

ROSÂNGELA DA SILVA CAMPOS

**DINÂMICA DO COBRE, ZINCO E ESTRESSE OXIDATIVO EM
PACIENTES SUPLEMENTADOS COM SELÊNIO E SUBMETIDOS À
REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO**

CAMPO GRANDE

2015

ROSÂNGELA DA SILVA CAMPOS

**DINÂMICA DO COBRE, ZINCO E ESTRESSE OXIDATIVO EM
PACIENTES SUPLEMENTADOS COM SELÊNIO E SUBMETIDOS À
REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lourdes Zélia Zanoni Consolo

CAMPO GRANDE

2015

FOLHA DE APROVAÇÃO

ROSÂNGELA DA SILVA CAMPOS

DINÂMICA DO COBRE, ZINCO E ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES SUPLEMENTADOS COM SELÊNIO E SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Resultado _____

Campo Grande (MS), 25 de Setembro de 2015

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Dedicatória

Este trabalho é dedicado:

- Aos meus pais, **Lucídio e Maria Aparecida** (*in memoriam*), fontes de amor, dedicação e inspiração para toda minha vida, presentes de Deus para mim.

- Ao meu esposo **Ricardo**, homem de Deus, exemplo de paciência e tolerância, compreendendo o fato de que em muitos momentos eu estaria ausente.

- Aos meus filhos, **João Ricardo, Miguel Filipe** e a pequena **Sarah Helena**, que ainda carrego no ventre, pelos quais luto incansavelmente por um amanhã melhor.

- Ao meu irmão **Douglas**, pelo cuidado dispensado a mim e a toda nossa família, mesmo que para isso perdesse grande parte da sua infância.

- Aos **pacientes participantes deste estudo**, pelos momentos e lágrimas compartilhados, sem os quais esta pesquisa não se realizaria.

Agradecimentos

Primeiramente a **Deus**, criador, fonte de toda sabedoria, que esteve me sustentando e fortalecendo em todos os momentos da realização deste trabalho;

À **Prof. Dra. Lourdes Zélia Zaroni Consolo**, pelo exemplo de inteligência, dedicação científica, por ter acreditado em mim e orientado esta pesquisa;

Ao Prof. **Dr. Petr Melnikov**, brilhante mestre, pela sabedoria compartilhada e grande contribuição neste estudo;

Ao **Mestre Anderson Fernandes**, pela ajuda, paciência e dedicação na análise das amostras laboratoriais;

Ao **Dr. Valter Aragão do Nascimento**, pelo apoio e conselho durante a execução deste trabalho;

À **Diretoria** do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul e Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, pela autorização e confiança para coleta de dados dos pacientes internados;

À **equipe de Cirurgia Cardíaca e Perfusão** do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul e Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, em especial ao **Dr. Amaury Edgardo Mont`Serrat Ávila Dias**, pela contribuição e inestimável colaboração;

A toda equipe do **Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário**, pela ajuda e companheirismo no processamento das amostras;

Ao **Prof. Dr. Albert Schiaveto de Souza**, pelas análises estatísticas realizadas para este estudo;

A todas as pessoas não mencionadas, porém auxiliadoras nos momentos de angústias e incertezas, doando-me ânimo e força para permanecer firme neste propósito.

“Sobre tudo o que se deve guardar, guarda o coração, porque dele procedem as fontes da vida”

(Provérbios 4: 23)

RESUMO

CAMPOS RS. Dinâmica do cobre, zinco e estresse oxidativo em pacientes suplementados com selênio e submetidos à revascularização do miocárdio. Campo Grande, 2015. [Dissertação – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

A revascularização miocárdica com circulação extracorpórea desencadeia profundas alterações metabólicas. A formação de radicais livres pode comprometer a fisiologia celular, causando danos ao DNA, inativação enzimática e peroxidação lipídica. Compostos com ação antioxidante previnem ou retardam a oxidação de substratos envolvidos nas reações de estresse oxidativo e liberação de radicais livres. O selênio, como um componente essencial da glutatona peroxidase, pode desempenhar um importante papel na proteção dos tecidos aeróbicos das lesões celulares iniciadas por espécies reativas do oxigênio. O objetivo deste estudo experimental, randomizado foi avaliar a dinâmica do cobre, zinco e estresse oxidativo em pacientes suplementados com selênio e submetidos à revascularização do miocárdio. Neste estudo foram incluídos 32 pacientes, de ambos os sexos, portadores de doença arterial coronariana com indicação cirúrgica. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, sendo que um recebeu suplementação de selênio quelato três dias antes do procedimento cirúrgico, na dose de 400 µg/dia, e o outro, placebo. Amostras de sangue foram coletadas no momento da randomização, indução anestésica, após 4 minutos da última anastomose, após 4 minutos da finalização da circulação extracorpórea e após 4 minutos do fechamento da pele. As dosagens de cobre e zinco foram realizadas por espectrometria indutivamente acoplada a plasma de argônio e o marcador de estresse oxidativo foi avaliado pela dosagem do malondialdeído pela técnica espectrofotométrica. Durante a randomização, a média das concentrações de cobre, zinco e espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) estavam normais e 44% do total de pacientes apresentavam deficiência de zinco. As concentrações de cobre e zinco reduziram após o início do procedimento cirúrgico, indicando o envolvimento dos processos inflamatórios locais. O comportamento do zinco refletiu provavelmente o déficit deste mineral no pré-operatório. A dinâmica do TBARS demonstra claramente que a revascularização miocárdica com circulação extracorpórea é acompanhada de exacerbação do estresse oxidativo. A dose suplementada de selênio não interferiu na dinâmica do cobre, zinco e TBARS. A suplementação de selênio favoreceu positivamente a manutenção dos níveis sérios de magnésio.

Palavras-chave: cobre, zinco, TBARS, selênio, revascularização miocárdica, circulação extracorpórea.

ABSTRACT

CAMPOS RS. Dynamics of copper, zinc and oxidative stress in patients supplemented with selenium and submitted to myocardial revascularization. Campo Grande, 2015. [Dissertation – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

Myocardium revascularization with cardiopulmonary bypass causes profound metabolic changes. The formation of free radicals can compromise cell physiology, causing damage to DNA, enzymatic inactivation and lipid peroxidation. Compounds with antioxidant activity can prevent or retard the oxidation of substrates involved in oxidative stress reactions and release of free radicals. Selenium as an essential component of glutathione peroxidase, can play an important role in protecting the aerobic tissues of the cell damage caused by reactive oxygen species. The objective of this randomized experimental study was to evaluate the dynamics of copper, zinc and oxidative stress in patients supplemented with selenium and submitted to myocardial revascularization (CABG). This study included 32 patients, of both sexes with coronary artery disease with surgical indication. Patients were randomized into two groups; one received chelate selenium supplementation three days before surgery, at a dose of 400 µg/day, and the other placebo. Blood samples were collected at the time of randomization, anaesthetic induction, 4 minutes after the last anastomosis, after 4 minutes of the completion of cardiopulmonary bypass and after 4 minutes of skin closure. The copper and zinc levels were measured by inductively-coupled plasma optical emission spectrometry and the marker of oxidative stress was evaluated by measuring the malondialdehyde by spectrophotometric technique. During the randomization, the average concentrations of copper, zinc and reactive species to thiobarbituric acid (TBARS) were normal and 44% of patients had zinc deficiency. The copper and zinc concentrations decreased after the start of the surgical procedure, indicating the involvement of local inflammatory processes. Zinc behavior likely reflected the deficit of this mineral preoperatively. The dynamics of TBARS clearly demonstrates that the myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass is accompanied by exacerbation of oxidative stress. The dose of selenium supplementation did not affect the dynamics of copper, zinc and TBARS. Selenium supplementation favored the maintenance of serious levels of magnesium.

Keywords: copper, zinc, TBARS, selenium, myocardial revascularization, cardiopulmonary bypass.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Resultados referentes às variáveis idade e gênero, em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio.....52
- Tabela 2 – Resultados referentes às variáveis número de pontes, tempo de pinçamento aórtico, tempo de CEC, tempo de cirurgia, fração de ejeção, volemia e ocorrência de arritmias em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio.....52
- Tabela 3 – Resultados referentes às principais comorbidades em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio53
- Tabela 4 – Resultados referentes às variáveis tempo de internação e desfecho (alta hospitalar ou óbito) em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio.....53
- Tabela 5 – Resultados da dosagem de potássio, cálcio, magnésio, creatina, ureia e glicose, em diferentes momentos relativos à cirurgia cardíaca, em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio.....54
- Tabela 6 – Resultados da dosagem de cobre, zinco e TBARS em diferentes momentos relativos à cirurgia cardíaca, bem como as valores esperados após a última anastomose, em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio.....55
- Tabela 7 – Correlação linear de Pearson entre cobre, zinco e TBARS, independente do momento da análise.....59
- Tabela 8 – Correlação linear de Pearson entre tempo de CEC, tempo de pinçamento aórtico e TBARS nos momentos “Após CEC” e “ fechamento da pele”.....59

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Geração de radicais livres durante a reperfusão miocárdica.....23
- Figura 2 – Mecanismos e mediadores da injúria de reperfusão23
- Figura 3 – Sistema de defesa enzimático.....39
- Figura 4 – Gráfico apresentando o nível de cobre plasmático em diferentes momentos relativos à cirurgia cardíaca em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio.....56
- Figura 5 – Gráfico apresentando o nível de zinco plasmático em diferentes momentos relativos à cirurgia cardíaca em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio.....57
- Figura 6 – Gráfico apresentando o nível de TBARS plasmático em diferentes momentos relativos à cirurgia cardíaca em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio.....58
- Figura 7 – Gráfico de dispersão apresentando a correlação linear entre o nível de zinco e o nível de cobre plasmático, em pacientes que foram submetidos a cirurgia. Cada ponto representa o nível plasmático de zinco e cobre de um único paciente. Valor de p no teste de correlação linear de Pearson. r = coeficiente de correlação linear.....60

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AGPI	Ácidos Graxos Poliinsaturados
ATP	Adenosina Trifosfato
CAT	Enzima Catalase
CEC	Circulação Extracorpórea
Cu	Cobre
CK-MB	Creatinofosfoquinase, Fração MB
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
ERMO	Espécies Reativas do Metabolismo do Oxigênio
ERN	Espécies Reativas do Metabolismo do Nitrogênio
EV	Endovascular
Fe	Ferro
FE	Fração de Ejeção
GPx	Glutathiona Peroxidase
Grd	Glutathiona Redutase
GSH	Glutathiona Reduzida
GSSG	Glutathiona Oxidada
IL-6	Interleucina 6
IL - 1 β	Interleucina 1-Beta
iNOS	Forma Induzível do Óxido Nítrico Sintase
HRMS	Hospital Regional de Mato Grosso do Sul
HUMAP	Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
LPO	Peroxidação Lipídica
MS	Mato Grosso do Sul
MDA	Malondialdeído

MT	Metalotioneína
NADPH	Forma reduzida do nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
min	Minutos
NO	Óxido Nítrico
OH [•]	Hidroxila
O ₂ ^{•-}	Ânion Superóxido
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAF	Fator de Ativação Plaquetária
pCO ₂	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono
PCR	Proteína C Reativa
RBP-4	Proteína Transportadora de Retinol-4
RL	Radicais Livres
RVM	Revascularização do Miocárdio
Se	Selênio
SOD	Superóxido Dismutase
SOD1	Cu,Zn-superóxido dismutase
UCO	Unidade Coronariana
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
TBARS	Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
TNF α	Fator de Necrose Tumoral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
XD	Xantina-Dehidrogenase
XO	Xantina-Oxidase
Zn	Zinco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1 História da cirurgia cardíaca	19
2.2 Circulação extracorpórea	20
2.3 Injúria de reperfusão.....	22
2.4 O paradoxo do oxigênio e formação de radicais livres.....	24
2.5 Lipoperoxidação como indicador da lesão de reperfusão.....	26
2.6 Sistema de defesa antioxidante.....	28
2.6.1 Selênio	29
2.6.1.1 Selênio, cirurgia cardíaca e circulação extracorpórea	32
2.6.2 Cobre	34
2.6.3 Zinco	36
2.6.3.1 Cobre, zinco, espécies reativas do oxigênio e defesas antioxidantes	38
2.7 Dinâmica do cobre e zinco durante a circulação extracorpórea	39
3 OBJETIVOS	42
3.1 Objetivo Geral.....	42
3.2 Objetivos Específicos	42
4 CAUSUÍSTICA E METODOS.....	43
4.1 Tipo de Estudo e Local da Pesquisa.....	43
4.2 Sujeitos da pesquisa.....	43
4.3 Aspectos Éticos	44
4.4 Suplementação com Selênio ou Placebo	45
4.5 Circulação extracorpórea	45
4.6 Procedimentos de Coleta e Armazenagem	45
4.7 Técnicas Analíticas	46
4.7.1 Determinação do Cobre e Zinco Plasmático.	46
4.7.2 Determinação da Peroxidação Lipídica (TBARS)	47
4.8 Análise Estatística	48
5 RESULTADOS	49
5.1 Sexo e idade.....	49
5.2 Variáveis cirúrgicas.....	49

5.3 Comorbidades.....	49
5.4 Tempo de internação e desfecho alta ou óbito.....	49
5.5 Exames laboratoriais.....	50
5.6 Dosagem de Cu, Zn e TBARS.....	50
5.6.1 Cobre.....	50
5.6.2 Zinco.....	50
5.6.3 TBARS.....	51
5.6.4 Correlação Cu e TBARS.....	51
5.6.5 Correlações tempo de CEC, fechamento da pele, pinçamento aórtico e TBARS.....	51
5.6.6 Correlação linear entre Cu e Zn.....	51
6 DISCUSSÃO.....	61
6.1 Cobre.....	63
6.2 Zinco.....	65
6.3 TBARS.....	66
7 CONCLUSÕES.....	68
REFERÊNCIAS.....	69
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).....	81
APÊNDICE B - Formulário de coleta de Dados.....	82
APÊNDICE C - Formulário de coleta de Dados.....	83
APÊNDICE D - Formulário de coleta de Dados.....	84
ANEXO A - Carta de Anuência do Chefe do Serviço do NHU-UFMS.....	85
ANEXO B - Autorização para realização de Pesquisa Nr. 018-2014.....	86
ANEXO C - Parecer Consubstanciado do CEP.....	87
ANEXO D - Declaração de uso de material biológico e dados coletados.....	93
ANEXO E - Certificado de análise - Selênio.....	94
ANEXO F - Autorização do Laboratório metabolismo mineral.....	95

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte no mundo, atingindo cerca de 17,5 milhões de pessoas, perfazendo 30% das mortes globais (OMS, 2015), taxa praticamente idêntica à encontrada no Brasil (BRASIL, 2011). Mais de 80% destas mortes no mundo ocorrem em países de média e de baixa renda. Estima-se que o número de pessoas que morrem de doenças cardiovasculares irá aumentar para 23,3 milhões em 2030, permanecendo, portanto, como a principal causa de morte (OMS, 2013).

De todas as DCV, a doença arterial coronariana (DAC) permanece como a principal causa de mortes no Brasil, sendo que o infarto agudo do miocárdio (IAM) contribui com aproximadamente um terço dos casos (WAINSTEIN; FURTADO; POLANCZYK, 2008) e quase 30% do total de óbitos na faixa etária de 20 a 59 anos (ANDRADE *et al.*, 2013). A mortalidade por IAM é estimada em mais de 300 mil fatalidades anuais (BRASIL, 2011).

A base fisiopatológica para os eventos cardiovasculares é a aterosclerose, processo que desenvolve-se de forma crônica, podendo os primeiros sinais ser fatais ou altamente limitantes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013). O acúmulo de evidências sobre o papel da inflamação na fisiopatogenia da aterosclerose e ocorrência de fenômenos tromboembólicos como determinantes dos quadros de síndromes coronarianas agudas (SCA) estão sendo testemunhadas nos últimos anos. Desde então, a aterosclerose passou de um modelo de doença crônico-degenerativa para um modelo de doença inflamatória subclínica (SANTOS *et al.*, 2003).

A reação de inflamação induzida pelos fatores de risco pró-oxidativos e a resposta imunológica associada, são os principais eventos que conduzem ao processo de aterogênese (VOLP *et al.*, 2010). Os níveis circulantes de marcadores inflamatórios e citocinas são elevados em pacientes com SCA e fazem com que esses pacientes apresentem maior estresse oxidativo (CAIXETA, 2007).

A cirurgia cardíaca frequentemente necessita de circulação extracorpórea (CEC). A combinação de estresse cirúrgico e CEC evoca uma resposta inflamatória sistêmica multifatorial, com ativação das cascatas humorais e celulares, sobretudo a produção excessiva de espécies reativas do metabolismo do oxigênio (ERMO) e do nitrogênio (ERN).

As ERMO formadas durante o período de isquemia-reperfusão estão intensamente implicadas na patogênese da disfunção miocárdica transitória (*stunning heart*), da necrose miocárdica devido à peroxidação lipídica severa, da disfunção vascular, apoptose e das disritmias pós-isquêmicas. A resposta inflamatória pós-cirúrgica de revascularização com CEC contribui para disfunção orgânica sistêmica também no pós-operatório. A peroxidação lipídica pode ser avaliada pela presença de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), procedimento introduzido por Buege e Aust (1978) e amplamente utilizado até os dias de hoje. Os peróxidos lipídicos são instáveis e decompõem-se para formar uma série de compostos, dentre eles os carbonílicos reativos, como malondaldeído (MDA). Estes compostos são elevados em pacientes com risco cardiovascular (NASSER *et al.*, 2011). A avaliação do TBARS é uma das várias formas de verificação da ocorrência de estresse oxidativo.

Os compostos com ação antioxidante previnem ou retardam a oxidação de substratos envolvidos nas reações de estresse oxidativo e liberação de radicais livres (RL), protegendo a vasculatura contra a ação das ERMO e ERN, além de participarem na diminuição da resposta inflamatória. Intervenções que visam minimizar estes processos, como a administração de compostos antioxidantes, poderiam ser benéficas para estes pacientes, por diminuir a injúria miocárdica (GUO *et al.*, 2012).

O selênio é um mineral essencial para o ser humano em microquantidade. Dentre as várias funções atribuídas a esse elemento, cita-se seu papel na DCV e sua participação no sistema antioxidante, por fazer parte da enzima glutathione peroxidase (GPx). Esta enzima combate as modificações oxidativas dos lipídios e reduz a agregação plaquetária, protegendo o miocárdio dos danos oxidativos (BORTOLI; COZZOLINO, 2012).

Vários estudos experimentais demonstraram que a administração de enzimas antioxidantes oferece um grau maior de proteção contra o dano isquêmico, melhorando a recuperação funcional e reduzindo as alterações morfológicas dos cardiomiócitos. O selênio, como um componente essencial da GPx, pode desempenhar um importante papel na proteção dos tecidos aeróbicos das lesões celulares iniciadas por espécies reativas do oxigênio (AL-BADER *et al.*, 1998; TANGUY *et al.*, 1998; BOUCHER *et al.*, 2008).

Alguns íons metálicos como ferro, cobre e zinco são considerados importantes elementos no processo de oxirredução (PRASAD *et al.*, 2004). O cobre participa na reação de Fenton, produzindo radical hidroxila (OH^{\bullet}) a partir de H_2O_2 , alguns estudiosos observaram elevação dos níveis deste elemento após a injúria de reperfusão (POWELL; HALL; SHIH, 1991). O organismo, por sua vez, mantém o cobre ligado às proteínas, como forma de impedir

a sua participação na formação do OH^\bullet e conseqüentemente, a lipoperoxidação (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

O zinco possui papel fundamental no sistema antioxidante, porém sem participar nas reações de oxirredução. Entretanto, atua na estabilização das membranas celulares, prevenindo a desnaturação das proteínas, lipoperoxidação e participando na proteção dos miócitos por diminuir a formação do OH^\bullet , por competir com o ferro e cobre na ligação à membrana celular (PRASAD *et al.*, 2004; POWELL; HALL; SHIH, 1991).

Um estudo minucioso do processo isquemia-reperfusão é essencial, uma vez que as técnicas utilizadas durante a cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio (RVM) são necessárias, porém indutoras de estresse oxidativo.

Nesta perspectiva, este estudo propõe-se a analisar a dinâmica do cobre, zinco e estresse oxidativo em pacientes suplementados com selênio e submetidos à revascularização miocárdica com hipotermia leve e pinçamento aórtico intermitente.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 História da cirurgia cardíaca

No Brasil, até o final do século XIX, não eram realizados procedimentos cirúrgicos complexos, cabendo aos barbeiros, a prática de procedimentos simples como sangrias e escarificações, aplicação de ventosas, sanguessugas e clisteres, drenagem de abscessos, curativos, excisão de prepúcios, dentre outros. Mesmo na Europa, as intervenções cirúrgicas, em termos de manejo cardíaco, eram inexistentes (BRAILE; GODOY, 2012).

A primeira intervenção cirúrgica cardíaca com êxito foi realizada por Ludwing Rehn, em setembro de 1896, onde suturou uma laceração de 1,5 cm no ventrículo direito, em um rapaz de 20 anos. Tentativas de correções semelhantes também já haviam sido relatadas no ano de 1890, porém sem sucesso (PRATES, 1999).

Somente após quatro décadas que a cirurgia cardíaca começou a aprimorar-se. Com o avanço tecnológico do século XX, o coração foi desmistificado como sede da alma, passando a ser considerado como qualquer órgão do corpo humano, sendo que a cirurgia cardíaca a céu aberto pode ser considerada como um dos maiores avanços médicos nesse período (BRAILE; GODOY, 2012).

A era moderna da cirurgia cardíaca ocorreu nos primórdios da década de 1950, quando a técnica cirúrgica com circulação extracorpórea (CEC) foi introduzida (MOTA; RODRIGUES; ÉVORA, 2008). O primeiro caso de cirurgia cardíaca com CEC foi realizado em abril de 1951 nos Estados Unidos, pelo Dr. Clarence Dennis, da Universidade de Minnesota. Infelizmente, a paciente de seis anos de idade, portadora de defeito do septo interatrial, faleceu logo após o procedimento. Entretanto, em maio de 1953 nos Estados Unidos, o Dr. John Gibbon, no Hospital Geral de Massachusetts, realizou com sucesso o primeiro fechamento de defeito do septo interatrial com o uso de CEC (BRAILE; GODOY, 2012).

Em 1955, o Dr. John W. Kirklin iniciava seu programa com circulação extracorpórea, utilizando técnica baseada em Gibbon, porém com algumas modificações. Em março deste mesmo ano, foi realizada a primeira operação em um paciente com comunicação interventricular. Tem então início a era da cirurgia intracardiaca com uso de CEC, possibilitando a vários serviços do mundo a abordagem cirúrgica de lesões cardíacas mais complexas (PRATES, 1999).

No Brasil, em 12 de novembro de 1956, o Dr. Hugo Felipozzi realizou a primeira cirurgia com circulação extracorpórea, corrigindo um defeito do septo atrial. Os cirurgiões Euryclides de Jesus Zerbini e Adib Domingos Jatene, em São Paulo, introduziram as operações diretas sobre as artérias coronárias, iniciando em 1968 as pontes de safena (PRATES, 1999).

