suplementos alimentares desde que cumpram o disposto no Regulamento (CE) n.º 1924/2006 do Parlamento Europeu e do

Conselho, de 20 de dezembro de 2006, e as suas respetivas alterações (Regulamento (CE) 107/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de janeiro de 2008, Regulamento (CE) 109/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de janeiro de 2008, Regulamento (UE) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2011 e Regulamento (UE) n.º 1047/2012 da Comissão de 8 de novembro de 2012) (Decreto-Lei n.º 118/2015, Regulamento (CE) N.º 1924/2006, Regulamento (UE) N.º 1169/2011).

O Decreto-Lei N.º 118/2015 de 23 de junho de 2015 define a Direcção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) como a autoridade competente no âmbito dos suplementos alimentares, sendo que a DGAV é a entidade responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar. No entanto, a ASAE é autoridade responsável pela fiscalização do cumprimento das normas presentes no Decreto-Lei N.º 118/2015 de 23 de junho de 2015 (Decreto-Lei n.º 118/2015).

A comercialização dos suplementos alimentares implica cumprimento do disposto no Decreto-Lei N.º 118/2015 de 23 de junho de 2015 e notificação à autoridade competente, DGAV, antes da entrada em comercialização, independentemente se o suplemento alimentar tem origem num Estado-Membro ou num país terceiro. Quando tem origem num Estado-Membro o fabricante é responsável pela notificação enquanto que se tiver origem num país terceiro o importador é que é responsável pela notificação (Decreto-Lei N.º 118/2015).

3.5. Mercado dos suplementos alimentares

3.5.1. Consumo de suplementos alimentares

O mercado global dos suplementos alimentares está em franca expansão. No ano de 2013, o mercado mundial foi avaliado em 110 mil milhões de dólares. Para o final de 2015 estava previsto que alcançasse os 124 mil milhões de dólares. As estatísticas apontam para um crescimento contínuo deste mercado. As previsões para 2020 e 2025 são de 180 e 252 mil milhões de dólares, respetivamente (*Future Market Insights, 2015; Persistence Market Research, 2015a*). Segundo estas fontes, o crescente consumo dos suplementos alimentares a nível mundial deve-se ao aumento da consciencialização por parte dos consumidores para a adoção de um estilo de vida saudável e prevenção de doenças. Outros fatores que influenciam o crescimento do mercado dos suplementos são o envelhecimento da população, o aumento das doenças crónicas, o aumento dos custos de saúde e a inovação e o lançamento contínuo de novos produtos (*Future Market Insights, 2015; Persistence Market Research, 2015a, 2015b*). Nos E.U.A., 68% dos adultos consomem suplementos alimentares. Destes, 50% são consumidores frequentes e 84% dos americanos acreditam na qualidade, eficácia e segurança dos suplementos alimentares. E ainda, 78% acredita que o consumo de suplementos

alimentares é uma boa escolha para uma vida saudável (*Council for Responsible Nutrition, 2015; Persistence Market Research, 2015a, 2015b*).

Portugal também segue a tendência mundial, e o consumo de suplementos alimentares tem vindo a aumentar, sendo que em 2015 atingiu a percentagem (19,5%) mais alta desde 2008 (Figura 1) (Grupo Marktest, 2015). De acordo com um estudo realizado por Felício (2006) sobre o consumo de suplementos alimentares em Portugal, verificou-se que 81% da população Portuguesa já consumiram suplementos alimentares. Quanto ao tipo de suplemento consumido, as vitaminas foram as mais escolhidas com 65% dos consumidores a referir o seu consumo, seguido dos minerais que foram consumidos por 52%, suplementos à base de plantas/extratos de ervas com 38%, os energéticos com 34% e os suplementos dietéticos com apenas 26% de consumidores. Os principais motivos que levaram os Portugueses a consumirem suplementos alimentares foram cansaço e/ou falta de concentração (26%), fortalecimento e/ou prevenção (24%), saúde (22%), outras razões (17%) e estética (10%). No que se refere ao local de compra dos suplementos alimentares, 70% da população consumidora refere comprar os suplementos alimentares nas farmácias devido à proximidade, disponibilidade do produto pretendido e confiança no estabelecimento; 28% dos consumidores prefere comprar nas lojas de produtos naturais devido à proximidade e comodidade do local e à confiança no vendedor. Apenas 10% adquirem os suplementos em super/hipermercados devido à proximidade e comodidade de compra e ao preço atrativo. A compra através das parafarmácias e da internet não teve grande expressão (Felício, 2006).

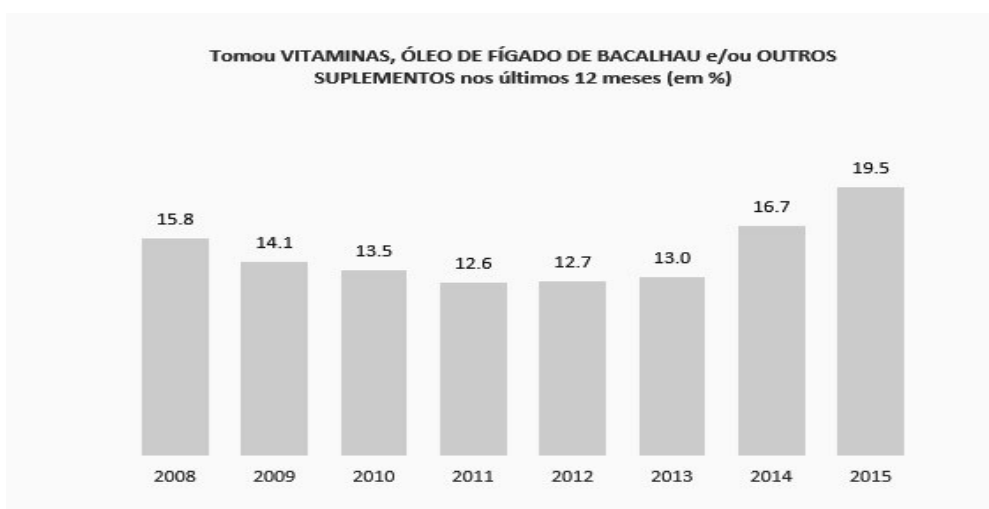


Figura 1 – Percentagem do consumo de suplementos alimentares em Portugal entre 2008 e 2015 (Grupo Marktest, 2015).

Gomes (2014) analisou os suplementos alimentares notificados à DGAV no primeiro trimestre de 2014. Dos 887 suplementos notificados, 56% tinham como ingrediente principal as plantas/extratos. As vitaminas e minerais estavam presentes em 23% dos suplementos,

seguido de outros ingredientes em 12% dos suplementos. A percentagem de suplementos com fibra, óleo de peixe, melatonina e probióticos como ingrediente principal foi pouco expressiva (Figura 2). A análise dos dados foi feita também tendo em conta o objetivo dos suplementos. Assim, 46% dos suplementos notificados não indicava a finalidade de uso. A categoria de metabolismo e perda de peso foi a que apresentou maior expressão com 17% e 14%, respetivamente (Figura 3) (Gomes, 2014).

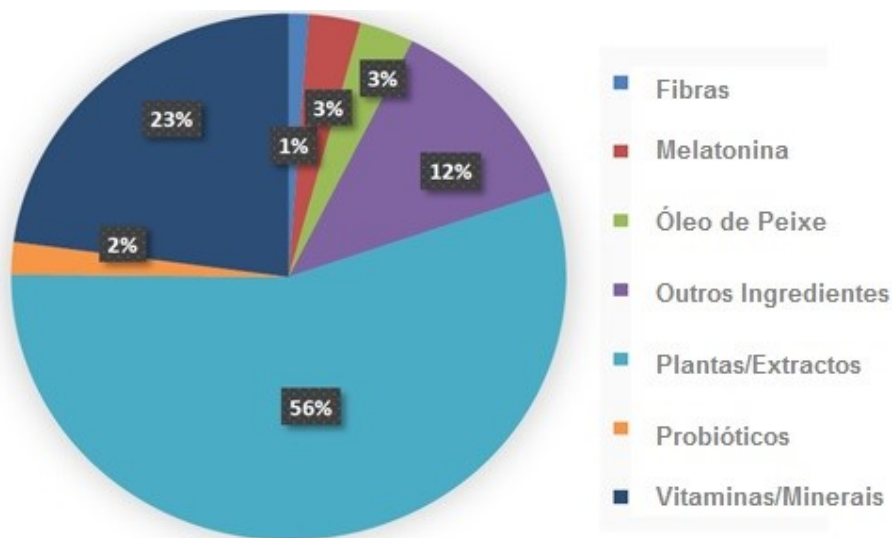


Figura 2 – Percentagem relativa de suplementos alimentares notificados à DGAV no primeiro trimestre de 2014 tendo em conta o ingrediente principal (Gomes, 2014).

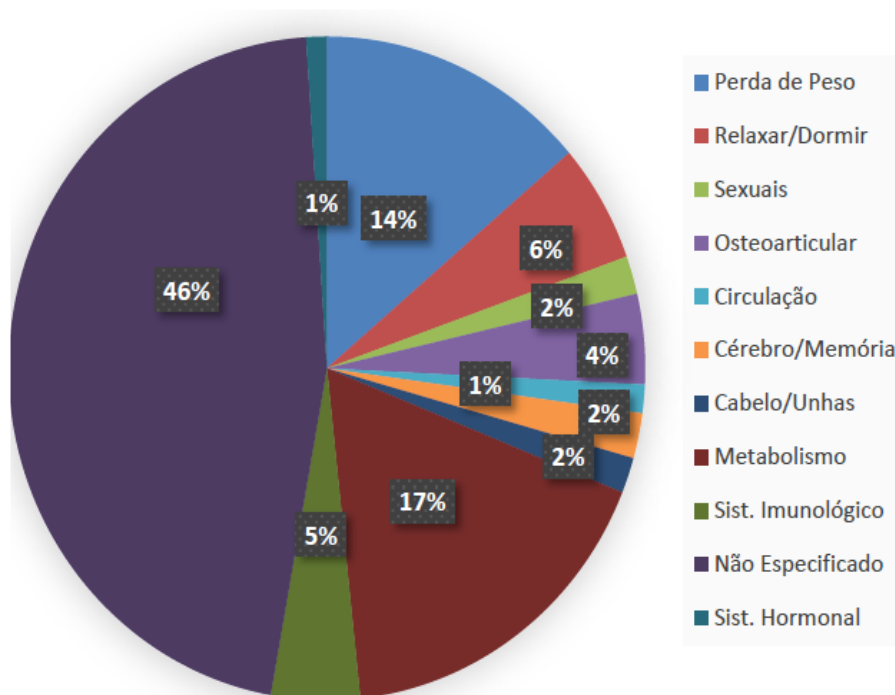


Figura 3 – Percentagem relativa de suplementos alimentares notificados à DGAV no primeiro trimestre de 2014 tendo em conta a finalidade de uso (Gomes, 2014).

Dados mais recentes indicam que cerca de 20% dos Portugueses residentes no continente com 15 ou mais anos consumiram suplementos alimentares no último ano. Desses, cerca de 13% são mulheres e cerca de 27% tem mais de 65 anos (Grupo Marktest, 2015).

3.5.2. Vias de comercialização dos suplementos alimentares

A comercialização de suplementos alimentares em Portugal é feita por diversas empresas, contudo a maioria não se dedica à produção dos suplementos, limitando-se apenas à importação/distribuição, uma vez que estes suplementos provêm tanto da comunidade europeia como de outros países (Salgueiro, 2009).

A legislação não determina os locais de venda dos suplementos alimentares. Assim, os suplementos alimentares podem ser comercializados nas farmácias, parafarmácias, lojas de produtos naturais, ervanárias, supermercados, internet ou ainda através do telemarketing (Raposo & Caetano, 2011; Temple, 2013).

As farmácias são os locais preferenciais para venda dos suplementos alimentares devido à proximidade destas com a comunidade. Além disso, é nas farmácias que são vendidos os medicamentos, produtos sujeitos a regras restritas, e onde o aconselhamento é realizado por profissionais habilitados. Assim, as farmácias assumem-se como um local de referência e credibilidade por parte dos consumidores para a compra dos suplementos alimentares (Raposo & Caetano, 2011). De acordo com os dados fornecidos pela Associação Nacional das Farmácias (ANF), no ano de 2015, foram vendidos 7.913.405 suplementos alimentares nas farmácias portuguesas no valor de 133 007 642 euros (CEFAR, 2016).

No que diz respeito aos outros locais de compra dos suplementos alimentares não foram encontradas informações que os caracterizassem, há exceção dos dados de Felício (2006) apresentados na secção anterior. Porém, sabe-se que em 2012, as farmácias venderam 417.744 suplementos alimentares das marcas Centrum e Magnésio-OK, enquanto que as parafarmácias venderam apenas 73.632 suplementos alimentares das mesmas marcas (Falcato, 2014).

4. Case-Study: Selénio

4.1. Caracterização

O Se é um micronutriente que foi primeiramente isolado e caracterizado pelo cientista sueco Jöns Jakob Berzelius, em 1817 (Duntas & Benvenga, 2015; Lu & Holmgren, 2009; Thiry et al., 2012). O Se foi inicialmente confundido com o telúrio por apresentar uma cor avermelhada e um odor desagradável, que até então era distintivo do telúrio. Investigações mais profundas levaram Berzelius a identificar o Se como um novo elemento. Foi então assim nomeado a partir da palavra grega *Selēnē* que significa lua, em oposição ao telúrio, que provém da palavra *tellus*, que significa terra. Apesar de hoje o Se ser conhecido como um

micronutriente indispensável para a manutenção da saúde do Homem, ele foi inicialmente tido como uma substância tóxica, sendo que só 140 anos após a sua descoberta é que foram demonstrados os seus benefícios por Schwarz e Foltz (Duntas & Benvenga, 2015; Hatfield, Tsuji, Carlson, & Gladyshev, 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Kurokawa & Berry, 2013; Mehdi et al., 2013; Pieczynska & Grajeta, 2015; Reilly, 2006; Thiry et al., 2012).

O Se é o 34º elemento da tabela periódica e apresenta uma massa atômica de 78,96 Da. O Se é um não-metal localizado entre o enxofre e o telúrio no grupo 16 e entre o arsénio e o bromo no período 4 da tabela periódica. Dada a sua posição na tabela periódica, o Se partilha várias propriedades do enxofre e do telúrio. O Se existe naturalmente em diversos estados de oxidação (-2, 0, +1, +2, +4 e +6), como espécies voláteis ou análogos de compostos orgânicos de enxofre. Assim, dependendo do estado de oxidação, diversos compostos de Se são formados a partir de ligações a metais, não-metais, metais pesados entre outros elementos da tabela periódica. Dessas ligações originam-se compostos orgânicos e inorgânicos. Alguns dos compostos inorgânicos mais comuns estão presentes na Tabela 1 (EFSA, 2014a; Kumar & Priyadarsini, 2014; Kurokawa & Berry, 2013; Mehdi et al., 2013; Reilly, 2006).

Os compostos orgânicos derivados do Se são análogos do enxofre e de elevado interesse químico e bioquímico devido ao papel que desempenham em diversos processos biológicos. Os compostos orgânicos de Se formam-se a partir de ligações estáveis aos átomos de carbono. De entre os compostos orgânicos destacam-se os selenetos (R-Se-R), nomeadamente o seleneto de dimetilo, os seleno aminoácidos, como a selenometionina (SeMet) e a selenocisteína (Sec), proteínas contendo Se e as selenoproteínas, que serão discutidas no próximo capítulo.

Tabela 1 - Principais compostos inorgânicos de Se, com o respetivo estado de oxidação e fórmula química.

(EFSA, 2014; Reilly, 2006).

Estado de Oxidação	Nome do Composto	Fórmula Química
-2	Seleneto de ferro	FeSe
	Seleneto de alumínio	Al ₃ Se ₂
	Seleneto de sódio	Na ₂ Se
	Seleneto de hidrogénio	H ₂ Se
+4	Selenito de sódio	Na ₂ SeO ₃
+6	Selenato de sódio	Na ₂ SeO ₄

Os seleno aminoácidos, SeMet e Sec (Figura 4), são análogos dos aminoácidos metionina e cisteína e que diferem destes apenas pelo átomo de enxofre que é substituído por um de Se (Almondes et al., 2010; EFSA, 2014a; Mehdi et al., 2013; Reilly, 2006; Whanger, 2002). A SeMet pode ser usada na síntese de proteínas, como metionina, uma vez que o ácido ribonucleico (RNA) de transferência não consegue distinguir os dois compostos. Este processo acontece maioritariamente quando existe pouca metionina no organismo, em que uma grande percentagem de SeMet é incorporada de forma não específica nas proteínas. As proteínas sintetizadas com SeMet são designadas de proteínas contendo Se (Almondes et al., 2010; EFSA, 2014a; Reilly, 2006; Whanger, 2002). Por outro lado, a Sec é considerada o 21º aminoácido e é codificada pelo codão UGA, que é um codão Stop. Assim, a incorporação do Se nas proteínas requer uma recodificação translacional, ou seja, a estrutura dos codões UGA é modificada para codificar o aminoácido contendo Sec. As proteínas que a Sec incorpora são denominadas de selenoproteínas (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Labunsky, Hatfield, & Gladyshev, 2014; Lu & Holmgren, 2009; Papp, Lu, Holmgren, & Khanna, 2007).

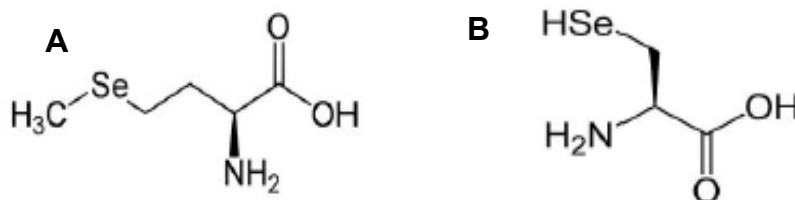


Figura 4- Estrutura química da Selenometionina (A) e da Selenocisteína (B) (Mehdi et al., 2013).

4.2. Selenoproteínas

O Se exerce as suas funções através das selenoproteínas, graças à presença da Sec incorporada no centro ativo da proteína. Assim, mutações na Sec levam a inativação da enzima, perdendo deste modo as suas funções fisiológicas. Atualmente já foram descobertas cerca de 100 famílias de selenoproteínas. O organismo que contém o maior número de selenoproteínas identificadas é a alga castanha unicelular, com 59 genes de selenoproteínas. Na tabela 2 é possível ver o número de selenoproteínas presentes em diversos organismos usualmente utilizados nos laboratórios (Duntas & Benvenga, 2015; Hatfield et al., 2014; Labunsky et al., 2014). No Homem já foram identificados 25 genes de selenoproteínas. Porém, algumas apresentam ainda funções desconhecidas. As selenoproteínas humanas identificadas são: glutathione peroxidase 1, 2, 3, 4, e 6, tioredoxina redutase 1, 2 e 3, iodotironina deiodinase 1, 2 e 3, metionina-R sulfóxido redutase, Selenofosfato sintetase 2, selenoproteínas H, I, K, M, N, O, P, S, T, V, W e 15Da. As famílias da glutathione peroxidase, tioredoxina redutase e

iodotironina deiodinase são as melhor estudadas (Duntas & Benvenga, 2015; Hatfield et al., 2014; Labunskyy et al., 2014).

Tabela 2 - Número de famílias de selenoproteínas presentes em diversos organismos frequentemente usados como modelos de laboratório.

(Hatfield et al., 2014).

Organismo	Nº de famílias de selenoproteínas
Peixe Zebra	37
Rato	24
<i>Drosophila melanogaster</i>	3
<i>Escherichia coli</i>	3
<i>Caenorhabditis elegans</i>	1
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0
<i>Arabidopsis</i>	0

4.2.1. Glutathione Peroxidase

A glutathione peroxidase (GPX) foi a primeira selenoproteína descoberta e é bem conhecida pelo seu papel antioxidante no Homem (Labunskyy et al., 2014; Reilly, 2006). No entanto, com o passar dos anos, descobriu-se que ela tem diversas funções fisiológicas no organismo estando envolvida na sinalização do peróxido de hidrogénio (H_2O_2), na destoxificação de hidroperóxidos e na manutenção da homeostasia *redox* celular (Duntas & Benvenga, 2015; Hatfield et al., 2014; Labunskyy et al., 2014). No Homem já foram identificados cinco GPX com a Sec incorporada: GPX 1, GPX 2, GPX 3, GPX 4 e GPX 6 (Hatfield et al., 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009). Estas cinco GPXs apresentam localizações e funções diferentes: a GPX 1 localiza-se no citosol, a GPX 2 no trato gastrointestinal, a GPX 3 no plasma e nos fluídos extracelulares, a GPX 4 encontra-se distribuída pelo organismo concentrando-se maioritariamente no esperma e nos testículos e finalmente a GPX 6 encontra-se no epitélio olfativo e no embrião (EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009).

