

**Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

**Perfil de Selênio e Zinco em Gestantes
Saudáveis**

Cláudia Michielin Della Colleta Vianna

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Alimentos e Nutrição para
obtenção do título de Mestre em Alimentos e
Nutrição.

Área de concentração: Ciências Nutricionais

Orientador: Prof. Dr. Anderson Marliere
Navarro

Araraquara

2016

Perfil de Selênio e Zinco em Gestantes Saudáveis de Acordo com Estado Nutricional

Cláudia Michielin Della Colleta Vianna

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição para obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

Área de concentração: Ciências Nutricionais

Orientador: Prof. Dr. Anderson Marliere
Navarro

Araraquara

2016

Ficha Catalográfica

Elaborada Por Diretoria Técnica de Biblioteca
e Documentação Faculdade de Ciências Farmacêuticas

UNESP – Campus de Araraquara

V617p Vianna, Claudia Michielin Della Colleta
Perfil de Selênio e Zinco em Gestantes Saudáveis / Claudia Michielin Della Colleta Vianna. –
Araraquara, 2016.
49 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho".
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em alimentos e Nutrição,
Área de Concentração em Ciências Nutricionais.

Orientador: Anderson Marliere Navarro.

1. Selênio. 2. Zinco. 3. Obesidade. 4. Gestação. I. Navarro, Anderson Marliere, orient. II.
Título.

CAPES: 50700006

Dedicatória

Para Eduardo, Caio e André

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro, pelas oportunidades de aprendizado proporcionadas no atendimento ambulatorial do APREM (Ambulatório de prematuridade) e pela orientação do trabalho.

Agradeço às gestantes que participaram deste trabalho, que perderam algumas horas de seu dia para contribuírem com a ciência.

Agradeço às alunas de doutorado Lígia e Érika, pela revisão do texto e formatação e pela amizade que construímos e também pela força que sempre me deram nos momentos em que parecia não haver nenhuma solução ou saída.

Agradeço a colaboração das amigas nutricionistas Letícia e Amanda pela enorme ajuda no recrutamento das pacientes e coleta dos dados. Sem vocês não teria sido possível completar essa etapa dentro do prazo. Obrigada.

Agradeço à técnica do laboratório de nutrição Paula Payão Ovídio, que sempre esteve disponível para esclarecer dúvidas além de dividir seu conhecimento em muitos momentos.

Agradeço a todos os médicos, enfermeiras e funcionários do Departamento De Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP e do ambulatório de atenção à gestante de risco pela ajuda na coleta dos dados, no recrutamento de pacientes e por toda paciência em solucionar as dúvidas que surgiram durante a execução do trabalho.

Agradeço ao amigo e professor Dr. Pietro Ciancaglini pela revisão do artigo, pelas sugestões apresentadas e pela rapidez e gentileza que sempre me atendeu.

Agradeço à Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP pelo apoio recebido.

Agradeço à CAPES, pela bolsa concedida.

RESUMO

Objetivo: Verificar o perfil de selênio e zinco total em gestantes eutróficas, com sobrepeso e obesas. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal com 126 mulheres entre o segundo e terceiro trimestres gestacional. As participantes, foram classificadas segundo estado nutricional pelo critério de Atalah, como: gestante eutrófica, sobrepeso e obesa. Foram avaliados os marcadores selênio e zinco no plasma e no eritrócito. Foram realizadas medidas antropométricas e avaliação do consumo alimentar. As participantes foram subdivididas segundo o índice de massa corporal, sendo Grupo Controle (GC): 42 participantes gestantes eutróficas; Grupo Sobrepeso (GS): 42 participantes gestantes com sobrepeso; Grupo obeso (GO): 42 participantes gestantes obesas. Foram realizados testes estatísticos para testar a igualdade entre os grupos, testes paramétricos e associação entre estado nutricional e valores de Se e Zn plasmático e eritrocitário, considerando diferenças significativas o valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Não houve diferença significativa entre os três grupos em relação aos valores médios de zinco no plasma (GC, 53 ± 7 mg/dl; GS, 57 ± 8 g/dl; GO, 55 ± 6 g/ dl) e selênio no plasma (GC 45 ± 12 mg/L; GS, 48 ± 12 mg/L; GO, 43 ± 6 µg/L) e não houve diferença significativa nos valores médios entre os três grupos para zinco no eritrócito (GC, 11 ± 3 g/ml; GS, 10 ± 3 mg/ml; OG, 10 ± 2 g/ml) e selênio no eritrócito (GC, 64 ± 17 µg/L; GS de 63 ± 17 mg/L; GO, 60 ± 13 mg/L). **Conclusão:** O presente estudo demonstrou a presença de deficiência dos micronutrientes zinco e selênio em todos os grupos de gestantes, com e sem excesso de peso. No entanto, mais estudos são necessários para entender melhor as consequências da deficiência de micronutrientes em mulheres grávidas e as bases para uso de uma possível suplementação.

Palavras-chaves: Selênio. Zinco. Obesidade. Gestação.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the profile of total selenium and zinc in eutrophic, overweight and obese women. **Methodology:** A cross-sectional study was carried out in 126 either gestational period women, being them either eutrophic or obese pregnant women. Biochemical markers were assessed: total zinc and selenium, in addition to anthropometric measurements and food intake. Participants will be divided according to body mass index, the control group (CG) of: 42 eutrophic pregnant participants; group (OG) of: 42 overweight pregnant women; and group (OWG) of: 42 obese pregnant women. Statistical tests for equality between groups, parametric tests and the association between BMI and profile of Se and Zn were performed, considering significant differences the value of $p < 0.05$. **Results:** There was no significant difference between the three groups regarding the average values of zinc in plasma (CG, $53 \pm 7 \mu\text{g/dl}$; OWG, $57 \pm 8 \mu\text{g/dl}$; OG, $55 \pm 6 \mu\text{g/dl}$) and selenium plasma (CG, $45 \pm 12 \mu\text{g/L}$; OWG, $48 \pm 12 \mu\text{g/L}$, OG, $43 \pm 6 \mu\text{g/L}$) and there was no significant difference in mean values between the three groups for zinc in the erythrocyte (CG, $11 \pm 3 \mu\text{g/ml}$; OWG, $10 \pm 3 \mu\text{g/ml}$; OG, $10 \pm 2 \mu\text{g/ml}$) and selenium in erythrocytes (CG $64 \pm 17 \mu\text{g/L}$; OWG of $63 \pm 17 \mu\text{g/L}$; OG $60 \pm 13 \mu\text{g/L}$). **Conclusion:** The present study demonstrated the presence of deficiency of the micronutrients zinc and selenium in all groups of pregnant women, with and without overweight and obesity. However, more studies are needed to better understand the consequences of changes in micronutrients in pregnant women and base a possible supplementation.

Keywords: Selenium. Zinc. Obesity. pregnancy.

SUMÁRIO

Introdução Expandida	11
Capítulo 1	21
Abstract	24
Introduction	26
Methodology	27
Results	30
Discussion	32
Conclusion	35
References	37
Considerações finais	41
Referências	42
Anexos	46

INTRODUÇÃO EXPANDIDA

Micronutrientes: Zinco e Selênio

Zinco

O Zinco é considerado o segundo micronutriente traço mais abundante no corpo humano e sua essencialidade para os seres vivos foi comprovada em 1869, por Raulin, séculos após o reconhecimento do elemento ferro em vários sistemas biológicos¹.