Em 2011 foram realizadas 100 mil cirurgias cardíacas no Brasil, sendo 50 mil RVM com CEC. Os procedimentos foram realizados em mais de 170 centros distribuídos em todos os estados brasileiros. Sem dúvida, a cirurgia cardiovascular no Brasil está em nível equivalente ao dos grandes centros mundial (BRAILE; GODOY, 2012).

2.2 Circulação extracorpórea

O bypass cardiopulmonar tem sido o método padrão ouro na cirurgia cardíaca, com o intuito de substituir temporariamente a circulação pulmonar e cardíaca, propiciando um campo cirúrgico estacionário, preservando a função ótima do órgão. O sangue é desviado para a máquina de CEC através de cânulas inseridas no átrio direito ou veia cava, retornando ao paciente por uma cânula na aorta ascendente ou artéria femoral (LEDOUX, 2005).

A resposta inflamatória sistêmica, que ocorre em toda cirurgia cardiovascular, tornou-se mais proeminente a partir do desenvolvimento da CEC. Biglioli et al. (2003), em uma revisão sistemática de vários estudos, demonstrou o aumento significativo de estresse oxidativo em cirurgias de revascularização do miocárdio com uso de CEC, comparados aos procedimentos sem uso desta.

Durante a CEC, a fisiologia da circulação é totalmente alterada, devido a introdução de um fluxo não pulsátil do lado arterial, contrapondo-se a uma elevada pressão venosa no lado venoso, além do contato do sangue com superfícies estranhas, diferentes do endotélio vascular, no interior do oxigenador e dos circuitos, a hipotermia, a hemodiluição e a inibição do sistema de coagulação (MOTA; RODRIGUES; ÉVORA, 2008).

O fluxo não pulsátil é considerado lesivo para a microcirculação. Além disso, ocorrem outras alterações, como substituição dos mecanismos reflexos e quimiorreceptores, aumento da pressão venosa e redução da pressão coloidosmótica. Essas alterações fazem com que mecanismos de compensação atuem na microcirculação, pois o fluxo capilar deixa de ser intermitente, passando a ser contínuo, o que aumenta a pressão do lado venoso (MOTA; RODRIGUES; ÉVORA, 2008).

O fluxo contínuo durante a CEC produz uma resposta inflamatória sistêmica que libera substâncias que afetam a coagulação e a resposta imune. O contato do sangue com superfícies não endoteliais fazem que ocorra um processo de aglutinação das plaquetas, liberação de catecolaminas, adrenalina e noradrenalina, levando conseqüentemente à vasoconstrição arteriolar (LEDOUX, 2005), além da produção de microêmbolos e a formação de microbolhas, que se alojam nos capilares, causando isquemia, inflamação, ativação do complemento e agregação plaquetária, com conseqüente formação de coágulos (MOTA; RODRIGUES; ÉVORA, 2008). Ocorre também a desnaturação de uma variedade de proteínas plasmáticas, dentre elas γ -globulinas, proteínas carregadoras e glicoproteínas complementares (LEDOUX, 2005).

Os fatores independentes da exposição do sangue a superfícies não endoteliais e condições não fisiológicas durante a CEC, tais como trauma cirúrgico, isquemia-reperfusão dos tecidos, alterações da temperatura do corpo e liberação de endotoxinas, são indutores de uma síndrome inflamatória sistêmica. Esta resposta inflamatória compreende a ativação do sistema complemento, liberação de citocinas, ativação de leucócitos e moléculas de adesão, além da produção de ERMO, fator de ativação plaquetária (PAF), endotelinas e óxido nítrico (NO). Essa reação inflamatória contribui para diversas complicações pós-operatórias (MOTA; RODRIGUES; ÉVORA, 2008).

Além das alterações fisiológicas oriundas do fluxo contínuo não pulsátil e da reação inflamatória sistêmica, a produção excessiva de NO, resultante da ativação da forma induzível do óxido nítrico sintase (iNOS), é a maior causa da síndrome vasoplégica. Ao longo do ato operatório, é observada uma elevação dos níveis de pCO_2 , acetilcolina e adenosina difosfato que, juntamente com a hipóxia, estimulam a iNOS a produzir NO, cuja função é a regulação do fluxo por intermédio da vasodilatação. O efeito vasoconstritor opoente da endotelina, apesar do aumento de seus níveis séricos, não é manifestado (MOTA; RODRIGUES; ÉVORA, 2008).

Visando minimizar esses danos, o emprego de novas tecnologias (circuitos impregnados com heparina, prime retrógrado, minicircuitos de CEC), melhora das condições hemodinâmicas, atividade anti-inflamatória para menor liberação de citocinas, inibição da ativação do complemento, adequação da perfusão tissular (pelo monitoramento da pCO_2), além da redução do “ataque oxidativo” através do pré-tratamento com agentes antioxidantes antes da CEC, podem representar técnicas terapêuticas promissoras (MOTA; RODRIGUES; ÉVORA, 2008).

2.3 Injúria de reperfusão

A fisiologia da reperfusão destaca-se por suas importantes repercussões clínicas. A injúria de reperfusão pode ser denominada como uma síndrome que ocorre em qualquer órgão em situações de isquemia seguida de retomada do fluxo sanguíneo (BRASILEIRO, 1997). Desde 1935, esse fenômeno já era percebido, quando Tennant e Wiggers observaram arritmias ventriculares graves no momento da reperfusão do miocárdio isquêmico de cães.

Os eventos oriundos da injúria de reperfusão eram uma preocupação reservada aos cirurgiões. Com a ampla disseminação em todo o mundo da terapia antitrombótica, após o estudo Second International Study of Infarct Survival (ISIS 2) em 1988, passou a ser também uma preocupação clínica.

Enquanto a reperfusão oportuna do miocárdio isquêmico é essencial para o salvamento do músculo, a mesma resulta em uma forma única de lesão do miocárdio. Durante a reperfusão, ocorrem diversas alterações funcionais e estruturais, incluindo diminuição da função contrátil e do fluxo coronariano, bem como alterações na reatividade vascular. O sistema cardiovascular, durante a reperfusão, é continuamente exposto às espécies reativas ao metabolismo do oxigênio (ERMO) e nitrogênio (ERN). Embora o oxigênio seja essencial para a sobrevivência do tecido, pode ser prejudicial durante a reperfusão (ZWEIER; TALUKDER, 2006).

As disfunções metabólicas durante a isquemia ou hipóxia tecidual ainda não são bem estabelecidas, porém estudos clínicos e experimentais demonstram que a subsequente reperfusão do tecido hipóxico é o principal evento que levam a essas alterações. A reintrodução do oxigênio em um meio isquêmico leva a um influxo intracelular de cálcio para dentro da célula, fato que se deve provavelmente à alteração da permeabilidade de membrana (EVORA *et al.*, 1996).

A elevada necessidade energética do músculo cardíaco é suprida pela produção mitocondrial de adenosina trifosfato (ATP) (OLIVEIRA *et al.*, 2002). Durante a isquemia, ocorre um processo de degradação do ATP até hipoxantina, que é um derivado purínico (oxipurinas) e apresenta um importante papel no metabolismo celular. Ao mesmo tempo, na presença de cálcio, ocorre transformação da xantina-dehidrogenase (XD) em xantina-oxidase (XO). No ato da reperfusão, a XO atuará sobre a hipoxantina, formando xantina + ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), gerando assim uma grande produção de RL que, somados à depleção das defesas antioxidantes da célula isquêmica, estabelece a situação de estresse oxidativo (Figura 1) (BRASILEIRO, 1997).

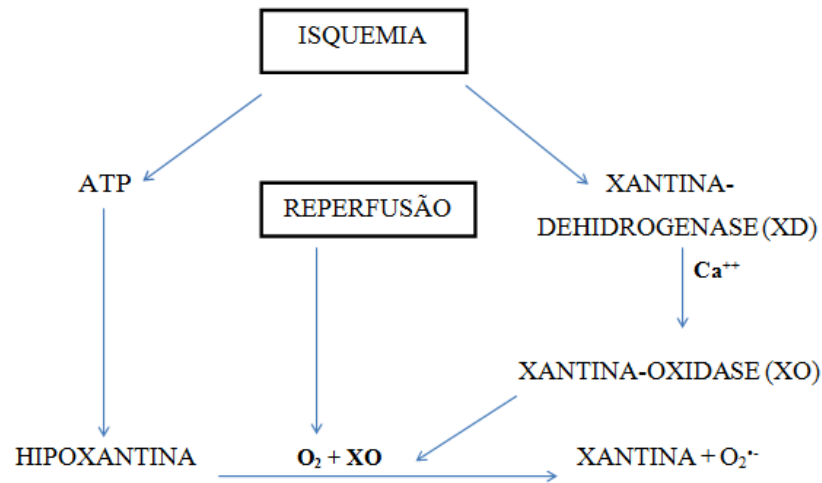


Figura 1 – Geração de radicais livres durante a reperfusão miocárdica. Adaptado de OLIVEIRA, 1997.

O miocárdio atordoado ou aturdimiento cardíaco é a disfunção melhor caracterizada da injúria de reperfusão. É definido como disfunção pós-isquêmica prolongada do tecido viável recuperado de reperfusão. Ocorre diminuição da ressíntese de ATP pós-reperfusão, microespaço coronário e alteração do metabolismo de cálcio. Nestas condições, tanto a função sistólica e diastólica estão alteradas devido ao desarranjo das propriedades elétricas, mecânicas e metabólicas do órgão (Figura 2). Apesar da ausência de dano irreversível, o miocárdio atordoado requer um período de tempo prolongado antes da recuperação funcional (VERMA *et al.*, 2002).

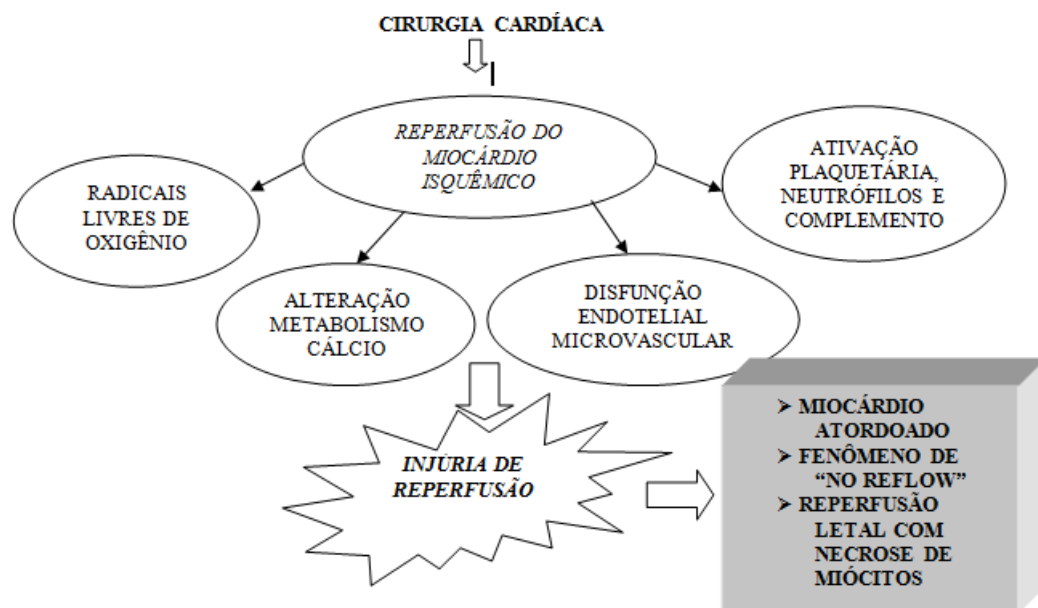


Figura 2 – Mecanismos e mediadores da injúria de reperfusão. Adaptado de VERMA *et al.*, 2002.

O fenômeno de “no reflow” é caracterizado pela adesão endotelial de leucócitos, agregação plaquetária, acúmulo de fluido intersticial e vasoplegia, causando obstrução mecânica ao fluxo, que leva à falência do enxerto e aumento da área do infarto.

2.4 O paradoxo do oxigênio e formação de radicais livres

Os efeitos tóxicos do oxigênio sobre os sistemas biológicos já eram conhecidos desde o final do século XIX (SMITH, 1899). Os efeitos deletérios são resultantes da oxidação de diversos componentes celulares, como tióis, cofatores enzimáticos, proteínas, nucleotídeos e lípidos, sendo que os principais são os ácidos graxos poliinsaturados (AGPI), ERO e ERN (LIMA; ABDALLA, 2001).

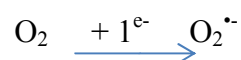
A geração de RL ou mais apropriadamente ERMO e ERN, é um processo fisiológico necessário para funções biológicas importantes, como a geração de ATP, fertilização do óvulo, ativação de genes e participação de mecanismos de defesa em face de processos infecciosos (BARBOSA *et al.*, 2010). Contudo, a produção excessiva pode conduzir a danos oxidativos (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

Aproximadamente 85 a 90% do oxigênio que respiramos são utilizados pela mitocôndria, através da cadeia de transporte de elétrons, e os 10 a 15% restantes são utilizados por enzimas oxidases e oxigenases e também por reações químicas de oxidação diretas. A enzima citocromo oxidase, na parte terminal da cadeia de elétrons, promove a redução tetravalente do oxigênio, adicionando quatro elétrons simultaneamente ao O₂, resultando na formação de CO₂ e água (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004):



RL são átomos ou moléculas com elétrons não pareados, que são gerados via ação catalítica de enzimas, durante os processos de transferência de elétrons no metabolismo celular (BRASILEIRO, 1997).

Devido à conformidade eletrônica do oxigênio, o mesmo possui a tendência de receber um elétron de cada vez (redução monovalente), passando a ter um elétron ímpar (ou não pareado), culminando na formação de intermediários reativos, como o O₂^{•-}.



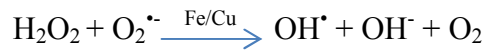
O O₂^{•-}, ao receber mais um elétron (em uma nova redução monovalente), origina um composto denominado peróxido de hidrogênio (H₂O₂) que, apesar de não ser um RL, é um

metabólito do oxigênio extremamente deletério, porque participa na reação que produz o OH[•] (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

O OH[•] é o mais reativo dos intermediários, pois pode reagir e alterar qualquer estrutura celular (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004). O H₂O₂ é capaz de atravessar a membrana nuclear, podendo reagir com a membrana eritrocitária e com proteínas ligadas aos íons ferro (Fe²⁺) ou ao cobre (Cu⁺) (reação de Fenton) sendo altamente tóxico para as células (FERREIRA; MATSUBARA, 1997):



Os íons Fe/Cu, por sua vez, podem catalisar a reação entre H₂O₂ e superóxido, conduzindo à produção de OH[•] (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004). Essa reação é conhecida como reação de Haber-Weiss:



O coração dos mamíferos é um órgão aeróbico obrigatório. A uma taxa de pulsação em repouso, o coração consome aproximadamente 8-15 ml O₂/min/100 g de tecido. Isto é significativamente mais do que a consumida pelo cérebro (cerca de 3 ml O₂/min/100 g de tecido) e pode aumentar para mais do que 70 ml O₂/min/100g de tecido do miocárdio durante o exercício intenso. O miocárdio dos mamíferos não pode produzir energia suficiente sob condições anaeróbicas para manter o metabolismo celular essencial. Logo, o fornecimento constante de oxigênio é indispensável para manter a função cardíaca e a viabilidade celular (GIODARNO, 2005).

A hipótese da lesão mediada por RL do miocárdio durante a reperfusão é baseada em observações que, a reperfusão induz à disfunção da função miocárdica devido à produção excessiva de ERM (KAMINSKI *et al.*, 2002).

Dentre distúrbios fisiopatológicos oriundos da reperfusão, são atribuídos aos radicais de oxigênio: arritmia ventricular, disfunção mecânica ou miocárdio aturdido e morte celular. Imediatamente após o início da reperfusão, ocorre uma elevada produção do O₂^{•-}, que pode ocorrer por horas. Além disso, a interação das células endoteliais por neutrófilos, os quais contribuem para a disfunção endotelial, iniciam-se durante os momentos iniciais da reperfusão (BOLLI, 1991; KIN *et al.*, 2004).

A recuperação do miocárdio após um infarto está associada com uma série de alterações na estrutura e funcionalidade do coração, conhecido como remodelamento cardíaco. O remodelamento precoce envolve a formação da cicatriz na zona isquêmica, enquanto o tardio afeta a viabilidade cardíaca, inclusive do músculo viável não infartado, com alterações substanciais no volume, composição e organização da matriz extracelular, durante

semanas ou meses após o IAM, desempenhando um papel importante para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca (GRIEVE *et al.*, 2004).

Há uma crescente evidência do papel fundamental de ERMO nos processos subjacentes à remodelação cardíaca. Existe um aumento na produção de RL na isquemia-reperusão induzida cirurgicamente e em pacientes com insuficiência cardíaca secundária ao infarto (GRIEVE *et al.*, 2004). As proteínas e lipídios são alvos preferenciais dessas substâncias, ocasionando desnaturação proteica, inativação enzimática e peroxidação dos ácidos graxos que constituem a membrana celular. Com a disfunção do sarcolema e do retículo sarcoplasmático, ocorre perda da permeabilidade seletiva da membrana celular (GIODARNO, 2005).

As ERMO não são as únicas substâncias que participam na lesão de reperusão (KAMINSKI *et al.*, 2002). Além de o oxigênio participar nas reações de geração de OH•, pode ainda gerar a espécie reativa de nitrogênio – o peroxinitrito (ONOO), por meio da reação com o NO (BARBOSA *et al.*, 2010).

O NO, uma molécula relativamente estável de RL e de sinalização, apresenta diversas ações fisiológicas e patológicas. Embora os níveis baixos de NO exerçam certo número de efeitos reguladores e citoprotetores, níveis mais altos são potencialmente tóxicos. Além disso, muitos dos efeitos tóxicos de NO não são diretamente devidos ao NO em si, mas são mediados pelos seus produtos de reação de oxidação (ZWEIER; TALUKDER, 2006).

A avaliação dos RL é de difícil mensuração, pois a sua meia vida é extremamente curta. Em função disto, os métodos de avaliação da liberação dos RL são realizados pela análise das lesões desencadeadas pela liberação dos mesmos. Como citado, os principais alvos desses danos são as proteínas e lipídios da membrana celular. Desta forma, os métodos de medida dos RL se dão pela mensuração destas lesões, dentre elas a lipoperoxidação.

2.5 Lipoperoxidação como indicador da lesão de reperusão

O processo de peroxidação lipídica (LPO) é definido como uma cascata de eventos bioquímicos resultante da ação de ERMO e ERN sobre os lípidos insaturados das membranas celulares, gerando principalmente radical alquila (L•), alcoxila (LO•) e peroxila (LOO•), levando à destruição de sua estrutura, falência dos mecanismos de troca e, em extremos, à morte da célula (BENZIE, 1996).

Resumidamente, a LPO resulta da incorporação de oxigênio molecular a um AGPI (ácidos graxos poliinsaturados) para produzir um hidroperóxido lipídico (LOOH). A LPO

pode ocorrer por duas vias: uma via enzimática envolvendo as ciclooxigenases e lipoxigenases e a peroxidação não enzimática, da qual participam as ERMO e ERN (LIMA; ABDALLA, 2001).

A peroxidação lipídica ocorre após a reperfusão. Estudos sugerem que a síndrome da reperfusão pós-isquemia, em corações de ratos submetidos à sobrecarga de ferro, promova o acúmulo de ERMO, dentre elas o $\text{OH}\cdot$, estimulando dessa forma a lipoperoxidação de membranas, responsável pela diminuição da contratilidade miocárdica (KRAAIJ *et al.*, 1988).

O malondialdeído (MDA) é um dos mais conhecidos produtos da peroxidação lipídica provocada pelos RL. O MDA pode ser mensurado através do teste de TBARS (espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico). O aumento na concentração de MDA significa que ocorreu um aumento na produção dos RL na musculatura miocárdica (BRASILEIRO, 1997).

Estudos com pequenas amostras demonstraram que os níveis de MDA são elevados em pacientes que possui insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana, (RAGAB *et al.*, 2005) e que os níveis de MDA estão inversamente correlacionados com a fração de ejeção (FE). O uso das medicações Metoprolol e Carvedilol levou a um declínio de TBARS em pacientes com insuficiência cardíaca idiopática e isquêmica. Diante do exposto, um número maior de pesquisas com pacientes portadores de cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica são necessárias para demonstrar o comportamento do MDA (TRACHTENBERG; HARE, 2009).

Tosukhowong *et al.*, 2003, verificaram em 61 pacientes com doença arterial coronariana, que os níveis de MDA e tióis são mais elevados do que nos indivíduos saudáveis (controles), reforçando a presença de estresse oxidativo pelo desequilíbrio dos produtos de danos oxidativo e o sistema antioxidante. Em 2005, Ragab *et al.* realizaram a avaliação de 65 pacientes, sendo destes 36 com angina instável e 29 com infarto do miocárdio, e constataram que os níveis de MDA são elevados na fase aguda da doença, em relação a indivíduos saudáveis.

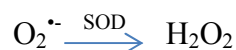
Em contrapartida, podemos também mensurar o estresse oxidativo por meio da avaliação do sistema antioxidante, dentre eles destacam-se as enzimas superóxido dismutase (SOD) e glutatona peroxidase (GPx). A isquemia celular leva ao esgotamento dos níveis de glutatona, que desempenha um importante papel na manutenção das proteínas e lipídios celulares. Em resultados no qual a glutatona foi experimentalmente reduzida, observou-se que os efeitos tóxicos do estresse oxidativo são exarcebados (MAXWELL; LIP, 1997).

2.6 Sistema de defesa antioxidante

Os processos metabólicos induzem a uma produção contínua de RL, mesmo em condições basais. Essa condição levou ao desenvolvimento de muitos mecanismos de defesa para limitar a indução de danos (BIANCHI; ANTUNES, 1999). Esses danos podem afligir todos os tipos de moléculas biológicas, como os lipídios, as proteínas, o DNA e os carboidratos. Desta forma, o estresse oxidativo pode estar envolvido em processos de carcinogênese, danos na membrana celular, peroxidação lipídica e oxidação de proteínas (SIES, 1993).

Sies & Stahl (1995) definem antioxidante como qualquer substância que, presente em menores concentrações que as do substrato oxidável, seja capaz de atrasar ou inibir a oxidação deste de maneira eficaz. Todas as células possuem mecanismos antioxidantes. As substâncias oxidantes podem agir neutralizando os RL e espécies não radicais, de forma direta, quanto indiretamente (BARBOSA *et al.*, 2010).

O sistema de defesa antioxidante dividido em enzimático (ou varredores de RL) e não enzimático (ou endógeno). O sistema enzimático engloba as enzimas SOD – dependente de cobre e zinco como cofatores; catalase (CAT) e a GPx. A SOD é a enzima mais abundante no corpo humano, e pode ser encontrada tanto no citoplasma quanto na mitocôndria. Ela atua dismutando o $O_2^{\cdot-}$ em H_2O_2 (BRASILEIRO, 1997):



A CAT encontra-se em uma organela chamada peroxissoma. A CAT é uma hemoproteína citoplasmática que catalisa a redução do H_2O_2 a H_2O e O_2 , impedindo a formação do OH^{\cdot} , contra o qual não possui mecanismo de defesa (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004) e é reconhecido como a espécie iniciadora e a mais importante da lipoperoxidação (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).