A GPX 1 é a selenoproteína mais abundante (Labunskyy et al., 2014). Ela é expressa por todas as células do Homem, e é considerada um enzima ubiquitário (EFSA, 2014a; Lu & Holmgren, 2009). No entanto, é mais abundante no fígado e nos rins. A GPX 1 atua na redução do H_2O_2 e dos peróxidos orgânicos em água e álcoois, respetivamente. Além disso, atua na proteção da célula contra o *stress* oxidativo (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009). A GPX 2 atua na proteção do epitélio intestinal contra o *stress* oxidativo provocado pela ingestão de pró-oxidantes e pela microbiota comensal. Está também envolvida no metabolismo de peróxidos de lípidos ingeridos, pois atua na redução de hidroperóxidos de

ácidos gordos livres e H₂O₂ (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009). A GPX 3 é produzida no rim e secretada no plasma. Atua como fonte antioxidante no meio extracelular. E ainda, protege a membrana celular através da redução do hidrogénio, peróxidos orgânicos e hidroperóxidos de fosfolípidos na presença de glutathione (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009). A GPX 4, além de ser uma proteína enzimática e estrutural, protege as membranas do *stress* oxidativo através da redução de hidroperóxidos de fosfolípidos. A GPX 4 está também envolvida no metabolismo de lípidos como os ácidos araquidónico e linoleico e o colesterol e os seus ésteres. A GPX 4, ainda é parte constitutiva da mitocôndria que forma a peça intermédia da bainha da cauda do esperma (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009). A GPX 6 é homóloga da GPX 3, porém as suas funções ainda não estão esclarecidas (EFSA, 2014a; Reilly, 2006).

4.2.2. Tiorredoxina Redutase

A tiorredoxina redutase (TR) é uma oxiredutase que juntamente com a tiorredoxina, formam o principal sistema de redução de dissulfeto da célula. Existem três TR nos mamíferos, TR 1, TR 2 e TR 3 (Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009). A TR 1 tem uma localização intracelular, mais precisamente no citosol e no núcleo, enquanto que a TR 2 se encontra nas mitocôndrias e a TR 3 nos testículos (EFSA, 2014a; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009). As TRs têm diversas ações, sendo essenciais para a viabilidade e proliferação celular. Além disso, elas atuam na redução de nucleótidos durante a síntese do DNA, na regeneração dos sistemas de antioxidantes, na manutenção do estado *redox* intracelular, na regulação da expressão genética através do controlo da ligação de fatores de transcrição ao DNA e catalisa a redução da tiorredoxina oxidada (Duntas & Benvenga, 2015; Hatfield et al., 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012).

A TR 1 controla a atividade dos fatores de transcrição, proliferação celular, apoptose e reduz a tiorredoxina (Trx) citosólica para além de estar, ainda envolvida na embriogénese. Mas, a sua função principal é a redução (NADPH-dependente) da tiorredoxina 1 (Trx1) (EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Labunskyy et al., 2014; Rayman, 2012). A TR 2 protege contra o peróxido de hidrogénio produzido pela cadeia respiratória mitocondrial e reduz a Trx e glutaredoxina mitocondriais (EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Labunskyy et al., 2014). As funções da TR 3 ainda não são conhecidas, porém pensa-se que possa estar envolvida nos sistemas da Trx e da glutathione (GSH). A TR 3, a TR específica dos testículos, é expressa em altos níveis depois da puberdade, e acredita-se que possa estar envolvida na

formação/isomerização de pontes de dissulfetos durante a maturação espermática (EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Labunskyy et al., 2014).

4.2.3. Iodotironina Deiodinase

Outra família de selenoproteínas são as iodotironinas deiodinases (ID). As ID estão envolvidas na regulação das hormonas tiroideias, que são responsáveis pela regulação de diversos processos metabólicos. Existem três tipos de ID: ID 1, ID 2 e ID 3. A ID 1 e a ID 3 estão localizadas na membrana plasmática, enquanto que a ID 2 está localizada no retículo endoplasmático (RE) (EFSA, 2014a; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Reilly, 2006).

A ID 1 é expressa no fígado, rins, tiróide, tecido adiposo castanho e na pituitária. As principais funções da ID 1 são a formação da triiodotironina (T3) biologicamente ativa no plasma para inativar a tiroxina (T4) e eliminação T3 reversa em circulação, transformando-a em biologicamente inativa (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012; Reilly, 2006). A ID 2 é expressa no cérebro, tecido adiposo castanho, pituitária, placenta, músculo, coração e sistema nervoso central. A ID 2 regula o metabolismo da hormona da tiróide em resposta a alterações aos níveis de iodo, exposição ao frio e alterações as funções da glândula da tiróide. Mais, a ID 2 converte a T4 em T3 e T3 reversa em diiodotironina (T2), sendo a sua função principal a produção intracelular da T3 (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012; Reilly, 2006). A ID 3 é expressa na placenta, feto, útero grávido, sistema nervoso central, córtex cerebral e pele. Está envolvida na inativação irreversível da T3 e T4 através da produção de T2 e T3 reversa, respetivamente. Além disso, regula o fornecimento de T4 e T3, da mãe para o feto, e protege o desenvolvimento do cérebro de quantidades excessivas de T3 (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012; Reilly, 2006).

4.2.4. Selenoproteínas P

A selenoproteína P (SelP) está localizada no plasma e a sua principal função é o transporte do Se. Devido à sua localização no plasma, a SelP é considerada um bom indicador do *status* de Se. A SelP é sintetizada no fígado, e a partir dele transporta o Se, via plasma, para diversos órgãos, nomeadamente o cérebro, os rins e os testículos. Outra função importante exercida pela SelP é a capacidade de se ligar a metais pesados, como o mercúrio, diminuindo assim a sua toxicidade (Rayman, 2012). Além disso, a SelP tem funções antioxidantes, é importante

para a fertilidade masculina e para o funcionamento do sistema imunitário (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012).

4.2.5. Outras selenoproteínas

Para além da SelP existem outras selenoproteínas que já foram identificadas e caracterizadas enquanto outras foram identificadas mas ainda não foram caracterizadas (EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014). As Tabela 3 apresenta um resumo das funções e localizações de todas as selenoproteínas humanas já identificadas.

Tabela 3 – As 25 selenoproteínas humanas. Designação, localização e função.

Selenoproteína (Abreviatura)	Localização	Função
Glutathione Peroxidase (GPX1)	1 Citosol. Distribuída por todo o organismo; fígado e rins	Redução do H ₂ O ₂ em água e dos peróxidos orgânicos em álcoois; proteção da célula contra o <i>stress</i> oxidativo (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Labunsky et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012).
Glutathione Peroxidase (GPX2)	2 Trato gastrointestinal	Proteção do epitélio intestinal contra o <i>stress</i> oxidativo; redução de hidroperóxidos de ácidos gordos livres e H ₂ O ₂ (EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Labunsky et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012).
Glutathione Peroxidase (GPX3)	3 Plasma e fluidos extracelulares	Função antioxidante; redução do hidrogénio, peróxidos orgânicos e hidroperóxidos de fosfolípidos na presença de glutathione (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Labunsky et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012).
Glutathione Peroxidase (GPX4)	4 Distribuída por todo o organismo; esperma e testículos	Proteção das membranas contra o <i>stress</i> oxidativo através da redução de hidroperóxidos de fosfolípidos (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Labunsky et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012).
Glutathione Peroxidase (GPX6)	6 Epitélio olfativo e embrião	Desconhecida (EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Labunsky et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009).

Tabela 3 – As 25 selenoproteínas humanas. Deseignação, localização e função (Continuação).

Selenoproteína (Abreviatura)	Localização	Função
Tiorredoxina Redutase (TR1)	1 Citosol e núcleo	Redução do NADPH-dependente da Trx 1; controlo da atividade dos fatores de transcrição, proliferação celular, apoptose e redução da tiorredoxina citosólica (EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012).
Tiorredoxina Redutase (TR2)	2 Mitocôndrias	Proteção contra o peróxido de hidrogénio produzido pela cadeia respiratória mitocondrial; redução da Trx e glutaredoxina mitocondrial (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012).
Tiorredoxina Redutase (TR3)	3 Testículos	Tiorredoxina Redutase específica dos testículos (EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Labunskyy et al., 2014; Rayman, 2012).
Iodotironina Deiodinase (ID1)	1 Membrana plasmática; fígado, rins, tireóide, tecido adiposo castanho e pituitária	Formação da T3 biologicamente ativa no plasma; eliminação T3 reversa em circulação (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012).
Iodotironina Deiodinase (ID2)	2 Retículo endoplasmático; cérebro, tecido adiposo castanho, placenta, músculo, coração e sistema nervoso central	Regulação do metabolismo da hormona da tireóide em resposta a alterações aos níveis de iodo, exposição ao frio e alterações as funções da glândula da tireóide; conversão da T4 em T3 e T3 reversa em T2; produção intracelular da T3 (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012).

Tabela 3 – As 25 selenoproteínas humanas. Deseignação, localização e função (Continuação).

Selenoproteína (Abreviatura)	Localização	Função
Iodotironina Deiodinase 3 (ID3)	Membrana plasmática; placenta, feto, útero grávido, sistema nervoso central, córtex cerebral e pele	Inativação irreversível da T3 com a produção de T2 e T4 com a produção T3 reversa; regulação do fornecimento de T4 e T3, da mãe para o feto; proteção do desenvolvimento cerebral (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012).
Selenoproteína P (Sel P)	Plasma	Transporte do Se do fígado aos diversos órgãos; destoxificação de metais pesados (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012).
Selenofosfato Sintetase 2 (SPS2)	Distribuída por todo o organismo	Atuação na síntese de todas as selenoproteínas; síntese do selenofosfato; doador de Se na biossíntese de selenocisteína, através da catálise da reação entre o selenito e o ATP (EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014).
Selenoproteína H (Sel H)	Distribuída por todo o organismo; Proteína de ligação do DNA; núcleo	Regulação dos níveis de expressão dos genes envolvidos na síntese de glutathione de novo e na fase II da destoxificação (EFSA, 2014a).
Metionina-R Sulfóxido Redutase (MsrB1)	Distribuída por todo o organismo	Redução de resíduos de metionina oxidados; proteção contra o <i>stress</i> oxidativo; atuação na reparação proteica (EFSA, 2014a; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009).
Selenoproteína I (Sel I)	Desconhecida	Desconhecida (Hatfield et al., 2014; Labunskyy et al., 2014;).
Selenoproteína M (Sel M)	Cérebro, Tiróide	Funções <i>redox</i> (Kumar & Priyadarsini, 2014).

Tabela 3 – As 25 selenoproteínas humanas. Deseignação, localização e função (Continuação).

Selenoproteína (Abreviatura)	Localização	Função
Selenoproteína K (Sel K)	Coração, músculo esquelético; retículo endoplasmático	Degradação associada ao retículo endoplasmático; antioxidante (Duntas & Benvenga, 2015; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014).
Selenoproteína N (Sel N)	Distribuída por todo o organismo; Retículo endoplasmático	Desenvolvimento muscular; metabolismo do cálcio; proliferação celular; sinalização <i>redox</i> (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014; Rayman, 2012).
Selenoproteína O (Sel O)	Desconhecida	Desconhecida (Hatfield et al., 2014; Labunskyy et al., 2014;).
Selenoproteína S (Sel S)	Distribuída por todo o organismo; Retículo endoplasmático	Degradação associada ao retículo endoplasmático; anti-inflamatório; proteção da célula contra o <i>stress</i> oxidativo (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014; Rayman, 2012).
Selenoproteína T (Sel T)	Desconhecida	Mobilização do cálcio (Duntas & Benvenga, 2015).
Selenoproteína V (Sel V)	Testículos	Expressão específica nos testículos (Duntas & Benvenga, 2015; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014).
Selenoproteína W (Sel W)	Cérebro, colón, coração, músculo e próstata	Crescimento do músculo esquelético e cardíaco; função antioxidante; ligação do cálcio (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Kumar & Priyadarsini, 2014).
Selenoproteína 15Da (Sel 15)	Retículo endoplasmático	Atua no controlo de qualidade do enrolamento de proteínas no retículo endoplasmático; prevenção do cancro (Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Labunskyy et al., 2014; Lu & Holmgren, 2009; Rayman, 2012).

4.3. Funções do selénio no organismo

Tendo em conta as funções das selenoproteínas, acima descritas, a presença do Se tem influência no funcionamento de vários sistemas do nosso organismo. Hoje existem diversos estudos que discutem o papel do Se na prevenção de certas doenças. Por outro lado, existem também diversos estudos que apontam que a deficiência em Se pode causar suscetibilidade do organismo para desenvolver determinadas doenças e impede a manutenção de um ótimo estado de saúde (Benstoem et al., 2015; Duntas & Benvenga, 2015; Kumar & Priyadarsini, 2014; Rayman, 2012, 2000; Solovyev, 2015; Vinceti et al., 2014).

O Se aparenta reduzir o risco de doença cardiovascular quando administrado em doses elevadas (Benstoem et al., 2015; Rayman, 2000), pois o Se previne a modificação oxidativa dos lípidos, a agregação plaquetária e a inflamação. Ainda ao nível do sistema cardiovascular, o Se tem um papel anti-trombótico através da interação entre as plaquetas e as células endoteliais, por meio da GPX. Porém há estudos que não estabeleceram nenhuma relação entre a deficiência em Se e o aparecimento de doenças cardiovasculares (Rayman, 2000). Tal facto pode ser devido ao *status* de outros nutrientes antioxidantes, como a vitamina E, que podem estar a compensar a deficiência em Se. Os estudos entre as doenças cardiovasculares e a sua relação com o *status* do Se são inconclusivos, pelo que é necessária a realização de mais estudos (Benstoem et al., 2015; Duntas & Benvenga, 2015; Kumar & Priyadarsini, 2014; Rayman, 2012, 2000).

O Se é fundamental para o cérebro. Como já foi referida também, a SLP é responsável pelo transporte do Se ao cérebro, onde exerce funções importantes. Assim, quando existe uma deficiência em Se, o cérebro deixa de funcionar nas condições normais, podendo desenvolver disfunções cognitivas, convulsões, doença de Parkinson e Alzheimer (Solovyev, 2015; Vinceti et al., 2014). A deficiência em Se pode levar também a alterações do humor. Por outro lado, o Se em excesso pode ser neurotóxico (Solovyev, 2015; Vinceti et al., 2014). Portanto, há que ter em atenção o consumo/suplementação de Se para não ultrapassar as doses recomendadas e assim evitar a sua toxicidade, que pode levar a morte (Kumar & Priyadarsini, 2014; Kurokawa & Berry, 2013; Rayman, 2012, 2000; Solovyev, 2015; Vinceti et al., 2014).

No trato gastrointestinal, o Se ajuda na absorção de diversos elementos no duodeno. Além disso, através da GPX 2, o Se protege contra a toxicidade da ingestão de hidroperóxidos de lípidos e protege contra o cancro do colón através do seu papel antioxidante (Kumar & Priyadarsini, 2014).

Um baixo nível de Se tem sido associado a doenças a nível da glândula da tiróide. O Se protege as suas células do peróxido de hidrogénio formado durante a síntese da T3 e T4. A suplementação em Se mostrou-se eficaz contra doenças autoimunes da tiróide, como é o caso

da tireoidite de Hashimoto. No entanto, existem estudos contraditórios, em que a suplementação não teve qualquer efeito na prevenção ou tratamento de doenças autoimunes da tireóide. Duntas (2010) enumera uma série de fatores que podem influenciar os resultados obtidos nos estudos, entre eles, a severidade e duração da doença autoimune da tireóide, o tamanho do estudo e da amostra, intervenções de curto prazo, falta de estudos dose-resposta, *status* individual de iodo, ferro e Se, incluindo as diferentes espécies. Porém, já foi evidenciado que o Se em níveis adequados é importante para a manutenção da homeostasia da tireóide e a sua deficiência pode ser responsável pela tireoidite autoimune e outras doenças inflamatórias (Duntas, 2010; Duntas & Benvenega, 2015; Kumar & Priyadarsini, 2014; Rayman, 2012, 2000).

No sistema imunitário ainda existem poucos estudos que indiquem qual o efeito que o Se exerce nele. No entanto, estudos com suplementação de Se demonstraram um efeito imunoestimulante, com um aumento das células CD3, T e citotóxicas, um aumento da resposta das células T e um aumento da atividade das células NK (Kumar & Priyadarsini, 2014). Por outro lado, a deficiência em Se leva a uma produção excessiva de oxidantes nas células T e como consequência, supressão da proliferação destas mesmas células (Duntas & Benvenega, 2015; Kumar & Priyadarsini, 2014; Rayman, 2012, 2000).

Graças às suas propriedades antioxidantes, o Se tem um papel fundamental na carcinogênese (Almondes et al., 2010). O papel do Se na carcinogênese está dependente da forma química do Se, da espécie, do gênero e do tipo de cancro. A suplementação com Se tem-se mostrado eficaz na diminuição da incidência do cancro, bem como na diminuição da mortalidade por cancro. Porém, o mecanismo de ação do Se no processo da carcinogênese é ainda pouco conhecido. Pensa-se que o Se atua através do sistema *redox* ou através da ação das células T. Como supracitado, a ação do Se na carcinogênese depende, entre outros fatores, do tipo de cancro. No cancro da próstata, por exemplo, o Se previne o desenvolvimento de uma forma mais agressiva do cancro e a progressão da doença. A suplementação também se mostrou eficaz na diminuição da incidência dos cancros gastrointestinais. Assim, os suplementos alimentares de Se têm sido recomendados como tratamento de profilaxia contra o cancro, bem como no tratamento, como coadjuvante da quimioterapia (Almondes et al., 2010; Kumar & Priyadarsini, 2014; Rayman, 2012, 2000).

O Se desempenha também funções importantes na reprodução, quer do homem quer da mulher. No homem, o Se, na forma de GPX 4 e SelP, ajuda na motilidade do espermatozoide (Mistry, Broughton Pipkin, Redman, & Poston, 2012). A suplementação apresentou eficácia na melhoria da motilidade e viabilidade dos espermatozoides (Mistry et al., 2012). Nas mulheres grávidas, a diminuição do Se devido ao aumento do volume plasmático, parece estar

relacionada com estados de eclâmpsia. O estado de pré-eclâmpsia pode ser prevenido com concentrações adequadas de Se (Mistry et al., 2012), já que as selenoproteínas reduzem o *stress* oxidativo, o *stress* do retículo endoplasmático, a inflamação, protege o endotélio e regula a produção de eicosanóides. Baixos níveis de Se estão também relacionados com partos prematuros e abortos recorrentes (Duntas & Benvenga, 2015; Kumar & Priyadarsini, 2014; Kurokawa & Berry, 2013; Mistry et al., 2012; Pieczynska & Grajeta, 2015; Rayman, 2012, 2000).

A relação entre o Se e a diabetes tipo 2 ainda não foi esclarecida. Há estudos em que os níveis de Se estavam baixos em pacientes com diabetes em comparação com o grupo controle. Porém, há outros estudos que indicam que a prevalência da diabetes aumenta com o aumento dos níveis de Se (Rayman, 2012). Os dados disponíveis sobre os níveis de Se e a possibilidade de desenvolvimento de diabetes apresentam-se na forma de um gráfico em forma de U (Rayman, 2012). O que implica que a ingestão de altas e baixas doses de Se pode influenciar o risco de diabetes, sendo, portanto, uma ingestão adequada para evitar o desenvolvimento da diabetes. Após a análise de diversos estudos, Rayman (2012) recomenda que a suplementação só deve ser aplicada as pessoas com níveis muito baixos de Se, já que, pessoas com níveis adequados de Se que se submetem a suplementação podem ficar mais suscetíveis para desenvolver diabetes (Duntas & Benvenga, 2015; Kumar & Priyadarsini, 2014; Kurokawa & Berry, 2013; Rayman, 2012).