As funções do zinco são divididas em categorias: estrutural, enzimática e reguladora. Considerado componente essencial para a atividade de mais de trezentas enzimas, participando da síntese e degradação de carboidratos, lipídios, proteínas e ácidos nucleico, o zinco tem uma função primordial na transcrição de polinucleotídeos e, portanto, na expressão gênica².

De acordo com a UK Joint Health Claims Initiative e a Food Standards Agency, as funções do zinco aceitas para efeito de saúde incluem a sua participação no sistema imune, divisão celular, desenvolvimento reprodutivo e restabelecimento da pele e feridas. Além disso, seu papel antioxidante é reconhecido pelo fato de participar do metabolismo da enzima superóxido dismutase, como componente estrutural².

O corpo humano contém aproximadamente 2g de zinco no total, sendo 60% presente no músculo esquelético e 30% nos ossos, entretanto, ele é encontrado em todos os tecidos do corpo e fluidos. No sangue, cerca de 80% do zinco está presente nos eritrócitos e 16% no plasma, ligado principalmente à albumina. No plasma, o zinco apresenta um turnover rápido e sua concentração, encontra-se em torno de 100ug/dl³.

O zinco absorvido é transportado ao fígado ligado pela albumina e desse órgão para outros tecidos. Pâncreas, rins e baço têm alta taxa de turnover (meia vida de 12,5 dias) e cérebro e ossos têm taxa de renovação muito menor (meia vida de 300 dias). A principal forma de eliminação do

zinco é pelas fezes, mesmo após longo período de dieta sem a ingestão desse elemento, as perdas variam entre 0,5 a 5 mg/dia. Na urina, aproximadamente 0,7mg/dia de zinco é perdido em indivíduos saudáveis e na perspiração em torno de 0,5mg/dia¹.

As principais fontes alimentares de zinco são: ostras, camarão, carnes bovinas, de frango e de peixe fígado, gérmen de trigo, grãos integrais, castanhas, cereais, legumes e tubérculos. Porém, as frutas, hortaliças e outros vegetais em geral são fontes pobres em zinco³.

A prevalência da deficiência de zinco nas populações ainda é desconhecida, uma vez que, faltam estudos de investigação. Sabe-se que fatores diversos podem levar à deficiência de zinco, entre eles encontram-se: o consumo inadequado de alimentos na dieta; baixo ou nenhum consumo de proteínas de origem animal; o consumo excessivo de fitatos; nutrição parenteral total; desnutrição energético-proteica; dietas hipocalóricas; alcoolismo; síndrome de má absorção; doenças crônicas; insuficiência renal entre outros¹.

A recomendação de ingestão de referência para zinco encontra-se na tabela abaixo¹.

Tabela 1. Ingestão de referência para o zinco para diferentes estágios de vida

Estágio de vida	EAR µg/dia	RDA µg/dia	UL µg/dia
Adultos			
19->70 anos (F)	6,8	8,0	34,0
Gestantes			
≤18 anos	10.5	13.0	34.0
19-50 anos	9.5	11.0	40.0

Fonte: IOM , 2000

EAR = necessidade média diária

RDA = ingestão dietética recomendada;

UL = limite tolerado de ingestão diária

Os parâmetros bioquímicos sensíveis para avaliação dos indivíduos em relação ao zinco normalmente usados são: eritrócito, plasma, cabelos,

atividades das enzimas zinco-dependentes. Não há um biomarcador considerado padrão para avaliação do estado nutricional relativo ao zinco. Além disso, uma série de condições pode alterar a concentração de zinco no plasma, como: idade, infecção e estado nutricional em relação ao zinco. A oscilação da concentração plasmática durante a infecção deve-se a redistribuição do plasma para o fígado, de acordo com o aumento da síntese hepática de metalotioneína, ativada por interleucinas e glicocorticoides secretados durante a resposta de fase aguda¹.

Selênio

O Selênio foi descoberto em 1817 e de início foi considerado cancerígeno e altamente tóxico para a saúde humana, sendo reconhecida sua essencialidade na nutrição humana, em 1979, com o diagnóstico da doença de Keshan, uma cardiomiopatia descoberta por chineses, em uma área da China deficitária em selênio².

O Selênio é considerado um elemento traço essencial e sua importância para a saúde humana é bem conhecida. Sabe-se que deficiências no perfil de selênio têm sido associadas com inúmeros outros problemas de saúde e doenças crônicas como o câncer, doenças cardiovasculares, função imune diminuída e infertilidade. Ao contrário disso, altas doses de ingestão de selênio têm efeitos tóxicos e a distância entre deficiência de ingestão e toxicidade é muito próxima, quando comparado aos outros elementos traços⁴.

As principais funções relacionadas ao selênio são: função antioxidante, participação na conversão de T4 em T3, proteção contra ação nociva de metais pesados e xenobióticos, prevenção de doenças crônicas não transmissíveis, aumento da resistência no sistema imunológico e fertilidade masculina².

A biodisponibilidade do selênio no organismo pode ser influenciada por vários fatores, como: quantidade de selênio consumida, origem alimentar do selênio consumido, interação de outros componentes da dieta e de

metais pesados com o selênio, eficiência da digestão, formação de compostos absorvíveis de selênio, tempo do trânsito intestinal, estado nutricional do organismo em relação ao selênio e doenças do trato gastrointestinal. Além disso, a etapa limitante da biodisponibilidade do selênio alimentar não parece ser a absorção, mas, sim, a conversão para a forma biologicamente ativa nos tecidos (sua incorporação à glutathione peroxidase e a outras selenoproteínas)².

A quantidade total de selênio armazenada pelo organismo humano é de 10 a 20mg, sendo inferior a 0,01% do peso corporal total e 50% do selênio total está nos músculos, esqueleto, rins, fígado e testículos, sendo que as células que mais utilizam selênio são as do sistema imune (macrófagos, monócitos, linfócitos T e B), os eritrócitos e as plaquetas².

O selênio é armazenado de três maneiras: na forma de L-selenometionina em órgãos e tecidos de densidade variável, sendo que a reserva depende da ingestão de selênio na forma de selenometionina, a qual está pronta para ser metabolizada primeiro, de acordo com o turnover proteico da metionina; no fígado é estocado na forma de glutathione peroxidase (GPx); no plasma encontra-se na forma de selenoproteína P (SePP), sendo extremamente sensível às demandas corporais de selênio. As reservas de selênio são utilizadas quando a sua ingestão é insuficiente para síntese de selenoproteínas⁵.

As recomendações de ingestão de selênio foram baseadas em dois estudos de intervenção: 1) na China, demonstrou-se que o nível máximo da atividade da glutathione peroxidase plasmática é atingido com ingestão de 41 µg/dia. Com um ajuste para peso corporal de homens americanos, esse valor foi determinado em 52 µg/dia; 2) na Nova Zelândia, sugeriu-se uma EAR (Estimated Average Requirement/ necessidade média estimada) próxima a 38 µg/dia. A média dos dois valores resultou no estabelecimento de uma EAR de 45 µg/dia para homens e mulheres com idades entre 19 e > 70 anos e de 49µg/dia para as gestantes. O valor da RDA (recommended

dietary allowance/ingestão dietética recomendada) para o mesmo grupo de indivíduos foi calculado como 120% da EAR e arredondado para 55 µg/dia².

A ingestão máxima tolerável (Tolerable Upper Intake Level - UL) de selênio para adultos é de 400 µg/dia⁶. As principais fontes de selênio alimentar são: castanhas-do-pará, frutos do mar, aves e carnes vermelhas e arroz integral⁷.

A intoxicação por selênio pode apresentar-se através de manchas nas unhas, náuseas, vômitos e diarreia².