A GPx encontra-se no citosol e na mitocôndria. Atua juntamente com a CAT, impedindo a formação do OH^{\cdot} (BRASILEIRO, 1997). Ela converte a glutathiona reduzida (GSH) à glutathiona oxidada (GSSG), removendo H_2O_2 e formando água (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004):



As enzimas CAT e GPx se integram para impedir o acúmulo de H₂O₂ que, apesar de não ser um RL, é igualmente reativo e pode promover danos potenciais (ROVER; HÖEHR; VELLASCO, 2001).

O sistema de defesa não enzimático ou exógeno inclui substâncias produzidas pelo corpo humano - bilirrubina, ceruloplasmina, hormônios sexuais, coenzima Q, ácido úrico, melatonina, dentre outros (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004) e de origem dietética, através da dieta regular ou via suplementação, como as vitaminas C, E e β caroteno, minerais e os compostos fenólicos (BARBOSA *et al.*, 2010). A vitamina E (α-tocoferol) é uma molécula lipossolúvel presente no interior das membranas (ROVER; HÖEHR; VELLASCO, 2001). Juntamente com a vitamina C (ácido ascórbico), demonstra potencial inibidor contra a lipoperoxidação e proteção aos danos oxidativos do DNA (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

Alguns minerais tem sido descritos na literatura como minerais antioxidantes, a saber, o zinco e selênio. Níveis de selênio reduzidos nas células e tecidos tem como consequência concentrações menores da enzima antioxidante GPx, resultando em maior suscetibilidade das células e do organismo aos danos oxidativos induzidos pelos RL, além de maior predisposição para desenvolvimento de tumores (SCIESZKA *et al.*, 1997).

Como a injúria de reperfusão ocorre inevitavelmente dentro dos primeiros minutos após a reperfusão, no contexto do IAM, o agente antioxidante necessitaria ser administrado antes da RVM, para que possa chegar à célula isquêmica no mesmo momento que o oxigênio, em uma concentração ótima para neutralizar os RL na medida em que mesmo vão sendo gerados (BRASILEIRO, 1997), que é o objetivo de estudo do presente trabalho.

2.6.1 Selênio

O selênio (Se) é um elemento químico pertencente ao grupo VIa (6a) da classificação periódica, com número atômico 34 e massa atômica de 78,96u. É um elemento não metálico, com propriedades químicas muito semelhantes ao do enxofre, apresentando-se em três estados de oxidação, -2, +4 e +6.

É um oligoelemento relacionado com proteção, frente ao dano causado pelo estresse oxidativo. Foi descoberto em 1817 pelo químico sueco Jons Jakob Berzelius. Até meados do século XX, o Se era considerado um elemento tóxico. Sua natureza essencial foi demonstrada no final dos anos 50 por Klaus Schwarz e Foltz (SCHWARZ; FOLTZ, 1957). Em 1973, Rotruck *et al.*, isolou a enzima GPx, cujo principal componente é o Se. Este mineral pode

estar presente em formas inorgânicas, tais como selenito ($\text{SeO}(\bullet_2)$) e selenato ($\text{SeO}_2(\text{OH})_2$), provenientes de suplementos, bem como em compostos orgânicos com os selenoaminoácidos, selenocisteína e a selenometionina (SUZUKI, 2005).

A absorção de Se na forma inorgânica de selenato é quase completa, em torno de 90%, porém uma significativa fração é excretada pela urina antes que possa ser incorporada aos tecidos. O selenito possui absorção mais variável, maior que 50%, ocorrendo principalmente no duodeno, sendo melhor absorvido do que o selenato. As formas inorgânicas de Se são comumente utilizados no enriquecimento de alimentos, bem como na suplementação. Presumivelmente, a completa absorção ocorre quando o Se é fornecido como selenometionina e selenocisteína, em torno de 50 a 100%, no intestino delgado (FAIRWEATHER-TAIT; COLLINGS; HURST, 2010; ROGER, 2014).

A homeostase do Se é realizada através da regulação da excreção. Com o aumento da ingesta alimentar, a excreção do elemento também aumenta, mantendo assim um platô ótimo. No consumo elevado de Se, formas voláteis são exaladas, tornando a respiração uma importante rota de excreção. Nas fezes, ocorre a excreção principalmente do Se não absorvido, juntamente com o presente nas secreções biliares, pancreáticas e intestinais (COMINETTI; COZZOLINO, 2009). Desta forma, sob condições fisiológicas, a excreção urinária é a principal forma (ROGER, 2014).

Ao contrário da maioria dos metais, o Se não é incorporado em proteínas simplesmente através de interações iônicas, mas faz parte do esqueleto do peptídeo. Até o momento, ao menos 25 selenioproteínas foram identificadas em mamíferos, sendo as isoformas GPx, tireodoxina redutases (TrxR) e iodotironina deionidases as inicialmente descritas (TANGUY *et al.*, 2012).

Dentre os biomarcadores de inflamação e estado oxidativo descritos, sobre os quais o Se exerce efeito protetor, encontram-se a PCR, IL-6, $\text{TNF}\alpha$, a IL-1 β e a RBP-4. Estuda-se que sua ingestão reduza o risco de doenças crônicas resultantes do estado oxidativo e inflamatório alterados, através da sua capacidade de suprimir a ativação de vias pró-inflamatórias por meio da quelatação das moléculas de RL, minimizando desta forma o desenvolvimento de doenças crônicas (VOLP *et al.*, 2010).

O interesse do Se na nutrição humana iniciou em 1960, quando a suplementação mostrou prevenir inúmeras doenças em animais (TANGUY *et al.*, 2012). Em 1979, foi reconhecido que a deficiência de Se é a causa da doença de Keshan, uma cardiomiopatia endêmica que afeta primariamente crianças e mulheres em idade reprodutiva em algumas regiões da China, resultando em graves alterações cardiovasculares. A suplementação de Se

na dieta nestas áreas endêmicas resultou em um controle eficiente desta doença (CHEN, 2012).

O ser humano pode obter Se por meio de alimentos, suplementos e água, sendo a alimentação a principal fonte. A quantidade de Se varia de acordo com a concentração de Se no solo, que pode variar conforme a região geográfica (MARTENS; COZZOLINO, 2012).

O Se é encontrado na água na forma química de selenato. Embora, a mesma contribua de forma insignificante para ingestão diária recomendada de Se, a OMS, 2011, recomenda que o limite aceitável de Se na água seja de 10 µg/L. Em Campo Grande, MS, relatórios de ensaios fornecidos pela empresa pública de fornecimento de água revelou valores inferiores à 5 µg/L.

A castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa*, família *Lecythidaceae*) é a fonte alimentar mais rica em Se atualmente conhecida, seguida de outros alimentos como cogumelos, alfaça, fígado, frutos do mar, rins, leveduras, cereais e espécies crucíferas. A quantidade diária recomendada para ingestão de Se, a partir de vários estudos, é de 55 µg/dia para mulheres e 70 µg/dia para homens (CUNHA *et al.*, 2002) que é suficiente para saturar completamente a atividade da glutatona, enquanto a ingestão de 11 µg/dia leva à deficiência nesse elemento-traço (TANGUY *et al.*, 2012; MARTENS; COZZOLINO, 2012).

Os sintomas de intoxicação aguda por Se vão desde graves distúrbios neurológicos e gastrointestinais, gosto metálico na boca, odor de alho exalado pelas vias aéreas, insuficiência respiratória, IAM e falência renal (HOLBEN; SMITH, 1999).

A má absorção ou aumento das perdas intestinais em indivíduos com mau funcionamento do trato digestório podem apresentar déficit de Se e entrar em deficiência marginal. A doença de Kashin-Beck é uma osteoartrite que ocorre durante a adolescência, caracterizando-se pela degeneração necrótica dos condrócitos, promovendo nanismo e deformações articulares (COMINETTI; COZZOLINO, 2009).

Por ser componente das selenoproteínas, o selênio possui grande importância no organismo. Esse mineral exerce um papel crítico como componente da GPx no controle do metabolismo do oxigênio, particularmente na catalise da degradação do H₂O₂. Níveis reduzidos de Se, portanto, tem como consequência concentrações menores da GPx, resultando em maior suscetibilidade das células e do organismo aos danos advindos do estresse oxidativo (SCIESZKA *et al.*, 1997).

O equilíbrio entre o início de efeitos benéficos pró-oxidante e sustentada, mais tarde, a ação antioxidante, é difícil de determinar e dependem de uma complexa interação entre os compostos de dosagem ideal para o Se, a quantidade, dose e momento da intervenção. Por

exemplo, se o objetivo for efeitos antioxidantes e Se é administrado 24 horas após o aparecimento de infecções, a hipóxia tecidual irreversível e estresse oxidativo pode limitar a sua eficácia (HEYLAND, 2007).

Um estudo realizado com 189 pacientes sépticos evidenciou a ação antioxidante do Se. Houve redução na taxa de mortalidade no grupo tratado (42,4%) em relação ao grupo controle (56,7%), e redução absoluta de mortalidade em 14,3% (BARNI; SANTOS, 2011).

Em uma metanálise realizada por Heyland *et al.*, 2005, foi analisada se a suplementação com micronutrientes antioxidantes (vitaminas A, C e E, Se, zinco e cobre) juntamente ou separados em pacientes críticos, teria efeito sobre a mortalidade e complicações infecciosas. Dos 11 estudos incluídos na pesquisa, sete continham Se na sua composição, sozinho ou em combinação com outros antioxidantes, o que foi associado a uma tendência de menor mortalidade. Heyland *et al.*, (2005) concluem que a administração de oligoelementos e vitaminas, em função do suporte antioxidante que proporcionam, particularmente o Se, isolado ou em combinação com outros antioxidantes, é segura.

Apesar de todos os efeitos protetores supracitados em vários estudos, o único que demonstrou eficácia, foi no grupo estudado que apresentava os menores níveis plasmáticos de Se, sugerindo que os efeitos deletérios da falta de Se somente manifestam-se em pacientes com níveis plasmáticos inferiores (SARMENTO *et al.*, 2006).

2.6.1.1 Selênio, cirurgia cardíaca e circulação extracorpórea

As selenioproteínas mais estudadas no contexto cardiovascular é a família GPx, por sua capacidade de eliminar peróxidos. Considerando a capacidade da GPx em combater as modificações oxidativas dos lipídios e reduzir a agregação plaquetária (MARTENS; COZZOLINO, 2012), os efeitos do Se em desfechos cardiovasculares tem sido extensivamente estudados em modelos animais de isquemia e reperfusão do miocárdio (TANGUY *et al.*, 2012).

Al-Bader *et al.*, 1998, em um estudo com 67 pacientes com DAC submetidos à RVM, observaram que os níveis de Se durante a CEC se esgotaram rapidamente, permanecendo baixos durante todo o período do estudo, indicando possíveis benefícios de sua suplementação durante a CEC.

Tanguy *et al.*, 1998, verificaram que a suplementação de selênio reduziu significativamente a severidade de arritmias de reperfusão após 10 minutos de isquemia regional induzida por ligação da artéria coronária esquerda em coração de ratos. Esses

resultados foram associados com aumento expressivo da atividade da GPx na mitocôndria e citosol dos miócitos.

O mecanismo fisiopatológico envolvido em tais arritmias ainda é matéria de discussão. Tem sido sugerido que a junção GAP (junção comunicante entre os miócitos) seja o local onde as arritmias são desencadeadas, por ser uma região com alto fluxo iônico. O processo de isquemia provoca desfosforilação da proteína connexine-43, responsável por manter os miócitos aderidos na junção GAP (BEARDSLEE *et al.*, 2000), desencadeando, então, as arritmias observadas no pós-operatório.

Estudos em modelos experimentais mostram a existência da relação entre o conteúdo plasmático de Se e o nível cardíaco da proteína connexine-43 desfosforilada com as ERMO produzidas durante o processo de reperfusão como sendo o gatilho da desfosforilação da proteína da junção GAP, iniciando a arritmogênese (TANGUY, 1998).

Em 1999, DOGRU-ABBASOGLU e colaboradores verificaram que os níveis de Se e da atividade da GPx eram baixos em pacientes com doença arterial coronariana.

Mishra *et al.*, 2007, realizaram um estudo com 40 pacientes randomizados, que receberam altas doses de Se. Este estudo demonstrou que uma dose elevada de Se fez aumentar seus níveis plasmáticos e a ação da GPx, porém não refletiu na redução dos danos oxidativos no plasma.

A dosagem ideal de selênio ainda possui controvérsias. Alguns estudos utilizaram selênio entre 500 e 1000 µg/dia e observaram uma redução na mortalidade; outros utilizaram doses < 500 µg/dia e não observaram efeito na mortalidade (BARNI; SANTOS, 2011). Entretanto, Heyland 2005, sugere que doses superiores a 1000g µg/dia de selênio podem ser prejudiciais e doses inferiores a 800 µg/dia não são ideais em pacientes críticos.

Considerando os efeitos benéficos do Se sobre o estresse oxidativo e resposta imune, Mocchegiane *et al.*, (2008) recomendam suplementação oral deste elemento, ressaltando a importância de se utilizar doses seguras, para evitar toxicidade.

As relações entre o *status* do Se e saúde cardiovascular exigem comprovações experimentais adicionais a fim de fornecer novas percepções sobre o papel desse elemento na biologia cardíaca, considerando que poucos estudos tem examinado o papel das selenoproteínas na fisiologia cardiovascular humana (TANGUY *et al.*, 2012).

Uma explicação para tais discrepâncias em relação à dose ideal de Se é que a influência deste elemento sobre a incidência de doença cardíaca isquêmica e mesmo na cirurgia cardíaca pode ser relevante apenas em populações com baixas concentrações

plasmática deste mineral, como é o caso dos habitantes de Mato Grosso do Sul (MS) (FINOTTI; ZANONI, 2013).

Visando elucidar estas questões, um grande estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego está sendo conduzido na América do Norte, América do Sul e Europa, com 1400 pacientes de alto risco, submetidos à RVM. Estes pacientes estão recebendo 2000 µg de selenito de sódio endovascular (EV) em *bolus* antes da cirurgia, dose adicional, na mesma quantidade, na admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), e doses de 1000 µg/dia por 10 dias ou até a alta da UTI. Este estudo denominado SUSTAIN CSX- trial é conduzido por Stoppe e colaboradores desde 2014, ainda sem divulgação de resultados.

Assim, compreendendo que a reperfusão miocárdica resulta na produção excessiva de ERMO, induzindo à disfunção miocárdica, este trabalho tem como objetivo principal analisar o estresse oxidativo e o comportamento do cobre e zinco em pacientes suplementados com Se e submetidos à revascularização do miocárdio, considerando a escassez de pesquisas que elucidem o quanto o Se pode influenciar na magnitude da peroxidação lipídica e na dinâmica do cobre e do zinco, bem como a dose ideal a ser suplementada.

2.6.2 Cobre

O cobre (Cu) é um elemento químico pertencente ao grupo 11 (1B) da classificação periódica, com número atômico 29 e massa atômica de 63,54 u. É um metal de transição que possui grande instabilidade, uma vez que se apresenta em três estados de oxidação, a saber Cu^+ , Cu^{+2} e Cu^{+3} (COLLINS, 2014). Sua importância somente foi reconhecida em 1928, quando experimentos demonstraram que o cobre juntamente com o ferro era essencial para a eritropoiese em ratos, prevenindo desta forma a anemia ferropriva (BONHAM et al., 2002).

É um elemento-traço essencial, atuando como cofator de diversas enzimas cobre-dependentes - cuproenzimas, como ceruloplasmina, lisil oxidase, tirosinase, citocromo c oxidase, dopamina β-hidroxilase e cobre-zinco superóxido dismutase (Cu-Zn SOD) (COLLINS, 2014; PEDROSA, COZZOLINO, 1999; LINDER *et al.*, 1998).

O organismo não sintetiza o cobre, sendo necessário obtê-lo de fontes endógenas (AMANCIO, 2011). Os alimentos mais ricos em Cu são carnes, frutos do mar, ovos, queijos, cereais e em bebidas, como café, sidra, Coca-Cola e água. No meio ambiente, este metal pode ser encontrado em resíduos industriais, usinas, minas e em utensílios domésticos fabricados com cobre (BAIERLE *et al.*, 2010).

O teor médio de cobre considerado para um indivíduo de 70 kg é de 80 mg, sendo que esta distribuição nos tecidos não é homogênea. As maiores quantidades deste elemento estão concentradas no fígado, cérebro, baço, ossos e músculo esquelético, respectivamente (MASON, 1979). No leite humano e colostro, a quantidade de Cu é aproximadamente dez vezes maior do que o encontrado no leite de vaca (MACEDO *et al.*, 2010), possuindo a concentração de $0,18 \pm 0,08$ mg% (MELNIKOV *et al.*, 2007) e sendo altamente biodisponível (AMANCIO, 2011).

Em uma dieta equilibrada, cerca de 2 a 5 mg de Cu são ofertados, e destes apenas 1,0 a 1,6 mg são absorvidos. O duodeno e jejuno são o maior sítio absorptivo de Cu, sendo que a absorção se faz por transporte ativo. A taxa de absorção é regulada pela necessidade do organismo, pela forma química que está o metal e pela quantidade de outros minerais e elementos que podem favorecer ou exercer efeitos antagônicos (AMANCIO, 2011).

O Cu é transportado ligado à albumina e transcupeína, sendo captado principalmente pelo fígado e rins, no qual é incorporado à ceruloplasmina e posteriormente liberado na circulação sanguínea e entregue às células. A excreção se dá principalmente por via biliar. O Cu não absorvido, de fluidos intestinais e pancreáticos é eliminado nas fezes (PROHASKA, 1990).

A ceruloplasmina é uma enzima que oxida o ferro, permitindo desta forma sua mobilização no fígado e transporte para a medula óssea, sendo então utilizado na eritropoiese (BAIERLE *et al.*, 2010; LINDER *et al.*, 1998), o que explica a essencialidade do Cu no metabolismo do ferro (PEDROSA; COZZOLINO, 1999).

A deficiência de Cu é rara em humanos, considerando a baixa dose diária requerida e fácil consumo (BAIERLE *et al.*, 2010). No entanto, a carência pode ocorrer por erro inato do metabolismo, como no caso das doenças de Wilson e de Menkes, pela baixa ingestão alimentar, em prematuros devido o reduzido estoque ao nascimento, em lactentes alimentados exclusivamente com leite de vaca devido quantidade reduzida e a baixa biodisponibilidade do mineral neste tipo de alimento, em indivíduos com síndrome de má absorção e naqueles que foram submetidos à cirurgia bariátrica (AMANCIO, 2011).

Na doença de Wilson, enfermidade causada por herança autossômica recessiva, os níveis de ceruloplasmina são baixos. A excreção de Cu biliar está diminuída, e pelo trato urinário, aumentada. Consequentemente, o Cu acumula-se no cérebro, fígado, rins e olhos, provocando diversos distúrbios neurológicos, cirrose hepática e insuficiência renal, além da presença dos anéis de Kayser-Fleisher na córnea (AMANCIO, 2011; BAIERLE *et al.*, 2010).

A doença de Menkes, relacionada ao cromossomo X, é caracterizada por degeneração cerebral, retardo mental e do crescimento, alteração capilar, óssea e aneurismas. Nesta doença, ocorre mau distribuição do Cu, com níveis séricos baixos e acúmulo na mucosa intestinal, tecido esquelético, baço e rins, além da síntese prejudicada de ceruloplasmina, SOD e citocromo-oxidase (AMANCIO, 2011).

Aproximadamente 85% a 95% do Cu estão ligados a ceruloplasmina sérica. Desta forma, a quantificação deste elemento é realizada preferencialmente no plasma (BAIERLE *et al.*, 2010).

2.6.3 Zinco

O zinco (Zn) é um metal de transição que está situado no grupo 12 da Tabela Periódica. Possui número atômico 30 e massa atômica 65,38. Este elemento difere dos outros metais por não participar de reações de oxirredução, pois possui a camada eletrônica “d” completa, sendo um íon estável (HENRIQUES; HIRATA; COZZOLINO, 2003). Ocorre naturalmente como 5 isótopos: ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn e ^{70}Zn (MAFRA; COZZOLINO, 2004).

A importância do Zn na nutrição humana tem sido cada vez mais evidenciada. Sua essencialidade no metabolismo data de 1869, quando Jules Raulin realizou estudos de crescimento da bactéria *Aspergillus Niger*. Em 1926, foi descoberto sua influência para o cultivo de vegetais superiores e, alguns anos mais tarde, foi documentada sua importância na saúde e crescimento de animais como ratos, suínos e frangos (COMINETTI; COZZOLINO, 2009; MAFRA, COZZOLINO, 2004). Em 1960, o médico indiano Ananda Prasad destacou a deficiência de Zn em humanos (HALSTED; PRASAD, 1961).

O Zn está presente em todos os tecidos do organismo, variando de 1,5 a 2,5 g. Concentra-se principalmente nos ossos e tecido muscular esquelético (80%), fígado e pele. Na massa corpórea magra, cerca de 300 µg/g de Zn pode ser encontrado. Está presente também no pâncreas, rins, espermatozoides, olhos, cabelos, unhas e fluídos corporais como líquido prostático e leite humano (MAFRA; COZZOLINO, 2004; MELNIKOV *et al.*, 2007). Cerca de 80% do Zn sanguíneo está presente nos eritrócitos, e 16%, no plasma.

A concentração normal de Zn no plasma é de 70 µg/dL a 120 µg/dL, e é o índice que é mais utilizado para analisar os *status* do Zn no organismo por responder rapidamente a qualquer variação, sobretudo em casos de deficiência (MARQUES; MARREIRO, 2006; VALLEE; FALCHUK, 1993).

As funções metabólicas e bioquímicas do Zn podem ser observadas por seu envolvimento na atividade de mais de 300 metaloenzimas e como componente de diversas proteínas, hormônios e nucleotídeos. A anidrase carbônica (primeira enzima dependente de zinco a ser descoberta), fosfatase alcalina, proteína C quinase, álcool desidrogenase, carboxipeptidases, SOD e transcriptase reversa são algumas das enzimas das quais o Zn faz parte (MARQUES; MARREIRO, 2006).

Produtos de origem animal como ostras, fígado, carne bovina, carne de vitela, caranguejo e ovos estão entre as principais fontes de zinco. No entanto, a presença do nutriente na dieta não assegura sua absorção pelo organismo. O fitato presente nos cereais integrais dificulta a biodisponibilidade de Zn, mesmo possuindo um alto teor do metal. (CESAR; WADA; BORGES, 2005).

Proteínas específicas como a caseína tem efeito negativo na absorção de Zn, assim como elementos bivalentes, a saber, ferro, cobre, cádmio e chumbo, devido a competição com a metalotioneína. Já a presença de alguns aminoácidos, como a cisteína e histidina, melhoram sua solubilidade (MAFRA; COZZOLINO, 2004).

A absorção de Zn é dependente da sua concentração no lúmen intestinal, pela solubilidade dos compostos da dieta, pela presença de enzimas transportadoras e pela necessidade do organismo. O jejuno é a porção intestinal onde ocorre maior absorção (LEE; FOLSON; JACOBS, 2005). Quando ocorre baixa ingestão de Zn, a capacidade de transporte por meio de carreadores aumenta, e diante de uma alta ingestão alimentar, a absorção ocorre por meio de difusão passiva.

