ANÁLISE DE REAÇÕES ADVERSAS DO SUPLEMENTO DE SELÊNIO NOS PACIENTES SUPLEMENTADOS COM ESSE MEDICAMENTO PARA CICATRIZAÇÃO DE ULCERAS DIABÉTICAS.

Ana Flávia Botelho (BIC/Fundação Araucária/UEPG), Ricardo Zanetti Gomes (Orientador), e-mail: zanettigomes@uol.com.br.

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Medicina.

Ciências da Saúde, Medicina, Clínica Médica.

Palavras-chave: Reações Adversas, Selênio, Ulceras Diabéticas

Resumo

Diabetes mellitus 2, engloba um grupo de reações químicas heterogênicas realizadas patologicamente pelo organismo humano, como resultado da resistência à insulina em diferentes órgãos. Uma das maiores complicações da doença, e uma das causas de maior internação hospitalar é a formação úlceras diabéticas, que geralmente se comportam como feridas crônicas devido a uma série de desordens celulares e moleculares que vão desde altas concentrações de metaloproteinases (MMPs), até neuropatia, estresse oxidativo, dificuldades de neoangiogênese, todos esses aspectos juntos interferem de forma nociva na cascata de cicatrização da úlcera diabética. Diante disso, o trabalho tem como objetivo descrever o processo de cicatrização, e a interferência de nutrientes em forma de medicamento como selênio, influência no processo de cura de úlceras decorrentes do diabetes mellitus tipo 2. Além disso, esse estudo propõe analisar possíveis reações adversas nos pacientes suplementados com selênio, no período de acompanhamento ambulatorial, ao longo do período de elaboração do estudo cientifico semanal realizado no Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais.

Introdução

Diabetes Mellitus (DM) é uma doença que engloba um grupo de disfunções metabólicas, causados geralmente por uma relação entre fatores genéticos e fatores ambientais. O DM tipo 1 é resultado de uma deficiência que afeta de forma completa ou quase completa a produção de insulina nas ilhotas de Langherans localizadas no pâncreas, já o DM tipo 2 que é doença característica do grupo incluso no estudo realizado no Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais, é uma patologia formada por um conjunto de distúrbios com graus variáveis na resistência à insulina, menor secreção de insulina e maior produção de glicose, precedido por um período de homeostase anormal da glicose classificado como glicemia em jejum alterada (IFG, de ímpares festinha glucose) ou tolerância à glicose diminuída (TGD). A prevalência do DM, vem aumentando a cada ano, em 1985 o número estimado de casos era de 30 milhões, em 2013 esse número passou a ser 382 milhões de casos novos. Para entendermos a formação das úlceras e a forma que a suplementação de selênio contribui para estabelecer o processo de cicatrização, é necessário conhecer e compreender primeiramente os aspectos envolvidos na formação crônica das úlceras diabéticas. Fisiologicamente, as proteases (MMPs) que degradam a matriz extracelular (MEC), sofrem controle de inibidores plasmáticos como, alfa2-