4.4. Deficiência e Toxicidade

4.4.1. Deficiência de selênio

O Se é um micronutriente essencial, e como tal a sua deficiência leva ao aparecimento de patologias graves, por vezes mortais. A deficiência em Se afeta a expressão das selenoproteínas, bem como as suas funções. Por exemplo, reduz a atividade da GPX e a concentração das hormonas da tiróide no plasma, que são regulados pelas ID (EFSA, 2014a; Rayman, 2000). O Homem adquire um estado de deficiência em Se quando os alimentos que consome são pobres em Se, principalmente devido a escassez de Se no solo da área geográfica em que reside. Assim, já foram identificadas regiões com deficiência de Se com base na concentração de Se nos solos: China, Coréia do Norte, Sibéria, Mongólia, África Central (EFSA, 2014a; Kurokawa & Berry, 2013; Rayman, 2000). As manifestações clínicas da deficiência em Se não são claras, mas variam desde miopatia esquelética, fraqueza muscular, mialgias, cardiomiopatias, degeneração de órgãos e tecidos. As principais patologias associadas à deficiência de Se são Doença de Keshan e Doença Kashin-Beck (Duntas &

Benvença, 2015; EFSA, 2014a; FAO & WHO, 2001; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Kurokawa & Berry, 2013; Rayman, 2000).

4.4.1.1. Doença de Keshan

A doença de Keshan é uma cardiomiopatia endêmica que ocorre maioritariamente em crianças e mulheres em idade fértil. Foi descrito na literatura médica chinesa em 1935, e foi-lhe atribuído o nome da zona rural do Noroeste da China, Keshan, onde foi identificada pela primeira vez (Duntas & Benvença, 2015; EFSA, 2014a; FAO & WHO, 2001; Hatfield et al., 2014; Kurokawa & Berry, 2013). Porém, só cerca de 40 anos mais tarde é que se associou a doença à deficiência em Se, com doses diárias inferiores a 15 µg/dia (Duntas & Benvença, 2015; EFSA, 2014a; Kumar & Priyadarsini, 2014). A doença de Keshan tem uma incidência sazonal. Estudos posteriores encontraram evidências de que a doença de Keshan é multifatorial. Para além da deficiência em Se, uma infeção com um enterovírus, como *Coxsackie* vírus B3 ou uma estirpe fraca do vírus *influenza* (H3N2), pode também estar envolvido. Contudo a deficiência em Se é a principal causa da doença (EFSA, 2014a; FAO & WHO, 2001; Kurokawa & Berry, 2013; Rayman, 2000). A doença é caracterizada por palpitações, arritmias, perda de apetite, cardiomegalia, insuficiência cardíaca congestiva e choque cardiogénico. As alterações patológicas incluem necrose multifocal do miocárdio e fibrose (FAO & WHO, 2001; Kumar & Priyadarsini, 2014; Rayman, 2000). A doença de Keshan pode ser revertida com suplementos de Se, porém quando atinge um estado avançado os suplementos já não têm efeito. Os suplementos de Se podem também ser administrados como forma de prevenção, três meses antes do pico de maior incidência da doença (FAO & WHO, 2001; Kurokawa & Berry, 2013).

4.4.1.2. Doença Kashin-Beck

A doença de Kashin-Beck é outra patologia que se desenvolve devido à deficiência em Se. Foi descrita pela primeira vez por Nickolay Kashin, em 1848, na Rússia. Ela é endêmica nas regiões com solos pobres em Se da China, Mongólia, Sibéria e Coréia do Norte. Ocorre com maior frequência em crianças, com idade entre os 5 e os 13 anos (EFSA, 2014a; FAO & WHO, 2001; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014). A doença de Kashin-Beck, muitas vezes chamada de osteoartrose deformante, é caracterizada por necrose e degeneração das articulações dos braços e das pernas. Consequentemente há uma redução estrutural dos dedos e dos ossos longos, levando a um crescimento retardado e baixa estatura (Duntas & Benvença, 2015; EFSA, 2014a; FAO & WHO, 2001; Hatfield et al., 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Kurokawa & Berry, 2013; Rayman, 2000). Assim como a doença de Keshan, a doença de Kashin-Beck é multifatorial. Outros fatores de risco incluem

micotoxinas nos alimentos, ácidos húmicos e fúlvicos na água potável e deficiência em iodo (EFSA, 2014a; FAO & WHO, 2001; Kumar & Priyadarsini, 2014; Kurokawa & Berry, 2013).

4.4.2. Toxicidade do selênio

Apesar de ser um micronutriente essencial, o consumo do Se em excesso é tóxico. A toxicidade no Homem é rara, sendo mais frequente nos animais. A toxicidade do Se pode ser aguda ou crónica. A toxicidade aguda pode ser devido à exposição ocupacional ou ao consumo excessivo de suplementos alimentares de Se ou com elevada concentração de Se. A exposição ocupacional é mais frequente nas indústrias de microeletrónica, semicondutores e optoelectrónica. A toxicidade crónica pode ser devido ao consumo de alimentos, com elevadas concentrações de Se, que são provenientes de solos ricos em Se. Certas zonas da China são caracterizadas pela toxicidade crónica, pois, devido à elevada concentração de Se no solo, a população está exposta a níveis superiores a 1000 µg por dia (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Kurokawa & Berry, 2013; MacFarquhar et al., 2010; Pedrero & Madrid, 2009; Vinceti et al., 2014). Os principais sintomas da toxicidade do Se são cefaleias, queda de cabelo, unhas quebradiças, erupções cutâneas, hálito a alho, cárie dentária, descoloração excessiva dos dentes, distúrbios gastrointestinais, entorpecimento, paralisia e hemiplegia. Em casos extremos, a toxicidade do Se pode ser fatal (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Kurokawa & Berry, 2013; Pedrero & Madrid, 2009; Vinceti et al., 2014). Os compostos inorgânicos mais tóxicos são o selenato e o selenito. A selenocisteína, selenometionina e os compostos metilados de Se são os compostos orgânicos mais tóxicos quando ingeridos em doses elevadas (Kurokawa & Berry, 2013). Não existe antídoto ou tratamento contra a toxicidade do Se. Em casos de toxicidade deve-se cessar a exposição ao Se e tratar os sintomas (MacFarquhar et al., 2010).

4.5. Metabolismo

A atividade biológica do Se depende do seu metabolismo, porém o metabolismo do Se ainda não está completamente estudado. Os estudos até então têm indicado a existência de vários *pools* metabólicos (Duntas & Benvenga, 2015; Kumar & Priyadarsini, 2014; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008). De acordo com Thiry et al. (2012), durante o processo metabólico, as espécies de Se têm diferentes níveis de interação com o organismo, podendo estar bioacessíveis, biodisponíveis e/ou bioativas. O Se bioacessível é aquele que depois de ingerido é solúvel passando a estar disponível para o processo de absorção através da mucosa intestinal. A fração de Se que não for absorvido pela mucosa intestinal, Se não-acessível, é diretamente excretada sem interagir com o organismo. A fração de Se biodisponível é aquela que é absorvida e entra em circulação, e é transportada até aos órgãos alvos, onde se tornará

bioativo. Finalmente, o Se torna-se bioativo quando é transformado em selenometabolitos biologicamente ativos (Thiry et al., 2012). Estes conceitos estão ilustrados na Figura 5.

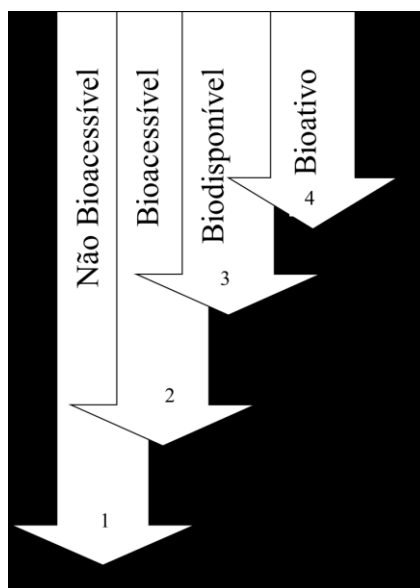


Figura 5 – As diversas fases de interação do Se no organismo após a sua ingestão. Adaptado de Thiry et al. (2012).

Diferentes compostos de Se seguem diferentes vias de metabolização. Esta diferenciação começa logo na absorção em que os compostos orgânicos (SeMet) são mais absorvidos (90%) do que os inorgânicos (Selenito, 80%), apesar de ambos serem bem absorvidos (EFSA, 2014a; Kumar & Priyadarsini, 2014; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Thiry et al., 2012). A selenocisteína e o Se inorgânico são absorvidos diretamente nos enterócitos, enquanto que a SeMet entra no *pool* da metionina, onde é convertida em Sec, sendo mais tarde absorvido nos enterócitos sob a forma de Sec (EFSA, 2014a; Kumar & Priyadarsini, 2014; Thiry et al., 2012).

Na Figura 6 podemos ver um esquema geral do metabolismo do Se no organismo humano. O Se inorgânico (selenito/selenato) é metabolizado em seleneto de hidrogénio através da selenodiglutationa e persulfeto de glutaciona. Por outro lado, a Sec é degradada em seleneto de hidrogénio através da enzima β -liase. A SeMet, que como já foi referido entra no *pool* da metionina, e pode ser convertida em Sec através do mecanismo de transsulfuração. O seleneto de hidrogénio é considerado o precursor das selenoproteínas, uma vez que fornece Se na forma ativa que é utilizada na síntese destas. A seguir, o seleneto de hidrogénio formado vai ativar o selenofosfato que será incorporado nas selenoproteínas no fígado. As selenoproteínas sintetizadas no fígado são transportadas pela SeIP para os outros órgãos, como o cérebro, rins, testículos, coração, músculo, onde realizarão as suas funções. Desta forma, o fígado é o órgão com maior concentração de Se (Kumar & Priyadarsini, 2014; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Pedrero & Madrid, 2009; Thiry et al., 2012). O seleneto de hidrogénio pode

seguir outra via em que é metabolizado através de intermediários metilados em metabolitos de excreção. A excreção do Se pode ser feita através da urina, fezes, respiração e através da pele. A principal forma de excreção do Se é pela urina sob a forma de seleno-açúcar e Se metilado. A excreção fecal é a segunda via utilizada pelo Se (Kurokawa & Berry, 2013; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Pedrero & Madrid, 2009; Thiry et al., 2012).

A homeostasia do Se é controlada através da excreção. Aquando de baixas ingestões de Se, a excreção de Se diminui mantendo o aporte de Se aos principais órgãos (cérebro, órgãos reprodutores e glândulas endócrinas). Por outro lado, quando existe uma elevada ingestão de Se, a excreção passa a ser feita também pelas outras vias, nomeadamente através da respiração, levando ao característico odor a alho. De salientar ainda que apesar do aumento da excreção de Se aquando do consumo excessivo, parte do Se acumula-se levando ao aparecimento de selenotoxicidade, tal como discutido na secção 4.4.2 (Kurokawa & Berry, 2013; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Thiry et al., 2012).

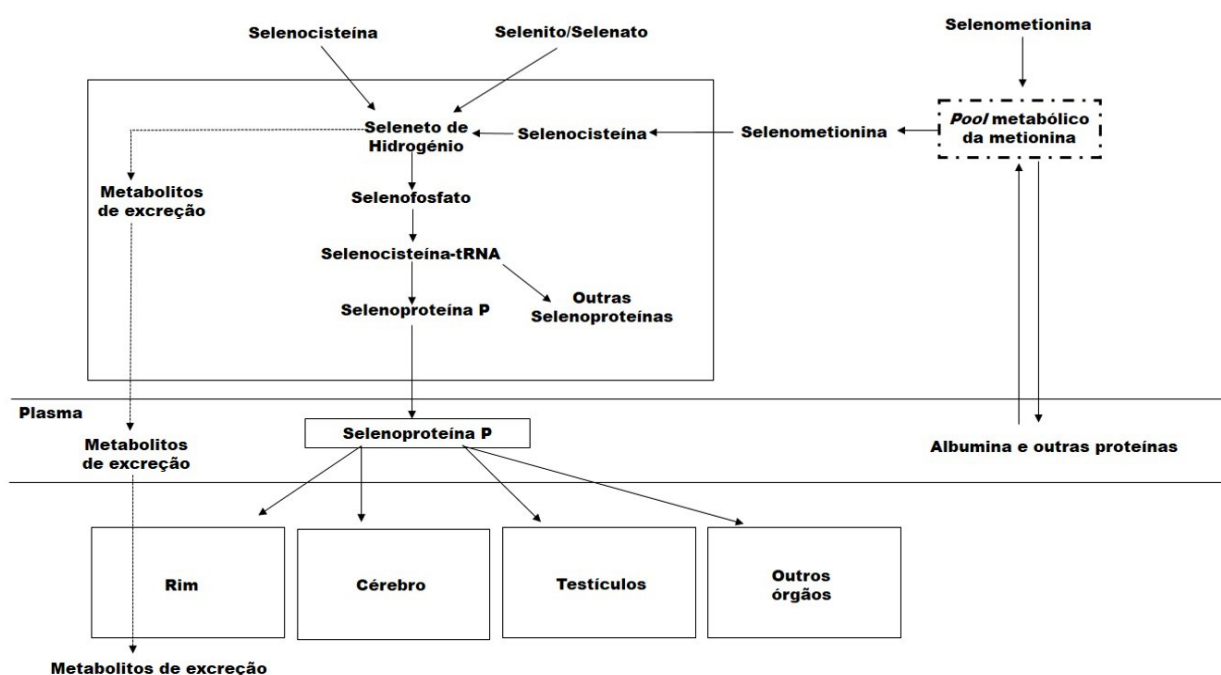


Figura 6 – Esquema representativo do metabolismo do selênio. Adaptado de EFSA (2014a).

4.6. Biomarcadores

O excesso e a falta de Se têm consequências muito graves para a saúde do Homem. Para identificar esses casos, é necessário determinar a concentração de Se no organismo. Assim, o estado nutricional do Homem relativo ao Se pode ser determinado a partir de diversos biomarcadores. Esses biomarcadores podem ser a concentração de Se no sangue e seus componentes (sangue total, eritrócitos, soro ou plasma), urina, unhas, cabelo. Também se podem quantificar as selenoproteínas e/ou avaliar a sua atividade. A concentração do Se no

plasma, nos eritrócitos, no sangue total, a concentração da SelP no plasma e a atividade da GPX têm sido considerados como ótimos biomarcadores da ingestão/*status* do Se (EFSA, 2014; Kumar & Priyadarsini, 2014; Rayman, 2012).

A concentração de Se no plasma é dos biomarcadores mais utilizados e é facilmente medido. O plasma é rico em Se, pois é composto por vários elementos contendo Se, tais como Sel P e GPX 3, que contêm Sec e proteínas com SeMet incorporada, nomeadamente a albumina (Combs, 2015; Combs et al., 2011; EFSA, 2014a; Fairweather-tait, Collings, & Hurst, 2010; Hambidge, 2003; Reilly, 2006). Vários fatores influenciam a concentração de Se no plasma, como o sexo, a idade e o ser ou não fumador são responsáveis por pequenas variações. Por outro lado, a alimentação e a suplementação, têm maior peso nas variações da concentração de Se que podem ocorrer no plasma. Porém, essa variação só é verificada através da ingestão de alimentos e suplementos ricos em compostos orgânicos de Se, nomeadamente a SeMet. Assim, a determinação de Se no plasma é muitas vezes utilizada para estudar a eficácia de um suplemento alimentar e/ou avaliar a evolução do *status* de Se em populações inicialmente deficientes neste micronutriente (EFSA, 2014a; Fairweather-tait et al., 2010; Hambidge, 2003; Hurst et al., 2013; Reilly, 2006). Porém, em casos em que a concentração de Se se mantém estável, pode ser considerado um biomarcador de longo prazo (Hambidge, 2003).

A determinação da atividade da GPX é outro biomarcador muito utilizado para avaliar o *status* do Se. Porém esta prática tem como desvantagem o facto de só poder ser utilizada em indivíduos com baixas concentrações de Se, pois a partir do momento em que se atingem as concentrações ótimas de Se no organismo a atividade enzimática deixa de variar, não sendo possível correlacioná-la com as concentrações do Se. Além disso, a atividade enzimática da GPX pode ser afetada por variabilidades interpessoal, diferenças no consumo de Se, nomeadamente da forma química consumida. A presença de determinadas doenças e polimorfismos também afetam a atividade enzimática da GPX. Ainda, a atividade da GPX não está unicamente ligada ao Se, sendo que outros nutrientes, como a vitamina E e o iodo, também podem influencia-la (EFSA, 2014a; Hambidge, 2003; Hurst et al., 2013; Reilly, 2006).

Outros biomarcadores frequentemente utilizados nos estudos epidemiológicos são as determinações de Se nas unhas e no cabelo. Ambos proporcionam uma avaliação a longo prazo da exposição ao Se, permitindo assim avaliar o *status* do Se de forma mais constante. As vantagens destes biomarcadores incluem o facto de não exigirem técnicas invasivas, serem fáceis de recolher e não necessitarem de conservação em condições especiais (Combs, 2015; EFSA, 2014a; Reilly, 2006). No entanto, assim como nos outros biomarcadores, existem fatores que podem influenciar a relação entre o Se ingerido e a concentração determinada no

cabelo/unhas. De entre esses fatores estão o erro na estimativa da quantidade de Se ingerida através da alimentação, a forma química de Se consumida, a presença de Se na amostra proveniente de outras fontes que não a alimentação, por exemplo, champô, bem como variações na colheita e tratamento das amostras. É necessário que haja uma uniformização das técnicas de colheita e tratamento das amostras, para evitar perdas de Se e permitir a comparação de resultados entre estudos (Combs, 2015; EFSA, 2014a; Reilly, 2006).

4.7. Dose Diária Recomendada

Para que o Se exerça as suas funções, ele tem que ser consumido na dose certa. Quando consumido em excesso pode ser tóxico, mas a sua carência também pode levar a doenças graves como se discutiu atrás (Duntas & Benvenga, 2015; EFSA, 2014a; Kurokawa & Berry, 2013) Assim, deve ser estabelecido os níveis de Se ótimos para obtenção dos efeitos desejados. Devem ser estabelecidos o limite mínimo de ingestão para que não ocorra deficiências e o limite máximo para que não ocorra toxicidade. Assim, várias agências reguladoras estabeleceram a dose diária recomendada (DDR), a dose mínima recomendada (LI, *Lower Intake Level*) e a dose máxima recomendada (UL, *Upper Intake Level*). Estes valores podem ser determinados tendo como base a atividade da GPX no plasma, a concentração da Selp plasmática ou com base em estudos realizados pela entidade reguladora (Kipp et al., 2015).

A Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) e o *Nordic Council of Ministers* através do *Nordic Nutrition Recommendations* (NNR) optaram por ter como base, nas suas recomendações, a concentração de Se necessário para a otimização da concentração de Selp no plasma (EFSA, 2014a; NCM, 2012). A EFSA não fez distinções entre géneros, atribuindo uma dose recomendada de 70 µg/dia para homens e mulheres (Tabela 4). Esta recomendação manteve-se para as mulheres grávidas, aumentando para 85 µg/dia durante a lactação (Tabela 4). Para as crianças também não há distinção de género variando as recomendações de 15 µg/dia a 70 µg/dia consoante a idade (Tabela 4) (EFSA, 2014a). O NNR estabelece a DDR, o LI e o UL para homens e mulheres adultos. Para os homens a dose diária recomendada é de 60 µg/dia enquanto que para as mulheres é de 50 µg/dia (Tabela 4). Já para as grávidas e lactantes a recomendação é de 60 µg/dia. As recomendações para o LI e o UL, iguais para homens e mulheres, são de 20 e 300 µg/dia, respetivamente (tabela 4). Para as crianças não há distinção entre géneros e apenas estabelecem uma dose diária que varia dos 25 aos 40 µg/dia, consoante a idade (tabela 4) (NCM, 2012).

A Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) em parceria com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estabeleceram em 2001 as suas recomendações sobre

o consumo de Se para os diferentes grupos etários (Tabela 4). A FAO/OMS baseia as suas recomendações na concentração e atividade da GPX no plasma. Assim recomenda 26 µg/dia para mulheres dos 18 aos 65 anos e 34 µg/dia para homens dos 18 aos 65 anos. Para mulheres e homens com mais de 65 anos a recomendação é de 25 e 33 µg/dia, respetivamente (FAO & WHO, 2001). Para as grávidas, a FAO/OMS especifica as suas recomendações para o 2º trimestre (28 µg/dia) e 3º trimestre (30 µg/dia). O mesmo acontece para as lactantes, em que as recomendações são para 0-6 meses após o parto (35 µg/dia) e 7-12 meses após o parto (42 µg/dia) (FAO & WHO, 2001). No caso das crianças, as recomendações vão desde os primeiros meses de vida até a adolescência onde é feita uma distinção entre géneros (Tabela 4) (FAO & WHO, 2001).

O *Scientific Committee for Food* (SCF) da Comissão Europeia fez as suas recomendações com base em outros estudos que avaliaram a atividade da GPX no plasma. Define valores para adultos, no geral, para crianças de várias faixas etárias e para grávidas e lactantes, além de definir também o IL e UL para adultos e crianças (Tabela 4, Tabela 5) (SCF, 1993, 2000).