O metal é transferido do lúmen intestinal para o interior do enterócito e finalmente, após ultrapassar os capilares mesentéricos, é captado pelo fígado através do sangue portal e distribuído para os outros tecidos (HENRIQUES; HIRATA; COZZOLINO, 2003). Já no plasma, o Zn é transportado ligado principalmente à albumina e α -macroglobulina (COMINETTI; COZZOLINO, 2009).

A excreção de Zn ocorre primariamente pelo trato gastrointestinal, variando de 0,5 a 3 mg/dia. Perdas urinárias compreendem 300 a 600 mg/dia, na maior parte através de secreção a partir do túbulo proximal do néfron. Perdas pela transpiração e epiderme são estimadas em 0,5 mg/dia. Aproximadamente 95% da fração filtrável de Zn do plasma pode ser reabsorvido na parte distal do túbulo renal (VALLEE; FALCHUK, 1993).

O Zn é o microelemento intracelular mais abundante em todos os tecidos do organismo. Entretanto, quando a ingesta é muito baixa, os mecanismos homeostáticos podem não suprir as perdas, resultando em insuficiência do nutriente. Logo, a quantidade requerida

para repor as perdas e manter o sistema em equilíbrio é obtida através da ingestão dietética (VALLEE; FALCHUK, 1993).

2.6.3.1 Cobre, Zinco, espécies reativas do oxigênio e defesas antioxidantes

O Cu, apesar de ser um metal essencial aos seres vivos, apresenta um potencial tóxico às células pela grande capacidade de sofrer mudanças no seu estado de oxidação na forma de íon livre, catalisando a geração de ERMOS. Tanto o excesso quanto a deficiência deste elemento podem trazer prejuízos ao estado redox das células. Portanto, a adequada homeostase do Cu é essencial para que as cuproenzimas desempenhem suas funções adequadamente (KOURY; OLIVEIRA; DONANGELO, 2007; BAIRLE *et al.*, 2010).

O Zn está envolvido na prevenção da peroxidação lipídica devido sua participação na estabilização de membranas estruturais e proteção celular (MAFRA; COZZOLINO, 2004; ZIMMERMANN; KIRSTEN, 2008). A função antioxidante do Zn é evidenciada pela proteção dos grupos sulfidrilos das proteínas das membranas celulares contra a oxidação por meio da inibição da produção de ERMOS por metais pró-oxidantes como o Cu e Fe, a regulação da metalotioneína (MT) e da SOD (BRAY; BETTGER, 1990).

A MT é uma proteína de ligação de alta afinidade, baixo peso molecular e meia-vida biológica curta. Apresenta capacidade de ligação com apenas 5 a 7 átomos de Zn por molécula. Sua síntese no fígado e em outros tecidos é induzida possivelmente por citocinas como a interleucina-1. Durante o estresse oxidativo, o Zn ligado à MT é liberado para atuar na defesa antioxidante (FRASER *et al.*, 1989).

A capacidade antioxidante do Cu e Zn está no fato dos mesmos atuarem como cofatores para a SOD. A SOD é encontrada no citoplasma, nas mitocôndrias e no compartimento extracelular, sendo neste a SOD contém átomos de Cu e Zn em seu sítio de ativação (PESKIN; WINTERBOURN, 2000). Por meio da reação de dismutação, ela catalisa a geração de H_2O_2 a partir do $O_2^{\bullet -}$ (Figura 3). Finalmente, a GPx reduz o H_2O_2 à água, protegendo desta forma os componentes intracelulares dos danos oxidativos (BARBOSA *et al.*; 2010; MACEDO *et al.*; 2010; AMANCIO, 2011).

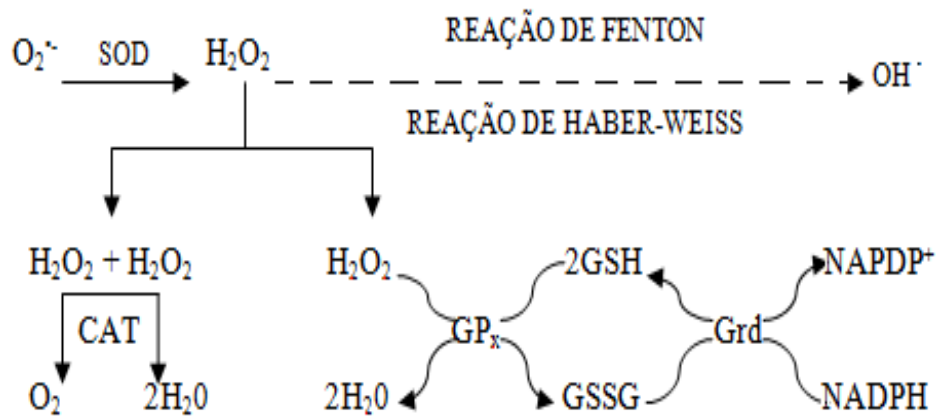


Figura 3 – Sistema de defesa enzimático (Fonte: BARBOSA *et al.*; 2010)

Como supracitado, o Cu atua como cofator da ceruloplasmina, enzima que oxida o Fe. Sua função antioxidante não consiste apenas em manter os íons Cu e Fe ligados à proteínas específicas, impedindo-os desta forma de participarem da reação de Fenton, mas também de realizar uma varredura sobre o ânion $O_2^{\bullet -}$ e outras ERMOS (KOURY; OLIVEIRA; DONANGELO, 2007). No entanto, a elevação dos níveis de Cu é potencialmente patogênica, por estar relacionada com a peroxidação lipídica de membranas, oxidação proteica e danos ao DNA, por ser, como já citado, um metal fortemente reativo em sua forma livre, o que lhe permite catalisar a geração de ERMOS (BAIRLE *et al.*, 2010).

Em 1996, Reunanen *et al.*, demonstraram que concentrações elevadas de Cu e baixas de Zn sérico estão associados com um aumento da mortalidade por DCV, especialmente por DAC. Martín-Lagos (1997) verificou níveis mais baixos de Zn em pacientes portadores de DCV (IAM e miocardiopatia isquêmica) comparados a controles saudáveis. Outro estudo conduzido em 2005 também demonstra o benefício de uma maior ingestão de Zn em relação à mortalidade por DCV (LEE; FOLSOM; JACOBS, 2005).

2.7 Dinâmica do cobre e zinco durante a circulação extracorpórea

Pesquisas demonstram o comportamento antioxidante do Cu e Zn durante a cirurgia cardíaca, especialmente durante a CEC. Em 1983, um estudo com 10 pacientes conduzido por Dementeva *et al.*, demonstrou diminuição dos níveis de Cu e Zn durante a CEC, sem normalização mesmo após o término e correção da hemodiluição. Outro dado encontrado foi o desenvolvimento de insuficiência cardíaca no pós-operatório nos pacientes que apresentavam níveis inferiores dos elementos.

Zamparelli *et al.* (1986), observaram a diminuição do Cu e Zn plasmático durante a CEC, possivelmente causado pela hemodiluição e pelo trauma cirúrgico, porém durante os períodos de pinçamento aórtico, os níveis estavam aumentados. Al-Bader *et al.* (1998), em um estudo com 67 pacientes, concluíram que os níveis de Cu aumentaram durante o início da CEC, com posterior diminuição, e de Zn diminuíram, bem como naqueles que foram expostos a um tempo maior que 120 minutos de perfusão, e não foram normalizados até o 5 dia de pós-operatório, indicando uma profunda resposta inflamatória. Os níveis de Zn diminuíram possivelmente pelo fato deste elemento ser importante para a função imune devido seu envolvimento com o sistema de defesa enzimático e também pelos seus efeitos mitogênicos. A diminuição da concentração de Cu ocorreu em função da participação do mesmo na enzima SOD. Os autores concluíram que uma possível suplementação com Zn pode ser apropriada durante a CEC.

Em 1989, Fraser *et al.* verificaram alterações das concentrações de Zn durante a cirurgia, evidenciando aumento do Zn plasmático no início do procedimento, seguido de diminuição. A diminuição foi correlacionada com o trauma cirúrgico em si, e que a liberação de Zn dos estoques intracelulares, resultado da injúria tecidual, faria aumentar as concentrações deste elemento.

Um estudo com 27 pacientes pediátricos submetidos à cirúrgica cardíaca com CEC observaram que os níveis de Cu diminuíram durante a CEC. Porém, os níveis circulantes ao término do procedimento normalizaram, indicando um maior estresse oxidativo neste período, naquela população. Os valores plasmáticos de Zn estavam diminuídos no pré-operatório, indicando deficiência nas defesas antioxidantes, e também com 24 de pós-operatório, evidenciando seu efeito benéfico contra ERMO, corroborando os benefícios da reposição de Zn como sendo estratégica contra os danos causados pela injúria de reperfusão (ZANONI *et al.*, 2008; MELNIKOV; ZANONI; POPPI, 2009).

Prasad, 2004, demonstrou que, em indivíduos saudáveis, a suplementação de Zn foi capaz de reduzir os produtos plasmáticos de peroxidação lipídica, concluindo que, em situações de estresse oxidativo, a suplementação do elemento poderia ser benéfica.

Dias (2012), em um estudo com 16 pacientes adultos, estabeleceu que as concentrações de Cu durante a CEC estavam elevadas, mesmo após correção para hemodiluição, indicando o envolvimento de processos inflamatórios locais. Já a concentração de Zn não apresentou alteração significativa, possivelmente pelo baixo tempo de CEC.

Por fim, Yan *et al.* (2013) estudaram 54 pacientes submetidos à RVM ou troca valvar e também observaram que os níveis de Cu e Zn diminuíram significativamente durante a

CEC, e que mesmo após a correção do hematócrito, apenas o elemento Fe retornou aos níveis de pré-perfusionais. Neste estudo, as concentrações de Cu e Zn retornaram aos níveis plenos no sexto dia de pós-operatório.

Conclui-se, portanto, que o comportamento do Cu e Zn durante a CEC e pinçamento aórtico intermitente é contraditório, apesar da maioria dos estudos apontarem para redução destes elementos, neste contexto. O comportamento do Cu e Zn durante a reposição de Se ainda não está completamente esclarecido.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a dinâmica do cobre, zinco e estresse oxidativo em pacientes suplementados com selênio e submetidos à revascularização do miocárdio, sob circulação extracorpórea e pinçamento aórtico intermitente.

3.2 Objetivos Específicos

1. Determinar as concentrações de cobre, zinco e TBARS no pré-operatório e durante o procedimento cirúrgico.
2. Avaliar a dinâmica do cobre, zinco e TBARS durante a circulação extracorpórea e após a reperfusão miocárdica.
3. Avaliar a peroxidação lipídica pela dosagem de TBARS.
4. Correlacionar as concentrações plasmáticas de cobre e zinco com o TBARS.
5. Comparar os valores de cobre, zinco e TBARS entre os grupos estudados.
6. Avaliar a eficácia da dose de selênio suplementada a em relação ao comportamento do TBARS.

4 CAUSUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Tipo de Estudo e Local da Pesquisa

O estudo experimental, randomizado, foi realizado no Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS) e Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, ambos localizados no município de Campo Grande/MS, nos serviços de Cardiologia destas instituições.

O HRMS é um hospital público estadual, vinculado a Fundação de Serviços de Saúde. Possui capacidade para 320 leitos, sendo que os atendimentos são realizados integralmente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A linha de cuidado Cardiovascular do HRMS possui 30 leitos de Enfermaria Clínica e 10 leitos de para tratamento intensivo (UCO - Unidade Coronariana). O Centro Cirúrgico possui 8 salas funcionantes.

O HUMAP é uma instituição pública de ensino, classificada como hospital de médio porte, possuindo 256 leitos contratualizados, que oferece assistência de alta complexidade em diversas áreas, sendo referência no Sistema Municipal de Saúde. O Serviço de Cardiologia do HUMAP é uma unidade mista com 9 leitos, sendo 4 destes destinados a tratamento cirúrgico e 5 para tratamento clínico. A unidade assiste pacientes com idade igual ou maior de 14 anos, que necessitam de tratamento especializado, monitorização contínua de suas funções vitais, com acompanhamento médico e de enfermagem ininterruptos. O Centro Cirúrgico atualmente possui 4 salas em funcionamento.

O consentimento expresso para realização do estudo foi obtido previamente de ambas instituições (ANEXOS A e B).

4.2 Sujeitos da Pesquisa

Trinta e dois pacientes elegíveis à cirurgia de RVM, no período compreendido entre dezembro de 2013 a dezembro de 2014, foram incluídos no estudo.

A decisão terapêutica quanto à cirurgia de revascularização foi realizada pela equipe médica dos serviços, com base no histórico clínico, análise eletrocardiográfica, e laboratorial e estudo hemodinâmico.

Os pacientes foram randomizados em 2 grupos (16 pacientes em cada), sendo um grupo controle, nas mesmas condições clínicas, independentes do sexo e idade. A fim de

garantir o mesmo número de participantes em cada grupo, foi escolhida a randomização permutada por blocos de pelo menos 15 pacientes. Os pacientes foram randomizados por números gerados por computador até o 5º paciente. Após esta fase, os pacientes foram automaticamente distribuídos em cada grupo, até completarem o número preestabelecido de participantes.

Foram incluídos no estudo pacientes portadores de síndrome coronariana, com indicações clássicas de revascularização miocárdica para confecção de dois ou mais enxertos, sob circulação extracorpórea.

Não foram incluídos pacientes menores de 18 anos, portadores de lesões valvares, insuficiência hepática ou renal dialítica, pacientes em uso de nutrição parenteral, pacientes com utilização de qualquer medicação supressora de radicais livres, imunomoduladores, corticosteróides ou em uso oral de medicações ou suplementos que contenham Se, Cu ou Zn, pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Se, pacientes submetidos à cirurgia de emergência, indígenas, quilombolas, população carcerária e de fronteira.

4.3 Aspectos Éticos

O estudo foi realizado em conformidade com as diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, que constam na Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde e submetido a análise do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS/Pró Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação (CEP/PROPP/UFMS) (ANEXO C).

Os dados e amostras foram coletados após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres humanos da UFMS, Conselho Diretivo do NHU, Comissão de Ética do HRMS e permissão do paciente, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) aplicado pela pesquisadora responsável, mediante informações sobre os objetivos, riscos e benefícios do estudo. Os apêndices B e C apresentam os formulários de coleta de dados.

Os voluntários foram informados sobre a formação dos grupos suplementado e placebo, podendo os mesmos retirarem o consentimento a qualquer momento e deixar de participar da pesquisa, sem que isso trouxesse prejuízo no tratamento.

O material biológico (sangue) foi coletado com materiais estéreis e descartáveis, próprios para coleta de elementos traços.

O descarte do material biológico (plasma) após análise das amostras foi realizado em recipiente para coleta de resíduo de serviço de saúde e material perfurocortante, e jamais foi utilizado para outro fim que não seja esta pesquisa (ANEXO D).

4.4 Suplementação com Selênio ou Placebo

O selênio foi suplementado três dias antes da cirurgia, na forma de Selênio Quelato, com apresentação em cápsula gelatinosa em blister na cor branca, sendo a dose única diária de 400 µg/dia, conforme recomendações da OMS, 2011.

As cápsulas de placebo foram manipuladas em quantidade equivalente de excipiente padrão para preenchimento das cápsulas, em blister, na cor branca, sendo visualmente idênticas àquelas que continham selênio.

A manipulação do selênio e placebo foi realizada na farmácia de manipulação PharmaMed - CNPJ 115544980001-50, Razão Social WAJJ, situada na rua 15 de novembro, 1352 – CEP 79002-141, Campo Grande/MS, com matérias primas seguras, certificadas, com controle de qualidade e de procedência da empresa importadora do produto (ANEXO E).

4.5 Circulação extracorpórea

A circulação extracorpórea (CEC) foi instalada após esternostomia mediana longitudinal padrão, com canulação em aorta ascendente e drenagem venosa por cânula única duplo estágio em apêndice atrial direito, drenando átrio direito e veia cava inferior. A perfusão foi realizada em hipotermia leve (32°C) e hemodiluição. A técnica empregada foi pinçamento aórtico intermitente, adotada como rotina pelos serviços.

A anestesia foi realizada conforme protocolos já estabelecidos.

4.6 Procedimentos de coleta e armazenagem

As amostras de sangue (10ml por tempo de amostra) foram coletadas pela própria pesquisadora em seringas descartáveis de polipropileno.

As coletas das amostras foram distribuídas da seguinte forma:

- Randomização – antes de iniciar a suplementação com Se ou placebo.
- Indução anestésica – na indução anestésica, coletada da artéria radial.
- Após anastomose – 4 minutos após o último despinçamento aórtico.

- Após CEC – 4 minutos após a finalização da CEC.
- Após fechamento da pele – 4 minutos após o fechamento da pele.

Todas as amostras coletadas foram imediatamente transferidas para tubos a vácuo próprios para coleta de elementos traço (BD vacutainer systems preanalytical solutions® - Becton dickinson and company), e centrifugados durante 15 minutos com uma força relativa de centrifugação de 3000 x g. O plasma e o concentrado de hemácias foram distribuídos em tubos eppendorf de polipropileno, etiquetados e imediatamente armazenados em ultrafreezer a - 80° C.

Os materiais de plástico ou de vidro utilizados no estudo foram previamente imersos por um período mínimo de 24 horas em solução de Extran (Merck) a 5%, enxaguados abundantemente em água corrente e novamente imersos por, pelo menos, 24 horas em solução de ácido nítrico superpuro (Merck) a 10%, para descontaminação de qualquer resíduo de metal. Em seguida, foram lavados copiosamente com água ultrapura do tipo Milli-Q (Millipore, Bedford, Estados Unidos) e secados em estufa a 40°C.

4.7 Técnicas Analíticas

As análises plasmáticas de Cu, Zn e TBARS foram realizadas no Laboratório de Metabolismo Mineral e Biomateriais da FAMED/UFMS (ANEXO F).

4.7.1 Determinação do Cobre e Zinco Plasmático

Para determinação do cobre e zinco plasmáticos, 500 µl de plasma foram transferidos para tubos de Falcon de 15 ml com adição de 4,5 ml de água acidificada a 1% de ácido nítrico.

As leituras foram realizadas pelo aparelho ICP-OES (Espectrômetro de Emissão Óptica com Plasma de Argônio Indutivamente Acoplado) da marca Thermo®. O ICP-OES utiliza técnica de análise sequencial/simultânea que é baseada nas observações de emissões de radiação dos elementos constituintes da amostra, em um plasma de argônio acoplado. O gás argônio ultrapuro foi utilizado para a excitação e geração do plasma.

Para as determinações de Cu e Zn foram construídas curvas de calibração contendo três pontos correspondentes as concentrações de 0,5; 1,0 e 2,0 mg/L para o cobre e 0,25; 1,0 e 2,0 mg/L para o Zn. Os valores obtidos de Cu e Zn foram corrigidos para a hemodiluição que

ocorre durante a CEC, no tempo C de coleta (após o último despinçamento aórtico), utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Cu/Zn esperado} = \frac{\text{Volemia inicial} \times \text{Cu/Zn dosado}}{\text{Volemia final}}$$

O cálculo da volemia final foi realizado utilizando o hematócrito como marcador da hemodiluição (SOUZA; ELIAS, 2006), pela fórmula:

$$\text{Volemia final} = \frac{\text{Hematócrito inicial} \times \text{Volemia final}}{\text{Hematócrito final}}$$

Os comprimentos de ondas para leitura de Cu e Zn foram 324,75 nm e 213,86 nm, respectivamente.

4.7.2 Determinação da Peroxidação Lipídica (TBARS)

As concentrações plasmáticas das substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico (TBARS) foram medidas pelo método espectrométrico. O volume de 1 ml do TBA (10 nM/L) foi adicionado a 0,5 ml da amostra. Foi preparada uma solução padrão constituída de 1 ml do TBA (10 nM/l) e 0,5 ml de MDA (20 nM/l). Uma terceira solução contendo 1 ml de TBA (10 nM/l) e 0,5 ml de água, serviu como branco da leitura do espectrofotômetro. Essas soluções foram aquecidas em banho maria a 94°C por 1 hora e posteriormente resfriadas em água corrente por 5 minutos. Para bloquear a reação foi adicionado 4 ml de álcool n-butílico em cada tubo. Os tubos foram agitados em Vortex para total extração do MDA para a fase orgânica do sistema e logo centrifugados a 2500 rpm por 10 minutos. Após a separação das fases, 3 ml da fase orgânica (superficial) foi aspirada para leitura no espectrofotômetro.

A leitura foi realizada em 532 nm. O valor final de MDA em ng/dl, é obtido pelo emprego da seguinte fórmula:

$$\text{MDA} = A \text{ média} \times F, \text{ onde } A \text{ média} = (A1 + A2)/2.$$

$$F = 4406,1 / A \text{ padrão MDA, onde } A \text{ significa absorbância.}$$

4.8 Análise Estatística

A comparação entre o grupo placebo e o grupo selênio em relação às variáveis quantitativas avaliadas neste estudo foi realizada por meio do teste t-Student, uma vez que a maior parte das amostras passou no teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

O teste t-Student pareado foi utilizado na comparação entre o nível real e o nível esperado de cobre e zinco, no momento logo após a anastomose. Já a avaliação da associação entre o grupo experimental e cada uma das variáveis qualitativas avaliadas neste estudo, foi realizada por meio do teste do qui-quadrado.

O efeito do grupo experimental, do momento de análise e a interação entre estes dois fatores, em relação aos níveis plasmáticos de Cu e Zn, foi avaliado por meio do teste ANOVA de duas vias de medidas repetitivas, seguido pelo pós-teste de Tukey.

Finalmente, a avaliação da correlação linear entre os níveis plasmáticos de Cu, Zn, TBARS, tempo de CEC e tempo de pinçamento aórtico foi realizada por meio do teste de correlação linear de Pearson. Os demais resultados deste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas e gráficos.

A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico SPSS, versão 22.0, considerando um nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Sexo e idade

No presente estudo, trinta e dois pacientes foram avaliados, com idade variando entre 43 a 83 anos, sendo a idade média de $62,41 \pm 1,67$ anos (média \pm erro padrão da média). Quanto ao gênero, ambos os grupos foram pareados, com 6 mulheres (37,5%) e dez homens (62,5%) em cada um deles. Não houve diferença significativa entre os pacientes do grupo placebo e aqueles do grupo selênio (teste t-Student, $p = 0,068$) (Tabela 1).

5.2 Variáveis cirúrgicas

Não foi observada diferença significativa entre os grupos em relação às variáveis cirúrgicas: número de pontes, tempo de pinçamento, tempo de CEC, tempo de cirurgia, % de fração de ejeção e volemia, tanto inicial como final (teste t-Student, valor de p variando entre 0,601 e 0,918). Também não houve associação entre o grupo experimental e placebo quanto a presença ou não de arritmias (teste do qui-quadrado, $p = 0,710$) (Tabela 2).

5.3 Comorbidades

As comorbidades mais observadas entre os pacientes de ambos os grupos foram: hipertensão arterial sistêmica (placebo: 81,3% - $n = 13$; selênio: 81,3% - $n = 13$) e diabetes mellitus (placebo: 37,5% - $n = 6$; selênio: 43,8% - $n = 7$) (Tabela 3).