O diagnóstico da deficiência de selênio é confirmado pela medida das concentrações de selênio no soro ou plasma. Valores menores que 50-70 µg/L no plasma sugerem que a síntese de proteínas associadas ao selênio não é suficiente e que o suprimento de selênio está limitado^{6 2}.

A quantidade encontrada de selênio nos alimentos é muito variável entre as diferentes regiões e países. Sua concentração nos solos é responsável por um ciclo que afeta tanto animais que consomem as pastagens quanto alimentos vegetais, nos quais a quantidade do mineral é inteiramente dependente do solo².

Os alimentos como a castanha-do-brasil e o rim bovino são considerados as melhores fontes de selênio. A carne bovina, de frango, o peixe e os ovos, além de serem ricos em proteínas, também apresentam quantidades importantes de selênio, sendo, em muitos países, a principal fonte alimentar do mineral. O leite e seus derivados também podem fornecer boas quantidades do mineral, dependendo da espécie animal e do conteúdo de gordura. O leite de vaca e aqueles com maior quantidade de gordura apresentam as menores concentrações. As frutas e as verduras em geral são pobres em selênio, com exceção daqueles vegetais denominados “acumuladores” de selênio, como alho, mostarda-indiana, brócolis, couve-de-bruxelas, couve-rábano, couve-flor, repolho, cebola e alguns cogumelos, os quais podem fornecer quantidades importantes do mineral quando consumidos adequadamente².

Micronutrientes, gestação e obesidade

O período gestacional corresponde a quarenta semanas, sendo considerado uma fase do ciclo vital feminino em que a mulher passa por várias mudanças físicas, fisiológicas e metabólicas, que visam preparar o organismo e garantir um ambiente favorável para geração de uma nova vida⁸.

Essas mudanças acarretam num aumento da demanda energética e de nutrientes a fim de satisfazer as necessidades maternas e fetais, garantindo assim que não haja uma competição biológica entre ambos, o que poderia afetar tanto o crescimento e desenvolvimento do feto, como a evolução da gestação ao longo do período gestacional⁹.

O primeiro trimestre caracteriza-se por grandes modificações biológicas devido à intensa divisão celular que ocorre nesse período e a saúde do embrião vai depender do estado nutricional pré-gestacional da mãe tanto em relação às reservas energéticas, como de vitaminas, minerais e oligoelementos. Nessa fase não há prejuízo ao feto se a mãe perder um pouco de peso¹⁰.

O segundo e o terceiro trimestres integram outra fase para a gestante. Nesses trimestres, o meio externo influencia diretamente na condição nutricional do feto, portanto, o ganho de peso adequado, a ingestão de energia e nutrientes, o fator emocional e estilo de vida são determinantes para o crescimento e desenvolvimento normais do feto⁸.

Durante a gestação, o ganho de peso fisiológico representa o aumento do volume sanguíneo (ou plasmático) e da quantidade de líquido extracelular, a formação de líquido amniótico e o crescimento fetal e de tecidos maternos, como: a placenta, volume uterino, tecidos adiposos e mamários⁸.

Dependendo do estado nutricional pré-gestacional, há uma faixa recomendada pelo Institute of Medicine (IOM), adotada também pelo Ministério da Saúde, para o ganho de peso das gestantes por trimestre.

Também chamado de ganho ponderal em cada trimestre gestacional. As pacientes com baixo peso devem ganhar entre 12,5 a 18Kg no total, sendo 0,5 kg/semana a partir do segundo trimestre. As gestantes eutróficas, isto é, com peso adequado, devem ganhar, no total, entre 11,5 a 16 Kg, sendo 0,4 kg/semana a partir do segundo trimestre. Gestantes com sobrepeso devem ganhar entre 7 a 11,5 Kg, sendo 0,3 kg/semana a partir do segundo trimestre. As obesas podem ganhar entre 7 a 9,1 Kg no total, sendo 0,2 kg/semana a partir do segundo trimestre⁶.

Para as gestantes obesas não há necessidade de ganho de peso no primeiro trimestre da gravidez enquanto que as de baixo peso devem ganhar 2,3Kg, as de peso normal podem ganhar até 1,6Kg e as gestantes com sobrepeso até 0,9Kg¹¹.

O ganho de peso excessivo durante a gestação ou o início do período gestacional com sobrepeso ou obesidade são fatores de risco importantes para ocorrência de complicações clínicas, principalmente no final da gestação, tais como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, risco de hemorragias intensas pós-parto, hipertensão, susceptibilidade a infecções do sistema urinário¹².

A obesidade materna pode desencadear um sistema em cascata, onde os níveis de glicose aumentados estimulam a produção de insulina no feto, levando ao aumento da lipogênese fetal e excessivo depósito de gordura e resultando em um bebê obeso, que é considerado de risco¹³.

Estudos recentes mostram que o número de mulheres com ganho ponderal excessivo no período gestacional tem aumentado consideravelmente, e que esse ganho pode estar relacionado às variáveis socioeconômicas e demográficas, nutricionais e obstétricas. Os fatores associados ao ganho de peso excessivo encontrados em grande parte dos estudos são: idade, multiparidade, grau de escolaridade baixo, situação marital informal, sedentarismo, consumo energético alto durante a gravidez e o peso pré-gestacional elevado⁸.

Diante de possíveis desfechos desfavoráveis, a importância do acompanhamento, monitoramento, controle do peso e identificação dos

fatores que possam vir a contribuir no aumento ponderal durante a gestação, devem ser considerados como prioridade e bem avaliados durante todo o pré-natal, com a finalidade de reduzir riscos⁸.

Em pessoas obesas os processos metabólicos estão descompensados; o sobrepeso, é considerado uma condição pré-clínica e a obesidade uma manifestação clínica de desordens metabólicas incluindo desequilíbrios de minerais, tais como o selênio (Se) e o zinco (Zn) por estarem relacionados à redução de doenças crônicas resultantes do estado oxidativo e inflamatório¹⁴.

A ingestão insuficiente de vitaminas essenciais e micronutrientes pode levar a um estado de competição biológica entre a mãe e o conceito, o que pode ser prejudicial para o estado de saúde de ambos¹⁵.

A deficiência de oligoelementos durante a gestação está intimamente relacionado com a mortalidade e morbidade no recém-nascido. Deficiências nas atividades antioxidantes específicas associados com os micronutrientes selênio, cobre, zinco e manganês podem resultar em mau prognóstico de gravidez, incluindo a restrição de crescimento fetal, a pré-eclâmpsia e o aumento do risco associado de doenças na vida adulta, incluindo doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2¹⁶.

Estudos já mostraram a importância dos macronutrientes na gestação para saúde da gestante e, em longo prazo do recém-nascido. Além da contribuição de macronutrientes para uma gestação bem-sucedida, mais recentemente, estudos começaram a se concentrar sobre o papel de micronutrientes específicos essenciais, assim chamados porque são elementos indispensáveis e necessários, em pequenas quantidades e em ingestões diárias, através da alimentação¹⁷.

As concentrações maternas de selênio e a atividade da glutathione peroxidase têm uma queda durante o período da gestação (concentrações de selênio no 1º trimestre: 65 µg/L; terceiro trimestre: 50 µg/L). Acredita-se que seja necessário maximizar a atividade da glutathione peroxidase em sua função antioxidante no plasma com a ingestão recomendada de

micronutrientes como selênio, assim como as vitaminas C e E, que têm recebido muita atenção nos últimos anos¹⁷.