O *Institute of Medicine* (IOM), à semelhança do SCF, estabelece as suas recomendações (Tabela 4), para crianças e adultos, com base na atividade da GPX no plasma. No caso dos bebés, no primeiro ano de vida, as recomendações foram feitas tendo em conta a concentração de Se no leite materno, a concentração dos alimentos consumidos (a partir dos sete meses) e a quantidade consumida, e análise de estudos realizados em bebés com essa idade. Assim como o SCF, o IOM estabelece também UL para crianças dos 0 aos 18 anos (Tabela 5) (IOM, 2000).

Tabela 4 - Dose Diária Recomendada de Se por diversas entidades (EFSA, 2014a; NCM, 2012; FAO & WHO, 2001; SCF, 1993, 2000; IOM, 2000).

Idade/Género	EFSA (µg/dia ^a)	NNR (µg/dia ^b)	FAO/OMS (µg/dia ^c)	SCF (µg/dia ^d)	IOM (µg/dia ^e)
0-6 meses	-	-	6	-	15
7-11 meses	15	-	10	8	20
1-3 (2-5) anos	15	(25)	17	10	20
4-6 (6-9) anos	20	(30)	22	15	30
7-10 (10-13) anos	35	(40)	21	25	40
11-14 anos (M/F)	55	-	32/26	35	55
15-17 anos (M/F)	70	-		45	
+18 anos (M/F)	70	60/50	34/26	55	55
+65 anos (M/F)			33/25		
Grávida (2ºT/3ºT)	70	60	28/30	55	60
Lactante (6m/12m)	85	60	35/42	70	70
LI	-	20	-	20	-
UL	-	300	400	450	400

M – Masculino; F – Feminino; 2ºT – 2º trimestre de gravidez; 3ºT – 3º trimestre de gravidez; 6m – 0 a 6 meses pós-parto; 12m – 7 a 12 meses pós-parto; LI – Dose mínima recomendada; UL – Dose máxima recomendada; EFSA – *European Food Safety Authority*; NNR – *Nordic Nutrition Recommendations*; FAO/OMS – Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura/ Organização Mundial de Saúde; SCF – *Scientific Committee for Food*; IOM – *Institute of Medicine*; ^a *daily dose recommended (DDR)*; ^b *recommended intakes*; ^c *recommended nutrient intake (RNI)*; ^d *population reference intake*; ^e *recommended dietary allowance (RDA)*

Tabela 5 – Dose máxima recomendada (UL) para crianças pelo SCF e IOM.
(IOM, 2000; SCF, 2000).

Idade (anos)	SCF ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Idade (meses*/anos)	IOM ($\mu\text{g}/\text{dia}$)
1-3	60	0-6*	45
4-6	90	7-12*	60
7-10	130	1-3	90
11-14	200	4-8	150
15-17	250	9-13	280
		14-18	400

4.8. Fontes de selênio

4.8.1. Solo

O Se está amplamente distribuído pela natureza, ainda que não uniformemente. Nos solos, o Se aparece, primeiramente, devido à erosão das rochas com selenito e selenato, associados com minerais de enxofre. Outras fontes são a atividade vulcânica, poeiras provenientes da queima do carvão, fertilizantes contendo Se e algumas águas (Combs, 2001; Mehdi et al., 2013; Reilly, 2006). As formas químicas de Se presentes no solo variam consoante as características do solo. Vários fatores afetam a distribuição, o *status* e a biodisponibilidade do Se presente no solo. De entre os fatores estão o tipo de rocha, o pH do solo, o potencial *redox* no solo, a humidade e a salinidade do solo, a presença de determinados compostos orgânicos e inorgânicos, a concentração de sulfato no solo, o estado de oxidação do Se, as espécies de plantas, as práticas de manejo do solo, o tipo de drenagem das águas utilizado e as condições climáticas. Contudo, os principais fatores aparentam ser o pH, o estado *redox* e a atividade microbiológica. Por exemplo, o pH alcalino favorece a conversão do Se elementar em selenato (SeVI), que apesar de não ser fixado no solo é facilmente absorvido pelas plantas. Por outro lado, o pH ácido favorece a conversão do Se em selenito (SeIV) e é fortemente fixado pelo hidróxido de ferro, dificultando assim a absorção pelas plantas (Combs, 2001; Mehdi et al., 2013; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Rayman, 2000; Reilly, 2006). Assim, devido à variabilidade de solos e consequentemente variabilidade da biodisponibilidade do Se, a concentração de Se nos solos pode variar de 0,1 mg/kg a 1250 mg/kg. Países como Dinamarca, Finlândia, Nova Zelândia, Rússia (este e centro), Suécia, Escócia, são conhecidos por terem um solo pobre em Se. Pelo contrário, os E. U. A., Canadá, México, Irlanda, Colômbia, Venezuela e Austrália apresentam solos ricos em Se. A China apresenta regiões com concentrações baixas de Se (Províncias de Heilongjiang, Jilin, Liaoning, Hebei, Shanxi, Shaanxi, Sichuan e Zhejiang e Interior de Mongólia) bem como

regiões com concentrações altas de Se (Província de Enshi e Hubei) (Combs, 2001; Mehdi et al., 2013; Reilly, 2006). Com o objetivo de aumentar a ingestão de Se a partir dos alimentos, alguns países têm optado por enriquecer os solos com fertilizantes ricos em Se. Além de aumentar a concentração de Se nos alimentos de origem vegetal, aumenta também o Se na carne, pois, os animais passam a consumir plantas com maior concentração de Se. Um exemplo é a Finlândia, que conseguiu aumentar a ingestão diária de 25 µg/dia para 70 µg/dia entre 1970 a 1990, após o início da utilização de fertilizantes ricos em Se em 1984. Além da Finlândia, outros países, como E.U.A., Austrália, Japão e China (as regiões afetadas pela doença de Keshan e Kashin-Beck), também utilizam fertilizantes enriquecidos com Se, de modo a aumentar a ingestão de Se pelas suas populações (Brown & Arthur, 2001; Combs, 2001; Dumont et al., 2006; Mehdi et al., 2013; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Thiry et al., 2012).

4.8.2. Água

O Se aparece também na água em diversas concentrações. Na água potável, o Se encontra-se em concentrações que variam de 1 µg/L a 10 µg/L. Na água do mar, a concentração de Se pode chegar aos 0,12 g/L. As águas das regiões seleníferas podem ter concentrações de Se mais altas, como consequência da drenagem da irrigação dos solos e subsolos. Assim, o Se presente na água tem origem a partir dos depósitos da atmosfera, drenagem dos solos e contaminações dos solos fertilizados com Se (Mehdi et al., 2013; Reilly, 2006).

Assim como nos solos, também na água existem diversas formas de Se. Nas águas da superfície o Se está presente na forma de selenito e selenato de sódio. Na água doce predomina o selenato e o selenito. O Se pode apresentar-se também na forma orgânica metilada e volátil, cuja produção é favorecida por microrganismos e microalgas (Mehdi et al., 2013).

O Se no mar pode aparecer também devido às contaminações provenientes da água de drenagem agrícola, lamas de depuração, cinzas provenientes das usinas de carvão, refinaria do petróleo e mineração de fosfatos e metais. Os bivalves têm sido identificados como os principais indicadores de contaminação aquática devido à sua capacidade de filtração (Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008).

4.8.3. Alimentos

A principal forma de consumo do Se é através da alimentação. Os alimentos contêm diferentes concentrações de Se, bem como diversas formas químicas deste elemento e consequentemente, diferentes biodisponibilidades do Se. A concentração de Se, no mesmo alimento, varia entre os diferentes países e dentro do mesmo país devido à variação da concentração de Se no solo. A concentração de Se nos alimentos de origem animal é

indicativa da quantidade de Se presente na dieta desses animais. A concentração de Se nos produtos de origem vegetal é influenciada pelos níveis e forma química de Se presente no solo onde cresceram. Assim, os E. U. A. e a Austrália apresentam alimentos ricos em Se, enquanto que os alimentos do Reino Unido e da Nova Zelândia apresentam menores concentrações de Se (Combs, 2015; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008). A tabela 6 apresenta a concentração de Se nos principais grupos de alimentos em diferentes países.

Em geral, os alimentos com maior concentração de Se são aqueles que têm uma maior concentração de proteína. Pois, como já foi referido, o Se forma compostos análogos do enxofre que podem ser utilizados na síntese de aminoácidos. Assim, esses aminoácidos com selenocompostos são incorporados nas proteínas das plantas e vegetais que são consumidos pelos animais. Desta forma, o Se consumido pelos animais, através das plantas, vai entrar na síntese proteica dos animais, permitindo assim a acumulação do Se nestes animais, nomeadamente em órgãos como o fígado e os rins. Ao contrário dos animais, as plantas não são grandes acumuladoras de Se. No entanto, algumas espécies como *Allium sativum* (alho), o género *Brassica* (couves, nabo, brócolos, mostarda) e alguns cogumelos foram identificados como seleno-acumuladores. (Combs, 2015; Dumont et al., 2006; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Navarro-Alarcón & López-Martínez, 2000).

Tabela 6 - Concentração de Se ($\mu\text{g}/\text{kg}$) nos principais grupos de alimentos em diversos países. (Reilly, 2006; Ventura, Do Carmo Freitas, Pacheco, Van Meerten, & Wolterbeek, 2007).

	Portugal	Espanha	França	R.U.	E.U.A.	Austrália
Frutas e Vegetais	1,7-24,9	0,31-29,7	9,3-82	2-30	2-19	0,5-3,2
Cereais e leguminosas	17,7-448	4,6-210,4	26-298	10-110	75-366	25-125
Lacticínios	18,4-163	9,1-178,1	12-40	10-120	13,9-21	2,5-78,9
Carne e peixe	87,6-737	28-1543	40-390	38-1450	126-502	20-632
Ovos	173,3-331		63-284	90-120	225-308	190-414

R. U. – Reino Unido; E.U.A. – Estados Unidos de América

As carnes, os peixes e os ovos, principais fontes de proteína animal, têm uma elevada concentração de Se. Estes alimentos são as principais fontes de Se em países como Portugal, Grécia e Japão, devido ao elevado consumo dos mesmos, mais especificamente de peixe. Nos E.U. A., a carne corresponde a cerca de 20% do Se consumido (Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Pedrero & Madrid, 2009; Ventura, Do Carmo Freitas, Pacheco, Van Meerten, & Wolterbeek, 2007). O peixe é o que apresenta maior concentração de Se (Navarro-Alarcón & López-Martínez, 2000). Os peixes consomem o Se a partir da água, das plantas ou através do

consumo de outros peixes. Contudo, a principal fonte é através da alimentação (zooplâncton e fitoplâncton). O Se presente nas carnes e no ovo provém de plantas consumidas que cresceram em solos ricos em Se ou de rações suplementados com Se (Combs, 2001; Dumont et al., 2006; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Pedrero & Madrid, 2009; Thiry et al., 2012). A Tabela 7 apresenta as concentrações de Se nos diversos tipos de carne e ovos em Portugal. Os mariscos, assim como os peixes, são ricos em Se, sendo considerados importantes fontes deste mineral. A Tabela 8 apresenta a concentração de Se em diversos peixes e mariscos (crustáceos e moluscos) consumidos em Portugal (continente e ilhas).

Tabela 7 – Concentração de Se em diversos tipos de carne e no ovo em Portugal. (Ventura et al., 2007).

Alimento	Concentração de Se ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Frango	145
Coxa de frango	148
Peito de frango	169
Frango (fígado, coração, estômago)	522
Carne de porco	207
Carne de Vaca	146
Ovo	240
Clara	174
Gema	331

A concentração de Se no leite e derivados varia geograficamente, sazonalmente e inter-espécies. A variação geográfica é, como já foi referido, devido às características do solo que determinam a concentração de Se nas plantas que nela nascem e são fonte de alimentação dos animais. O leite materno humano apresenta maior concentração de Se, seguido do leite dos ovinos e caprinos. O leite da vaca é o que apresenta menor concentração de Se. Ao contrário dos animais, a concentração de Se no leite materno não está diretamente ligada com as condições dos solos da área geográfica em que a mãe habita, mas sim da alimentação realizada por ela. A Tabela 9 apresenta as concentrações de Se no leite e derivados em Portugal.

Tabela 8 - Concentração de Se em diversos tipos de peixes e mariscos consumidos em Portugal.

(¹EFSA, 2014b; ²Burger & Gochfeld, 2011; ³Ferreira, Gomes, Bellato, Cláudio, & Jordão, 2002; ⁴Olmedo et al., 2013; ⁵Copat et al., 2014; ⁶Yamashita, Yamashita, & Iida, 2013; ⁷Burger et al., 2001; ⁸Teodoro, 2006; ⁹Karimi, Fisher, & Meliker, 2014; ¹⁰Guérin et al., 2011; ¹¹Afonso, 2009; ¹²Plessi, Bertelli, & Monzani, 2001; ¹³Miklavčič et al., 2011).

Peixe	Concentração de Se (µg/kg)	Peixe	Concentração de Se (µg/kg)
Abrótea ¹	271 ^a	Perca ⁷	360
Albacora ²	470	Petinga ⁴	279
Anequim ²	260	Raia ¹¹	290
Atum fresco ¹	752	Safio ¹³	417
Atum lata ³	525	Robalo ⁷	330
Bacalhau ¹	271	Salmão ¹	266
Barroso ⁴	102 ^b	Sapata ⁴	102 ^b
Biqueirão ⁵	434	Sarda ⁶	230
Bodião ²	220	Sardinha ⁴	279
Bonito ⁶	620	Solha ¹	312
Cação ³	113	Tamboril ¹¹	280
Carapau ⁶	230	Tintureira ⁴	102
Carocho ⁴	102 ^b	Truta ¹	206
Castanheta ²	220 ^c	Xaputa ⁶	310
Cavala ¹	253	Caldeirada ¹⁰	186 ^e
Cherne ⁷	330 ^d	Sopa de Peixe ¹⁰	186
Chicharro ⁶	230	Choco ¹	651
Corvina ⁸	357	Lula ¹	660
Dourada ⁸	567	Polvo ¹	597
Espadarte ⁹	670	Ameijoas ¹	518
Faneca ¹⁰	20	Caramujos ¹⁰	443
Gaiado ⁶	620	Conquilhas ¹	575 ^f
Garoupa ⁷	330 ^d	Cracas ¹	475 ^g
Linguado ⁴	121	Lapas ¹	575 ^f
Lixa ⁴	102 ^b	Lingueirão ¹	575 ^f
Maruca ²	180	Percebes ¹	475 ^g
Pargo ⁸	318	Camarão ¹	230
Peixe espada branco ¹¹	370	Lagosta ¹	413
Peixe espada preto ¹¹	460	Lagostim ¹	449
Pescada ¹	253	Santola ¹⁰	1070
Peixe vermelho ¹²	247		

^aValor do Bacalhau por pertencerem a mesma ordem (Gadiformes); ^b Valor da Tintureira por pertencer a mesma classe (Elasmobranchii); ^cValor do bodião por pertencerem a mesma subordem (Labrodei); ^dValor do robalo por pertencerem a mesma subordem (Percoidei); ^e Valor da sopa de peixe; ^f Valor dos Moluscos; ^gValor dos Crustáceos.

Tabela 9 – Concentração de Se presente nos lacticínios em Portugal.
(Ventura et al., 2007).

Lacticínio	Concentração de Se ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Leite	20,8
Iogurte	33,5
Queijo Curado	163
Queijo Fresco	77

As frutas e os vegetais não são grandes fontes de Se, muito devido à baixa concentração de proteínas e ao elevado conteúdo em água. Contudo, como já foi referido, existem espécies capazes de acumular Se sendo consideradas importantes fontes a incluir na alimentação. Desses alimentos inclui o género *Brassica* que engloba brócolos, couve-de-bruxelas, repolho, couve-flor, couve-rábano e mostarda. Além desses, o alho, a cebola e o cebolinho são também grandes acumuladores de Se. Algumas espécies de cogumelos são também acumuladoras de Se. Pois, assim como o género *Brassica*, o alho e as cebolas, os cogumelos apresentam uma elevada concentração em compostos de enxofre que podem ser substituídos pelos seus análogos de Se. De entre os cogumelos acumuladores de Se estão o *Agaricus bisporus*, muito consumido na Europa e nos E. U. A., *Boletus edulis* e *Boletus macrolepiota* (Costa-Silva et al., 2011; Dumont et al., 2006; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Pedrero & Madrid, 2009; Reilly, 2006). As concentrações de Se de algumas frutas, vegetais e cogumelos podem ser observados na Tabela 10.

As leguminosas e os cereais também não são exceção e o seu conteúdo em Se depende da concentração deste nos solos. As leguminosas apresentam diversas concentrações de Se, sendo que as lentilhas apresentam ser boas fontes de Se. A concentração de Se nos cereais é tendencialmente baixa. Contudo, nas regiões onde o solo é rico em Se, a concentração de Se nestes alimentos pode aumentar consideravelmente (Dumont et al., 2006; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Reilly, 2006). A Tabela 11 reúne as concentrações em Se de algumas leguminosas, cereais e derivados em Portugal.

Tabela 10 – Concentração de Se presente em frutas, vegetais e cogumelos à venda em Portugal.
(Costa-Silva et al., 2011; Ventura et al., 2007).

Alimento	Concentração de Se ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Brócolos	9,1
Repolho	13,7
Cenoura	3,3
Couve-flor	17,5
Batata	7,1
Tomate	2,4
Laranja	3,3
Maçã	3,9
<i>Agaricus bisporus</i> – fresco inteiro	1249
<i>Agaricus bisporus</i> – fresco as fatias	1073
<i>Agaricus bisporus</i> – enlatado orgânico	1438
<i>Agaricus bisporus</i> “Portobello” – fresco inteiro	2210

Tabela 11 - Concentração de Se em leguminosas, cereais e derivados em Portugal.
(Ventura et al., 2007).

Alimento	Concentração de Se ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Feijão frade	448
Feijão manteiga	241
Arroz de grão longo	26,5
Arroz de grão curto	39,9
Pão de trigo	22,3

A castanha-do-pará, a semente do fruto da árvore *Bertholletia excelsa*, é conhecida como a principal fonte natural de Se. A árvore *Bertholletia excelsa* cresce na bacia do rio Amazonas, maioritariamente no Brasil, mas também no Peru, Bolívia, Colômbia, Venezuela e Equador. A castanha-do-pará é rica em aminoácidos contendo Se, mais especificamente a SeMet. A presença destes aminoácidos facilita a absorção do Se e outros minerais pela castanha-do-pará. A concentração de Se na castanha-do-pará varia também consoante a concentração de Se no solo. Duas castanhas-do-pará da mesma árvore podem apresentar concentrações de Se diferentes. Esta variação deve-se ao tipo do solo, ao pH, teor de humidade, maturidade da árvore e da raiz, posição da semente e eficácia do sistema da raiz. Assim, as concentrações de Se na castanha-do-pará variam desde 3,8 $\mu\text{g}/\text{g}$ a 512 $\mu\text{g}/\text{g}$. Devido à elevada concentração de

Se, o consumo das castanhas-do-pará deve ser feito com alguma precaução. Pois, basta uma castanha para ultrapassar o UL (300/450) recomendado por diversas entidades, como já foi referido anteriormente. Mais atenção para a alimentação das crianças em que basta meia castanha-do-pará para ultrapassar o UL (Mehdi et al., 2013; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Pedrero & Madrid, 2009a; Rayman, Infante, & Sargent, 2008; Rayman, 2012; Reilly, 2006; Thiry et al., 2012; Thomson, Chisholm, McLachlan, & Campbell, 2008).

4.8.4. Suplementos alimentares

O consumo dos suplementos alimentares no mundo tem vindo a aumentar nos últimos anos, e os suplementos à base de Se não são exceção. O Se pode estar presente nos suplementos alimentares na forma orgânica ou inorgânica. Na forma orgânica pode estar presente como SeMet, na forma de L-SeMet ou levedura de Se. Na forma inorgânica pode apresentar-se na forma de selenato ou selenito de sódio (Dumont et al., 2006; Mehdi et al., 2013; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Navarro-Alarcón & López-Martínez, 2000; Pedrero & Madrid, 2009; Rayman et al., 2008; Whanger, 2002). Os suplementos alimentares com Se na sua forma orgânica aparentam ser mais eficazes que os das formas inorgânicas. Pois, a suplementação com Se na sua forma orgânica melhora rapidamente os níveis de Se nos fluídos corporais e mantém estes níveis durante mais tempo após a cessação do consumo dos suplementos (Dumont et al., 2006; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Navarro-Alarcón & López-Martínez, 2000; Rayman et al., 2008).