5.4 Tempo de internação e desfecho alta ou óbito

Quanto ao tempo de internação dos pacientes, ele variou entre 7 e 63 dias, sendo o tempo médio de $25,47 \pm 12,05$ dias. Não houve diferença entre os grupos placebo e selênio, em relação ao tempo de internação dos pacientes (teste t-Student, $p = 0,539$). Também não houve associação entre o grupo experimental e o desfecho dos pacientes (teste do qui-quadrado, $p = 0,285$), onde três pacientes do grupo placebo (18,8%) e apenas um paciente do grupo selênio (6,2%) vieram a óbito (Tabela 4).

5.5 Exames laboratoriais

Na Tabela 5 estão apresentados os resultados referentes à dosagem de potássio, cálcio, magnésio, creatinina, uréia, glicose, CPK, CKMB, troponina, hematócrito, hemoglobina e plaquetas, em diferentes momentos relativos à cirurgia cardíaca, em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio. Após o procedimento cirúrgico, o hematócrito e a quantidade de hemoglobina nos pacientes tratados com selênio foram maiores do que aqueles observados no grupo placebo (teste t-Student, hematócrito: $p = 0,009$; hemoglobina: $p = 0,021$), todavia, sem diferença entre os grupos, para os demais parâmetros e momentos avaliados (valor de p variando entre 0,054 e 1,000).

5.6 Dosagem de Cu, Zn e TBARS

Os resultados da dosagem de cobre, zinco e TBARS, em diferentes momentos relativos à cirurgia cardíaca, bem como os valores esperados após anastomose, em pacientes do grupo placebo e grupo tratado com selênio, estão apresentados na Tabela 6.

5.6.1 Cobre

Na análise geral dos níveis de cobre, não houve efeito significativo do grupo experimental (teste ANOVA de duas vias, $p = 0,137$) e nem interação entre o grupo e o momento de análise ($p = 0,081$), porém, houve um efeito significativo do momento de análise ($p < 0,001$), onde o nível de cobre nos momentos “Após anastomose” e “Após a CEC” foi menor do que o daquele nos momentos “Randomização” e “Indução da anestesia” (pós-teste de Tukey, $p < 0,05$). Além disso, o nível de cobre nos momentos “Após a CEC” e “Fechamento da pele” foi maior do que aquele observado no momento “Após anastomose”. Estes resultados estão ilustrados na Figura 4.

5.6.2 Zinco

O mesmo foi observado para o nível de zinco, no qual não houve efeito significativo do grupo experimental (teste ANOVA de duas vias, $p = 0,375$) e nem interação entre o grupo e o momento de análise ($p = 0,695$), porém, houve um efeito significativo do momento de análise ($p < 0,001$), onde o nível de zinco nos momentos “Após anastomose”, “Após a CEC”

e “Fechamento da pele” foi menor do que o daquele nos momentos “Randomização” e “Indução da anestesia” (pós-teste de Tukey, $p < 0,05$). Além disso, o nível de zinco nos momentos “Após a CEC” e “Fechamento da pele” foi maior do que aquele observado no momento “Após anastomose”. Estes resultados estão ilustrados na Figura 5.

5.6.3 TBARS

Em relação ao TBARS, não houve efeito significativo do grupo experimental (teste ANOVA de duas vias, $p = 0,784$) e nem interação entre o grupo e o momento de análise ($p = 0,571$), porém, houve um efeito significativo do momento de análise ($p < 0,001$), onde o nível de TBARS nos momentos “Após a CEC” e “Fechamento da pele” foi maior do que o daquele nos momentos “Randomização” e “Indução da anestesia” (pós-teste de Tukey, $p < 0,05$). Estes resultados estão ilustrados na Figura 6.

5.6.4 Correlação Cu e TBARS

Houve uma correlação linear negativa significativa, porém fraca, entre o nível de cobre e o TBARS (teste de correlação linear de Pearson, $p = 0,034$; $r = -0,167$), avaliado de forma independente do grupo experimental e do momento de análise. Da mesma forma, houve correlação linear negativa significativa entre zinco e o TBARS ($p = 0,046$; $r = -0,158$), todavia, esta correlação também foi fraca. Estes resultados estão apresentados na Tabela 7.

5.6.5 Correlações tempo de CEC, fechamento da pele, pinçamento aórtico e TBARS

Não houve correlação linear significativa entre o tempo de CEC e o TBARS, no momento “Após a CEC” ($p = 0,538$, $r = 0,113$) e “Fechamento da pele” ($p = 0,389$, $r = 0,158$). O mesmo foi observado entre o tempo de pinçamento e o TBARS, no momento “Após a CEC” ($p = 0,852$, $r = 0,034$) e “Fechamento da pele” ($p = 0,875$, $r = 0,029$) (Tabela 8).

5.6.6 Correlação linear entre Cu e Zn

Houve uma correlação linear positiva e moderada, entre o nível plasmático de cobre e o nível plasmático de zinco ($p < 0,001$; $r = 0,536$), quando avaliado de forma independente do

grupo experimental e do momento de análise. Na Figura 7 este resultado pode ser visualizado no gráfico de dispersão apresentado.

Tabela 1 – Resultados referentes às variáveis idade e gênero, em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio.

Variável	Grupo		Valor de <i>p</i>
	Placebo	Selênio	
Idade	65,44 ± 2,41	59,38 ± 2,11	0,068*
Gênero			
Feminino	37,5 (6)	37,5 (6)	1,000**
Masculino	62,5 (10)	62,5 (10)	

Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de *p* no teste t-Student (*) ou no teste do qui-quadrado (**).

Tabela 2 – Resultados referentes às variáveis número de pontes, tempo de pinçamento aórtico, tempo de CEC, tempo de cirurgia, fração de ejeção, volemia e ocorrência de arritmias em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio.

Variável	Grupo		Valor de <i>p</i>
	Placebo	Selênio	
Número de pontes	2,38 ± 0,15	2,31 ± 0,15	0,963*
Tempo de pinçamento (min.)	24,00 ± 2,08	25,07 ± 2,53	0,748*
Tempo CEC (min.)	63,38 ± 4,76	61,38 ± 5,56	0,787*
Tempo de cirurgia (horas)	5,25 ± 0,17	5,50 ± 0,44	0,601*
% da fração de ejeção	64,05 ± 3,25	64,58 ± 3,99	0,335*
Arritmia			
Não	62,5 (10)	68,8 (11)	0,710**
Sim	37,5 (6)	31,2 (5)	

Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de *p* no teste t-Student (*) ou no teste do qui-quadrado (**).

Tabela 3 – Resultados referentes às principais comorbidades em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio.

Variável	Grupo		Valor de <i>p</i>
	Placebo	Selênio	
Comorbidades			
Hipertensão arterial sistêmica	81,3 (13)	81,3 (13)	1,000
Diabetes Mellitus	37,5 (6)	43,8 (7)	1,000
História familiar para DAC	12,5 (2)	31,3 (5)	0,392
Dislipidemia	12,5 (2)	25,0 (4)	0,651
Depressão	6,3 (1)	0,0 (0)	1,000
Nega comorbidades	6,3 (1)	0,0 (0)	1,000
Obesidade	6,3 (1)	0,0 (0)	1,000

Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de *p* no teste t-Student (*) ou no teste do qui-quadrado (**).

Tabela 4 – Resultados referentes às variáveis tempo de internação e desfecho (alta hospitalar ou óbito) em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio.

Variável	Grupo		Valor de <i>p</i>
	Placebo	Selênio	
Tempo de internação (dias)	24,13 ± 1,89	26,81 ± 3,87	0,539*
Desfecho			
Alta	81,2 (13)	93,8 (15)	0,285**
Óbito	18,8 (3)	6,2 (1)	

Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de *p* no teste t-Student (*) ou no teste do qui-quadrado (**).

Tabela 5 – Resultados da dosagem de potássio, cálcio, magnésio, creatinina, uréia, glicose, CPK, CKMB, troponina, hematócrito, hemoglobina e plaquetas, em diferentes momentos relativos à cirurgia cardíaca, em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio.

Variável	Grupo		Valor de <i>p</i>
	Placebo	Selênio	
Potássio (mEq/L)			
Internação	4,13 ± 0,10	4,36 ± 0,13	0,205
Início da cirurgia	4,29 ± 0,25	6,63 ± 2,29	0,335
Após procedimento	4,41 ± 0,20	4,66 ± 0,12	0,293
Cálcio (mg/dL)			
Internação	9,41 ± 0,10	9,45 ± 0,19	0,845
Início da cirurgia	8,91 ± 0,17	9,26 ± 0,06	0,068
Após procedimento	9,16 ± 0,27	8,91 ± 0,12	0,424
Magnésio (mg/dL)			
Internação	1,90 ± 0,11	1,97 ± 0,08	0,608
Início da cirurgia	2,04 ± 0,09	2,23 ± 0,10	0,164
Após procedimento	1,58 ± 0,11	1,85 ± 0,06	0,054
Creatinina (mg/dL)			
Internação	1,30 ± 0,13	1,30 ± 0,13	1,000
Após procedimento	1,18 ± 0,06	1,25±0,15	0,667
Uréia (mg/dL)			
Internação	39,64 ± 5,35	41,00 ± 5,09	0,855
Após procedimento	36,50 ± 5,23	48,62 ± 6,65	0,187
Glicemia (mg/dL)			
Internação	165,09 ± 18,30	188,60 ± 28,22	0,485
Início da cirurgia	137,57 ± 10,66	151,00 ± 18,03	0,520
Após procedimento	200,54 ± 14,55	229,07 ± 21,14	0,284

Os resultados estão apresentados em média ± erro padrão da média. Valor de *p* no teste t-Student.

Tabela 6 – Resultados da dosagem de cobre, zinco e TBARS em diferentes momentos relativos à cirurgia cardíaca, bem como os valores esperados após a última anastomose, em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio.

Variável	Grupo		Valor de <i>p</i>
	Placebo	Selênio	
Cobre (µg/dL)			
Randomização	69,06 ± 7,39	91,20 ± 8,61	0,060
Indução anestésica	63,50 ± 8,31	80,13 ± 8,97	0,184
Após anastomose	22,83 ± 3,06	28,50 ± 3,72	0,248
Após a CEC	38,69 ± 4,98	50,47 ± 6,05	0,141
Fechamento da pele	50,75 ± 9,36	52,84 ± 6,22	0,856
Zinco (µg/dL)			
Randomização	70,44 ± 3,56	64,40 ± 3,40	0,232
Indução anestésica	69,94 ± 6,46	69,20 ± 4,97	0,929
Após anastomose	27,87 ± 2,31	29,02 ± 2,48	0,737
Após a CEC	54,88 ± 4,24	51,53 ± 3,90	0,568
Fechamento da pele	58,69 ± 4,17	51,40 ± 3,10	0,176
TBARS (ng/ml)			
Randomização	92,35 ± 16,44	89,14 ± 12,41	0,877
Indução anestésica	99,24 ± 17,85	112,99 ± 23,01	0,640
Após anastomose	101,51 ± 15,76	137,87 ± 19,83	0,161
Após a CEC	204,70 ± 23,05	201,44 ± 29,18	0,931
Fechamento da pele	192,16 ± 21,35	178,96 ± 27,41	0,707

Os resultados estão apresentados em média ± erro padrão da média. Valor de *p* no teste t-Student.

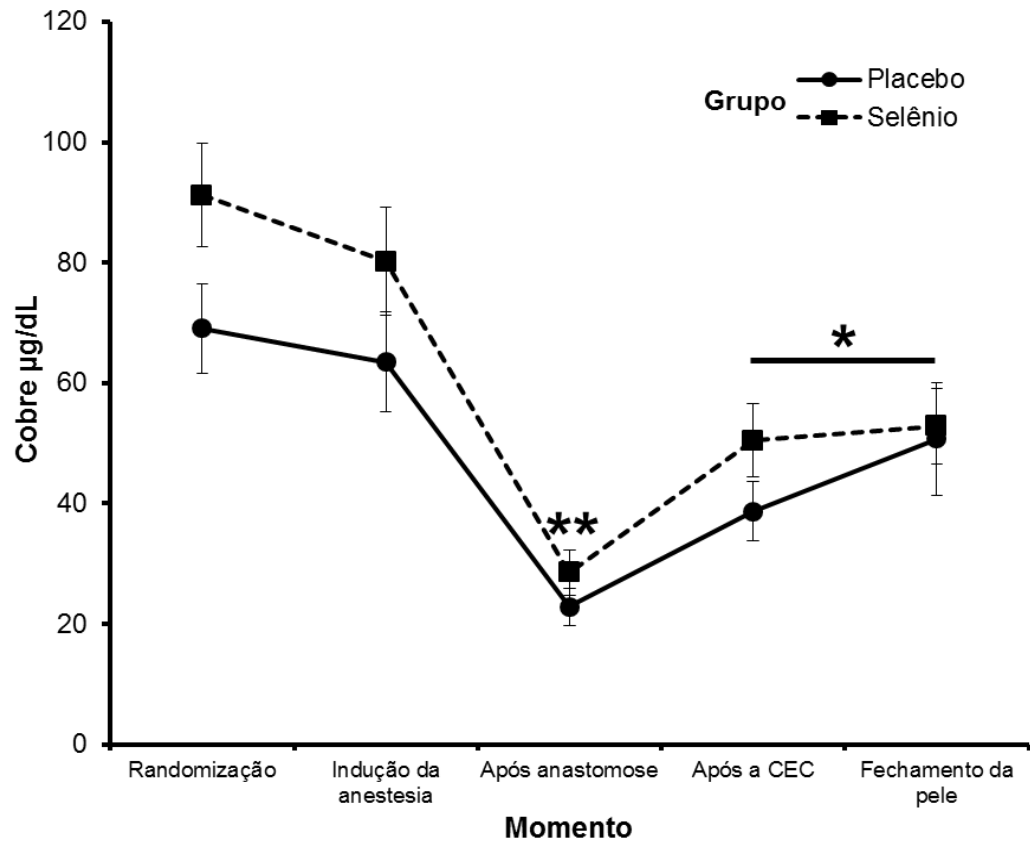


Figura 4 – Gráfico apresentando o nível de cobre plasmático em diferentes momentos relativos à cirurgia cardíaca, em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio. Cada símbolo representa a média e a barra o erro padrão da média. * Diferença significativa em relação aos momentos “Randomização”, “Indução da anestesia” e “Após anastomose”; ** Diferença significativa em relação aos momentos “Randomização”, “Indução da anestesia”, “Após a CEC” e “Fechamento da pele” (pós-teste de Tukey, $p < 0,05$).

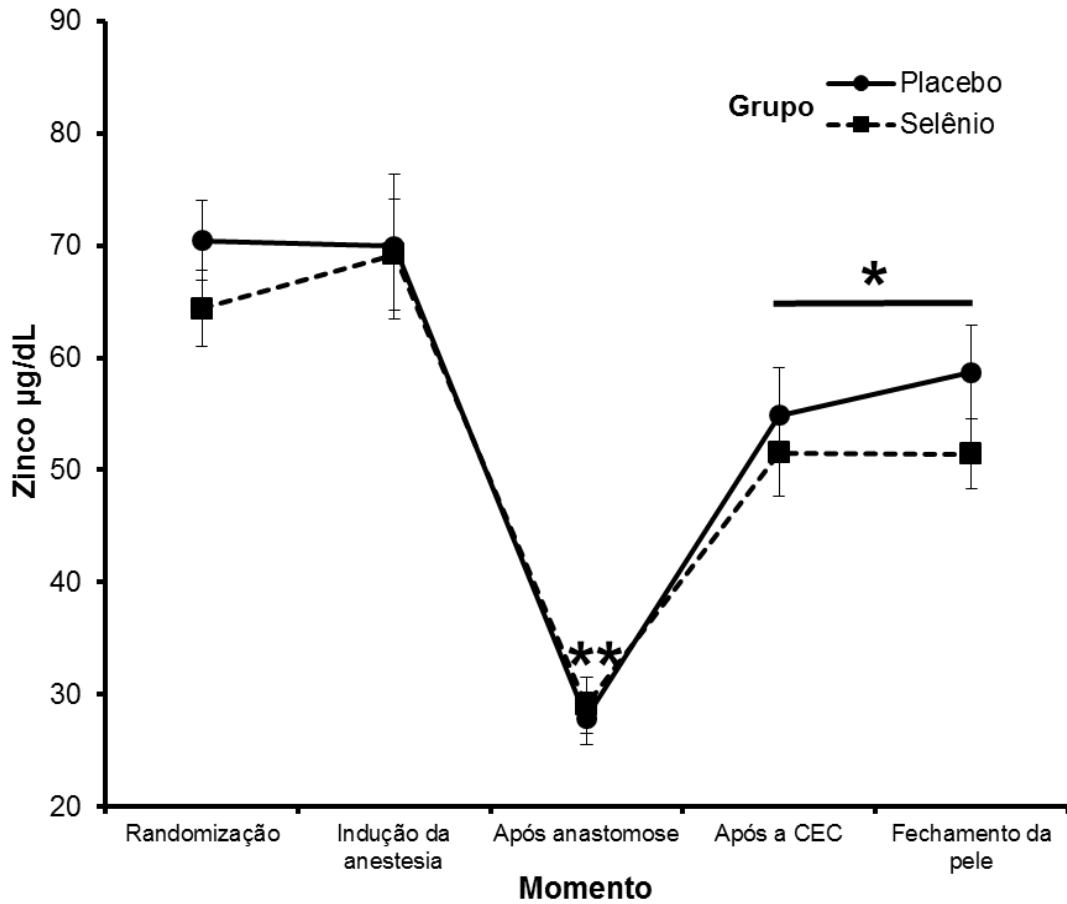


Figura 5 – Gráfico apresentando o nível de zinco plasmático em diferentes momentos relativos à cirurgia cardíaca, em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio. Cada símbolo representa a média e a barra o erro padrão da média. * Diferença significativa em relação aos momentos “Randomização”, “Indução da anestesia” e “Após anastomose”; ** Diferença significativa em relação aos momentos “Randomização”, “Indução da anestesia”, “Após a CEC” e “Fechamento da pele” (pós-teste de Tukey, $p < 0,05$).

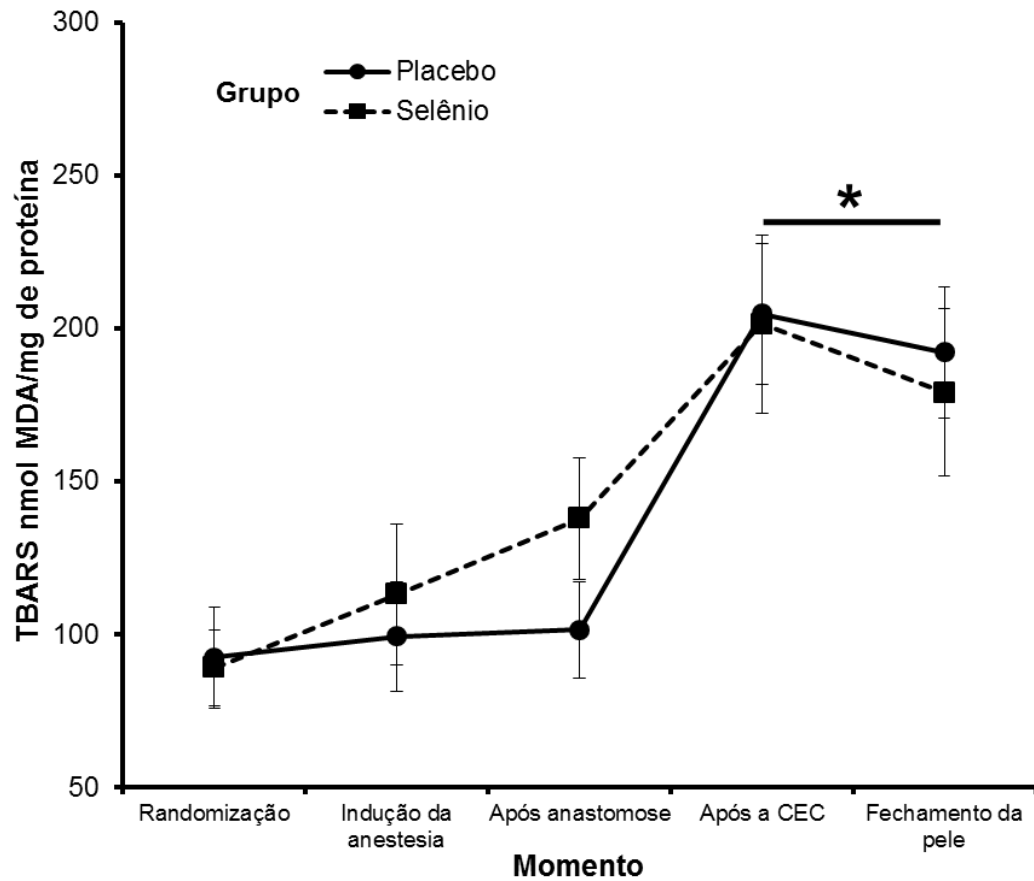


Figura 6 – Gráfico apresentando o nível de TBARS plasmático em diferentes momentos relativos à cirurgia cardíaca, em pacientes do grupo placebo e do grupo tratado com selênio. Cada símbolo representa a média e a barra o erro padrão da média. * Diferença significativa em relação aos momentos “Randomização” e “Indução da anestesia” (pós-teste de Tukey, $p < 0,05$).

Tabela 7 – Correlação linear de Pearson entre cobre, zinco e TBARS, independente do momento da análise.

Variável	TBARS	
	r	p
Cobre	-0,167	0,034
Zinco	-0,158	0,046

Valor de *p* no teste t-Student.

Tabela 8 – Correlação linear de Pearson entre tempo de CEC, tempo de pinçamento aórtico e TBARS nos momentos “Após CEC” e “Fechamento da pele” (FP)

Variável	Momento	TBARS	
		r	p
Tempo de CEC	Após CEC	0,113	0,538
	Após FP	0,158	0,389
Tempo de Pinçamento Aórtico	Após CEC	0,034	0,852
	Após FP	0,029	0,875

Valor de *p* no teste t-Student.