Recorrentes perdas precoces de gravidez têm sido associadas a reduzidas concentrações de selênio sérico em comparação com controles saudáveis em dois estudos de observação do Reino Unido e da Turquia¹⁸. Em consequência, foi sugerido que houve redução de concentração de selênio na atividade da glutathione peroxidase, culminando na redução da proteção antioxidante das membranas biológicas e DNA durante os primeiros estágios do desenvolvimento embrionário¹⁹.

Embora especulativo, e exigindo estudos randomizados controlados com placebo maiores, as mulheres com perda de gravidez precoce recorrente podem se beneficiar da otimização do estado de selênio no organismo¹⁷.

Recentemente, foi demonstrado, através de estudos retrospectivos, a associação entre baixas concentrações de selênio sérico e redução da função antioxidante da enzima glutathione peroxidase, associados em mulheres com pré-eclâmpsia²⁰. Tem sido sugerido que o status de selênio adequado é importante para a defesa antioxidante principalmente para as mulheres em risco de pré-eclâmpsia¹⁶.

A deficiência de zinco tem sido associada também à pré-eclâmpsia, desde a década de 1980, incluindo as gestações em adolescentes²¹.

Estima-se que a quantidade total de zinco mantido durante a gravidez é aproximadamente de 100mg. A exigência de zinco durante o terceiro trimestre é aproximadamente duas vezes mais elevada que a de mulheres não grávidas. Concentrações plasmáticas de zinco diminuem à medida que a gestação avança (média $\pm$ SD-primeiro trimestre: $71,3 \pm 12,9$ mg/L; terceiro trimestre: $58,5 \pm 11,5$ mg/L). Além disso, uma análise revelou que as ingestões dietéticas diárias pelas gestantes incluem não mais que 50% da necessidade diária de zinco¹⁷.

Alteração na homeostase de zinco pode ter efeitos adversos sobre o resultado da gestação, incluindo o trabalho prolongado de parto, a restrição de crescimento fetal, ou morte embrionária ou fetal^{22 23}.

Considerando que o zinco e o selênio podem desempenhar um importante papel na saúde materna e do feto^{24 25} e que estudos que investigam a adequação na ingestão destes micronutrientes em gestantes obesas são escassos, o objetivo desse trabalho foi avaliar e comparar o estado nutricional relativo ao zinco e ao selênio de pacientes gestantes eutróficas, com sobrepeso e obesas através de análise desses minerais no plasma e no eritrócito.

Capítulo 1.

Zinc and selenium profile in healthy pregnant women

Artigo enviado para a publicação em junho de 2016 para a revista Clinical Nutrition.

**TITLE: ZINC AND SELENIUM PROFILE IN HEALTHY PREGNANT
WOMEN**

Short title: Zinc and Selenium profile in pregnant women

Authors:

Cláudia Della Colleta Vianna¹, Ligia Moriguchi Watanabe², Letícia Alves Valadares², Erika Grasiela Marques de Menezes¹, Conrado Milani Coutinho³, Fernando Barbosa Júnior⁴, Anderson Marliere Navarro².

¹Department of Foods and Nutrition, Faculty of Pharmaceutical Sciences, São Paulo State University – UNESP.

²Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo – FMRP/USP.

³Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo – FMRP/USP.

⁴Department of Clinical and Toxicological Analyses and Bromatology, Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo – FCFRP/USP.

Corresponding author and address for correspondence:

Cláudia Della Colleta Vianna. Avenida Bandeirantes, 3900. Monte Alegre, 14049-900. Ribeirão Preto-SP, Brazil. E-mail address: claudiacolleta@gmail.com

Abstract

Background & aims: Zinc and Selenium are essential minerals in all stages of growth and cell differentiation. Few specific studies on the role of these minerals during pregnancy of obese and non-obese women were carried out and, therefore, its functions remain unclear. This study's objective was to evaluate the zinc and selenium profile in obese and non-obese pregnant women in the second or third trimester of pregnancy.

Methods: An observational cross-sectional study was conducted with 126 pregnant women between 20 and 40 years old. The body mass index (BMI) was calculated to determine the nutritional status and subsequent division into three groups: Normal weight group or Control Group (CG), Overweight Group (OWG) and Obese Group (OG). Evaluation of food intake and biochemical analyzes were conducted to obtain zinc and selenium profile in plasma and erythrocytes.

Results: There was no significant difference between the three groups regarding the average values of zinc (70-110 $\mu\text{g/dl}$) in plasma (CG, $53 \pm 7\mu\text{g/dl}$; OWG, $57 \pm 8\mu\text{g/dl}$; OG, $55 \pm 6 \mu\text{g/dl}$) and selenium (60-120 $\mu\text{g/L}$) in plasma (CG, $45 \pm 12 \mu\text{g/L}$; OWG, $48 \pm 12 \mu\text{g/L}$; OG, $43 \pm 6\mu\text{g/L}$). There was also no significant difference in the mean values between the three groups for zinc (10-14 $\mu\text{g/ml}$) in the erythrocytes (CG, $11 \pm 3 \mu\text{g/ml}$; OWG, $10 \pm 3 \mu\text{g/ml}$; OG, $10 \pm 2 \mu\text{g/ml}$) and selenium (95 $\mu\text{g/L}$) in erythrocytes (CG, $64 \pm 17 \mu\text{g/L}$; OWG, $63 \pm 17 \mu\text{g/L}$; OG $60 \pm 13 \mu\text{g/L}$).

Conclusions: The present study demonstrated the presence of deficiency of the micronutrients zinc and selenium in all groups of pregnant women, with and without overweight and obesity. However, more studies are needed to better understand the consequences of changes in micronutrients in pregnant women and base a possible supplementation.

Key-words: selenium, zinc, obesity, pregnancy.

1. INTRODUCTION

The importance of proper nutrition before and during pregnancy has been recognized for the health and well-being of mother and baby. Pregnancy is a period of increased metabolic demands with changes in the female physiology in order to ensure proper fetal growth¹.

Insufficient intake of essential vitamins and micronutrients can lead to a state of biological competition between mother and fetus, which may be harmful to the health of both².

Deficiency of trace elements during pregnancy is closely related to newborn mortality and morbidity. Deficiencies in specific antioxidant activity associated with micronutrients like selenium, zinc, copper and manganese can result in poor pregnancy prognosis, including fetal growth restriction, preeclampsia and increased associated risk of disease in later life, such as cardiovascular disease and type 2 diabetes¹.

Changes in zinc homeostasis can have negative effects on pregnancy outcome, culminating in protracted delivery, fetal growth restriction or embryonic or fetal death³.

Zinc deficiency has been associated with preeclampsia since the 1980s. It is transported across the placenta by active transport from mother to fetus. Studies have shown that the fetus has significantly higher zinc concentrations in comparison with the mother even in cases of preeclampsia, indicating that the fetus, by itself, can maintain suitable zinc homeostasis. Therefore, these reports outstand the association between the initial

concentration of micronutrients in pregnant women and the development of complications during pregnancy⁴.

Selenium has functions in the body capable of minimizing the development of chronic diseases by reducing pro-inflammatory activity and strengthening the antioxidant defense system. Selenium participates in cell regulation by interfering with glucose metabolism and it is associated with decreased insulin resistance being found in low concentrations in women developing gestational diabetes⁵.

In pregnant women, obesity has been reported to cause genetic abnormalities that may occur in the fetus as well as being a risk factor for developing cardiovascular disease in the general population⁶.

Nutritional challenges for pregnant women have commonly been those related to inadequate intake of calories and severe micronutrient deficiencies. However, currently there has been a new nutritional challenge: maternal obesity with excessive caloric intake of fat and sugar. Exposure of the fetus in development to this obesogenic environment may result in an increased risk of developing metabolic diseases and obesity in adulthood. Moreover, with this excessive caloric intake of nutrients there may be deficiencies in essential micronutrient ingestion and as a consequence⁷.