A levedura de Se é produzida a partir da fermentação da levedura *Saccharomyces cerevisiae* num meio enriquecido com Se, na forma de selenito de sódio. Neste meio, o Se incorpora nas proteínas da levedura como SeMet, formando assim a levedura de Se. A levedura de Se é uma opção de suplementação com SeMet que atua como precursor na síntese de proteínas contendo Se. Além disso, pode ser usada em alternativa ao fermento no fabrico do pão, tornando o pão assim um alimento mais rico em Se (Dumont et al., 2006; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Pedrero & Madrid, 2009; Rayman et al., 2008).

Os suplementos de Se são muitos eficazes em casos de profilaxia e correção da deficiência de Se, além de ser benéfico o seu consumo por indivíduos que habitem em regiões com baixas concentrações de Se. Ainda, muitas vezes os rótulos dos suplementos alimentares indicam a presença de Se, porém não indicam qual a forma química de Se presente no suplemento alimentar. (Dumont et al., 2006; Navarro-Alarcón & Cabrera-Vique, 2008; Navarro-Alarcón & López-Martínez, 2000; Rayman et al., 2008)

Em 2008, nos E. U. A., houve um caso de intoxicação por Se através do consumo de um suplemento alimentar. O produto em questão era constituído por uma mistura de vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, *Spirulina*, coenzima Q10 e antioxidantes,

suspensos num líquido iónico coloidal. De acordo com o rótulo do suplemento alimentar, uma dose, que correspondia a 30 mL, fornecia 200 µg de Se sob a forma de selenito de sódio. Porém, de acordo com as análises realizadas pela *Food and Drug Administration* (FDA), a concentração de Se era de 40800 µg por dose (30 mL). Além do Se, o crómio também estava presente em concentrações elevadas, porém não ultrapassava o UL estabelecido. Cerca de 230 pessoas consumiram o suplemento alimentar e cerca de 200 manifestaram os sintomas de intoxicação aguda por Se. Os principais sintomas reportados foram diarreia (78%), fadiga (72%), queda de cabelo (70%), dor nas articulações (67%), descoloração ou fragilidade das unhas (61%), náuseas (57%), dor de cabeça (45%), mau hálito (37%) e erupção cutânea (26%). Ao fim de 90 dias ainda persistiam alguns dos sintomas, nomeadamente descoloração ou fragilidade das unhas, fadiga e queda de cabelo. Investigações realizadas pela FDA concluíram que a elevada concentração de Se no suplemento alimentar foi consequência de um erro humano (Aldosary, Sutter, Schwartz, & Morgan, 2012; MacFarquhar et al., 2010).

4.8.4.1. Suplementos alimentares de selénio comercializados em Portugal

Existem vários suplementos contendo Se à venda em Portugal para diversos fins. No ano de 2012, foram notificados 57 suplementos alimentares contendo Se à DGAV (Falcato, 2014). De acordo com a legislação em vigor em Portugal, os suplementos alimentares contendo Se podem apresentá-lo nas seguintes formas: L-selenometionina, levedura enriquecida em Se, ácido selenioso, selenato de sódio, hidrogenosselenito de sódio e selenito de sódio. A legislação estabelece ainda as condições da levedura enriquecida em Se. Assim, as leveduras enriquecidas em Se devem ser produzidas por fermentação na presença de selenito de sódio como fonte de Se e conter no máximo, na forma seca tal como é comercializada, 2,5 mg Se/g. A espécie orgânica com Se predominantemente presente na levedura é a selenometionina (entre 60 e 85% do Se total extraído do produto). O teor de outros compostos orgânicos com Se, incluindo a selenocisteína, não deve exceder 10% do Se total extraído. Os níveis de Se inorgânico não devem normalmente exceder 1% do Se total extraído (Decreto-Lei nº 118/2015).

A Tabela 12 apresenta alguns exemplos de suplementos alimentares contendo Se à venda em Portugal. Como se pode ver pela tabela 12, a maioria dos suplementos enumerados não indica qual a forma em que o Se se apresenta.

Os suplementos aqui apresentados têm na sua constituição apenas Se ou a combinação deste com outros elementos. Estes suplementos são destinados a fins diversos: multivitamínicos e multiminerais para complementar a dieta; suplementação da dieta na gravidez; melhoria dos sintomas da menopausa; proteção do sistema cardiovascular; energia; estimulação da

atividade cerebral; fortalecimento do cabelo) e também se destinam a diferentes populações (crianças, homens, mulheres, pessoas com mais de 50 anos).

Tabela 12 – Lista de exemplos de suplementos alimentares contendo Se à venda em Portugal.

Denominação de Venda	Concentração de Se (µg)	DDR (%)	Forma química de Se
Selenium 200 µg (Calêndula)	200	364	Levedura
Selenium - ACE	100	182	Levedura
Selenium - ACE Extra	200	364	Levedura
BioActivo Selénio+Zinco	100	182	Levedura selénio orgânica
BioActivo Multivitaminas	62,5	114	Levedura selénio orgânica
Centrum	30	55	
Centrum Homem	30	55	
Centrum Mulher	30	55	
Centrum 50+ Homem	30	55	
Centrum 50+ Mulher	30	55	
Centrum Júnior	12,5	23	
Centrum Select 50+	30	55	
FarmozVit A a Z	66/ 30	54,5	selenito de sódio/ selénio
FarmozVit 50+	150/ 70	127,3	selenito de sódio/ selénio
Pharmaton Vitalidade	55	100	
Pharmaton 50+	50	91	
Absorvit Geral	121/ 55	100	selenito de sódio/ selénio
Absorvit 50+	242/ 110	200	selenito de sódio/ selénio
Absorvit Energia	121/ 55	100	selenito de sódio/ selénio
Win-Fit multi	55	100	
Airbone ImunoDefensas	15	27	Selenito de sódio
MultiVitaminas e Minerais (Calêndula)	110	200	Selenito de sódio
Vitamais (Lister)	55	100	
Ever-Fit Plus	200	364	
Ever-Fit Cardio	200	364	
Matervita	60	109,1	
Materna Nestlé	25	45	
Pregnacare	30	55	
Menopace Original	100	182	
Neurozam	110	200	
Neurozam Plus	110	200	
Cerebrum	25	50	Selenito de sódio
Piltone	22	40	
Hairevit	50	91	
Energy Memorex	50	91	
Solgar Selenium 200 µg	200	364	Levedura enriquecida em selénio
Solgar Selenium 100 µg	100	182	L-Selenometionina isenta de levedura

DDR – Dose Diária Recomendada

5. Materiais e Métodos

5.1. Pesquisa Bibliográfica

Para realização deste trabalho foi efetuada uma pesquisa bibliográfica. A pesquisa foi feita nos motores de pesquisa: *Pubmed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), *Science Direct* (<http://www.sciencedirect.com/>), e *Google Academy* (<https://scholar.google.pt/>). Ainda foram realizadas pesquisas em sites de diversas instituições nacionais e internacionais, tais como, Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV – www.dgv.min-agricultura.pt/), Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE – <http://www.asae.pt/>), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED – <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED>), Associação Portuguesa dos Nutricionistas (<http://www.apn.org.pt/>), Associação Portuguesa de Dietistas (<http://apdietistas.pt/>), Diário da República (DR – <https://dre.pt/home>), Jornal Oficial da União Europeia (JOUE - <http://eur-lex.europa.eu/oj/direct-access.html?locale=pt>), Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA – <http://www.efsa.europa.eu/>), Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO – <http://www.fao.org/home/en/>), Organização Mundial da Saúde (OMS – <http://www.who.int/en/>), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA – <http://www.fda.gov/>), *National Institutes of Health* (NIH – <https://www.nih.gov/>).

De entre as várias palavras-chaves utilizadas durante a pesquisa bibliográfica, as principais foram: suplementos alimentares/ *food supplement/ dietary supplement*, definição/ *definition*, ingredientes/ *ingredients*, suplementos vs. medicamentos/ *food supplement vs. drugs*, mercados/ *market*, consumo, legislação/ *legislation*, selénio/ *selenium*, funções/ *function*, dose diária recomendada/ *recommended daily dose*, selenoproteínas/ *selenoproteins*, deficiências/ *deficiency*, toxicidade/ *toxicity*, metabolismo/ *metabolism*, biomarcadores/ *biomarkers*, fontes, alimentos/ *food*, solo/ *soil*, água/ *water*. As palavras-chaves foram utilizadas sozinhas ou combinadas entre si.

5.2. Parte Experimental

5.2.1. População

Para a realização deste trabalho foram analisadas 112 amostras de plasma de mulheres grávidas da Ilha da Madeira. As grávidas do estudo pertencem ao Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira (SESARAM). Durante a consulta de acompanhamento materno no Serviço de Obstetria do SESARAM as grávidas foram convidadas a participar do estudo e informadas das condições de realização do mesmo. Além disso, foi-lhes fornecido um consentimento informado para assinarem. As amostras foram recolhidas durante a recolha de

sangue para a realização de análises sanguíneas de rotina. Às grávidas foi solicitado que respondessem a um inquérito de hábitos alimentares relativo ao consumo de peixes (Anexo I) durante a consulta de acompanhamento materno no Serviço de Obstetria do SESARAM.

5.2.2. Determinação de Selênio

A determinação de Se foi realizada por espectrofotometria de absorção atômica com geração de hidretos (HG-AAS). Foram preparadas soluções de ácido clorídrico a 10% e de borohidreto de sódio, pois estas são responsáveis pelo transporte da amostra e pela redução do Se (IV) a hidreto de Se, respectivamente. A Figura 7 exemplifica o funcionamento do HG-AAS. A amostra injetada é transportada pelo ácido clorídrico a 10% até ao ponto de mistura onde reage com o borohidreto de sódio, o agente redutor responsável por produzir os hidretos de Se. Dessa reação originam-se duas fases, uma gasosa e outra líquida. A fase gasosa que contém o hidreto de Se é transportada até um separador gás/líquido com um fluxo de argônio. Segue então até à célula de quartzo para análise pelo AAS. A fase líquida é rejeitada para o recipiente dos resíduos. Para a leitura das amostras no HG-AAS foi utilizada uma lâmpada de cátodo oco de Se, com um comprimento de onda de 196 nm e uma abertura da fenda de 2,0 nm, e com uma célula de quartzo, aquecida a 900 °C. O volume de amostra injetada foi de 500 µL e cada amostra foi lida três vezes. A determinação da concentração de Se das amostras foi feita através da curva de calibração e para a análise dos dados foi utilizado o programa EXCEL.

A validação do método foi realizada com a avaliação de vários parâmetros: a especificidade, a linearidade, precisão e exactidão. Também foi determinada a estabilidade da solução analítica e limites de detecção e de quantificação. Para determinar a especificidade do método, uma solução de referência (1000 µg/mL) foi analisada utilizando uma lâmpada de cátodo oco de selênio e realizando leituras no comprimento de onda de 196 nm, tendo sido obtido o sinal esperado. Para avaliar a linearidade, foram preparadas soluções-padrão na gama de 1,0-7,5 µg/L, e os sinais obtidos foram diretamente proporcionais à concentração de selênio nas soluções e as curvas de calibração apresentaram um coeficiente de determinação (R^2) sempre superior a 0,997. Para a avaliação da precisão foram considerados dois parâmetros: a repetibilidade e a precisão intermediária. A avaliação da repetibilidade foi realizada através da preparação de uma solução padrão que foi analisada seis vezes, enquanto que na avaliação da precisão intermediária do método, uma amostra foi analisada em triplicado, em três dias separados. A exactidão do método foi testada através da análise de uma solução preparada a partir de uma solução padrão de referência. A medição realizada nesta solução estava dentro do intervalo aceite para a solução de referência em uso.

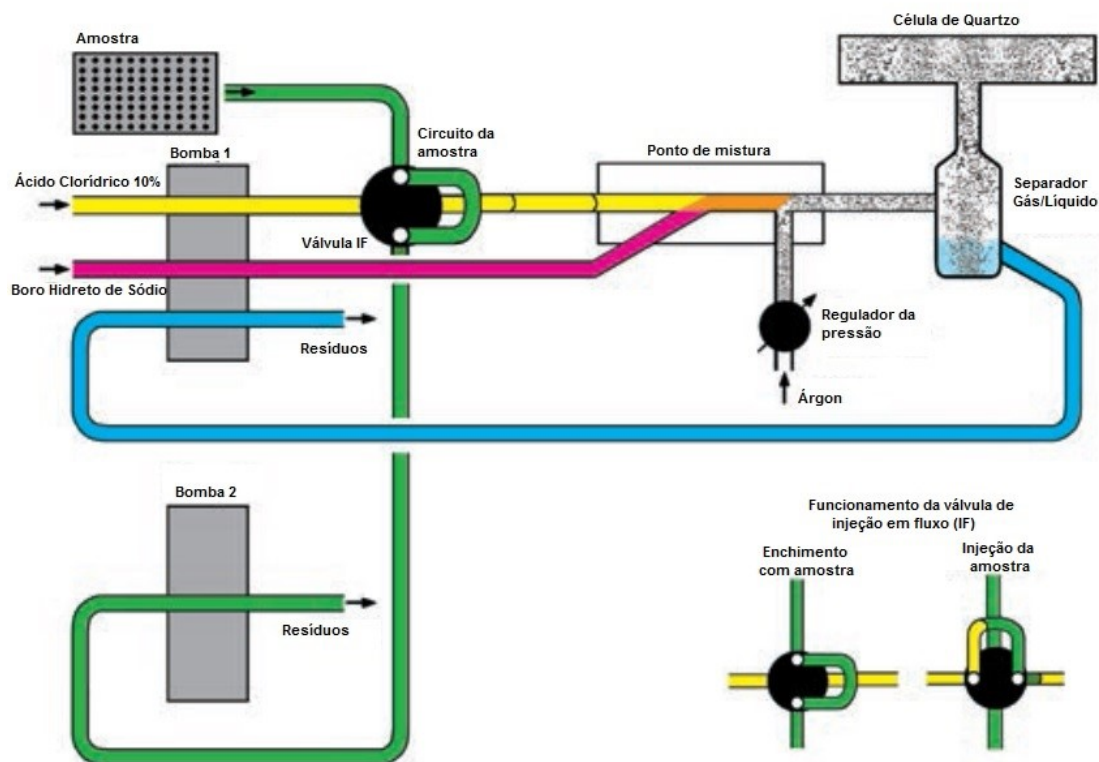


Figura 7 – Esquema explicativo do funcionamento do HG-AAS. Adaptado de PerkinElmer.

A determinação de Se através do HG-AAS requer a mineralização prévia da amostra. A Figura 8 mostra um esquema representativo de todo o processo de determinação do Se nas amostras de plasma das grávidas da Ilha da Madeira. Assim, foram pipetados 250 μL de plasma, 2,5 mL de ácido nítrico 65% (Panreac) e 750 μL de peróxido de hidrogénio (Sigma) para um tubo de centrífuga de vidro que foi aquecido a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas numa placa de aquecimento (Techne, Dri-Block DB-3D). De seguida foram adicionados 5 mL de ácido clorídrico a 10% e a solução foi novamente aquecida, desta vez a 95 $^{\circ}\text{C}$ durante 40 minutos, para transformar todo o Se em Se (IV). A solução obtida foi transferida para um balão de 10 mL e diluída com água desionizada até perfazer o volume do balão. Finalmente, a amostra mineralizada foi armazenada num tubo (Sarstedt) sob refrigeração (no frigorífico a 5-8 $^{\circ}\text{C}$) até à sua leitura.

A determinação da concentração de Se nas amostras de plasma foi feita através da construção de uma curva de calibração com padrões de concentração conhecida. Assim, foi preparada uma solução inicial com uma concentração de 100 ppb a partir de selenito de sódio que foi diluído em água desionizada. A partir desta solução inicial foram efetuadas quatro diluições com ácido clorídrico 10% e água desionizada para se obterem os padrões da curva de calibração conforme mostra a Tabela 13.

Tabela 13 – Preparação das soluções padrão da curva de calibração.

Solução padrão (ppb)	Solução-inicial 100 ppb (μL)	HCl 10% (mL)	Água desionizada
0	0		Foi adicionada
1,0	250		água
2,5	625		desionizada até
5,0	1250	12,5	perfazer o
7,5	1875		volume do balão de 25 mL

Para todas as soluções preparadas foi utilizada água desionizada e todo o material utilizado foi submerso em ácido nítrico 15% durante pelo menos 12 h e de seguida lavado abundantemente com água Mili-Q.

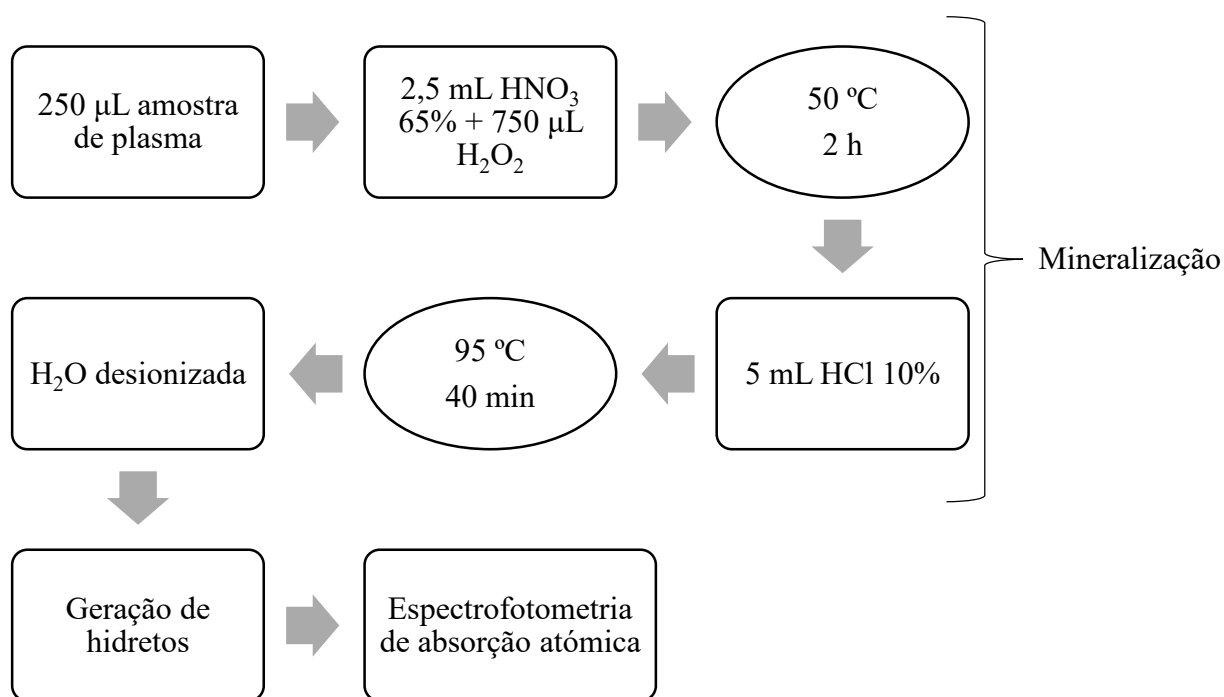


Figura 8 – Esquema representativo da determinação de selênio em amostras de plasma de mulheres grávidas da Ilha da Madeira.

5.3. Análise de Inquéritos

Como referido anteriormente, as grávidas da Ilha da Madeira responderam a um inquérito dos hábitos alimentares referente ao peixe (Anexo I). O inquérito é constituído por duas partes. Na primeira parte a grávida fornece informações gerais sobre idade, altura, peso, idade gestacional e profissão. Na segunda parte são fornecidas informações relativas aos hábitos alimentares, como o número de refeições de peixe por dia, por semana e frequência de consumo de uma variedade de peixes. Além disso, existem questões acerca da constituição do

agregado familiar, a similaridade dos hábitos alimentares, a presença ou não de familiares ligados a atividade da pesca, comércio de peixe ou outra atividade relacionada e também a sua área de residência.

A análise dos inquéritos dos hábitos alimentares preenchidos foi feita através do programa de tratamento de dados informático EXCEL. Para tal foram criadas variáveis para cada um dos parâmetros. No caso da frequência de consumo dos diversos peixes, as grávidas assinalaram com um (-) se não consomem, (+) se consomem pouco, (++) se consomem com regularidade e (+++) se consomem muito os diversos peixes. Na folha de cálculo do EXCEL, a graduação (-), (+), (++) e (+++) foi substituída por 0, 1, 2 e 3 respetivamente, permitindo assim estimar a concentração de Se por refeição de peixe de acordo com a seguinte fórmula:

$$[\text{Se}]_{\text{por refeição de peixe}} (\mu\text{g}) = \frac{\Sigma (a \times b)}{c} \times 175 \text{ g}$$

em que a é a frequência de consumo do peixe; b é a concentração de Se que o peixe apresenta expresso em $\mu\text{g/g}$ e c é a soma da frequência de consumo de todos os peixes. O valor de 175 g foi estabelecido como o valor de uma dose média de peixe por refeição.