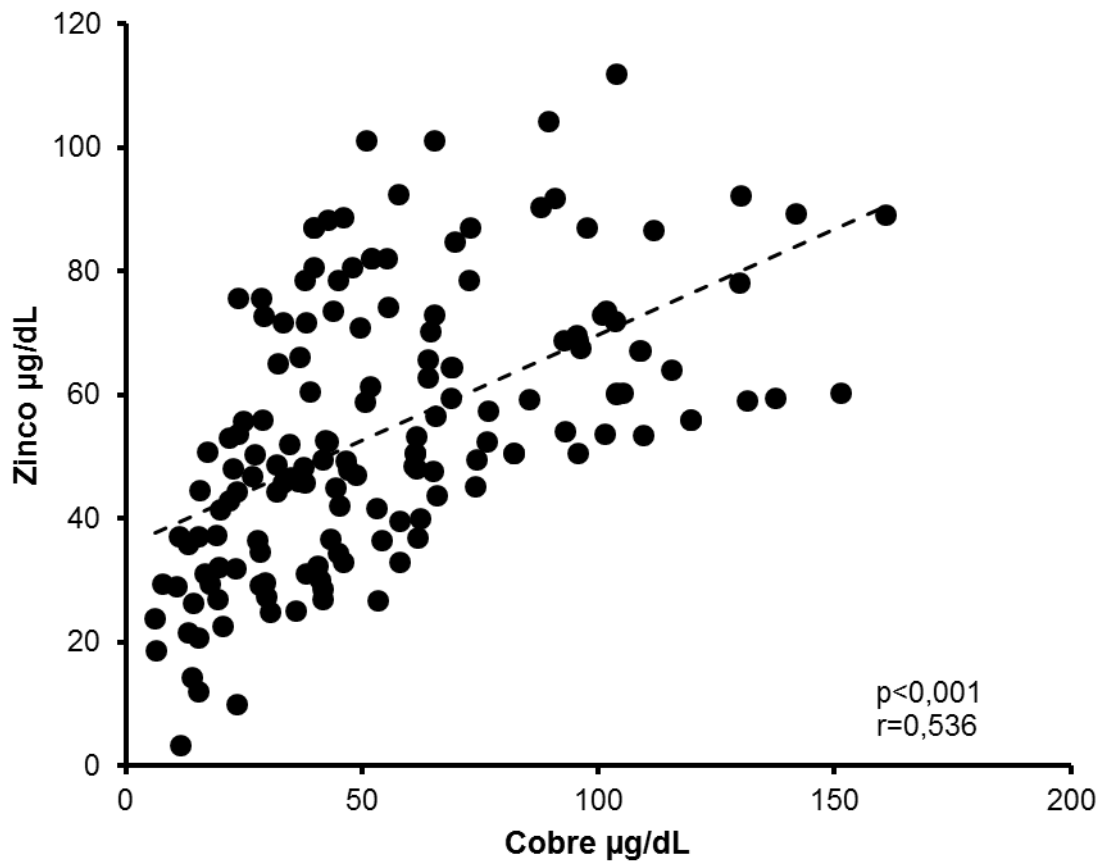


Figura 7 – Gráfico de dispersão apresentando a correlação linear entre o nível de zinco e o nível de cobre plasmático, em pacientes que foram submetidos a cirurgia cardíaca. Cada ponto representa o nível plasmático de zinco e cobre de um único paciente. Valor de p no teste de correlação linear de Pearson. r = coeficiente de correlação linear

6 DISCUSSÃO

Como já mencionado, a cirurgia cardíaca com CEC desencadeia uma série de alterações metabólicas e imunológicas, que são devidas às condições não fisiológicas em que o organismo é exposto e que inevitavelmente provocam uma resposta inflamatória sistêmica decorrente o processo de isquemia e reperfusão. É estabelecido que o oxigênio reintroduzido no miocárdio durante a reperfusão causa intensa produção de radicais livres, sendo fundamental o desenvolvimento de novas estratégias que amenizem a injúria tissular (BIGLIOLI *et al.*, 2003). Diante de tal problemática, faz-se necessário a compreensão de fatores envolvidos e a inter-relação entre eles.

Os pacientes que preencheram os critérios para este estudo eram portadores de síndrome coronariana aguda com indicações clássicas de revascularização miocárdica. Foi observada homogeneidade entre os pacientes de ambos os grupos, em relação ao sexo e idade. Estudos demonstram que a DAC acomete predominantemente o gênero masculino, na idade entre 65 a 84 anos. Os dados obtidos através deste trabalho, de forma semelhante, corroboraram com os observados na literatura (BRASIL, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2014; MENTESE *et al.*, 2014).

As doenças consideradas como comorbidades é um fator preponderante na ocorrência de DAC. Estudos demonstram que a presença de três ou mais fatores de risco clássicos para DAC, como HAS, DM, tabagismo e história familiar estão associados a um pior prognóstico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2014b). No presente estudo, as comorbidades não foram diferentes entre os dois grupos estudados, sendo que 81,25% de todos os participantes apresentaram dois ou mais fatores de risco para DAC, e as principais observadas são aquelas já amplamente descritas na literatura (POLANCZYK, 2005; WAINSTEIN; FURTADO; POLANCZYK, 2008; O'DONNELL; ELOSUA, 2008). Observou-se também que a presença da HAS foi predominante na maioria dos pacientes (81,3% em ambos os grupos).

Em relação aos outros parâmetros avaliados, tais como FE, tempo de cirurgia, tempo de CEC, tempo de pinçamento aórtico e número de anastomoses não houve diferença significativa entre os grupos estudados, denotando uma homogeneidade entre os mesmos e, portanto, não interferindo nos resultados.

O tempo de pinçamento aórtico no presente estudo foi 40% menor enquanto o tempo de CEC foi comparável aos da literatura (AKILA; VISHWANATH; D'SOUZA, 2007;

MELEK *et al.*, 2012). Sabe-se que o tempo de pinçamento aórtico está diretamente correlacionado com a magnitude do estresse oxidativo, o que neste caso, foi bastante favorável (MENTESE *et al.*, 2014).

As arritmias cardíacas são comuns após a RVM e causam retardo na evolução clínica em decorrência dos distúrbios hemodinâmicos que acarreta. Os mecanismos envolvidos na gênese destas arritmias são multifatoriais, dentre eles a atriectomia, inflamação do miocárdio devido à manipulação, alterações do sistema nervoso autônomo com mudança na estimulação simpática e parassimpática e finalmente as alterações eletrolíticas (LEDOUX, 2005).

Quanto ao número de pacientes que apresentaram arritmias cardíacas no pós-operatório, também não houve diferença entre os grupos estudados, apesar da observação que no grupo Se um menor número de pacientes apresentou arritmias. A relação entre reposição de Se com arritmias cardíacas é devido a um efeito indireto, pela sua atuação como cofator na expressão dos genes que regulam as selenoproteínas, culminado em maior proteção antioxidante (GUO *et al.*, 2012).

Pacientes portadores de cardiopatia isquêmica desenvolvem frequentemente hipomagnesemia, que é devida a ingestão insuficiente, aumento da excreção secundária ao uso de diuréticos e cardiotônicos. Durante e após a RVM, a concentração sanguínea de magnésio decresce (AGLIO *et al.*, 1991; MILLER *et al.*, 2005). Este elemento químico é de particular importância na manutenção do ritmo cardíaco devido sua ação sobre as membranas celulares, a interação com o cálcio e sua participação na bomba ATPase- Na^+/K^+ . Este estado de hipomagnesemia pós CEC é um dos fatores que contribuem para instalação de arritmias cardíacas no pós-operatório, desencadeada pelo prolongamento do período de repolarização do tecido cardíaco (GUO *et al.*, 2012)

Em modelos animais, foi observado que a suplementação de Se reduz significativamente a severidade das arritmias de reperfusão (TANGUY *et al.*; 1998). Neste estudo, houve uma forte tendência do efeito positivo do Se sobre o reestabelecimento dos níveis de magnésio. Contudo, o mecanismo desta ação ainda não está compreendido e, portanto merece uma investigação complementar, considerando todos os parâmetros do metabolismo eletrolítico na presença e ausência de Se.

Os pacientes submetidos à RVM com CEC apresentaram um tempo médio de internação de 12-16 dias (MEDVED *et al.*, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2010) que está na dependência das complicações pós-operatórias decorrentes principalmente da gravidade do evento agudo bem como das comorbidades. No presente estudo, o tempo médio de internação foi semelhante aos outros estudos, o que reflete a similaridade clínica e laboratorial dos

pacientes que necessitam de RVM, bem como a qualidade do serviço de cirurgia cardíaca local.

A mortalidade geral do grupo estudado foi de 12,5%, tendo sido maior no grupo placebo, em que pese a não diferença estatística. Estatísticas brasileiras mostram uma redução no índice de mortalidade, sendo em torno de 4,8% nas RVM (LISBOA *et al.*, 2010). As diferenças dos índices de mortalidade entre os hospitais variam em função de vários fatores como a complexidade do caso, presença de comorbidades, disponibilidade de novas drogas e outros.

De modo geral, a homeostase hidroeletrólítica dos pacientes que são submetidos à RVM com CEC é estabelecida antes do procedimento cirúrgico. No presente estudo, este equilíbrio pode ser constatado pela normalidade dos exames bioquímicos. No entanto, o procedimento cirúrgico desencadeia alterações hidroeletrólíticas que são próprias da CEC. Dentre as alterações eletrólíticas observadas, deve ser notado que a concentração plasmática de magnésio no grupo Se se manteve dentro da normalidade, com uma diferença notável em relação ao grupo placebo. Este fato é muito favorável considerando as propriedades antiarrítmicas deste elemento químico, visto que a RVM desencadeia frequentemente hipomagnesemia, conforme supracitado.

A média glicêmica observada no presente estudo foi acima dos valores de referência, que pode ser justificado pelo fato do DM ser uma doença prevalente neste grupo de pacientes. Sabe-se que o Se pode elevar a glicemia, apesar dos mecanismos ainda não serem completamente esclarecidos (TANGUY *et al.*, 2012). No presente estudo, a glicemia no grupo Se foi discretamente mais elevada, porém sem diferença estatisticamente significativa.

No presente estudo, não houve alteração da função renal em decorrência da suplementação de Se (MAFRA, 2003).

6.1 Cobre

Durante o processo inflamatório desencadeado pela CEC, o comportamento de alguns íons metálicos, como o Cu, implica na formação de radicais livres. Altekin *et al.*, no estudo realizado em 2005 em pacientes com IAM, constatou elevação das concentrações dos marcadores de necrose cardíaca em uma relação direta com a concentração plasmática de Cu, ou seja, quanto maior a concentração da troponina e da CK-MB, maiores as concentrações do Cu plasmático.

No momento da internação, os valores plasmáticos de Cu estavam dentro da faixa de referência para os dois grupos, que pode ser explicado pelo tempo decorrido entre o evento isquêmico agudo e o momento da internação. Na indução anestésica, as concentrações de Cu mantiveram-se dentro da normalidade, sem diferença entre os grupos. As medidas do Cu após o término das anastomoses mostram-se reduzidas, mesmo levando em conta a correção da hemodiluição.

Durante e após períodos de isquemia, o Cu pode ser mobilizado dos tecidos tornando-se disponível para catalisar reações de oxirredução resultando em progressão do estresse oxidativo (CHEVION *et al.*, 1993). Em corações isolados de ratos, a perfusão com solução contendo Cu resulta em maior injúria no momento da reperfusão, sugerindo o importante papel catalítico deste metal (POWELL, HALL, SHIH, 1991).

A manutenção das baixas concentrações plasmáticas de Cu durante o período de isquemia e de reperfusão é altamente desejável, pois o metal está indisponível para as reações de oxirredução, minimizando a injúria do tecido miocárdico. Por outro lado, é razoável supor que a concentração baixa de Cu reflète a menor necessidade da SOD, em função do menor estresse oxidativo (LUYTEN *et al.*, 2005). O papel do Cu é ambíguo, dependendo da sua forma iônica ou da ligação com proteínas transportadoras. Os resultados dos estudos tanto locais como internacionais evidenciam que o comportamento do Cu durante a cirurgia cardíaca com CEC tende a diminuir (ZAMPARELI *et al.*, 1986; DEMENTÉVA *et al.*, 1993; CONSOLO, 2008; DIAS, 2012; YAN *et al.*, 2013). DIAS, 2012, observou que a concentração de Cu no momento da reperfusão não é diferente quando comparada entre a circulação sistêmica e a circulação coronariana eliminando deste modo a necessidade de se medir a concentração de Cu mobilizada exclusivamente do músculo cardíaco reperfundido.

Observamos uma tendência para uma maior concentração inicial de Cu no grupo Se, que se manteve durante todo o período cirúrgico. Sabe-se dos efeitos antagonistas entre o Se e Cu, que estão na dependência das concentrações que são ingeridas e também da distribuição nos tecidos (JENSEN, 1975). Não está claro na literatura as repercussões da suplementação de Se na concentração de Cu plasmático. Estudos em animais mostram que, com a suplementação de Cu e Se, ocorre uma redistribuição do Se, com aumento da sua concentração principalmente no fígado (JENSEN, 1975). Neste estudo, apesar das maiores concentrações iniciais de Cu no grupo Se, deve ser ressaltado que os níveis plasmáticos ainda estavam dentro da faixa de normalidade, e que também não foram observados sintomas clínicos, referentes tanto ao Cu como ao Se.

No decorrer do procedimento cirúrgico, as concentrações de Cu tenderam a diminuição, em ambos os grupos, sendo que no final da cirurgia, as concentrações foram significativamente mais baixas quando comparadas ao momento inicial, indicando certo consumo nos processos inflamatórios e nas reações enzimáticas com atuação da SOD.

6.2 Zinco

Já é bem estabelecido em literatura que o Zn tende a diminuir após a lesão tissular aguda, como o IAM (LINDERMAN *et al.*; 1973; FRASER *et al.*, 1989). Tal diminuição pode estar associada com uma redistribuição de Zn para o local lesionado, a partir da extração do mineral das lojas intracelulares, mediada pela interleucina 1. A síntese de metalotioneína é induzida no fígado e possivelmente em outros tecidos, extraindo Zn a partir da albumina e outras proteínas transportadoras.

Os pacientes deste estudo apresentaram valores médios da concentração de Zn no momento da randomização, dentro dos valores de referência em ambos os grupos. Tal fato pode ser explicado considerando que o intervalo de tempo entre o evento agudo e a intervenção cirúrgica, que varia de 7 a 10 dias, é um tempo que pode ser suficiente para o reestabelecimento dos valores normais do Zn (LOW; IKRAM, 1976).

Neste período entre o evento agudo e a cirurgia, a estabilização do quadro clínico também deve ser considerada, uma vez que o processo inflamatório desencadeado pelo evento isquêmico possivelmente foi amenizado, corroborando para a normalização dos valores plasmáticos deste metal. A dieta balanceada durante a internação hospitalar também poderia influenciar beneficemente a concentração plasmática do Zn. Apesar da concentração média de Zn estar normal nos dois grupos estudados, no momento da randomização, uma análise individual dos casos nos mostra que 44% dos pacientes apresentavam concentração plasmática de Zn abaixo de 70 µg/dL, portanto valores inferiores aos de referência. Estudos demonstram a diminuição plasmática do Zn durante a cirurgia cardíaca com CEC (DEMENTÉVA *et al.*, 1983; ZAMPARELLI *et al.*; 1986; AI-BADER *et al.*; 1998), indicando o envolvimento deste mineral frente a proteção contra a reação inflamatória sistêmica desencadeada pelo procedimento.

Considerando a importância nutricional deste elemento químico, principalmente em pacientes em situação pré-operatória e seus efeitos a nível enzimático, imunológico e antioxidante, dentre outros, a correção pré-operatória é altamente desejável.

No presente estudo, de modo semelhante à literatura, as concentrações de Zn também reduziram durante a CEC. Sabe-se que a suplementação de Zn é capaz de reduzir os produtos plasmáticos de peroxidação lipídica, que estão aumentados durante situações de estresse oxidativo, como a CEC (PRASAD, 2004), o que reitera a necessidade de suplementação no período pré-operatório.

6.3 TBARS

Em um estudo com 65 pacientes angina instável e IAM, Ragab *et al.*, 2005, constataram níveis elevados de TBARS. Os pacientes do presente estudo apresentavam inicialmente, no momento da randomização, valores normais de TBARS, o que reflete a amenização do estresse oxidativo induzido pelo evento agudo, pelo tratamento clínico pré-operatório instituído.

Durante a cirurgia, as concentrações de TBARS aumentam, atingindo o pico imediatamente após a saída de CEC, indicando que este procedimento é de fato indutor da ativação do estresse oxidativo. A literatura recente traz dados no que diz respeito a relação entre estresse oxidativo, peroxidação lipídica e dano estrutural miocárdico em pacientes com DAC submetidos à RVM. Conforme Milei *et al.*, 2007 e DIAS, 2012, as concentrações de TBARS aumentam significativamente após o despinçamento aórtico, tanto no efluente do seio coronário como na circulação sistêmica, refletindo o estresse oxidativo tanto no músculo cardíaco como a nível sistêmico.

Em nosso estudo, o aumento do TBARS foi de modo semelhante identificado, sendo significativamente diferente no momento de saída da CEC, onde, conforme supracitado, o estresse oxidativo atinge seu pico máximo. Após este momento, observou-se uma redução progressiva dos níveis de TBARS, pois os principais fatores desencadeantes do estresse oxidativo haviam finalizado.

A suplementação de Se não influenciou no comportamento do estresse oxidativo medido pelo TBARS. Sabe-se que a mensuração apenas do TBARS não expressa a totalidade do estresse oxidativo imposto ao organismo pela cirurgia cardíaca com CEC. É conhecido que o tempo de resposta à suplementação de Se ocorre em 72h, fato que é evidenciado pelo aumento da atividade da GPx no plasma (GUO *et al.*, 2012). Os pacientes deste estudo receberam a suplementação de Se em tempo suficiente para que, teoricamente, houvesse saturação da GPx e, conseqüentemente, redução do estresse oxidativo. No entanto, deve ser considerado que a dose utilizada de Se para a suplementação não tenha sido suficiente para os

efeitos plenos sobre a atividade da GPx e nas alterações da peroxidação lipídica medida pelo TBARS.

Em um estudo recente com doadores de sangue no município de Campo Grande, foi constatado que ocorre deficiência de Se plasmático, e que tal deficiência está relacionada provavelmente à fatores nutricionais e geográficos (FINOTTI; ZANONI, 2013). Portanto, os pacientes estudados se beneficiariam com a reposição do mineral. A dose máxima recomendada para a suplementação prolongada de Se é 400 µg/dia para se evitar os efeitos tóxicos (OMS, 2011; TANGUY, 2012). A utilização de doses maiores é adequada quando a suplementação é por tempo limitado, de poucos dias, entre 800 µg a 2000 µg/dia (GUO *et al.*, 2012; STOPPE, 2014). Recomenda-se que esta dose seja utilizada com cautela e monitorização do paciente devido aos efeitos tóxicos do Se.

Em que pese todas essas considerações, pode ser aceito que tenha ocorrido de fato um efeito benéfico com a suplementação de Se, se compararmos a magnitude das concentrações de TBARS com o estudo semelhante recentemente realizado por DIAS, em 2012, onde as concentrações de TBARS foram mais elevadas em comparação ao nosso. Neste caso, pode-se considerar que a similaridade nas concentrações do TBARS do grupo placebo e Se pode ser devido principalmente ao pequeno número de participantes no estudo.

As correlações negativas significativas entre Cu/TBARS e entre Zn/TBARS já eram esperadas pelas características do procedimento cirúrgico. O estresse oxidativo faz com que aumente a concentração de Cu,Zn-superóxido dismutase (SOD1) que fica retida nos tecidos e com isso reduz as concentrações plasmáticas de Cu e Zn.

Finalmente a correlação positiva entre os níveis de Cu e Zn reflete uma situação favorável, pois entende-se que uma correlação inversa indica intensa reação inflamatória (AL-BADER,1998).

7 CONCLUSÕES

1. Este estudo permitiu analisar a dinâmica do Cu, Zn e TBARS durante a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.
2. O comportamento do Cu e Zn está de acordo com a maioria dos estudos sobre envolvimento destes elementos traços nos processos de estresse oxidativo.
3. A média da concentração inicial de Cu nos pacientes com DAC é compatível com os valores de referência.
4. A dinâmica do Cu não contribui para a exacerbação do estresse oxidativo.
5. A deficiência de Zn está presente em uma porcentagem significativa de pacientes com DAC, sendo recomendada a dosagem das concentrações plasmáticas e suplementação quando necessário.
6. Os resultados das dosagens de TBARS evidenciam que a RVM com CEC é acompanhada de surto de radicais livres que atingem o pico no momento de saída de CEC, com tendência a diminuir progressivamente.
7. A suplementação de Se na dose de 400 µg/dia não desencadeia efeitos adversos.
8. A dose suplementada de Se não interferiu no comportamento do TBARS.
9. A suplementação de Se favoreceu positivamente a manutenção dos níveis séricos de magnésio.

REFERÊNCIAS

AGLIO, L. S.; STANFORD, G. G.; MADDI, R.; BOYD, J. L.; NUSSBAUM, S.; CHERNOW, B. Hypomagnesemia is common following cardiac surgery. **J Cardiothorac Anesth**, v. 5, n. 3, p. 201-208, 1991.

AKILA, D'SOUZA B.; VISHWANATH, P.; D'SOUZA, V. Oxidative injury and antioxidants in coronary artery bypass graft surgery: off-pump CABG significantly reduces oxidative stress. **Clin Chim Acta**, v. 375, n. 1-2, p. 147-152, 2007.

AL-BADER, A.; CHRISTENSON, J. T.; SIMONET, F.; ABUL, H.; DASHTI, H.; SCHMUZIGER, M. Inflammatory response and oligo-element alterations following cardiopulmonar bypass in patients undergoing coronary artery bypass graftin. **Cardiovasc Surg**, v. 6, n. 4, p. 406-414, 1998.

AMANCIO, O. M. S. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes: cobre. **ILSI Brasil**, v. 19, p. 1-7, 2011.

ALTEKIN, E.; COKER, C.; SISMAN, A. R.; ONVURAL, B.; KURALAY, F. KIRIMLI, O. The relationship between trace elements and cardiac markers in acute coronary syndromes. **J Trace Elem Biol**, v. 18, n. 3, p. 235-242, 2005.

ANDRADE, J. P.; MATTOS, L. A. P.; CARVALHO, A. C.; MACHADO, C. A.; OLIVEIRA, G. M. Programa nacional de qualificação de médicos na prevenção e atenção integral às doenças cardiovasculares. **Arq Bras Cardiol**, v. 100, n. 3, p. 203-211, 2013.

BAIERLE, M.; VALENTINI, J.; PANIZ, C.; MORO, A.; JUNIOR, A. B.; GARCIA, S. C. Possíveis efeitos do cobre sanguíneo sobre parâmetros hematológicos em idosas. **J Bras Patol Med Lab**, v. 46, n. 6, p. 463-470, 2010.

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; DE PAULA S.O.; MINIM V.; P.R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev Nutri Campinas**, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.

BARNI, G. C.; SANTOS Z. A. Imunonutrição em pacientes com sepse? **Sci Med**, v. 21, n. 3, p. 143-151, 2011.

BEARDSLEE, M. A.; LERNER, D.L.; TADROS, P.N.; LAING, J.G.; BEYER, E.C.; YAMADA, K.A.; KLÉBER, A. G.; SCHUESSLER, R.B.; SAFFITZ, J.E. Dephosphorylation

and intracellular redistribution of ventricular connexin43 during electrical uncoupling induced by ischemia. **Circ Res**, v. 87, n. 8, p. 656-662, 2000.

BENZIE, I.F.F. Lipid peroxidation: a review of causes, consequences, measurements and dietary influences. **Int J Food Sci Nutr**, v. 47, p. 233-261, 1996.

BIANCHI, M.L.P.; ANTUNES, L.M.G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Rev Nutri Campinas**, v.12, n. 2, p. 123-130, 1999.

BIGLIOLI, P.; CANNATA, A.; ALAMANNI, F.; NALIATO, M.; PORQUEDDU, M.; ZANOBINI, M.; TREMOLI, E.; PAROLARI, A. Biological effects of off-pump vs. On-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. **Eur J Cardiothoracic Surg**, v. 24, p. 260-269, 2003.

BOLLI, R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. **Cardiovasc Drugs Ther**, v. 5, suppl. 2, p. 249-268, 1991.