The aim of this study was to evaluate the zinc and selenium profile in a population of women who were classified as normal weight, overweight and obese in the second or third trimester of pregnancy.

2. METHODOLOGY

This is an observational, cross-sectional study, composed of 126 pregnant women aged between 20 and 40 years, classified according to the nutritional status and pregnancy period⁽⁸⁾ in normal-weight, overweight and obese for gestational age and divided into three groups: control group (CG) composed of 42 normal weight pregnant women; Overweight Group (OWG) consisting of 42 pregnant women with overweight (BMI and obese group (OG) composed of 42 obese women.

The recruitment of pregnant women and data collection was performed in the Prenatal Nutritional Care Clinic at the Clinics Hospital of Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo (HCFMRP-USP).

Exclusion criteria were: use of supplements containing zinc and/or selenium in their composition; Type 1 Diabetes Mellitus, hypertension, dysabsorptive syndrome, decompensated chronic kidney disease and/or pancreatic insufficiency, presence of non-transmissible chronic inflammatory diseases (autoimmune, rheumatic), chronic diseases, patients who underwent bariatric surgery.

The study was approved by the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, USP and the Ethics Committee of the University research (Case No. 15228/2014) and all subjects gave written informed consent to participate.

2.1 Anthropometric assessment

Weight and height were measured and body mass index (BMI) was calculated by the weight/height² formula. Patients were classified according to the recommendations of the World Health Organization (WHO), 1998.

2.2 Assessment of dietary intake of macronutrients and micronutrients: zinc and selenium

Food intake evaluation was performed by the food record analysis in three alternate days during the week. The information was processed through nutritional analysis program Dietpro® version 5i, following the tables of food composition USDA - National Nutrient Database for Standard Reference and TACO - Brazilian Table of Food Composition. For recommending the consumption of macronutrients, selenium and zinc, the concepts considered were proposed by the Dietary Reference Intakes (DRIS).

2.3 Biochemical analyses

Peripheral venous blood samples were collected for the biochemical analysis of zinc and selenium. Samples were centrifuged and plasma and erythrocytes obtained were stored in a freezer at -80 °C until the time for analysis.

The determination of the total concentration of selenium and zinc in plasma and erythrocytes were performed according to Batista et. al. (2009)⁽⁹⁾,

by an Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS), fitted with a dynamic reaction cell (DRC) (Perkin Elmer Sciex Norwalk, CT USA). Samples were diluted in a 1:50 ratio with a solution containing Triton X-100 0.01% (v/v), HNO₃ 0.05% (v/v) and 10mg/L⁻¹ rhodium (Rh) as an internal standard. The concentration of the analytical calibration standards ranged from 0 to 50 µg/L.

2.4 Statistical analysis

Mean, standard deviation and 95% confidence interval were used to describe quantitative data. One-Way analysis of variance (ANOVA) was used for group comparison regarding continuous variables. When a difference was detected between groups, the Bonferroni post-test was applied. Statistical significance was considered for p-values lower than 0.05.

3. RESULTS

No difference was observed in baseline characteristics among groups concerning fasting glucose and gestational age of pregnant women at recruitment. The number of pregnant women in all groups was identical (Table 1).

Table 1. General characteristics of pregnant women and intake assessment of zinc and selenium according to study groups.

Variables (N=126)	Control Group (42)	Overweight Group (42)	Obese Group (42)
Age (Years)	28±6 ^a	30±4 ^a	31±5 ^b
GA (Weeks)	28±8	26±8	28±8
BMI (kg/m ²)	25±2 ^a	29±2 ^b	39±6 ^c
Weight (Kg)	66±7 ^a	76±7 ^b	105±18 ^c
Zn intake (mg/day)	10±5	9±5	10±5
Se intake (µg/day)	21±16	25±15	25±13
Fasting Glucose (mg/dl)	84±12	81±9	88±17

Note: ANOVA; Bonferroni test. Values are reported as mean ±SD. Different letters indicate $p<0.05$. GA= Gestational Age; BMI= body mass index.

Regarding the variable age, there was a significant difference between the average values of the obesity group and the normal weight group, and the obese group (Table 1).

There was a significant difference between the mean values of the groups in relation to BMI variable, being higher in the obese group and lowest in the normal weight group, as expected to these variables.

There was no significant difference between the groups in relation to the intake of micronutrients zinc and selenium. All three groups presented adequate daily dietary intake of zinc and inadequate daily food intake of

selenium compared to Recommended Dietary Allowance (RDA) of 9,5mg/day for zinc and 49µg/day for selenium (Table 1).

Biochemical assessment of the levels of zinc and selenium in plasma showed no significant difference between the groups, and there was also no significant difference between the groups in relation to the values found for zinc and selenium in erythrocytes. All groups showed average values for selenium below normal recommendation in both plasma and erythrocytes (Table 2). However, for the mineral zinc the values were normal according recommendation in erythrocytes but lower in the plasma (Table 2).

Table 2. Zinc profile and selenium found in pregnant women in the present study.

Variables	Control Group	Overweight Group	Obese Group	References
N = 126	42	42	42	
Zn µg/dl (P)	53±7	57±8	55±6	70-110
Zn µg/ml (E)	11±1	10±3	10±2	10-14
Se µg/l (P)	45±12	48±12	43±6	60-120
Se µg/l (E)	64±17	63±17	60±13	95

Note: ANOVA; Bonferroni test. Zn= zinc; Se= selenium; P= Plasma; E= Erythrocytes.

4. DISCUSSION

In the present study no significant differences were found in zinc and selenium concentrations between groups of healthy pregnant women with

and without overweight or obesity. However, most pregnant women showed plasma and erythrocyte selenium levels below the established reference value. In the obese group the inadequacy was 100%. In relation to food intake of selenium, we found that pregnant women in the three groups had insufficient mineral intake.

For the mineral zinc, more than 90% of obese and no obese women showed lower plasma level according the reference value and approximately 35% of total pregnant women, in this present study were lower than the reference value for erythrocyte zinc. However, we observed an adequate food intake in all groups.

Ogbodo et al. (2011)¹³ observed that plasma selenium levels significantly decreased in healthy pregnant women compared to non-pregnant women. Álvarez et al. (2007)¹⁴ reported that as the pregnancy evolves, the zinc and selenium levels in healthy pregnant plasma tend to decrease. A possible explanation for this finding would be the need for further transfer of the mineral from the mother to the fetus in order to ensure proper development and cell growth, particularly at the end of pregnancy¹². Mistry et al. (2014)³ demonstrated that selenium concentrations tended to decrease during pregnancy, which may thus indicate a greater demand for fetal growth. Another possibility would be insufficient intake of food sources of selenium by pregnant women.

Costarelli et al. (2010)¹⁵ concluded that the zinc profile in plasma may present altered in obesity conditions and type 2 diabetes, which

corroborates the findings in this study. Moreover, Cherry et al. (1981)¹⁶, Swanson & King (1987)¹⁷ and Lorenzo (2005)¹⁸ demonstrated that deficient levels of zinc during the first weeks of pregnancy can lead to miscarriage and birth defects and, if the deficiency persists throughout the pregnancy, there may be a restricted fetal growth and complications in childbirth, indicating the importance of evaluating these micronutrients in this population.

In addition to the already recognized paper of zinc as essential in cell division, in the development and proper fetal growth, numerous discoveries about the functions of this mineral have been studied, such as its involvement in apoptosis, antioxidant defense mechanisms and its role in cognitive development¹⁷.