Uma vez conhecida a concentração de Se por refeição de peixe, foi calculada a dose semanal de Se de acordo com a fórmula abaixo. A dose diária de Se fornecida pelo peixe foi obtida dividindo a dose semanal pelos sete dias da semana.

$$\text{Dose Semanal } (\mu\text{g}) = [\text{Se}]_{\text{por refeição de peixe}} (\mu\text{g}) \times n^{\circ} \text{ refeições de peixe semanais}$$

Para determinar se a dose diária de Se fornecida pelo peixe está a alcançar os valores recomendados (60 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para as grávidas), foi calculado o índice de benefício (IB).

$$\text{Índice de Benefício} = \frac{\text{Dose Diária}}{\text{DDR}}$$

Neste caso, o valor obtido pelo índice de benefício é relativo à contribuição que o peixe tem na exposição ao Se.

6. Avaliação da exposição ao selénio numa subpopulação Portuguesa

6.1. Resultados da parte experimental

6.1.1. População

A fim de caracterizar a população em estudo, foi realizado um inquérito de hábitos alimentares relativo ao consumo de peixes. A Tabela 14 sumariza algumas das informações obtidas a partir dos inquéritos dos hábitos alimentares. A idade das grávidas varia dos 16 aos 40 anos, sendo a idade média de 29 anos. Elas têm uma altura média de 1,61 m e um peso médio de 67 kg. Apresentam assim um índice de massa corporal médio de 25,8 kg/m^2 . Em geral encontram-se, no segundo trimestre de gestação, mais precisamente na 19^a semana. Além disso, em termos médios as grávidas pertencem a um agregado familiar pequeno

constituído por apenas três pessoas e desse agregado familiar faz parte uma criança com idade inferior a dez anos. Quase 90% da população partilha os mesmos hábitos alimentares com o seu agregado familiar (Figura 9), e, apenas 34% da população têm familiares que exercem uma atividade relacionada com a pesca (Figura 10).

Tabela 14 – Caraterização da população em estudo.

Caracterização da População	
Característica	Média
Idade (anos)	29,4 ± 5,7
Peso Gestacional (kg)	67,1 ± 12,8
Altura (m)	1,61 ± 8
Semana de Gestação	19 ± 9
Agregado Familiar	3,3 ± 1,6
< 10 anos	1,3 ± 0,6

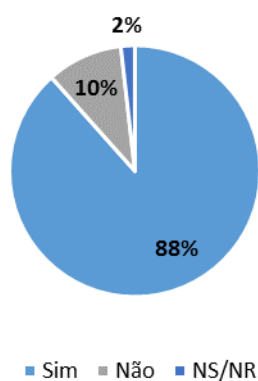


Figura 9 - Semelhança dos hábitos alimentares com o agregado familiar

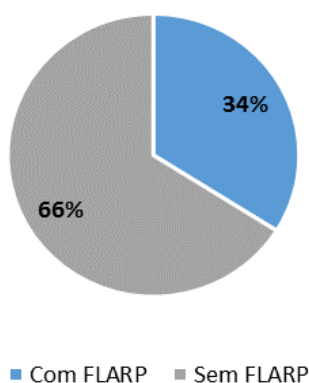


Figura 10 - Percentagem de grávidas com e sem familiares ligados a atividade da pesca ou similares.

A Figura 11 mostra a distribuição da população pelas diferentes áreas da Ilha da Madeira, e é possível ver que os municípios onde esta população se concentra são: Santa Cruz (36%), Funchal (19%) e Câmara dos Lobos (17%).

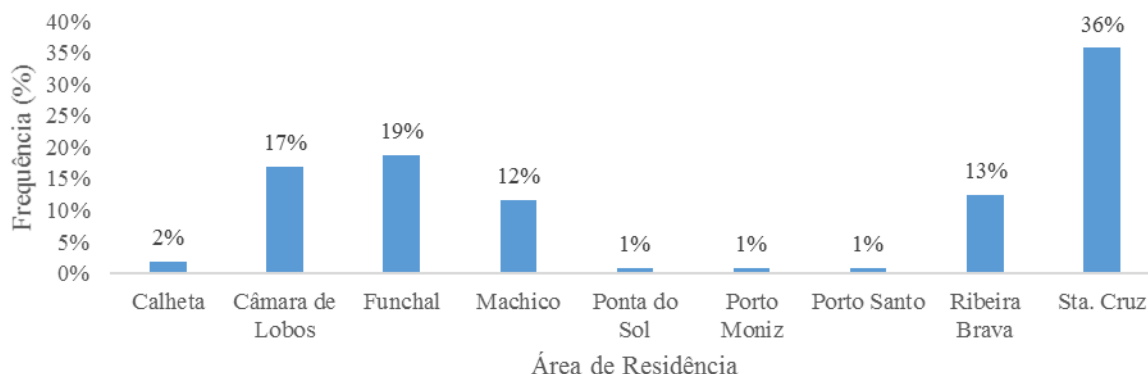


Figura 11 - Distribuição da população pelos diferentes municípios da Ilha da Madeira.

A população em estudo faz em média 2,6 refeições de peixe por semana. Do total dessa população, 37% da população consome duas refeições de peixe por semana e 26% consome três refeições de peixe por semana (Figura 12). Quando se relaciona a idade das grávidas estudadas com as refeições de peixe que ingerem por semana, verifica-se que existe uma tendência para aumentar o número de refeições de peixes por semana com o aumento da idade (Figura 13).

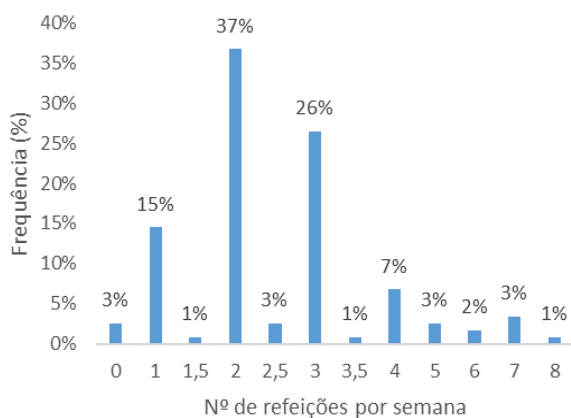


Figura 12 - Distribuição do número de refeições de peixe por semana.

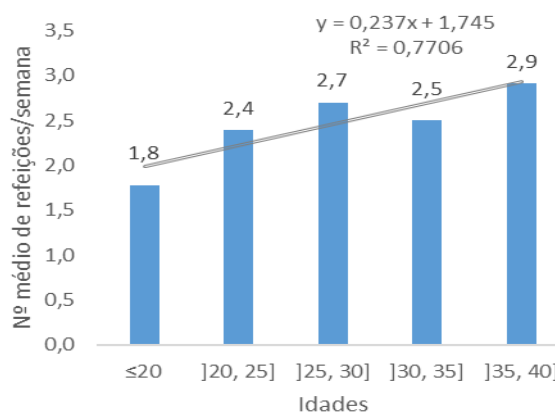


Figura 13 - Relação entre o número de refeições de peixe por semana e a idade.

Ainda assim, quando se relaciona o número de refeições de peixe por semana com a presença ou não de familiares ligados a atividades relacionados com a pesca, pode-se concluir que as mulheres sem familiares ligados a atividades de pesca consomem mais refeições de peixe por semana do que aquelas que têm familiares ligados à pesca ou atividades similares (Figura 14). No que se refere ao número de refeições de peixe por semana nas diferentes zonas da ilha da Madeira, verifica-se que em quase todas as regiões se consome em média duas refeições de peixe por semana, à exceção da Calheta e Funchal que consomem 5 e 3, respetivamente (Figura 15).

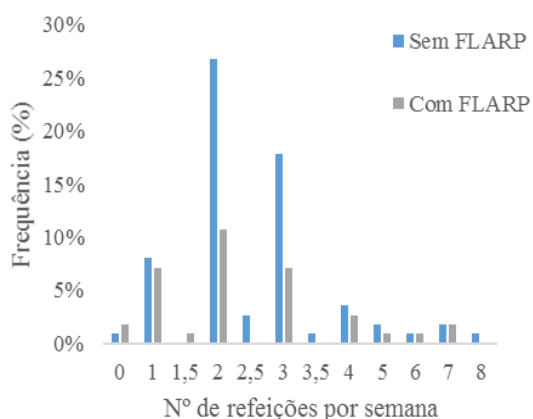


Figura 15 - Relação entre FLARP e o número médio de refeições por semana.

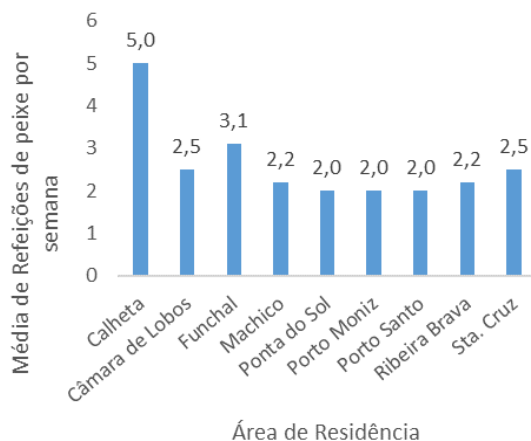


Figura 14 - Relação entre a área de residência e o número médio de refeições de peixe por semana.

No que diz respeito aos peixes que são consumidos pela população em estudo pode ver-se pela Figura 16 que o bacalhau é o peixe de eleição sendo consumido por 91% da população. De seguida, o peixe mais consumido é o peixe-espada preto (88%) e o atum enlatado (85%). O atum fresco e o chicharro são ambos consumidos por 84% da população. Os mariscos (crustáceos e moluscos) mais consumidos são o camarão (72%), o polvo (71%) e as lapas (68%). As misturas de peixe como a caldeirada e a sopa de peixe são consumidas por 44% e 30% da população, respetivamente.

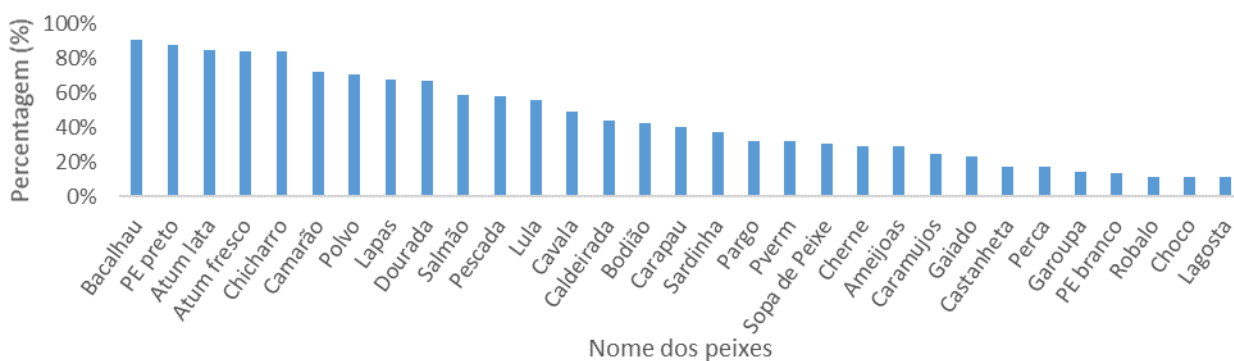


Figura 16 - Consumo de peixe de diferentes espécies.

Da análise dos inquéritos obteve-se a concentração média de Se por refeição de peixe que a população consumia e estimou-se a respetiva dose diária de Se a partir do peixe. Assim, a concentração média de Se por refeição de peixe obtida foi de 70 μg , que corresponde a uma dose diária de Se de 25 μg o que contribui com 42% da DDR de Se. Nas Figuras 17 e 18 pode-se ver a distribuição da concentração média de Se por refeição e a dose diária de Se fornecida pelo peixe, respetivamente. Cerca de 90% da população consome em média entre 60 a 80 μg de Se por refeição de peixe (Figura 17), o que contribui com uma dose diária de Se média de no máximo 40 μg (Figura 18).

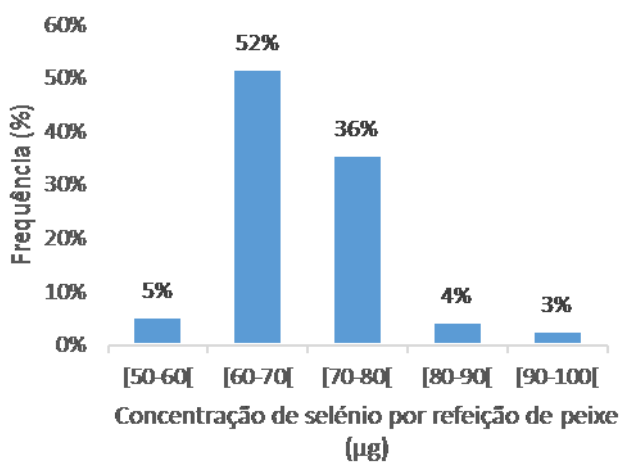


Figura 17 – Estimativa da frequência dos níveis de selénio ingeridos através das refeições de peixe.

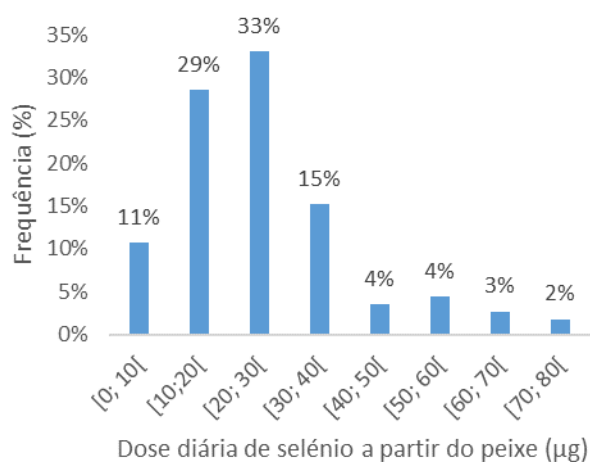


Figura 18 – Estimativa dos níveis de selénio ingeridos em cada refeição pela população.

O parâmetro índice de benefício (Ver secção 5.3) permite ver se alimentação está a ser suficiente para atingir a DDR de Se. Idealmente o índice de benefício deverá ter valores iguais ou superiores a um, porém isso nem sempre se verifica, o que significa que a dose diária de Se ingerida não é suficiente para garantir o aporte recomendado. Contudo, neste estudo, está-se a contabilizar apenas a contribuição do peixe para a DDR. A Figura 19 demonstra que para 55% da população, uma refeição de peixe contribui entre 25 a 50% da DDR de Se. Apenas 5% atinge a DDR e 4% ultrapassa esse valor com as refeições de peixe. Com estes resultados concluiu-se que as refeições de peixe não são suficientes para satisfazer as necessidades diárias de Se na população de grávidas da Ilha da Madeira, pelo que elas deverão consumir outros alimentos ricos em Se (por exemplo, vísceras ou frutos secos) ou mesmo recorrer à suplementação.

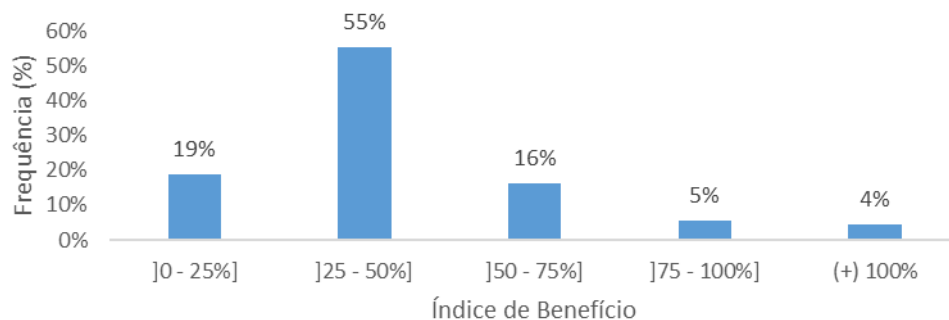


Figura 19 – Frequência da distribuição do índice de benefício.

6.1.2. Determinação de selênio

Para a mesma população foram determinados os níveis de Se no plasma. A distribuição dos resultados obtidos pode ser observada na Figura 20. A concentração média de Se obtida foi de $46 \pm 12 \mu\text{g/L}$. Os valores mínimos e máximos observados foram 25 e 79 $\mu\text{g/L}$, respectivamente. De acordo com Garrido e Bellido (2013), este valor está no intervalo de concentrações baixas de Se (inferior a 60 $\mu\text{g/L}$), podendo começar a aparecer as doenças associadas com a deficiência de Se. A diferença da concentração de Se no plasma nos diferentes trimestres (Figura 21) não foi significativa, apesar de vários estudos terem demonstrado que a concentração de Se diminui ao longo da gravidez pois, há um maior volume sanguíneo por parte da grávida e uma maior necessidade de nutrientes por parte da criança (Álvarez et al. 2007, Hawkes et al. 2004, Kantola et al. 2004, Karita et al 2004, Reyes et al. 2000 e Tan et al. 2001).

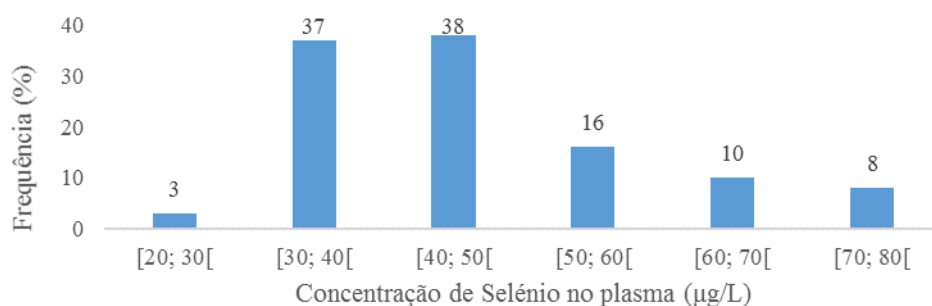


Figura 20 - Distribuição da concentração de selênio no plasma ($\mu\text{g/L}$).

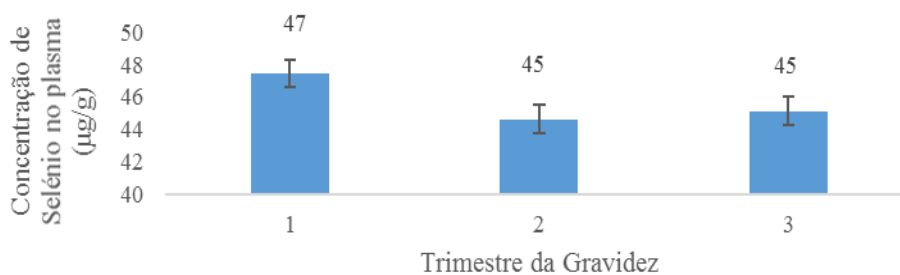


Figura 21 - Concentração de selênio no plasma nos diferentes trimestres.

A correlação entre a concentração de Se no plasma e a dose diária de Se estimada não foi significativa (Figura 22). Existe uma tendência da concentração plasmática de Se aumentar com o aumento da dose diária de Se obtido a partir do peixe. No entanto, há casos em que a concentração de Se no plasma é alta e a dose diária de Se ingerida a partir do peixe é baixa, o que significa que o peixe não é a única fonte de Se consumida e que a população consome outros alimentos ricos em Se, como vísceras, frutos secos, leguminosas ou suplementos alimentares. No caso contrário, em que há uma concentração de Se no plasma baixa e uma dose diária de Se proveniente do peixe alta, pode-se concluir que o Se pode estar armazenado noutros órgãos ou pode estar a ser metabolizado ou excretado.

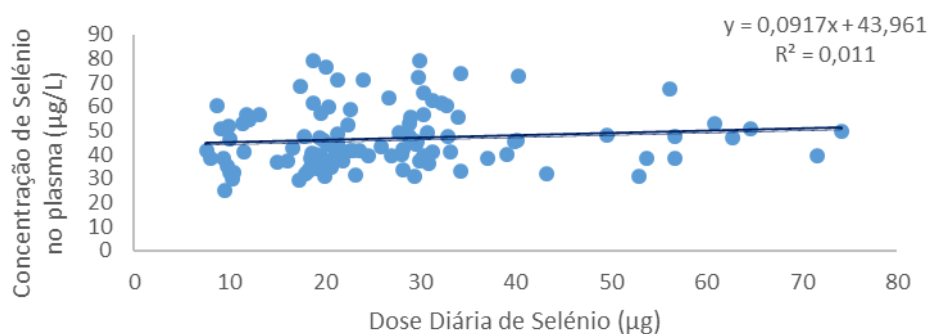


Figura 22 - Correlação entre a dose diária de selênio ingerida a partir das refeições de peixe e a concentração de selênio no plasma.