BONHAM, M.; O'CONNOR, J. M.; HANNIGAN, B. M.; STRAIN, J. J. The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? **Br J Nutr**, v. 87, n. 5, p. 393-403, 2002.

BORTOLI, N.M.C.; COZZOLINO, S.M.F. Minerais e doença cardiovascular. In: COZZOLINO, SMF. (Org). **Biodisponibilidade de nutrientes**. 4. ed. Barueri: Manole, 2012. cap. 44, p. 1093-1108.

BOUCHER, F.R.; JOUAN, M-G.; RAKOTOVAO, A.N.; TANGUY, S.; LEIRIS, J. Does selenium exert cardioprotective effects against oxidative stress in myocardial ischemia? **Acta Physiol Hung**, v. 95, n. 2, p. 187-194, 2008.

BRAILE, D.M.; GODOY, M. F. História da cirurgia cardíaca no mundo. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 27, n.1, p. 125-134, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. **Indicadores de mortalidade**, 2011. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2011/matriz.htm>>. Acesso em: 15 Jun. 2013.

_____. Ministério da Saúde. DATASUS. **Indicadores de morbidade**, 2012. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/d29.def>>. Acesso em: 15 jul. 2015.

BRASILEIRO, A. L. A injúria de reperfusão miocárdica. **SOCERJ**, v. 10, n. 2, p. 79-88, 1997.

BRAY, T. M.; BETTGER, W. J. The physiological role of zinc as an antioxidant. **Free Radic Biol Med**, v.8, n.9, p. 281-289, 1990.

BUEGE, J. A.; AUST, S. D. Microsomal lipid peroxidation. **Methods Enzymol**, v. 52, p. 302-310, 1978.

CAIXETA, A. M.; BRITO, F. S.; COSTA, M. A., SERRANO, C. V.; PETRIZ, J. L.; DA LUZ, P. L. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis. **Catheter Cardiovasc Interv**, v. 69, n. 4, p. 500-507, 2007.

CESAR, T. B.; WADA, S. R.; BORGES, R. G. Zinco plasmático e estado nutricional em idosos. **Rev Nutr**, v. 18, n. 3, p. 357-365, 2005.

CHEN, J. An original Discovery: selenium deficiency and Keshan disease (na endemic heart disease). **J Clin Nutr**, v. 21, n. 3, p. 320-326, 2012.

CHEVION, M.; JIANG, Y.; HAR-EL, R.; BERENSHTEIN, E.; URETZKY, G.; KITROSSKY, N. Cooper and iron are mobilized following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 90, n. 3, 1993.

COLLINS, J. F. Copper. In: ROSS, C. A.; CABALLERO, B.; COUSINS, R. J.; TUCKER, K.; ZIEGLER, T. (eds). **Modern Nutrition in Health and Disease**. 11. ed. Philadelphia: USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2014, cap. 12, p. 206-216.

COMINETTI, C.; COZZOLINO, S. M. F. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes: selênio. **ILSI Brasil**, v. 8, p. 1-20, 2009.

CONSOLO, L. Z. Z. Alterações plasmáticas do cobre e zinco em crianças submetidas à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea [Tese]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2008.

CUNHA, S.; FILHO, F. M. A.; BASTOS, V. L. F. C.; ANTELO, D. S.; SOUZA, M. M. Níveis de tiamina, selênio e cobre em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática em uso de diuréticos. **Arq Bras Cardiol**, v. 79, n. 5, p. 454-459, 2002.

DEMENTÉVA, II.; ADRIANOVA, M.; DZEMESHKEVICH, S.L.; IAVOROVSKII, A. G.; LOKSHIN, L.S. Changes in the content of microelements - copper, zinc, iron - in the blood of patients following cardiopulmonary bypass. **Anesteziol Reanimatol**, v. 6, n. 4, p. 50-53, 1993.

DIAS, A. E. M. A. Dinâmica do estresse oxidativo, cobre e zinco durante a cirurgia de revascularização miocárdica [Dissertação]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2012.

DOGRU-ABBASOGLU, S.; KANBAGLI, O.; BULUR, H.; BABALIK, E.; OZTURK, S.; AYKAÇ-TOKER, G.; UYSAL, M. Lipid peroxides and antioxidant status in serum of patients with angiographically defined coronary atherosclerosis. **Clin Biochem**, v. 32, n.8, p. 671-672, 1999.

EVORA, P. R. B.; PEARSON, P. J.; SECCOMBR, J. F.; SCHAFF, H. V. Lesão de isquemia-reperfusão. Aspectos fisiopatológicos e a importância da função endotelial. **Arq Bras Cardiol**, v.66, n.4, p. 239-245, 1996.

FAIRWEATHER-TAIT, S. J.; COLLINGS, R.; HURST, R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. **Am J Clin Nutr**, v. 91, n.5, p. 1485-1491, 2010.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Rev Assoc Med Bras**, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997.

FINOTTI, T. H. Concentração plasmática de selênio em indivíduos saudáveis em Campo Grande/Mato Grosso do Sul [Dissertação]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2013.

FRASER, W.D.; TAGGART, D.P.; FELL, G.S.; LYON, T.D.; WHEATLHEY, D.; GARDEN, O.J.; SHENKIN, A. Changes in iron, zinc, and copper concentrations in serum and in their binding to transport proteins after cholecystectomy and cardiac surgery. **Clin Chem**, v. 35, n. 11, p. 2243-2247, 1989.

GIODARNO, F. J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. **J Clin Invest**, v. 115, n. 3, p. 500-508, 2005.

GRIEVE, D. J.; BYRNE, J. A.; CAVE, A. C.; SHAH, A. M. Role of oxidative stress in cardiac remodelling after myocardial infarction. **Heart Lung Circ**, v. 13, n. 2, p. 132-138, 2004.

GUO, F.; MONSEFI, N.; MORITZ, A.; BEIRAS-FERNANDEZ, A. Selenium and cardiovascular surgery: on overview. **Curr Drug Saf**, v. 7, n.4, p. 1-7, 2012.

HALSTED, J. A; PRASAD, A. S. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. **Am J Med**, v. 31, n. 4, p. 532-546, 1961.

HENRIQUES, G. S.; HIRATA, M. H.; COZZOLINO, M. F. Aspectos recentes da absorção e biodisponibilidade do zinco e suas correlações com a fisiologia da isoforma testicular da Enzima Conversora de Angiotensina. **Rev Nutr**, v. 16, n. 3, p. 333-345, 2003.

HEYLAND, D. K.; DHALIWAL, R.; SUCHNER, U.; BERGER, M.M. Antioxidant nutrientes: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. **Intensive Care Med**, v. 31, n. 3, p. 327-337, 2005.

HEYLAND, D. K. Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of a good thing be a bad thing? **Crit Care**, v.11, n. 4, p. 1-3, 2007.

HOLBEN, D. H.; SMITH, A. M. The diverse role selenium within selenoproteins: a review. **J Am Diet Assoc**, v. 99, n. 7, p. 836-843, 1999.

ISIS-2 (Second international study of infarct survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction. **Lancet**, v. 332, n. 8607, p. 349-360, 1988.

JENSEN, L. S. Modification of a selenium toxicity in chicks by dietary silver and copper. **J Nutr**, v. 105, n. 6, p. 769-775, 1975.

KAMINSKI, K.A.; BONDA, T.A.; KORECKI, J.; MUSIAL, W.J. Oxidative stress and neutrophil activation – the two keystones of ischemia/reperfusion injury. **Int J Cardiol**, v. 86, n. 1, p. 41-59, 2002.

KIN, H.; ZHAO, Z-Q.; SUN, H-Y.; WANG, N-P.; CORVERA, J. S.; HALKOS, M. E.; KERENDI, F.; GUYTON, R. A.; JOHANSEN, J. V. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. **Cardiovasc Res**, v. 62, p. 74-85, 2004.

KOURY, J. C.; OLIVEIRA, C. F.; DONANGELO, C. M. Associação da concentração plasmática de cobre com metaloproteínas cobre-dependentes em atletas de elite. **Rev Bras Med Esporte**, v. 12, n. 4, p. 259-262, 2007

KRAAIJ, A. M. M.; MOSTERT, L. J.; EIJK, H. G.; KOSTER, J. F. Iron load Increases the susceptibility of rat hearts to oxygen reperfusion damage. **Circulation**, v. 78, n. 2, p. 442-449, 1988.

LEDOUX, D. Cirurgia Cardíaca. In: WOODS, S.L.; FROELICHER E.S.S.; MOTZER S.U. **Enfermagem em Cardiologia**. 4. ed. Barueri, SP: Manole, 2005, cap. 23, p. 675-679.

LEE, D-H.; FOLSOM, A.; JACOBS, D. Iron, zinc, and alcohol consumption and mortality from cardiovascular diseases: the low a Women's Health Study. **Am J Clin Nutr**, v. 81, n. 4, p. 787-791, 2005.

LIMA, E. S.; ABDALLA, D. S. P. Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. **Rev Bras de Ciên Farm**, v. 37, n. 3, 2001.

LINDER, M. C.; WOOTEN, L.; CERVEZA, P.; COTTON, S.; SHULZE, R.; LOMELI, N. Copper transport. **Am J Clin Nutr**, v. 67, 5 (suppl), p. 965-971, 1998.

LINDERMAN, R. D.; YUNICE, A. A.; BAXTER, D. J.; MILLER, L. R.; NORDQUIST, J. Myocardial zinc metabolism in experimental myocardial infarction. **J Lab Clin Med**, v.81, n. 2, p. 194-204, 1973.

LISBOA, L. A. F.; MOREIRA, L. F. P.; MEJIA, O. V.; DALLAN, L. A. O.; POMERANTZEFF, P. M. A.; COSTA, R. PUIG, L. B.; JATENE, F. B.; MARCIAL, M. B.; STOL, N. A. G. Evolução da cirurgia cardiovascular no Instituto do Coração: análise de 71.305 operações. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 2, p. 174-181, 2010.

LUYTEN, C. R.; VAN OVERVELD, F. J.; DE BACKER, L.A.; SADOWSKA, A. M.; RODRIGUS, I. E.; DE HERT, S. G.; BACKER, W. A. Antioxidant defence during cardiopulmonar baypass surgery. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 27, n. 4, p. 611-616, 2005.

LOW, W. I.; IKRAM, H. Plasma zinc in acute myocardial infarction. Diagnostic and prognostic implications. **Br Heart J**, v. 38, n. 12, p. 1339-1342, 1976.

MACEDO, E. M. C.; AMORIM, M. A. F.; SILVA, A. C. S.; CASTRO, C. M. M. B. Efeitos da deficiência de cobre, zinco e magnésio sobre o sistema imune de crianças com desnutrição grave. **Rev Paul Pediatr**, v. 28, n. 3, p. 329-336, 2010.

MAFRA, D. Revisão: minerais e doença renal crônica. **J Bras Nefro**, v. 25, n. 1, p. 17-24, 2003.

MAFRA, D.; COZZOLINO, S. M. F. Importância do zinco na nutrição humana. **Rev Nutr**, v. 17, n. 1, p. 79-87, 2004.

MARQUES, R. C.; MARREIRO, D. N. Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na síndrome de Down. **Rev Nutr**, v. 19, n. 4, p. 501-520, 2006.

MARTENS, I. B. G.; MARTENS, A.; COZZOLINO, S. M. F. Selênio. In: COZZOLINO, SMF. (Org). **Biodisponibilidade de Nutrientes**. 4. ed. Barueri: Manole, 2012. Cap. 30, p. 721-764.

MÁRTIN-LAGOS, F.; NAVARRO-ALARCÓN, M.; TERRÉS-MARTOS, C.; LÓPEZ-G de la SERRANA, H.; LÓPEZ-MARTÍNEZ, M. C. Serum copper and zinc concentrations in serum from patients with cancer and cardiovascular disease. **Sci Total Environ**, v. 204, n. 1, p. 27-35, 1997.

MASON, K. E. A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. **J Nutr**, v. 109, n. 11, p. 1979-2066, 1979.

MAXWELL, S. R. J.; LIP, G. Y. H. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. **Int J Cardiol**, v. 58, n. 2, p. 95-117, 1997.

MEDVED, I.; ANIC, D.; ZRNIÉ, B.; OSTRIC, M.; SAFTIC, I. Off-pump versus on-pump – Intermittent aortic cross clamping – myocardial revascularization: single center experience. **Coll Antropol**, v. 32, n.2, p. 381-384, 2008.

MELEK, F. E.; BARONCINI, L. A. V.; REPKA, J. C. D.; NASCIMENTO, C. S.; PRECOMA, D. B. Oxidative stress and inflammatory response increase during coronary bypass grafting with extracorporeal circulation. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 27, n. 1, p. 61-65, 2012.

MELNIKOV, P.; MOURA, A. J. C.; PALHARES, D. B.; FIGUEIREDO, C. S. M. Zinc and copper in colostrum. **Indian Pediatrics**, v. 44, p. 355-357, 2007.

MELNIKOV, P.; ZANONI, L. Z.; POPPI, N. R. Copper and ceruloplasmin in children undergoing heart surgery with cardiopulmonary bypass. **Biol Trace Elem Res**, v. 129, n.1-3, 2009.

MENTESE, U.; DOGAN, O. V.; TURAN, I.; USTA, S.; DOGAN, E.; MENTESE, S. O.; DEMIR, S.; OZER, T.; AYKAN, A. C.; ALVER, A. Oxidant-antioxidant balance during on-pump coronary artery bypass grafting. **Scient World J**, v. 2014, p. 1-5, 2014.

MILEI, J.; FORCADA, P.; FRAGA, C. G.; GRANA, D. R.; LANNELLI, G.; CHIARIELLO, M.; TRITTO, I.; AMBROSIO, G. Relationship between oxidative stress, lipid peroxidation, and ultrastructural damage in patients with coronary artery disease undergoing cardioplegic arrest/reperfusion. **Cardiovasc Res**, v. 73, n. 4, p. 710-719, 2007.

MILLER, S.; CRYSTAL, E. GARFINKLE, M.; LAU, C. LASHEVSKY, I.; CONNOLLY, S. L. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. **Heart**, v.91, n.5, p. 618-623, 2005.

MISHRA, V.; BAINES, M.; PERRY, S.E.; McLAUGHLIN, P.J.; CARSON, J.; WENTONE, R.; SHENKIN, A. Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. **Clin Nutr**, v. 26, n. 1, p. 41-50, 2007.

MOCCHIGIANI, E.; MALAVOLTA, M.; MUTI, E.; COSTARELLI, L.; CIPRIANO, C.; PIACENZA, F. F. Zinc, metallothioneins and longevity: interrelationships with niacina and selenium. **Curr Pharm Des**, v. 14, n. 26, p. 2719-2732, 2008.

MOTA, A. L.; RODRIGUES, A. J.; ÉVORA, P. R. B. Circulação extracorpórea em adultos no século XXI. Ciência, arte ou empirismo. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 23, n. 1, p. 78-92, 2008.

NASSER, A. L. M.; DOURADO, G. K.; MANJATE, D.A.; CARLOS, I.Z.; CESAR, T. B. Avaliação do estresse oxidativo no sangue de consumidores habituais de suco de laranja. **Rev Ciên Farm Básica e Apl**, v. 32, n. 2, p. 275-279, 2011.

O'DONNELL, C. J.; ELOSUA, R. Cardiovascular risk factors. Insights from estudo Framingham heart study. **Rev Esp Cardiol**, v.61, n. 3, p. 299-310, 2008.

OLIVEIRA, P. J.; ROLO, A. P.; MONTEIRO, P.; GONÇALVES, L.; PALMEIRA, C. M.; MORENO, A. J. Impacto do carvedilol sobre o dano mitocondrial induzido por hipoxantina/xantina oxidase – que papel na isquemia e reperfusão do miocárdio? **Rev Port Cardiol**, v. 21, n.12, p. 1447-1455, 2002.

OLIVEIRA, D. C.; SILVA, D. J. M.; SILVA, R. F.; EGITO, E. S. T.; SOUZA, L. C. B.; JATENE, A. D.; PIEGAS, L. S. Fibrilação atrial in the postoperative period of coronary artery bypass grafting: from prevention to morbidity and mortality. Real world registry. **Rev Bras Clin Med**, v. 8, n. 2, p. 90-93, 2010.

PEDROSA, L. F. C.; COZZOLINO, S. M. F. Alterações metabólicas e funcionais do cobre em diabetes mellitus. **Rev Nutr Campinas**, v. 12, n. 3, p. 213-224, 1999.

PESKIN, A. V.; WINTERBOURN, C. C. A microtiter plate assay for superoxide dismutase using a water-soluble tetrazolium salt (WST-1). **Clin Chim Acta**, v. 293, n 1-2, p. 157-166, 2000.

PRASAD, A. S.; BAO, B.; BECK, F.W. J.; KUCUK, O. SARKAR, F. H. Antioxidant effect of zinc in humans. **Free Radic Biol Med**, v. 37, n. 8, p. 1182-1190, 2004.

PRATES, P.R. Pequena história da cirurgia cardíaca: e tudo aconteceu diante dos nossos olhos. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 14, n. 3, p. 177-184, 1999.

PROHASKA, J. R. Biochemical changes in copper deficiency. **J Nutr Biochem**, v. 1, n. 9, p. 452-461, 1990.

POLANCZYK, C. A. Fatores de risco cardiovascular no Brasil: os próximos 50 anos! **Arq Bras Cardiol**, v. 84, n. 3, p. 199-201, 2005.

POWELL, S.R; HALL, D; SHIH, A. Copper loading of hearts increases postischemic reperfusion injury. **Cir Res**, v. 69, n.3, p. 881-885, 1991.

RAGAB, M.; HASSAN, H.; ZAYTOUN, T.; REFAI, W.; ROCKS, B.; ELSAMMAK, M. Evaluation of serum neopterin, high-sensitivity C-reactive protein and thiobarbituric acid reactive substances in Egyptian patients with acute coronary syndromes. **Exp Clin Cardiol**, v. 10, n. 4, p. 250-255, 2005.

REUNANEN, A.; KNEKT, P.; MARNIEMI, J.; MAKI, J.; MAATELA, J.; AROMAA, A. Serum calcium, magnesium, copper and zinc and risk of cardiovascular death. **Eur J Clin Nutr**, v. 50, n. 7, p. 431-437, 1996.

ROGER, A. S. Selenium. In: ROSS, C. A.; CABALLERO, B.; COUSINS, R. J.; TUCKER, K.; ZIEGLER, T. (eds). **Modern Nutrition in Health and Disease**. 11. ed. Philadelphia: USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2014, cap. 14, p. 225-237.

ROTRUCK, J. T.; POPE, A. L.; GANTHER, H. E.; SWANSON, A. B.; HAFEMAN, D. G.; HOEKSTRA, W. G. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. **Science**, v. 179, n. 4073, p. 588-590, 1973.

ROVER, J. L.; HÖEHR, N. F.; VELLASCO, A. P. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. **Quím Nova**, v. 24, n. 1, p. 112-119, 2001.

SANTOS, W.B.; MESQUITA, E.T.; VIEIRA, R.M.R.; OLEI, B.; COUTINHO, M.; AVEZUM, A. Proteína-c-reativa e doença cardiovascular: as bases da evidência científica. **Arq Bras Cardiol**, v. 80, n. 4, p. 452-456, 2003.

SARMENTO, R.F.O. Revisões sistemáticas em terapia intensiva: suplementação de selênio, cap. 101, p. 903-911 In: CANTINHO, F. A. F.; ASSAD, A. **Medicina perioperatória**. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006.

SCHWARZ, K.; FOLTZ, C. M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. **J Am Chem Soc**, v. 79, n. 12, p. 3292-3293, 1957.

SCIENZKA, M., DANCH, A., MACHALSKI, M., DROZDZ, M. Plasma selenium concentration in patients with stomach and colon cancer in the Upper Silesia. **Neoplasma**, v. 44, n. 6, p. 395-397, 1997.

SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Rev Bras Med Esporte**, v. 10, n. 4, p. 308-313, 2004.

SIES, H. Strategies of antioxidant defense. **Eur J Biochem**, v. 215, n. 2, p. 213-219, 1993.

SIES, H, STAHL W. Vitamins E and C, β -Carotene, and other carotenoids as antioxidants. **Am J Clin Nutr**, v. 62, suppl. 6, p. 1315-1321, 1995.

SMITH, J. L. The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. **J Physiol**, v. 24, n. 1, p. 19-25, 1899.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I diretriz sobre consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**, v. 100, n.1, supl. 3, p. 4, 2013.

_____. Diretriz de doença coronária estável. **Arq Bras Cardiol**, v.103, n. 2, supl. 2, p. 1-2, 2014.

_____. Diretrizes da sociedade brasileira de cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segment ST (II edição, 2007) – atualização 2013/2014. **Arq Bras Cardiol**, v.102, n. 3, supl. 1, p. 2, 2014b.

STOPPE, C.; McDONALD, B.; REX, S.; MANZANARES, W.; WHITLOCK, R.; FREMES, S.; FOWLER, R.; LAMARCHE, Y.; MEYBOHM, P.; HABERTHÜR, C.; ROSSAINT, R.; GOETZENICH, A.; ELKE, G.; DAY, A.; HEYLAND DK. Sodium selenite administration in cardiac surgery (SUSTAIN CSX-trial): study design of an international multicenter randomized double-blinded controlled trial of high dose sodium-selenite administration in high-risk cardiac surgical patients. **Trials**, v. 15, n. 339, 2014.

SUZUKI, K.T. Metabolomics of Selenium: Se metabolites based on speciation studies. **J Health Sci**, v. 51, n. 2, p. 107-114, 2005.

TANGUY, S.; BOUCHER, F.; BESSE, S.; DUCROS, V.; FAVIER, A.; LEIRIS, J. Trace elements and cardioprotection: increasing endogenous glutathione peroxidase activity by oral selenium supplementation in rats limits reperfusion-induced arrhythmias. **J Trace Elem Med Biol**, v. 12, n. 1, p. 28-38, 1998.

TANGUY, S.; GRAUZAM, S.; LEIRIS, J.; BOUCHER, F. Impact of dietary selenium intake on cardiac health: experimental approaches and human studies. **Mol Nutr Food Res**, v. 56, n. 7, p. 1106-1121, 2012.

TENNANT, R.; WIGGERS, C. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. **Am J Physiol**, v. 112, n. 2, p. 351-361, 1935.

TOSUKHOWONG, P.; SANGWATANAROJ, S.; JATUPORN, S.; PRAPUNWATTANA, P.; SAENGSI, A.; RATTANAPRUKS, S.; SRIMAHACHOTA, S.; UDAYACHALERM, W.; TANGKIJVANICH, P. The correlation between markers of oxidative stress and risk factors of coronary artery disease in Thai patients. **Clin Hemorheol Microcirc**, v. 29, n. 3-4, p. 321-329, 2003.

TRACHTENBERG, B. H.; HARE J. M. Biomarkers of oxidative stress in heart failure. **Heart Fail Clin**, v. 5, n. 4, p. 561-577, 2009.

VALLEE, B. L.; FALCHUK, K. The biochemical basis of zinc physiology. **Physiol Rev**, v. 73, n. 1, p. 79-118, 1993.

VERMA, S.; FEDAK, P. W. M.; WEISEL, R. D.; BUTANY, J.; RAO, V.; MAITLAND, A.; LI, R-K.; DHILLON, B.; YAU, T. M. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. **Circulation**, v. 105, n. 20, p. 2332-2336, 2002.