This study suggests that obesity during pregnancy, by itself, is not associated with significant differences in serum and erythrocyte concentrations of studied micronutrients zinc and selenium, but pregnancy appears to alter concentrations of these minerals both in obese and no obese pregnant women.

Saleh et al. (2006)¹⁰ found in their study that obesity in pregnant women does not seem to be associated with significant changes in trace elements studied in both mothers and the fetus. Despite the difficulty in finding studies that whether, or not, demonstrate a relationship between obesity in pregnancy and decreased levels of zinc and selenium in plasma or the red blood cells in healthy pregnant women, it is known that obese people have metabolic disorders that influence the levels of micronutrient causing

changes in their concentrations¹¹. Mistry et al. (2014)³, reported that deficiency in selenium levels has been associated with obstetric complications including pre- eclampsia and preterm births. Furthermore, excessive weight gain and obesity in pregnancy appear to be associated with cardiovascular complications, congenital abnormalities and some cancers ¹⁰.

Although beyond the scope of this study, more researches on this subject with healthy pregnant women are still needed in order to establish these minerals profiles and to evaluate the possible benefits of zinc and selenium supplementation during pregnancy.

CONCLUSION

In conclusion, this study demonstrated the presence of deficiency of the micronutrients zinc and selenium in all groups of pregnant women, with and without overweight and obesity. Besides that, these deficiencies don't seem to be related with excessive weight, but with the proper pregnancy condition. Therefore, monitoring these minerals is essential in this population. However, more studies are needed to better understand the consequences of changes in micronutrients in pregnant women and base a possible supplementation.

ACKNOWLEDGMENTS

We wish to thank the Special Unit for the of the University Hospital of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Brazil. Research

supported by Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência – FAEPA, HCRP-FMRP, and by the Clinical Research Unit – UPC, HCRP-FMRP. We also wish to thank all the volunteers who participated in the study.

FUNDING SOURCES

Research supported by Coordinator for the improvement of Higher Education Personnel – CAPES.

STATEMENT OF AUTHORSHIP

CMDCV¹ and AMN² made the conception and design of the study; generation, collection, assembly, carried out the samples analyses; analysis and interpretation of data; drafting and revision of the manuscript. CMC³ and LAV² collaborated with the collection and revision of the manuscript. FBJ⁴ carried out the samples analyses. LMW² and EGM¹ collaborated with the design of the study and revision of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

CONFLICT OF INTERESTS STATEMENT

Authors' names: Cláudia Della Colleta Vianna¹, Ligia Moriguchi Watanabe², Letícia Alves Valadares², Erika Grasiela Marques de Menezes¹,

Conrado Milani Coutinho³, Fernando Barbosa Júnior⁴, Anderson Marliere Navarro². The authors declare that they had no conflict of interests.

REFERENCES

1. MISTRY, H. D.; WILLIAMS, P. J.; The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2011. Article ID 841749, 12 pages.<http://dx.doi.org/10.1155/2011/841749>.
2. SKRODER H.M.; HAMADANI J.D.; TOFAIL F.; PERSSON L.A.; VAHTER M.E.; M.J. KIPPLER. Selenium status in pregnancy influences children's cognitive function at 1.5 years of age. *Clinical Nutrition*; 2015 (34)923-930.
3. MISTRY, H. D.; KURLACK, L. O., YOUNG, S. D.; et al. Maternal selenium, copper and zinc concentrations in pregnancy associated with small-for-gestational-age infants. *Maternal and Child Nutrition*; 2014 (10)327-334.
4. KIM, J.; KIM, Y.J.; MOON, J.H.; JO, I.; Serum levels of zinc, calcium, and iron are associated with the risk of preeclampsia in pregnant women. *Nutrition Research*; 2012 (32)764-769.
5. PEREIRA, K.M.; REIS, L.B.S.M.; Glycemic control during pregnancy and interference of micronutrients: magnesium, selenium, zinc, calcium and vitamin D. *Com. Ciências da Saúde*; 2013; 24(2)169-178.

6. SALEH, E. AL.; NANDAKUMARAM, M.; SADAN, T., et al.; Maternal-Fetal status of copper, iron, molybdenum, selenium, and zinc in obese pregnant women in late gestation. *Biological Trace Element Research*; 2006 (113)113-122.

7. MUHLHAUSLER, B. S.; GUGUSHELF, J. R.; ONG, Z. Y.; VITHAYATHI, M. A.; Nutrition approaches to breaking the intergeneration cycle of obesity. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*; 2013 (91)421-428.

8. ATALAH, S.E.; CASTILLO, C.L.; CASTRO, R.S. Propuesta de uno estandar de evaluación en embarazadas. *Rev Med Chile*. 1997; 125;1429-36.

9. BATISTA B.L.; RODRIGUES J.L; NUNES J.A.; SOUZA V.C.O.; BARBOSA-JÚNIOR F. Exploiting dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS) for sequential determination of trace elements in blood using a dilute-and-shoot procedure. *Analytica Chimica Acta*, v. 639, p. 13–18, 2009.

10. SALEH, E. AL.; NANDAKUMARAN M.; RASHDAN I. AL., et al.; Maternal-Fetal status of copper, iron, molybdenum, selenium and zinc in obese gestational diabetic pregnancies. *Acta Diabetol*; 2007 (44)106-113.

11. YERLIKAYA, F. H.; TOKER, A., ARIBAS, A.; Serum trace elements in obese women with or without diabetes. *Indian Journal Medicine Research*; 2013 (137) 339-345.

12. STEFANOWICZ, F. A.; RASKIN J.; DUNCAN A.; Erythrocyte selenium concentration as a marker of selenium status. *Clinical Nutrition Journal*; 2013 (5) 837-42.

13. NWAGHA, U. I.; OGBODO, S. O.; et al.; Copper and selenium status of healthy pregnancy women in Enugu, southeastern Nigeria. *Nigerian Journal of Clinical Practice*; 2011 (14)408-412.

14. ÀLVAREZ, S. I.; RUATA, M. L. C.; TERRAZ, P. B.; et al.; Updating of normal levels of copper, zinc and selenium in serum of pregnant women. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*; 2007 (21)49-52.

15. COSTARELLI, L. MUTI E.; MALAVOLTA, M.; CIPRIANO, R.; GIACCONI R.; TESEI S., et al. Distinctive modulation of inflammatory and metabolic parameters in relation to zinc nutritional status in adult overweight/obese subjects. *Journal Nutrition Biochemistry*; 2010 (21)432-437.

16. CHERRY, F.F.; BEMNETT, E. A.; BAZZANO, G. S.; JONSON, L. K.; FOSMIRE, G. J.; BATSON, H. K. Plasma zinc in hypertension/toxemia and other reproductive variables in adolescent pregnancy. *American Journal Clinical Nutrition*; 1981 (34) 2367-2375.

17. SWANSON, C. A.; KING, J. C. Zinc and pregnancy outcome. *American Journal Clinical Nutrition*; 1987 (46) 763-771.

18. LORENZO, M.J. Selenium levels in related biological samples: human placenta, maternal and umbilical cord blood, hair and nails. *Journal Trace Elem. Medical Biology*; 2005 (19) 49-54.

Considerações Finais

O presente trabalho avaliou e quantificou os minerais zinco e selênio no plasma e nos eritrócitos de gestantes com excesso de peso ou não, utilizando métodos de análise recomendados na literatura. Tendo em vista que a exploração de dados em gestantes, como fonte de estudo e pesquisa na área de minerais, ainda é incipiente, o desenvolvimento deste projeto também permitiu a aplicação de uma metodologia simples, embora bastante confiável, para a quantificação dos minerais, utilizando para tal, diferentes materiais biológicos: plasma e eritrócitos.