6.2. Avaliação risco/benefício

Um dos principais objetivos deste estudo foi determinar os níveis de Se numa subpopulação Portuguesa, uma vez que não existem muitos dados que caracterizem a população Portuguesa. Como referido anteriormente, o Se é um micronutriente essencial pois, apresenta várias propriedades benéficas para saúde humana (Benstoem et al., 2015; Duntas, 2010; Duntas & Benvenga, 2015; Kumar & Priyadarsini, 2014; Kurokawa & Berry, 2013; Rayman, 2012, 2000; Solovyev, 2015; Vinceti et al., 2014). Sabe-se que a deficiência em micronutrientes essenciais nas grávidas pode causar vários problemas ao feto, entre os quais, retardamento no crescimento do feto, malformações congénitas e atraso no desenvolvimento neuro comportamental e imunológico. Contudo, esta relação ainda não foi estabelecida com o Se, pelo

que devem ser realizados estudos para o efeito (Álvarez et al., 2007; Kilinc, Coskun, Bilge, Imrek, & Atli, 2010).

Devido a variabilidade de Se nos solos e alimentos, os níveis de Se no plasma variam de país para país (Tabela 15). Assim, é necessário determinar os níveis de Se em Portugal para avaliar o seu estado. O valor obtido ($46 \pm 12 \mu\text{g/L}$) nesta população de grávidas da Ilha da Madeira é um valor baixo que requer especial atenção. Segundo a classificação estabelecida por Fairweather-Tait et al. (2011), os valores da concentração de Se no plasma abaixo de $60 \mu\text{g/L}$ já pode ser considerado um estado de deficiência. Contudo, as doenças associadas com a deficiência em Se só se manifestam a partir de concentrações inferiores a $40 \mu\text{g/L}$ (Fairweather-Tait et al., 2011; Garrido & Bellido, 2013). Portanto, as grávidas da Ilha da Madeira aparentam apresentar um estado de deficiência em Se, mas ainda não atingiram os níveis a partir dos quais podem começar a aparecer as doenças associadas.

Ainda, para confirmar o estado deficitário apresentado pela população, seria necessário comparar os resultados obtidos nas mulheres grávidas com os de mulheres não grávidas da Ilha da Madeira. Assim, depois de se determinarem os níveis séricos do Se e a atividade da GPX poderíamos comparar os valores obtidos nas duas subpopulações e ver se a subpopulação sofre ou não de deficiência em Se.

A concentração de Se obtido nas grávidas da Ilha da Madeira está abaixo do valor obtido num estudo realizado numa subpopulação de grávidas da cidade de Lisboa por Lopes et al. (2004), que foi de $60 \mu\text{g/L}$. O valor obtido está também abaixo do valor obtido noutros estudos realizados em grávidas noutros países conforme mostra a Tabela 15. No entanto, Kilinc et al. (2010) obtiveram resultados semelhantes em grávidas da região do Mediterrâneo da Turquia, em que a concentração de Se encontrada foi de $47 \mu\text{g/L}$.

A variação da concentração média de Se no plasma das grávidas da Ilha da Madeira nos diferentes trimestres de gravidez não foi significativa. Como referido acima, a concentração de Se diminui ao longo da gravidez. Esta diminuição deve-se a um maior volume sanguíneo por parte da grávida e uma maior necessidade de nutrientes por parte da criança. Deste modo, mais amostras deveriam ser analisadas para uma melhor avaliação da variação.

Tabela 15 - Concentração de Se ($\mu\text{g/L}$) no plasma/soro de mulheres grávidas de diferentes países.

País	Concentração de Se ($\mu\text{g/L}$)	Referência
Inglaterra ($n=472$)	80	(Mistry et al., 2015)
Espanha ($n=30$)	99	(Álvarez et al., 2007)
Turquia ($n=70$)	92	(Arikan, 2015)
E.U.A. ($n=20$)	126	(Hawkes et al., 2004)
Austrália ($n=172$)	102	(Callan et al., 2013)
China ($n=90$)	74	(Tan et al., 2001)

As grávidas responderam também a um inquérito dos hábitos alimentares a partir do qual foi estimada a dose diária de Se ingerida a partir de refeições de peixe. A população ingere em média 2,6 refeições de peixe por semana, em que cada refeição fornece uma média de 70 µg de Se. Com estes valores estimou-se a dose diária de Se em 25 µg, ou seja, uma refeição média de peixe contribui em 42% da DDR. Assim, conclui-se que as refeições de peixe feitas por esta população não são suficientes para satisfazer as necessidades diárias de Se. O inquérito fornecia apenas a informação de consumo relativo ao peixe. Assim, para saber a contribuição que a alimentação tem na DDR de Se, o inquérito deveria questionar acerca de todos os hábitos alimentares, especialmente dos alimentos ricos em Se. Além disso, é importante perguntar também sobre o consumo de suplementos alimentares que contenham Se. Os inquéritos sobre os hábitos alimentares não são a melhor forma de avaliar a exposição ao Se, ou qualquer outro elemento. Ainda assim, os inquéritos dos hábitos alimentares são muito utilizados pois, são um método barato, fácil de aplicar, não invasivo e fornece estimativas próximas da realidade (Combs et al., 2011; Devereux et al., 2007).

Quando se analisam os peixes consumidos e a concentração de Se que cada um tem, verifica-se que nem todos os peixes mais consumidos são aqueles que são mais ricos em Se (Figura 23). Apesar de o bacalhau ser o peixe mais consumido (91%), este não é dos peixes mais rico em Se, fornecendo apenas 0,271 µg de Se por grama de peixe (EFSA, 2014b). O peixe-espada preto, que é o segundo mais consumido (88%), fornece 0,460 µg/g (Afonso, 2009), quase o dobro da concentração do bacalhau. O peixe com maior concentração de Se é o atum, que fornece 0,752 µg/g (EFSA, 2014b), e é consumido por 84% da população. No entanto, apesar de atum e do peixe-espada preto serem boas fontes de Se, há que ter atenção a frequência de consumo destes peixes pois, são peixes predadores que estão contaminados com metais pesados, nomeadamente o mercúrio, que é altamente tóxico (Afonso, 2009; EFSA, 2014b). Os mariscos também são boas fontes de Se, contudo o mais consumido (camarão – 72%, não é dos mais ricos fornecendo apenas 0,23 µg/g (EFSA, 2014b). O polvo (71%), as lapas (68%), as amêijoas (29%), os caramujos (25%) e o choco (12%) são mais ricos em Se, fornecendo 0,597 µg/g, 0,575 µg/g, 0,518 µg/g, 0,443 µg/g e 0,651 µg/g, respetivamente (EFSA, 2014b; Guérin et al. 2011).

A correlação entre a dose diária de Se estimada a partir do peixe e a concentração de Se no plasma das mulheres grávidas da Ilha da Madeira não foi significativa. A falta de correlação pode ser explicada pelo facto de haver grávidas com uma dose diária de Se estimada elevada e uma concentração de Se no plasma baixa. Provavelmente, o facto do Se estar armazenado noutros órgãos ou estar ligado a metais pesados como o mercúrio e o arsénio, diminui a concentração de Se determinada no plasma. E também, há casos em que há uma concentração

de Se no plasma alta e uma dose diária baixa em que se conclui que o peixe não é a única fonte de Se consumida. Para estimativas mais precisas deverá ter-se em conta todos os alimentos consumidos e as quantidades certas consumidas. Miklavčič et al. (2013) obtiveram resultados semelhantes num estudo realizado em vários países do Mediterrâneo. Segundo estes autores, a falta de correlação entre a ingestão de peixe e a concentração de Se pode ser devido à baixa precisão dos dados obtidos a partir do questionário do estudo, que fornecia estimativas de consumo de peixe e não a porção exata do peixe ingerido. Para além disso, a variação da concentração de Se nos peixes pode também ter influenciado os resultados (Miklavčič et al., 2013).

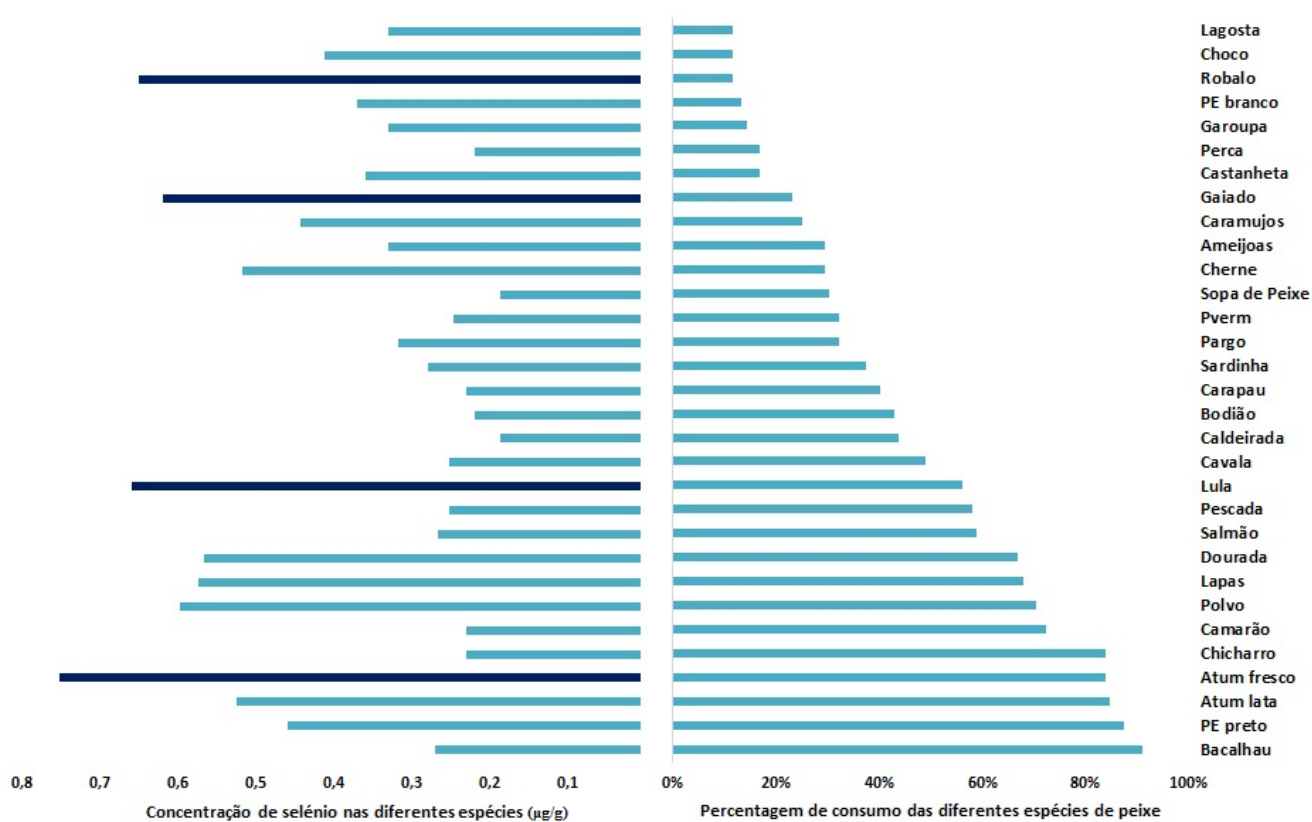


Figura 23 - Concentração de selênio nas espécies de peixe mais consumidas.

7. Conclusão e perspetivas futuras

Da pesquisa bibliográfica efetuada acerca dos suplementos alimentares, pode-se concluir que estes são fontes concentradas de determinados nutrientes e que se destinam a complementar a alimentação. Em Portugal, e na União Europeia, os suplementos alimentares são considerados géneros alimentícios, e os ingredientes permitidos no fabrico dos mesmos são descritos na legislação comunitária. No entanto, a legislação refere-se apenas aos suplementos de

vitaminas e minerais, não existindo normas específicas relativas aos suplementos com outros ingredientes. A legislação também não especifica os locais de venda dos suplementos, sendo estes vendidos em diversos tipos de estabelecimentos comerciais como, farmácias, parafarmácias, super e hipermercados, lojas de produtos naturais, ervanárias, através do telemarketing e da internet. No que se refere ao mercado de venda e consumo dos suplementos alimentares existe pouca informação atual, pois, o estudo mais recente é de 2006 e é necessário um novo estudo para uma nova avaliação.

No que se refere ao Se, existem muitos estudos sobre este elemento, ainda que por vezes com resultados contraditórios. As selenoproteínas têm vindo a ser o objeto de estudo de muitos investigadores, porém algumas não foram ainda caracterizadas. Existem também vários estudos que descrevem as funções do Se no organismo humano, realçando as suas propriedades benéficas. A deficiência em selénio é endémica em países tais como a China, Coreia do Norte, Sibéria e Mongólia, estando também bem caracterizada. Foram realizados estudos que determinaram os biomarcadores para a avaliação do estado nutricional de Se. Várias agências reguladoras estabeleceram doses diárias recomendadas de Se para garantir que os efeitos desejados sejam alcançados. A principal fonte de Se são os alimentos, porém vários estudos concluíram que a concentração de Se nos alimentos varia de país para país. Diversos estudos têm apontado a castanha-do-pará como alimento mais rico em Se, ainda que os peixes e os mariscos sejam boas fontes. Os suplementos alimentares são fontes concentradas de Se e os estudos realizados têm demonstrado a sua eficácia na manutenção de níveis adequados de Se.

Em Portugal existem diversas opções de suplementos alimentares com Se. As opções vão desde suplementos só com Se, a preparados multivitamínicos e multiminerais, combinações de Se com outros elementos, como por exemplo, a combinação de Se com o zinco. Estes suplementos têm diversos fins e são também destinados a diferentes populações.

Dada a importância do Se para a saúde humana é importante a avaliação dos níveis deste e nomeadamente a determinação de biomarcadores de exposição, especialmente em subpopulações em que o *status* de Se é fundamental para o bom estado nutricional. De entre essa população destacam-se as mulheres grávidas.

Com a análise dos resultados obtidos no trabalho prático desta dissertação, conclui-se que as grávidas da Ilha da Madeira apresentam valores baixos de Se no plasma, em comparação com outros estudos realizados em Portugal e outros países. Além disso, a variação dos níveis de Se nos três trimestres não foi significativa. Os valores obtidos podem ser explicados pela diminuição da concentração de Se que ocorre durante a gravidez devido ao aumento do volume sanguíneo da grávida e à maior necessidade de nutrientes por parte da criança. Assim,

é necessário determinar os níveis de Se numa população de mulheres da Ilha da Madeira, para ver qual a real situação da população e saber se houve uma diminuição acentuada dos níveis de Se no plasma ou não. É também necessário determinar a atividade da GPX, para ver se o Se está a ser suficiente para que a GPX atue nas condições necessárias.

Quanto aos inquéritos, estes deverão ser desenvolvidos no sentido de englobar questões sobre os restantes hábitos alimentares, para uma melhor estimativa da contribuição dos alimentos para os níveis de Se no plasma. De ressaltar que deverão ser inquiridas acerca do consumo de alimentos ricos em Se, para além do peixe, como vísceras, carnes, ovos, frutos secos (por exemplo castanha-do-pará), cogumelos e suplementos alimentares que possam conter Se.

Finalmente, se esses dados forem consistentes com os da população em geral, as autoridades locais podem optar por aumentar a concentração de Se nos alimentos locais através da utilização de fertilizantes enriquecidos com Se e suplementação das rações dos animais.

8. Bibliografia

- Afonso, C. I. M. (2009). *Produtos da pesca capturados na Costa Portuguesa: Benefícios e perigos associados ao seu consumo*, Doutoramento em Farmácia (Bromatologia), Lisboa: Faculdade de Farmácia-Universidade de Lisboa.
- Aldosary, B. M., Sutter, M. E., Schwartz, M., & Morgan, B. W. (2012). Case series of selenium toxicity from a nutritional supplement. *Clinical Toxicology*, 50(1), 57–64. <http://doi.org/10.3109/15563650.2011.641560>
- Almondes, K. G. de S., Leal, G. V. da S., Cozzolino, S. M. F., Philippi, S. T., Rondó, P. H. de C., & Article, R. (2010). The role of selenoproteins in cancer. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 56(4), 484–8. <http://doi.org/S0104-42302010000400025> [pii]
- Álvarez, S. I., Castañón, S. G., Ruata, M. L. C., Aragüés, E. F., Terraz, P. B., Irazabal, Y. G., González, E. G., & Rodríguez, B. G. (2007). Updating of normal levels of copper, zinc and selenium in serum of pregnant women. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 21(SUPPL. 1), 49–52. <http://doi.org/10.1016/j.jtemb.2007.09.023>
- Arikan, T. A. (2015). Plasma selenium levels in first trimester pregnant women with hyperthyroidism and the relationship with thyroid hormone status. *Biological Trace Element Research*, 167(2), 194–199. <http://doi.org/10.1007/s12011-015-0310-y>
- Associação Portuguesa de Dietistas. (2016). Os Nutrientes. Retrieved June 14, 2016, from <http://apdietistas.pt/nutricao-saude/os-nutrientes>
- Associação Portuguesa dos Nutricionistas. (2016). Saiba mais sobre nutrição. Retrieved June 14, 2016, from <http://www.apn.org.pt/ver.php?cod=0I0A0C>
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. [INFARMED], & Autoridade de Segurança Alimentar e Económica [ASAE]. (2015). Comunicado de imprensa - Infarmed e ASAE detetam suplementos alimentares adulterados. Retrieved June 14, 2016, from http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_NOVIDADES/DETALH_E_NOVIDADE?itemid=10425761
- Bailey, R. L., West Jr, K., & Black, R. (2015). The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Nutrition & Metabolism*, 66(2), 22–33. <http://doi.org/10.1159/000371618>
- Benstoem, C., Goetzenich, A., Kraemer, S., Borosch, S., Manzanares, W., Hardy, G., & Stoppe, C. (2015). Selenium and its supplementation in cardiovascular disease - What do we know? *Nutrients*, 7(5), 3094–3118. <http://doi.org/10.3390/nu7053094>
- Brown, K. M., & Arthur, J. R. (2001). Selenium, selenoproteins and human health: A review. *Public Health Nutrition*, 4(2B), 593–599. <http://doi.org/10.1079/PHN2001143>
- Burger, J., Gaines, K. F., Boring, C. S., Stephens, W. L., Snodgrass, J., & Gochfeld, M. (2001). Mercury and selenium in fish from the Savannah river: species, trophic level, and locational differences. *Environmental Research*, 87(2), 108–18. <http://doi.org/10.1006/enrs.2001.4294>
- Burger, J., & Gochfeld, M. (2011). Mercury and selenium levels in 19 species of saltwater fish from New Jersey as a function of species, size, and season. *Science of the Total*

- Environment, 409(8), 1418–1429. <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.12.034>
- Callan, A. C., Hinwood, A. L., Ramalingam, M., Boyce, M., Heyworth, J., McCafferty, P., & Odland, J. (2013). Maternal exposure to metals-Concentrations and predictors of exposure. *Environmental Research*, 126, 111–117. <http://doi.org/10.1016/j.envres.2013.07.004>
- CEFAR. (2016). Sistema de Informação hmR / Análise CEFAR.
- Combs, G. F. (2001). Selenium in global food systems. *British Journal of Nutrition*, 85(5), 517. <http://doi.org/10.1079/BJN2000280>
- Combs, G. F. (2015). Biomarkers of selenium status. *Nutrients*, 7(4), 2209–2236. <http://doi.org/10.3390/nu7042209>
- Combs, G. F., Watts, J. C., Jackson, M. I., Johnson, L. K., Zeng, H., Scheett, A. J., Othus, E. O., Schomburg, L., Hoeg, A., Hoefig, C. S., Davis, C. D. & Milner, J. A. (2011). Determinants of selenium status in healthy adults. *Nutrition Journal*, 10(1), 75. <http://doi.org/10.1186/1475-2891-10-75>
- Copat, C., Vinceti, M., D'Agati, M. G., Arena, G., Mauceri, V., Grasso, A., Falico, R., Sciacca, S. & Ferrante, M. (2014). Mercury and selenium intake by seafood from the Ionian Sea: A risk evaluation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 100(1), 87–92. <http://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.11.009>
- Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B. A, O'Keefe, J. H. & Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet : health implications for the 21st century. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81, 341–354
- Costa-Silva, F., Marques, G., Matos, C. C., Barros, A. I. R. N. A., & Nunes, F. M. (2011). Selenium contents of Portuguese commercial and wild edible mushrooms. *Food Chemistry*, 126(1), 91–96. <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.10.082>
- Council for Responsible Nutrition. (2015). The Dietary Supplement Consumer. Retrieved June 14, 2016, from <http://www.crnusa.org/CRNconsumersurvey/2015/>
- Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho. Diário da República N.º 147 - I série. Ministério da Agricultura; Desenvolvimento Rural e Pescas. Açores.
- Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Diário da República, N.º 167 - 1 Série. Ministério da Saúde.
- Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho. Diário da República N.º 120- I Série, Ministério da Agricultura e do Mar. Lisboa.
- Devereux, G., McNeill, G., Newman, G., Turner, S., Craig, L., Martindale, S., Helms, P. & Seaton, A. (2007). Early childhood wheezing symptoms in relation to plasma selenium in pregnant mothers and neonates. *Clinical and Experimental Allergy*, 37(7), 1000–1008. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02757.x>
- Direção Geral da Saúde [DGS]. (2014). Alimentação saudável em números – 2014, 82.