macroglobulina ou inibidores teciduais de metaloproteinases. Patologicamente nas feridas crônicas de pacientes diabéticos ocorre um aumento das seguintes proteases: MMP-2, MMP-8 e MMP-9, seguida de uma diminuição dos inibidores teciduais de metaloproteinases, esse desbalanço de concentrações acarreta na destruição de proteínas e de fatores de crescimento necessários para fase proliferativa de cicatrização da lesão, dessa maneira a ferida fica estacionada na fase inflamatória, resultando na formação prejudicada do tecido de granulação e aumento de macrófagos responsáveis pela produção exagerada de metaloproteinases e citocinas IL-1 (interleucina-1), e TNF-α (fator de necrose tumoral-α). Outro fator que contribui para formação de ulceras é a neuropatia, que pode ter como evolução uma participação de componentes motor, sensorial e autônomo do sistema nervoso periférico. Esse processo como um todo leva à diminuição na secreção de neuropeptídios (substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina), o que induz a prejuízos na produção de fatores de crescimento, quimiotaxia e proliferação celulares (SIBBALD, WOO, 2008). A hiperglicemia está diretamente relacionada ao estresse oxidativo, que é tido como responsável por danos celulares e outras complicações do diabetes. Além disso, ocorre de modo fisiopatológico a formação excessiva de AGEs (glicotoxinas) que envolve acúmulo dessas substâncias no meio extracelular responsáveis pela formação ligações-cruzadas aberrantes entre moléculas de colágeno prejudicando a migração celular, além de gerar interação com RAGEs (receptor para produtos de glicoxidação avançada) e formação intracelular de glicotoxinas. As complicações dos diabetes ainda pode incluir a neoangiogênese deficiente, e desbalanço entre metabolismo e entrega de nutrientes (LADEIRA et al, 2011). A contribuição do selênio nessa cascata de cicatrização é para desenvolvimento de um crescimento celular normal, tendo um papel importante na modulação da ação dos fatores de transcrição e dos sistemas de sinalização celular. Ademais, o papel biológico desse elemento é prevenir o diabetes, a infertilidade, o câncer e as doenças cardiovasculares, sendo um elemento envolvido no funcionamento do sistema endócrino e na modulação de respostas inflamatórias, protegendo também o organismo dos efeitos tóxicos dos metais, como: chumbo, cádmio, arsênio, mercúrio e compostos orgânicos (KIELISZEK, BŁAŻEJAK, 2016). Dessa forma, toda a revisão nas anormalidades da cascata de cicatrização e a contribuição do selênio nesse processo, exposto logo acima, é necessário para entendermos, se houve ou não desenvolvimento de reações adversas e/ou manifestações após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento da doença. Diante disso, no presente estudo avaliaremos o estado dos pacientes com úlcera diabética suplementados com selênio, expondo a ocorrência ou não de reações adversas relacionados a falta ou excesso desse suplemento nos pacientes incorporados a pesquisa.

Materiais e Métodos

Para os fins deste estudo os pacientes foram suplementados com Se durante o período de um ano, foi realizado um estudo prospectivo de pacientes que apresentam lesões de membros inferiores atendidos semanalmente no ambulatório de doenças vasculares localizado no Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais, Ponta Grossa-PR. Foram utilizados 19 pacientes sendo, 8 mulheres e 11 homens, e o critério de exclusão para o recrutamento dos sujeitos incluíram: Diabetes Mellitus 1, gestação, e nefropatias. Inicialmente, o indivíduo foi avaliado por

um questionário referente aos seus hábitos de vida e histórico referente à doença. Ainda nas primeiras semanas os pacientes passaram por exame físico geral. Seguida dessa avaliação prévia, foram analisadas as feridas presentes no indivíduo a partir dos seguintes critérios: número de feridas, localização da ferida, perda tecidual considerando a ferida mais profunda, extensão das feridas (vertical/horizontal/profundidade), presença de tecido necrótico, sinais de infecção, presença de exsudato, odor, características do exsudato, volume, dor (avaliação por escore), área peri-ferida, sinais e sintomas, tipo de ferida, tratamento. Os exames complementares foram realizados em dois períodos, no início, antes da suplementação e no final, após a suplementação do selênio. Esta pesquisa se baseou na notificação voluntária tanto dos profissionais de saúde quanto dos pacientes atendidos no ambulatório, para analisar ou detectar possíveis presenças de reação adversa. Além disso, esse estudo buscou na literatura médica estudos que trouxessem informações, sobre o processo de cicatrização e de suplementação do selênio, a fim de fomentar a discussão sobre possíveis reações adversas do suplemento de selênio nos pacientes suplementados com esse medicamento para cicatrização de úlceras diabéticas. A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa local e os pacientes, após serem esclarecidos, forneceram consentimento assinado.