Um ponto de relevância encontrado no trabalho foi a constatação que a grande maioria das gestantes, independentemente do seu peso, mostraram ser deficientes nos minerais selênio e zinco quando analisados no plasma. Essa deficiência pode trazer consequências negativas tanto para o desenvolvimento adequado e saudável da gestação como para a saúde do recém-nascido. Porém, é necessária uma busca maior de conhecimento sobre esse grupo específico de mulheres e mais estudos que colaborem com os dados aqui encontrados.

REFERÊNCIAS

- 1.COMINETTI, C.; COZZOLINO, S. M. F.; Funções plenamente reconhecidas de nutrientes, zinco. **International Life Sciences Institute**, v. 7, p. 3-15, 2009.
- 2.COMINETTI, C.; COZZOLINO, S. M. F.; Funções plenamente reconhecidas de nutrientes, selênio. **International Life Sciences Institute**, v. 8, p. 3-14, 2009.
- 3.MAFRA, D.; COZZLINO, S.M.F.; Importância do zinco na nutrição humana. **Revista de Nutrição**, v.17, p. 1-8, 2004.
- 4.STEFANOWICZ, F. A.; TALMAR, D.; et al.; Erythrocyte selenium concentration as a marker of selenium status. **Clinical Nutrition Journal**, v. 32, p.837-42, 2013.
- 5.YANG, X.; YU, X.; FU, H.; et al.; Different levels of prenatal zinc and selenium had different effects on neonatal neurobehavioral development. **Neurotoxicology**, v.9, p. 35-37, 2013.
- 6.INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academies Press; May. 2009.
7. NAVARRO-ALARCON M, CABRERA-VIQUE C. Selenium in food and the human body: A review. **The Science of the Total Environment**, v.41, p. 115-400, 2008.
- 8.TAVARES,T.B.; NUNES, S.M.; SANTOS, M.O.; Obesity and quality of life: literature review. **Revista de Medicina**, Minas Gerais, v.3, p.359-366, 2010.

9. KOC,A.K.; AKSOY, E.; “Recurrent spontaneous abortion and selenium deficiency,” **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 65, n. 1, p. 79–80, 1999.
- 10.ISAACS, J. D.; MAGANN, E. F.; et al.; Obstetric challenges of massive obesity complicating pregnancy. **Journal of Perinatology**, v.14, p. 4-10, 1994.
- 11.ABESO, Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, Ganho de Peso na Gestação, 2011.
- 12.SEGOIA, S. A.; VICKERS, M. H.; GRAY, C.; REYNOLDS, C. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. **BioMed Research International**, 2014;2014:418975. doi: 10.1155/2014/418975.
- 13.WORTHINGTON-ROBERTS, B.S.; WILLIAMS, S.R.; Nutrition in pregnancy and lactation. 6ª. Ed. Madison: Brown and Benchmark, 1997. p.513.
- 14.NWAGHA, U. I.; OGBODO, S. O.; et al.; Copper and selenium status of healthy pregnancy women in Enugu, southeastern Nigeria. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 14, p. 408-412, 2011.
- 15.RESTALL, A.; TAYLOR, R. S.; THOMPSON, J. M. D.; et al.; Risk factors for excessive gestational weight gain in a healthy, nulliparous cohort. **Journal of Obesity**, v., p., 2014.
- 16.MISTRY, H. D.; WILLIAMS, P. J.; The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2011, Article ID 841749. doi: 10.1155/2011/841749.

- 17.MISTRY, H. D.; KURLACK, L. O., YOUNG, S. D.; et al.; Maternal selenium, copper and zinc concentrations in pregnancy associated with small-for-gestational-age infants. **Maternal and Child Nutrition**, v. 10, p. 327-334, 2014.

- 18.BARRINGTON,J.W.; TAYLOR,M.; SMITH,S.; BOWENSIMPKINS,P. "Selenium and recurrent miscarriage," **Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 17, n. 2, p. 199–200, 1997.

- 19.ÀLVAREZ, S. I.; RUATA, M. L. C.; TERRAZ, P. B.; et al.; Updating of normal levels of copper, zinc and selenium in serum of pregnant women. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 21, p. 49-52, 2007.

- 20.MALEKI,A.; FARD,M. K.; ZADEH, D.H.; MAMEGANI,M.A.; ABASAIZADEH,S.; MAZLOOMZADEH,S.; The relationship between plasma level of Se and preeclampsia. **Hypertension in Pregnancy**, v. 30, n. 2, p. 180–187, 2011.

- 21.KIM,J.; KIM,Y.J.;MOON,J.H.;JO,I.; Serum levels of zinc, calcium, and iron are associated with the risk of preeclampsia in pregnant women. **Nutrition Research**, v.32, p.764-769, 2012.

- 22.BARTLEY, K. A.; UNDERWOOD, B. A.; DECKELBAUM, R. J.; A life cycle micronutrient perspective for women's health 1'2'3. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.81, p. 188-193, 2005.

- 23.SALEH, E. Al.; NANDAKUMARAN M.; RASHDAN I. Al., et al.; Maternal-Foetal status of copper, iron, molybdenum, selenium and zinc in obese gestacional diabetic pregnancies. **Acta Diabetologica**, v. 44, p.106-113, 2007.

24.SALEH, E. AL.; NANDAKUMARAM, M.; SADAN, T., et al.; Maternal-Fetal status of copper, iron, molybdenum, selenium, and zinc in obese pregnant women in late gestation. **Biological Trace Element Research**, v. 113, p. 113-122, 2006.

25.GIBSON, R.S.; BAILEY, K.B.; ROMANO, A.B.; THOMSON, C.D. Plasma selenium concentrations in pregnant women in two countries with contrasting soil selenium. **Journal of trace elements in medicine and biology**, v.4, p.230-235, 2011.



UPC
HCFMRP - USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br



HC
USP - RIBEIRÃO
assistência - ensino - pesquisa

PROJETO DE PESQUISA

Ribeirão Preto, 21 de agosto 20 14.

Ilustríssima Senhora Sistema UPC nº 7980
 Dr.ª Marcia Guimarães Villanova
 MD. Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
 Do HCFMRP-USP e da FMRP-USP

Senhora Coordenadora,
 Encaminho em anexo o projeto de pesquisa intitulado
selênio e zinco extracelular em gestantes
obesas,

juntamente com a documentação necessária para avaliação ética deste Comitê.
 O projeto acima mencionado será desenvolvido no (a) departamento de
ginecologia e obstetria

Informo também que o pesquisador responsável e o orientador possuem currículo Lattes.
 O orçamento do presente projeto foi analisado pela equipe técnica da UPC antes da submissão ao
 Comitê e foi aprovado.

Equipe Técnica UPC

Atenciosamente,

CLAUDIA MICHELIN DELLA COLLETA VIANNA *Claudia Vianna*
 Pesquisador Principal ou Aluno (nome completo e assinatura)

Anderson
 Pesquisador Principal ou Orientador (nome completo e assinatura)

Aparecida Elaine Girolietto da Silva
 Escriturária
 Matrícula 4998

Prof. Dr. Anderson Martine Navar
 Departamento de Clínica Médica
 Divisão de Nutrição e Metabolismo
 CRN 3.7326

De acordo: *Rui Alberto Ferriani*
Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani
 Chefe do Departamento de Ginecologia
 e Obstetria

 Chefe de Departamento (assinatura e carimbo)

Dra. Silvana Maria Quintane
 Ginecologia e Obstetria
 CRM 67715

 Chefe do Ambulatório/ Laboratório (assinatura e carimbo)

Obs.: Caso algum chefe possua vínculo com a pesquisa, deverá ser solicitada assinatura do suplente.
 Após assinatura em todos os campos, digitalizar toda a documentação do check list e encaminhar ao CEP via Plataforma Brasil.