Retrieved from
https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwimx5_yt-jMAhUJUUhQKHytIAH4QFggiMAE&url=https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-alimentacao-saudavel-em-numeros-2014-pdf.asp

Directiva 2002/46/CE. Jornal Oficial Das Comunidades Europeias L 183/51. Parlamento Europeu E Conselho Da União Europeia. Luxemburgo.

Dumont, E., Vanhaecke, F., & Cornelis, R. (2006). Selenium speciation from food source to metabolites: A critical review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 385(2), 1304–1323. <http://doi.org/10.1007/s00216-006-0529-8>

Duntas, L. H. (2010). Selenium and the thyroid: A close-knit connection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(12), 5180–5188. <http://doi.org/10.1210/jc.2010-0191>

Duntas, L. H., & Benvenga, S. (2015). Selenium: An element for life. *Endocrine*, 48(3), 756–775. <http://doi.org/10.1007/s12020-014-0477-6>

Durão, C. R. (2008). Suplementos alimentares - Legislar é suficiente? *Revista de Alimentação Humana*, 14(2), 77–87.

European Food Safety Authority [EFSA]. (2014a). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium. *EFSA Journal*, 12(10), 1–67. <http://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3846>

European Food Safety Authority [EFSA]. (2014b). Scientific opinion on health benefits of seafood (fish and shellfish) consumption in relation to health risks associated with exposure to methylmercury. *EFSA Journal*, 12(7), 80. <http://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3761>

Eussen, S. R. B. M., Verhagen, H., Klungel, O. H., Garssen, J., Van Loveren, H., Van Kranen, H. J., & Rompelberg, C. J. M. (2011). Functional foods and dietary supplements: Products at the interface between pharma and nutrition. *European Journal of Pharmacology*, 668(SUPPL. 1), 2–9. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.008>

Fairweather-Tait, S. J., Bao, Y., Broadley, M. R., Collings, R., Ford, D., Hesketh, J. E., & Hurst, R. (2011). Selenium in human health and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 14(7), 1337–1383. <http://doi.org/10.1089/ars.2010.3275>

Fairweather-tait, S. J., Collings, R., & Hurst, R. (2010). Selenium bioavailability: current knowledge and future research. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(2), 1484S–91S. <http://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674J.The>

Falcato, A. R. Q. (2014). Suplementos alimentares: Consumo nacional estimado de vitaminas e minerais em 2012. *Dissertação de Mestrado em Engenharia Alimetar*. Lisboa: Instituto Superior de Agronomia - Universidade de Lisboa.

Felício, J. A. (2006). *Estudo de Mercado Consumo de Suplementos Alimentares em Portugal*.

- Ferreira, K. S., Gomes, J. C., Bellato, C. R., Cláudio, E., & Jordão, P. (2002). Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 11(3).
- Food and Agriculture Organization of the United Nations [FAO]. (2014). *The state of food insecurity in the world*. Rome, FAO.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations [FAO], & World Health Organization [WHO]. (2001). *Human Vitamin and Mineral Requirements*. *Human Vitamin and Mineral Requirements*, 249–269.
- Future Market Insights. (2015). *Dietary supplements market – Driven by increasing demand for health products: Global industry analysis and opportunity assessment 2015 – 2025*. Retrieved June 14, 2016, from <http://www.futuremarketinsights.com/reports/dietary-supplements-market>
- Garrido, F. J. L.-B., & Bellido, L. L. (2013). [Selenium and health; reference values and current status of Spanish population]. *Nutrición Hospitalaria*, 28(5), 1396–406. <http://doi.org/10.3305/nh.2013.28.5.6634>
- Georgiou, N. A., Garssen, J., & Witkamp, R. F. (2011). Pharma-nutrition interface: The gap is narrowing. *European Journal of Pharmacology*, 651(1–3), 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.11.007>
- Gomes, F. C. (2014). *Caracterização do mercado português de suplementos alimentares em 2014*. Dissertação de Mestrado em Engenharia Alimentar. Lisboa: Instituto Superior de Agronomia - Universidade de Lisboa.
- Gregório, M. J., & Liz, M. de. (2010). Fibra Alimentar: Recomendações e benefícios para a saúde. *Nutricias*, 38–42. Retrieved from <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/65256/2/8306.pdf>
- Grupo Marktest. (2015). *Aumenta número de consumidores de vitaminas e suplementos*. Retrieved June 14, 2016, from <http://www.marktest.com/wap/a/n/id~1fe2.aspx>
- Guérin, T., Chekri, R., Vastel, C., Sirot, V., Volatier, J. L., Leblanc, J. C., & No??l, L. (2011). Determination of 20 trace elements in fish and other seafood from the French market. *Food Chemistry*, 127(3), 934–942. <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.01.061>
- Hambidge, M. (2003). Biomarkers of trace mineral intake and status. *Journal of Nutrition*, 133(3), 948S–955. Retrieved from <http://jn.nutrition.org/cgi/content/long/133/3/948S>
- Hatfield, D. L., Tsuji, P. A., Carlson, B. A., & Gladyshev, V. N. (2014). Selenium and selenocysteine: Roles in cancer, health, and development. *Trends in Biochemical Sciences*, 39(3), 112–120. <http://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.12.007>
- Hawkes, W. C., Alkan, Z., Lang, K., & King, J. C. (2004). Plasma selenium decrease during pregnancy is associated with glucose intolerance. *Biological Trace Element Research*, 100(1), 19–29. <http://doi.org/BTER:100:1:019> [pii]r10.1385/BTER:100:1:019 [doi]
- Himmelgreen, D. A., Cantor, A., Arias, S., & Romero Daza, N. (2014). Using a biocultural approach to examine migration/globalization, diet quality, and energy balance.

- Hurst, R., Collings, R., Harvey, L. J., King, M., Hooper, L., Bouwman, J., Gurinovic, M. & Fairweather-Tait, S. J. (2013). EURRECA—Estimating selenium requirements for deriving dietary reference values. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(10), 1077–1096. <http://doi.org/10.1080/10408398.2012.742861>
- Institute of Medicine [IOM]. (2000). *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington, D.C.: National Academies Press. <http://doi.org/10.17226/9810>
- Johnston, J. L., Fanzo, J. C., & Cogill, B. (2014). Understanding Sustainable Diets: A Descriptive Analysis of the Determinants and Processes That Influence Diets and Their Impact on Health, Food Security, and Environmental Sustainability. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 5(4), 418–429. <http://doi.org/10.3945/an.113.005553>
- Karimi, R., Fisher, N. S., & Meliker, J. R. (2014). Mercury-nutrient signatures in seafood and in the blood of avid seafood consumers. *Science of the Total Environment*, 496, 636–643. <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.04.049>
- Kilinc, M., Coskun, A., Bilge, F., Imrek, S. S., & Atli, Y. (2010). Serum reference levels of selenium, zinc and copper in healthy pregnant women at a prenatal screening program in southeastern mediterranean region of Turkey. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24(3), 152–156. <http://doi.org/10.1016/j.jtemb.2010.01.004>
- Kipp, A. P., Strohm, D., Brigelius-Flohé, R., Schomburg, L., Bechthold, A., Leschik-Bonnet, E., & Hesecker, H. (2015). Revised reference values for selenium intake. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 32, 195–199. <http://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.07.005>
- Kumar, B. S., & Priyadarsini, K. I. (2014). Selenium nutrition: How important is it? *Biomedicine and Preventive Nutrition*, 4(2), 333–341. <http://doi.org/10.1016/j.bionut.2014.01.006>
- Kurokawa, S., & Berry, M. J. (2013). Selenium. Role of the essential metalloid in health. *Metal Ions in Life Sciences*, 13, 499–534. http://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_16
- Labunskyy, V. M., Hatfield, D. L., & Gladyshev, V. N. (2014). Selenoproteins: Molecular pathways and physiological roles. *Physiological Reviews*, 94(3), 739–777. <http://doi.org/10.1152/physrev.00039.2013>
- Lopes, P. a, Santos, M. C., Vicente, L., Rodrigues, M. O., Pavão, M. L., Nêve, J., & Viegas-Crespo, a M. (2004). Trace element status (Se, Cu, Zn) in healthy Portuguese subjects of Lisbon population: a reference study. *Biological Trace Element Research*, 101(1), 1–17. <http://doi.org/10.1385/BTER:101:1:01>
- Lu, J., & Holmgren, A. (2009). Selenoproteins. *The Journal of Biological Chemistry*, 284(2), 723–727. <http://doi.org/10.1074/jbc.R800045200>
- MacFarquhar, J. K., Broussard, D. L., Melstrom, P., Hutchinson, R., Wolkin, A., Martin, C., Burk, R. F., Dunn, J. R., Green, A. L., Hammond, R., Schaffner, W. & Jones, T. F.

- (2010). Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Archives of Internal Medicine*, 170(3), 256–61. <http://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.495>
- Maćkowiak, K., Torlińska-Walkowiak, N., & Torlińska, B. (2016). Dietary fibre as an important constituent of the diet. *Postępy Higieny I Medycyny Doświadczalnej (Online)*, 70, 104–9. <http://doi.org/10.5604/17322693.1195842>
- MedlinePlus. (2015). Dietary Proteins. Retrieved June 14, 2016, from <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/dietaryproteins.html>
- MedlinePlus. (2015). Whey Protein. Retrieved June 14, 2016, from <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/833.html>
- Mehdi, Y., Hornick, J. L., Istasse, L., & Dufrasne, I. (2013). Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*, 18(3), 3292–3311. <http://doi.org/10.3390/molecules18033292>
- Miklavčič, A., Casetta, A., Snoj, J., Mazej, D., Krsnik, M., Mariuz, M., Safianou, K., Špirić, Z., Barbone, F. & Horvat, M. (2013). Mercury, arsenic and selenium exposure levels in relation to fish consumption in the Mediterranean area. *Environmental Research*, 120, 7–17. <http://doi.org/10.1016/j.envres.2012.08.010>
- Miklavčič, A., Stibilj, V., Heath, E., Polak, T., Tratnik, J. S., Klavž, J., Mazej, D. & Horvat, M. (2011). Mercury, selenium, PCBs and fatty acids in fresh and canned fish available on the Slovenian market. *Food Chemistry*, 124(3), 711–720. <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.06.040>
- Mistry, H. D., Broughton Pipkin, F., Redman, C. W. G., & Poston, L. (2012). Selenium in reproductive health. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(1), 21–30. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.034>
- Mistry, H. D., Gill, C. A., Kurlak, L. O., Seed, P. T., Hesketh, J. E., Méplan, C., Schomburg, L., Chappel, L. C., Morgan, L. & Poston, L. (2015). Association between maternal micronutrient status, oxidative stress, and common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks' gestation in nulliparous women who subsequently develop preeclampsia. *Free Radical Biology & Medicine*, 78, 147–55. <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.580>
- National Institute of Health [NIH]. (2011). Botanical Dietary Supplements. Retrieved June 14, 2016, from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/BotanicalBackground-HealthProfessional/>
- National Institute of Health [NIH]. (2015). Dietary Supplements for Weight Loss. Retrieved June 14, 2016, from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/WeightLoss-Consumer/>
- National Institute of Health [NIH]. (2016). Omega-3 Supplements: In Depth. Retrieved June 14, 2016, from <https://nccih.nih.gov/health/omega3/introduction.htm>
- Navarro-Alarcón, M., & Cabrera-Vique, C. (2008). Selenium in food and the human body: A review. *Science of the Total Environment*, 400(1–3), 115–141. <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.06.024>

- Navarro-Alarcón, M., & López-Martínez, M. C. (2000). Essentiality of selenium in the human body: Relationship with different diseases. *Science of the Total Environment*, 249(1–3), 347–371. [http://doi.org/10.1016/S0048-9697\(99\)00526-4](http://doi.org/10.1016/S0048-9697(99)00526-4)
- Nordic Council of Ministers [NCM]. (2012). Nordic Nutrition Recommendations 2012 – what's next? *Nordic Nutrition Recommendations 2012*, 5(11). <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.6027/Nord2014-002>
- Okręglińska, K. (2015). Health effects of changes in the structure of dietary macronutrients intake in western societies. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 66(2), 97–105. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26024397>
- Olmedo, P., Hernández, A. F., Pla, A., Femia, P., Navas-Acien, A., & Gil, F. (2013). Determination of essential elements (copper, manganese, selenium and zinc) in fish and shellfish samples. Risk and nutritional assessment and mercury-selenium balance. *Food and Chemical Toxicology*, 62, 299–307. <http://doi.org/10.1016/j.fct.2013.08.076>
- Papp, L. V., Lu, J., Holmgren, A., & Khanna, K. K. (2007). From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxidants & Redox Signaling*, 9(7), 775–806. <http://doi.org/10.1089/ars.2007.1528>
- Pedrero, Z., & Madrid, Y. (2009). Novel approaches for selenium speciation in foodstuffs and biological specimens: A review. *Analytica Chimica Acta*, 634(2), 135–152. <http://doi.org/10.1016/j.aca.2008.12.026>
- PerkinElmer. (n.d.). Determination of As, Se and Hg in Waters by Hydride Generation / Cold Vapor Atomic Absorption Spectroscopy. Retrieved April 3, 2015, from https://www.perkinelmer.com/CMSResources/Images/44-130442APP_PinAAcle-ToxicMetalsinWaterbyHG-CVAA.pdf
- Persistence Market Research. (2015a). Dietary supplements market will reach US\$ 179.8 billion, globally in 2020. Retrieved June 14, 2016, from <http://www.persistencemarketresearch.com/mediarelease/dietary-supplements-market.asp>
- Persistence Market Research. (2015b). Global market study on dietary supplements: Botanical supplements to be the largest market by 2020. Retrieved June 14, 2016, from <http://www.persistencemarketresearch.com/market-research/dietary-supplements-market.asp>
- Pieczynska, J., & Grajeta, H. (2015). The role of selenium in human conception and pregnancy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 29, 31–38. <http://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.07.003>
- Plessi, M., Bertelli, D., & Monzani, A. (2001). Mercury and selenium content in selected seafood. *Journal of Food Composition and Analyses*, 14, 461–467. <http://doi.org/10.006/jfca.2001.1003>
- Raposo, H. A. S. N., & Caetano, L. A. (2011). Um olhar interdisciplinar sobre os suplementos alimentares: Reconfiguração dos papéis profissionais no contexto das novas tendências de consumo terapêutico. *Saúde e Transformação Social*, 1(3), 12–22. [http://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/898/1/Um olhar interdisciplinar sobre os](http://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/898/1/Um%20olhar%20interdisciplinar%20sobre%20os)

- Rayman, M. (2012). Selenium and human health. *Lancet*, 379(9822), 1256–1268. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61452-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9)
- Rayman, M. (2000). The importance of selenium to human health. *Lancet*, 356(9225), 233–41. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02490-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02490-9)
- Rayman, M., Infante, H. G., & Sargent, M. (2008). Food-chain selenium and human health: Spotlight on speciation. *The British Journal of Nutrition*, 100(2), 238–253. <http://doi.org/10.1017/S0007114508922522>
- Regulamento (CE) N.º 1924/2006 de 20 de Dezembro de 2006. *Jornal Oficial da União Europeia L12/3*. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia. Bruxelas.
- Regulamento (UE) N.º 1169/2011 de 25 de Outubro de 2011. *Jornal Oficial da União Europeia L 304/18*. Parlamento Europeu e o Conselho da União Europeia. Estrasburgo.
- Reilly, C. (Ed). (2006). *Selenium in food and health*. (2nd edition). United States of America: Springer
- Salgueiro, I. (2009). Suplementos alimentares sujeitos ao HACCP. *Segurança E Qualidade Alimentar*, 6, 17–19. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Scientific Committee for Food [SCF]. (1993). Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for food, 31st series. Food - Science and Techniques, European Commission, Luxembourg.
- Scientific Committee for Food [SCF]. (2000). Opinion of the Scientific Committee on food on the tolerable upper intake level of selenium.
- Solovyev, N. D. (2015). Importance of selenium and selenoprotein for brain function: From antioxidant protection to neuronal signalling. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 153, 1–12. <http://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.09.003>
- Tan, M., Sheng, L., Qian, Y., Ge, Y., Wang, Y., Zhang, H., ... Zhang, G. (2001). Changes of serum selenium in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research*, 83(3), 231–7. <http://doi.org/10.1385/BTER:83:3:231>
- Temple, N. J. (2013). The marketing of dietary supplements: A Canadian perspective. *Current Nutrition Reports*, 2(4), 167–173. <http://doi.org/10.1007/s13668-013-0057-z>
- Teodoro, D. M. D. (2006). Avaliação dos teores de mercúrio e selênio em pescados da região amazônica. Dissertação de Mestrado em Ciência e Tecnologia dos Alimentos. Belém: Universidade Federal do Pará
- Thiry, C., Ruttens, A., De Temmerman, L., Schneider, Y. J., & Pussemier, L. (2012). Current knowledge in species-related bioavailability of selenium in food. *Food Chemistry*, 130(4), 767–784. <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.07.102>
- Thomson, C. D., Chisholm, A., Mclachlan, S. K., & Campbell, J. M. (2008). Brazil nuts : An effective way to improve selenium status 1 – 3. *The American Journal of Clinical*

- Nutrition, (87), 379–384. Retrieved from <http://ajcn.nutrition.org/content/87/2/379.full.pdf>
- U S Food and Drug Administration [FDA]. (2008). Dietary Supplements. Retrieved June 9, 2016, from www.fda.gov/consumer/updates/supplements080408.html
- U S Food and Drug Administration [FDA]. (2009). Fortify your knowledge about vitamins. Retrieved from www.fda.gov/consumer/update/vitamins111907.html
- U S Food and Drug Administration [FDA]. (2015). Dietary Supplements. Retrieved June 9, 2016, from <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm193949.htm>
- Ventura, M. G., Do Carmo Freitas, M., Pacheco, A., Van Meerten, T., & Wolterbeek, H. T. (2007). Selenium content in selected Portuguese foodstuffs. *European Food Research and Technology*, 224(3), 395–401. <http://doi.org/10.1007/s00217-006-0426-6>
- Via, M. (2012). The malnutrition of obesity: micronutrient deficiencies that promote diabetes. *ISRN Endocrinology*, 2012, 103472. <http://doi.org/10.5402/2012/103472>
- Vinceti, M., Mandrioli, J., Borella, P., Michalke, B., Tsatsakis, A., & Finkelstein, Y. (2014). Selenium neurotoxicity in humans: Bridging laboratory and epidemiologic studies. *Toxicology Letters*, 230(2), 295–303. <http://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.016>
- Weaver, C. M., Dwyer, J., Fulgoni, V. L., King, J. C., Leveille, G. A., MacDonald, R. S., ... Schnakenberg, D. (2014). Processed foods: contributions to nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(6), 1525–42. <http://doi.org/10.3945/ajcn.114.089284>
- Whanger, P. D. (2002). Selenocompounds in plants and animals and their biological significance, 21(11), 223–232. <http://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719214>
- Wolfe, R. R. (2000). Protein supplements and exercise. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72(2 SUPPL.), 551–557.
- World Health Organization [WHO]. (2016). Obesity and overweight. Retrieved July 1, 2016, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Yamashita, Y., Yamashita, M., & Iida, H. (2013). Selenium content in seafood in Japan. *Nutrients*, 5(2), 388–395. <http://doi.org/10.3390/nu5020388>