Resultados e Discussão

Neste estudo, observamos que suplementação com 200 µg de Se, não houve relatos por parte dos pacientes de possíveis alterações fisiológicas, em forma de sinais e sintomas que pudessem caracterizar como reação adversa em decorrência do uso do suplemento de selênio. Os exames complementares analisados mostraram que em alguns pacientes, o nível de HbA1c nos indivíduos com status basal relativamente baixo de Se, diminuíram significativamente. Por outro lado, os outros exames complementares não tiveram mudanças suficientes para se correlacionar com a suplementação de Se. O fato de o selênio ser um micronutriente essencial, pode estar conectado com a não observação de nenhuma reação adversa documentada pelos pacientes e pelos profissionais de saúde, no prontuário. Esse elemento químico é denominado como parte integrante das selenoproteínas e de algumas enzimas antioxidantes, que protegem as células dos efeitos nocivos dos radicais livres produzidos durante a oxidação, ou seja, esse oligoelemento traz mais vantagens a saúde do paciente, do que efeitos contrários. Entre as vantagens pode se destacar, o selênio como componente algumas enzimas, que catalisam a desiodonização da tiroxina (T4) a triiodotironina (T3), defesa do organismo contra defeitos prejudiciais dos radicais livres, e na regulação do sistema imunológico aumentando a produção de anticorpos (IgG, IgM), elevação no número de células T e macrófagos. Outro fator que pode estar relacionado ao não desenvolvimento de reações adversas pode estar ligado ao fato de, a dose diária ingerida pelos pacientes estar dentro dos padrões recomendados pela OMS, cuja, dose diária de selênio aconselhada está em uma quantidade entre 30 e 40 µg para indivíduos adultos, enfatizando que as doses de selênio até 400 µg / dia são seguras. De acordo com o Conselho de Alimentos e Nutrição da *National Academy of Science*, a necessidade diária de selênio dependendo da idade varia em homens e mulheres entre 40-70 µg e 45-55 µg, respectivamente (PÉREZ et al, 2011) (BITTERLI et al, 2010). Caso, os pacientes envolvidos na pesquisa apresentassem uma toxicidade crônica causada por um excesso de selênio, esses poderiam desenvolver como

sintomas: queda de cabelo, infertilidade, alterações e fragilidade das unhas ou da planta dos pés, distúrbios gastrointestinais, erupção cutânea e odor desagradável e a ocorrência de distúrbios do sistema nervoso (LI et al, 2012) (NAZEMI et al, 2012).

Conclusão

Esses achados mostram que não houve desenvolvimento de reações adversas, e nem desenvolvimento de sinais e sintomas de uma possível toxidade em relação ao oligoelemento, selênio. Talvez um trabalho futuro com público maior, e tempo de pesquisa mais extenso, seria necessário para comprovar a eficácia real desse suplemento e se houve ou não desenvolvimento de reações que pudessem estar correlacionadas com o uso do suplemento de selênio.

Agradecimentos

Fundação Araucária, instituição de financiamento do projeto, permitindo que o mesmo fosse possível.
Ao orientador, Ricardo Zanetti Gomes pelos conhecimentos repassados à mim, sobre o conteúdo proposto pelo subprojeto, nos encontros semanais com os pacientes inclusos nesse estudo.

Referências

SIBBALD RG, WOO KY. **The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes.** Diabetes Metab Res Rev. 2008;24(Suppl 1): S25-S30

LADEIRA PSR, ISAAC C, PAGGIARO AO, HOSAKA EM, FERREIRA MC. **Úlceras nos membros inferiores de pacientes diabéticos: mecanismos moleculares e celulares**. Rev Med (São Paulo). 2011;90(3):122-7

KIELISZEK M, BŁAŻEJAK S (2016) **Current Knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: a review**. Molecules 10: E609

PÉREZ-CORONA, M.T.; SÁNCHEZ-MARTÍNEZ, M.; VALDERRAMA, M.; RODRÍGUEZ, M.E.; CÁMARA, C.; MADRID, Y. **Selenium biotransformation by Saccharomyces cerevisiae and Saccharomyces bayanus during white wine manufacture**: Laboratory-scale experiments. Food Chem. 2011, 124, 1050–1055.

BITTERLI, C.; BAÑUELOS, G.S.; SCHULIN, R. **Use of transfer factors to characterize uptake of selenium by plants**. J. Geochem. Explor. 2010, 107, 206–216.

LI, S.; XIAO, T.; ZHENG, B. **Medical geology of arsenic, selenium and thallium in China.** Sci. Total Environ. 2012, 421–422, 31–40.

NAZEMI, L.; NAZMARA, S.; ESHRAGHYAN, M.R.; NASSERI, S.; DJAFARIAN, K.; YUNESIAN, M.; SERESHTI, H.; MOAMENI, A.; SHAHTAHERI, S.J. **Selenium status in soil, water and essential crops of Iran**. Iran. J. Environ. Health Sci. Eng. 2012, 9, 1-11.