HC - Campus Universitário
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Fone: (16) 3602-2632 FAX: 3602-2962



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Ribeirão Preto, 14 de janeiro de 2015

Ofício nº 139/2015
CEP/MGV

Prezados Senhores,

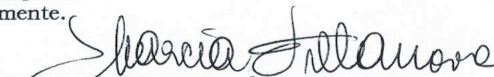
O trabalho intitulado **“SELÊNIO E ZINCO ERITROCITÁRIO EM GESTANTES OBESAS” - Versão 2, de 28/11/2014**, foi analisado “AD REFERENDUM” pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Versão 2, de 28/11/2014**, de acordo com o Processo HCRP nº 15228/2014.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.


DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

CLÁUDIA MICHIELIN DELLA COLLETA VIANNA
PROF.DR. ANDERSON MARLIERE NAVARRO(Orientador)
Depto. de Clínica Médica

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário - Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro PB/CONEP nº 5440
(16) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br



FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA

“Selênio e Zinco Eritrocitário em Gestantes Obesas”

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

GRUPO CONTROLE

A senhora está sendo convidada para participar de uma pesquisa intitulada “Selênio e Zinco Eritrocitário em Gestantes Obesas”. Mesmo a senhora sendo gestante não obesa, é importante para o estudo avaliar também o sangue de indivíduos saudáveis para permitir comparações com os outros dois grupos (pacientes gestantes obesas).

Informo que a sua participação é voluntária e não obrigatória e a senhora fará parte do grupo constituído somente por pessoas que são gestantes não obesas. Será realizado um encontro no qual a senhora será questionada sobre a sua alimentação de rotina e serão realizadas medidas de peso e altura. Além disso, será necessário que a senhora faça um jejum de 8 horas para a coleta de sangue (selênio e zinco total). Para a coleta de sangue iremos coletar duas amostras de sangue de 5 ml cada.

Este exame será realizado na Unidade de Pesquisa (UPC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo ; afirmo que o desconforto que a senhora poderá sentir será a dor pela picada da agulha e podem ocorrer hematomas devido ao processo da coleta de sangue no momento do exame. Caso ocorra algum dano decorrente da participação no estudo, a senhora poderá recorrer à indenização de acordo com a legislação vigente no país. Será necessário obter informações de seus dados pessoais (questionados pelo pesquisador responsável), como socioeconômicos através de seu prontuário médico do Hospital das Clínicas. Estas informações serão mantidas em segredo pela equipe responsável da pesquisa e não serão mencionados seus dados pessoais (nome completo, endereço, telefone, registro HC, data de nascimento, renda mensal, número de filhos e número de pessoas na família) nas divulgações em publicações científicas; a senhora será identificada apenas com um número.

Como benefício, a sua participação será essencial para elucidarmos se a alimentação, a gestação e a obesidade influenciam no selênio total e metabólitos e se isso produz efeito na gestação. A senhora pode deixar de participar da pesquisa quando quiser, sem nenhum problema ou prejuízo.

Destacamos que não haverá pagamentos financeiros referentes a sua participação como voluntária e a sua vinda ao Hospital das Clínicas será

Versão Modificada 3 – 15/04/2015



FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA

“Selênio e Zinco Eritrocitário em Gestantes Obesas “

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

GRUPO DE ESTUDO

A senhora está sendo convidada para participar de uma pesquisa intitulada “Selênio e Zinco Eritrocitário em Gestantes Obesas”. O objetivo é verificar se a alimentação, a obesidade e a gestação estão influenciando no selênio total e metabólitos e se isso produz efeitos na gestação.

Informo que a sua participação é voluntária e não obrigatória e a senhora fará parte do grupo constituído por pessoas que são gestantes obesas. Será realizado um encontro onde a senhora será questionada sobre a sua alimentação de rotina e serão realizadas medidas de peso e altura. Além disso, será necessário que a senhora faça um jejum de 8 horas para a coleta de sangue (selênio e zinco total e metabólitos). Para a coleta de sangue iremos coletar duas amostras de sangue de 5 ml cada.

Este exame será realizado na Unidade de Pesquisa (UPC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo ; afirmo que o desconforto que a senhora poderá sentir será a dor pela picada da agulha e podem ocorrer hematomas devido ao processo da coleta de sangue no momento do exame. Caso ocorra algum dano da participação no estudo, a senhora poderá recorrer à indenização de acordo com a legislação vigente no país. Será necessário obter informações de seus dados pessoais (questionados pelo pesquisador responsável), como socioeconômicos através de seu prontuário médico do Hospital das Clínicas. Estas informações serão mantidas em segredo pela equipe responsável da pesquisa e não serão mencionados seus dados pessoais (nome completo, endereço, telefone, registro HC, data de nascimento, renda mensal, número de filhos e número de pessoas na família) nas divulgações em publicações científicas; você será identificado apenas com um número.

Como benefício, a sua participação será essencial para elucidarmos se a alimentação ou a obesidade estão influenciando no selênio total e metabólitos e se isso produz efeito na gestação. A senhora pode deixar de participar da pesquisa quando quiser, sem nenhum problema ou prejuízo.

Destacamos que não haverá pagamentos financeiros referentes a sua participação como voluntária e a sua vinda ao Hospital das Clínicas será agendada com os retornos já previstos do seu atendimento médico, assim não aumentarão seus gastos com transporte. O tempo que a senhora gastará para

ANEXO V

NOME:

PROTOCOLO DE PESQUISA

Pesquisa: “Perfil de Selênio e Zinco em Gestantes obesas Grave”.

Registro alimentar de 3 dias (dia1) : escrever todos os alimentos consumidos em um dia inteiro considerando forma de preparação (frito, assado, cozido etc.), quantidades (em unidades, colheres, copos etc.) e horários.

Café da manhã	Horário:
Lanche da manhã	Horário:
Almoço	Horário:
Lanche da tarde	Horário:
Jantar	Horário:
Ceia	Horário:
DIA 1	

ANEXO VI

PROTOCOLO DE PESQUISA

Título: “Perfil de Selênio e Zinco em Gestantes Obesas ” **Registro:** _____

PESO: _____ **ALTURA:** _____

DADOS PESSOAIS:

DATA: ____/____/____

Nome: _____ **Idade:** _____

Estado Civil: _____ **Profissão:** _____

Endereço: _____ **Telefone:** _____

Cidade: _____

Número de pessoas na família: _____ **Números de filhos:** _____

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA: _____

Idade gestacional: _____

Trimestre: _____

Suplementos usados no momento: _____

Outros medicamentos: _____

Uso de suplemento contendo selênio e/ou zinco: ☐ Sim ☐ Não

Tempo de uso e de suspensão do uso: _____

ANTECEDENTES PESSOAIS:

Tabagismo: ☐ Não ☐ Sim ☐ Ex Qtde. _____

Consumo de bebidas alcoólicas: ☐ Não ☐ Sim ☐ Ex Freq. _____

Drogas Ilícitas: ☐ Não ☐ Sim ☐ Ex usuário

Presença de doença tireoidiana: ☐ Sim ☐ Não

Presença de insuficiência renal: ☐ Sim ☐ Não

Presença de insuficiência pancreática: ☐ Sim ☐ Não