VOLP, A. C. P.; BRESSAN, J.; HEMSDORFF, H. H. M.; ZULET, M. A.; MARTINEZ, J. Á. Efeitos antioxidantes do selênio e seu elo com a inflamação e síndrome metabólica. **Rev Nutr**, v. 23, n. 4, p. 581-590, 2010.

WAINSTEIN, R.; FURTADO, M.V.; POLANCZYK, C.A. Trombólise pré-hospitalar no infarto agudo do miocárdio: uma alternativa factível para o Brasil? **Arq Bras Cardiol**, v. 90, n. 2, p. 77-80, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for drinking-water quality**, Geneva, 4 ed., p. 414, 2011.

_____. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control, Geneva, 2011. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2013.

_____. Media centre. The top 10 causes of death, Geneva, 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>>. Acesso em: 22 jul. 2015.

YAN, Y-Q.; LIU, X-C.; JING, W-B.; WANG, Z.; BAI, X-Y.; YANG, Q.; HE, G-W. Alteration of plasma trace elements in patients undergoing open heart surgery. **Biol Trace Elem Res**, v. 151, n. 3, p. 344-349, 2013.

ZAMPARELLI, R.; CARELLI, G.; PENNISI, M. A.; BARUFFI, E.; SHIAVELLO, R.; INTONTI, M. A.; INTONTI, F. Zinc and cooper metabolismo during open-heart surgery. **Scand J Thorac**, v. 20, n. 3, p. 241-245, 1986.

ZANONI, L. Z.; MELNIKOV, P.; CONSOLO, L. C.; POPPI, N. R.; OSSAIS, A. A.; CALDAS, M. V.; MAIOR, I. A. Zinco em crianças submetidas à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. **Arq Bras Cardiol**, v. 90, n. 6, p. 49-51, 2008.

ZIMMERMANN, A. M.; KIRSTEN, V. R. Alimentos com função antioxidante em doenças crônicas: uma abordagem clínica. **Disc Scientia**, v.9, n.1, p. 51-68, 2008.

ZWEIER JL, TALUKDER MAH. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. **Cardiovasc Res**, v. 70, n. 2, p. 181-190, 2006.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr (a) para participar da Pesquisa intitulada **Estresse Oxidativo em Pacientes Suplementados com Selênio e Submetidos à Revascularização do Miocárdio**, sob a responsabilidade da pesquisadora *Rosângela da Silva Campos*, a qual pretende verificar os benefícios do uso do selênio para os pacientes que realizarão cirurgia cardíaca.

O selênio é um mineral essencial para os seres vivos, e é muito importante para a melhora da defesa e resistência do organismo. Está presente naturalmente no nosso organismo e também na carne de boi, peixes e frutos do mar, castanhas e sementes.

Sua participação é voluntária, e se dará por meio de tomar por 3 (três) dias 1(um) comprimido de selênio, na dose de 400microgramas/dia, antes da cirurgia, ou placebo (comprimido preenchido com farinha, sem possuir o selênio). Quem tomar não receberá os possíveis benefícios da ingestão do selênio.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa é o excesso de selênio no corpo, que pode ser observado por perda de cabelo e unhas, problemas na pele, irritabilidade e cansaço, problemas no estômago e intestino, e cheiro de alho na boca. Mas isso ocorre apenas se tomar altas doses de selênio (maior que 850 microgramas por dia), e a dose que será utilizada neste estudo não irá provocar excesso de selênio.

O Sr (a) será submetido à coleta de 10 ml de sangue – quantidade de 2 (duas) colheres de chá, o qual poderá ter um desconforto, leve sangramento ou rouidão devido a picada da agulha. A coleta será realizada com materiais estéreis e descartáveis, conforme a sequência: 1ª amostra quando aceitar participar da pesquisa; 2ª amostra quando terminar de tomar selênio ou o placebo e amostras no momento da cirurgia. O Sr (a) será informado do surgimento de informações sobre o assunto da pesquisa.

Se depois de aceitar em participar, o Sr (a) poderá desistir de continuar participando, tendo o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer momento, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa e/ou ao seu do tratamento.

Se o (a) Sr (a) aceitar participar, estará contribuindo para verificarmos se o selênio ajuda ou não a melhorar a resistência do organismo das pessoas que passam por cirurgia do coração.

O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhum pagamento. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas seu nome e dados de sua identidade não serão divulgados, sendo guardados em absoluto sigilo. A menos que solicitado por lei, somente o pesquisador, seu médico ou outro profissional ou Comitê de Ética independente terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo.

Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador pelo telefone 3222-4124 ou 9216-4440, com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS, no telefone (67) 3343-7187 ou com a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, no telefone 3378-2909.

Consentimento Pós-Infomação

Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador



Campo Grande MS, ___/___/___

Impressão do dedo polegar
caso o participante não saiba assinar

APÊNDICE C - Formulário de coleta de Dados

UFMS NHU-UFMS		FICHA DE COLETA DADOS – Pesquisa: Estresse Oxidativo em Pacientes Suplementados com Selênio e Submetidos à Revascularização do Miocárdio																
PACIENTE	NOME						RG NHU			DATA RANDOMIZAÇÃO								
	IDADE	SEXO	HTC	PESO	ALTURA	SUP. CORP	DATA NASCIMENTO											
	ENDEREÇO			TELEFONE	N° LOTE (SELÊNIO ou PLACEBO)			ENFERMARIA										
	PATOLOGIA						SANGUE	A B A B O			LEITO							
	CIRURGIA REALIZADA							+	-									
MÁQUINA CEC	PERFUSATO SF:			PLASMA:			HEPARINA		DOSE	HORA								
	RINGER:			SANGUE TOTAL:			PACIENTE:		mg	h								
				CONC. HEMÁCIAS:														
	MEDICAMENTOS Na HCO ₃ :			IPSILOIN:			SANGUE:		mg	h								
	SULFATO MAGNÉSIO:			CEFALOTINA (1gr):			ADICIONAL:		mg	h								
	GLUCONATO CÁLCIO:			AMINOFILINA:			TOTAL:		mg	h								
VITAMINA C:			MANITOL:			PROTAMINA:		mg	h									
						POTÁSSIO (m.E.g.):												
BALANÇOS	SANGUE RECEBIDO	MÁQUINA:			ELIMINADO	MÁQUINA:			BALANÇO:									
		ENDOVENO:				ASPIRADOR:												
	TOTAL			TOTAL			SANGUE:											
	HIDRICO RECEBIDO	SOROS:			ELIMINADO	DIURESE ANTES:					LÍQUIDO:							
CARDIOPLEGIA:			DURANTE:															
PERFUSATO:			DEPOIS:															
MEDICAMENTOS:			PERDAS INSSENSÍVEIS (4ml Kg HORA):			VOLEMIA:												
TOTAL			TOTAL															
LABORATÓRIO	HORA	OBS:	ARTERIAL					CO ₂	HCO ₃	BIOQUÍMICA			Htc	Hb	Ca ⁺	Na ⁺	K ⁺	
			pH	p CO ₂	pO ₂	SAT.	BE			PLAQUETAS	GLIC	Mg ⁺						
OBSERVAÇÕES – ACIDENTES OUTROS EXAMES	TCA:																	
	TCAF:																	
DURAÇÃO	TEMPO DE PERFUSÃO			TEMPO DE ANOXIA				TEMPO DE CIRURGIA				PERFUSIONISTA						

APÊNDICE D - Formulário de coleta de Dados

FLUXO ARTERIAL TEÓRICO		OXIGENADOR: CIRURGIÃO:										
		ADULTO = 40 – 60 ml / kg 2.200 ml / m ² / min. CRIANÇA = 60 – 110 ml / kg 2.400 ml / m ² / min.										
HORA	TEMPO	FLUXO ART	P.A.	PRESSÕES		FLUXO O ₂ / CO ₂	DIF A-V	DIURESE	TEMP. ESOF.	T.C.A.	MEDIC.	OBSERVAÇÕES
	ANTES			V.C.S.	V.C.I.						HEPARINA	
	5			X	X							mg h
	10			X	X							
	15			X	X							
	20			X	X							
	25			X	X							
	30			X	X							
	35			X	X							
	40			X	X							
	45			X	X							
	50			X	X							
	55			X	X							
	60			X	X							
	65			X	X							
	70			X	X							
	75			X	X							
	80			X	X							
	85			X	X							
	90			X	X							
	100			X	X							
	110			X	X							
	120			X	X							
	130			X	X							
	140			X	X							
	150			X	X							
	160			X	X							
	170			X	X							
	180			X	X							
	190			X	X							
	200			X	X							
	210			X	X							

PINÇAMENTO DA AORTA	CONTROLE DE DURAÇÃO DA PERFUSÃO				CONDIÇÕES PÓS-PERFUSÃO
	INÍCIO	TERMINO	DURAÇÃO	RECUPERAÇÃO	
					PA
					PVC
					FC
					RÍTMO
					PAE
					DIURESE
					OUTROS

OBSERVAÇÕES: _____

ANEXO A – Carta de Anuência do Chefe do Serviço do NHU-UFMS

Serviço Público Federal
Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Núcleo de Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian




**Carta de Anuência do Chefe do Serviço do NHU/UFMS**

O Chefe do Serviço de Cirurgia Cardiovascular/NHU concorda com a realização da Pesquisa intitulada **Estresse Oxidativo em Pacientes Suplementados com Selênio e Submetidos à Revascularização do Miocárdio**, de responsabilidade da pesquisadora *Rosângela da Silva Campos*, a ser realizada na UTI Cardiológica/RCPO/NHU/UFMS, no período de outubro de 2013 a maio de 2014.

Por ser verdade, firmo o presente.

Dr. Amaury Edgardo Mont'Serrat Ávila Souza Dias
Chefe do Serviço de Cirurgia Cardiovascular
SIAPE 1649276
NHU/UFMS

ANEXO B - Autorização para realização de Pesquisa Nr. 018-2014

	<p>GOVERNO DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE FUNDAÇÃO SERVIÇOS DE SAÚDE DE MS UNIDADES: HRMS</p>	
<p>AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA</p> <p>Nr. 018/2014</p> <p>A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, declara estar informado da metodologia que será desenvolvida no projeto de pesquisa intitulado “ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES SUPLEMENTADOS COM SELÊNIO E SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO”, trabalho Apresentado ao Programa de Pós-Graduação Strictu Sensu da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), pela Mestranda Rosângela da Silva Campos.</p> <p>Ciente de que sua metodologia será desenvolvida conforme preconiza a resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012 e demais resoluções complementares. Autorizo a realização da pesquisa nesta instituição.</p> <div style="text-align: center;">  <p>Drª Magali da Silva Sanches Machado Coordenadora da Comissão de Ética em Pesquisa Hospital Regional de Mato Grosso do Sul</p> </div>		

ANEXO C - Parecer Consubstanciado do CEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES SUPLEMENTADOS COM SELÊNIO E SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

Pesquisador: Rosângela da Silva Campos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22814013.6.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 467.606

Data da Relatoria: 26/11/2013

Apresentação do Projeto:

Baseados nas estatísticas da OMS, 2004, o avanço em prevenção e em novas tecnologias mais eficazes para tratamento das doenças cardiovasculares e doença arterial coronariana se faz necessário para reduzir a probabilidade de recorrência de grandes síndromes coronarianas em pacientes com DAC estabelecida. A base fisiopatológica para os eventos cardiovasculares é a aterosclerose, processo que se desenvolve de forma crônica, podendo os primeiros sinais ser fatais ou altamente limitantes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013). Os níveis circulantes de marcadores inflamatórios e citocinas são elevados em pacientes com SCA e estão relacionados a resultados desfavoráveis (CAIXETA, 2007). O paciente portador de SCA apresenta maior estresse oxidativo, desencadeado principalmente pelo processo de isquemia do músculo cardíaco, que pode estar associado a quadro clínico de alteração circulatória sistêmica, que exarceba o estresse oxidativo originado pelo processo inicial. A cirurgia cardíaca, por sua vez, também gera estresse oxidativo, decorrente da produção excessiva de espécies reativas do metabolismo do oxigênio (ERMOS) e do nitrogênio (ERN) durante a circulação extracorpórea e reperfusão miocárdica. Os compostos com ação oxidante previnem ou retardam a oxidação de substratos envolvidos nas reações de estresse oxidativo, protegendo a vasculatura contra a ação das ERMO e ERN, além de participarem na diminuição da resposta inflamatória.

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br

Edilson dos Reis
Vice-coordenador
CEPI/UFMS

ANEXO C - Parecer Consubstanciado do CEP



Continuação do Parecer: 467.606

Intervenções que visam minimizar estes processos, como a administração de compostos antioxidantes, poderiam ser benéficas para estes pacientes, por diminuir a injúria miocárdica (GUO et al, 2012). O selênio é um mineral essencial para o ser humano em microquantidade. Dentre as várias funções atribuídas, o selênio pode ser protetor contra a doença cardiovascular, pela capacidade da enzima antioxidante glutatona peroxidase (GPx) em combater as modificações oxidativas dos lipídios e reduzir a agregação plaquetária, protegendo o miocárdio então dos danos oxidativos e à modulação das funções de coagulação (BORTOLI; COZZOLINO, 2012). Vários estudos experimentais demonstraram que a administração de enzimas antioxidantes oferece um grau de proteção contra o dano isquêmico, melhorando a recuperação funcional e reduzindo as alterações morfológicas dos cardiomiócitos. O selênio, como um componente essencial da GPx, pode desempenhar um importante papel na proteção dos tecidos aeróbicos das lesões celulares iniciadas por espécies reativas do oxigênio (BOUCHER et al, 2008).

Objetivo da Pesquisa:

3.1 Objetivo Geral

Analisar o estresse oxidativo em pacientes suplementados com selênio e submetidos à revascularização do miocárdio, sob circulação extracorpórea e pinçamento aórtico intermitente, considerando a escassez de pesquisas que elucidem o quanto o selênio pode influenciar na inibição dos danos sofridos pelo músculo cardíaco isquêmico reperfundido.

3.2. Objetivos Específicos

1. Determinar as concentrações de selênio plasmático e do malondialdeído durante a circulação extracorpórea e após a reperfusão miocárdica;
2. Verificar a atividade da enzima antioxidante GPx;
3. Avaliar a peroxidação lipídica pela dosagem de TBARS;
4. Correlacionar as concentrações plasmáticas de selênio com o estresse oxidativo (TBARS) e a atividade antioxidante da enzima GPx entre as dosagens provenientes da circulação sistêmica e do seio coronário;
5. Elaborar recomendações a cerca da possível suplementação de selênio para pacientes que serão expostos à injúria de reperfusão pós-revascularização do miocárdio.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Pressupõe-se que a suplementação a base de selenio traria benefícios ao paciente submetido à revascularização do miocárdio, amenizando o estresse oxidativo imposto pelo processo obstrutivo

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
 Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: bioetica@propp.ufms.br

Elisone dos Reis
 Coordenador
 CEP/UFMS

ANEXO C - Parecer Consubstanciado do CEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 467.606

e adicionalmente pela reperfusão.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa é a selenose (intoxicação por selênio), que pode ser observado por perda de cabelo e unhas, lesões de pele, alterações do sistema nervoso, digestivo, e uma disfunção sudorífica (odor de alho). Entretanto, a selenose ocorre apenas na presença de ingestão de altas doses de selênio (maior que 850 µg/dia), e a dose que será utilizada neste estudo é inferior à metade da dose máxima recomendada. Além disso, não há registros de óbitos em humanos por selenose.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, na área em que se insere, conduzida por equipe técnica qualificada. Trata-se de estudo clínico duplo cego, randomizado com placebo. Não haverá prejuízo aos pacientes quando da ingestão do placebo posto que os efeitos da suplementação de selênio na situação estuda carece de comprovação científica. Assim sendo, não há que se falar na superioridade de um tratamento sobre o outro, até que as avaliações clínicas provem a suposição.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está presente e atende a sua finalidade. O termo de randomização e a ficha de coleta de dados foi anexado. O termo de responsabilidade pela utilização de dados de prontuário também foi apensado ao protocolo. As autorizações institucionais estão presentes e viabilizam a realização da pesquisa. A folha de rosto foi corretamente preenchida. A pesquisadora atendeu a pedido de diligência.

Recomendações:

Caso seja constatada a efetividade da suplementação de selênio sobre o stress oxidativo, o tratamento deverá ser estendido aos demais participantes ao final do procedimento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Por atender a todas as exigências éticas e por estar de acordo com a Resolução 466/2013, somos de parecer favorável a sua aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: bioetica@propp.ufms.br


Edilson dos Reis
vice-coordenador
CEPI/UFMS
Página 03 de 04

ANEXO C - Parecer Consubstanciado do CEP

	UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL UFMS	
Continuação de Parecer: 487-806	CAMPO GRANDE, 28 de Novembro de 2013	
Assinado por: Oclair Pimentel Martins (Coordenador)		<i>Edilson dos Reis</i> Vice-coordenador CEP-UFMS

Endereço: Pólo Nacional de Pesquisa e Pós-Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7167 Fax: (67)3345-7137 E-mail: bloco4@prop.ufms.br

ANEXO C - Parecer Consubstanciado do CEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES SUPLEMENTADOS COM SELÊNIO E SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

Pesquisador: Rosângela da Silva Campos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22814013.6.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Mudança de título do projeto

Justificativa: O motivo da mudança do título foi devido à dificuldades na dosagem do

Data do Envio: 01/10/2015

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.311.266

Apresentação da Notificação:

Informamos que o título do projeto de pesquisa antes denominado Estresse Oxidativo em Pacientes Suplementados com Selênio e Submetidos à Revascularização do Miocárdio passa a ser denominado "Dinâmica do cobre, zinco e estresse oxidativo em pacientes suplementados com selênio e submetidos à revascularização do miocárdio".

O motivo da mudança do título foi devido à dificuldades na dosagem do oligoelemento selênio e glutatona peroxidase (GPx), que estavam previstos no pré-projeto de pesquisa. Como não conseguimos dosar o selênio e GPx, dosamos com as mesmas amostras cobre e zinco. A dosagem de TBARS foi mantida.

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: (67)3345-7187

Fax: (67)3345-7187

E-mail: bioetica@propp.ufms.br

ANEXO C - Parecer Consubstanciado do CEP



Continuação do Parecer: 1.311.266

Objetivo da Notificação:

Alterar título da pesquisa para "Dinâmica do cobre, zinco e estresse oxidativo em pacientes suplementados com selênio e submetidos à revascularização do miocárdio".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Nada a declarar.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Dificuldade de dosagem dosagem do oligoelemento selênio e glutathione peroxidase (GPx)

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta comunicação justificando alteração no título da pesquisa.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Alteracao_Titulo.docx	01/10/2015 16:24:13	Rosângela da Silva Campos	Aceito

Situação do Parecer:

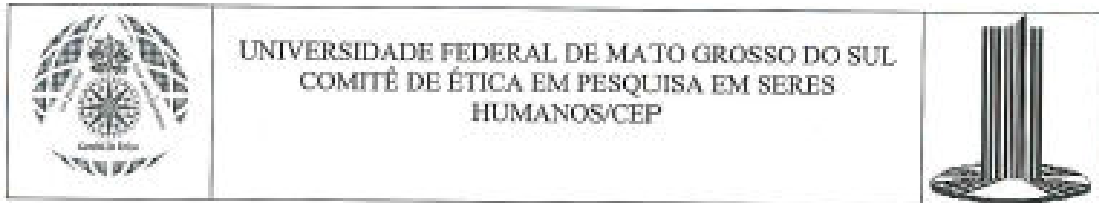
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 05 de Novembro de 2015

Assinado por:
PAULO ROBERTO HADAMUS DE OLIVEIRA BASTOS
 (Coordenador)

ANEXO D - Declaração de uso de material biológico e dados coletados.**DECLARAÇÃO DE USO DE MATERIAL BIOLÓGICO E DADOS
COLETADOS**

Declaramos, para os devidos fins, que o material biológico (sangue), os dados e as informações coletadas serão usados exclusivamente para os fins previstos no protocolo intitulado: "Estresse Oxidativo em Pacientes Suplementados com Selênio e Submetidos à Revascularização do Miocárdio". A destinação final do material será em recipiente para coleta de resíduo de serviço de saúde e material perfurocortante.

Campo Grande, 02 de Setembro de 2013.



Investigador-Principal

ANEXO E - Certificado de análise - Selênio

CERTIFICADO DE ANALISE
 =====

PRODUTO.: QUELATO SELENIO 0,5% EMISSAO.: 23/08/12
 FABRIC...: 01/02/12 PROCED...: BRASIL N.FISCAL.: 009253
 VALIDADE.: 28/02/15 ORIGEM...: E.U.A
 LOTE FAB/INTERNO.: B10H20112

NOME DO PRODUTO: SELENIO QUELATO
 FABRICANTE: KELATRON CORPORATION

BOLETIM DE ANALISE: 1393/12 No OF:1.158/12

TESTES	ESPECIFICACOES	RESULTADOS
ASPECTO FISICO:	PO CASTANHO A CASTANHO CLARO	DE ACORDO
SOLUBILIDADE:	INSOLUVEL EM AGUA E ETANOL	DE ACORDO
DENSIDADE APARENTE:	CUMPRE TESTE	0.58G/ML
PERDA POR SECAGEM:	MAX. 5%	4.0%
PH(SOL 1%):	4.0 A 9.0	7.21
TAMANHO DA PARTICULA:	MIN.85% PASSA ATRAVES DE 40MESH	99.7%
PERDA POR SECAGEM:	MAX.5%	4.0%
CHUMBO:	MAX. 1PPM	DE ACORDO
ARSENICO:	MAX. 1PPM	< 0.1PPM
MERCURIO:	MAX. 1PPM	DE ACORDO
CADMIO:	MAX. 1PPM	DE ACORDO
CONTEUDO DE SELENIO:	0.5% A 0.75%	0,56%

LIMITES MICROBIOLÓGICOS:

E. COLI:	NEGATIVO	NEGATIVO
COLIFORMES :	NEGATIVO	NEGATIVO
SALMONELLA:	NEGATIVO	NEGATIVO
STAPHYLOCOCCUS AUREUS:	NEGATIVO	NEGATIVO
CONTAGEM TOTAL DE BACTERIAS:	MAX. 3000/G	26UFC/G
FUNGOS E LEVEDURAS:	MAX. 300/G	<100UFC/G

OBS.: RESULTADOS TRANSCRITOS DO LAUDO DE ANALISE DO FABRICANTE (METODO FABRICA NTE)
 DISPOSICAO: APROVADO

Dra. HELOISA F.S. CONSTANTINO
 FARM. RESP. CRF-GO 7690

SERVICO DE ATENDIMENTO GEMINI:sac@geminifarmaceutica.ind.br 08007715008



Gemini Indústria de Insumos Farmacêuticos Ltda
 V.P, - 4D, Quadra 08, Módulo 01 e 02, DAIA - Anápolis - GO
 CEP: 75133-590 - Telefone: (0xx62) 4014-9150
 www.geminifarmaceutica.ind.br

ANEXO F - Autorização do Laboratório metabolismo mineral

Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul UFMS
Núcleo de Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian



Campo Grande – MS, 22 de agosto de 2013

Ao comitê de Ética,

O Coordenador do Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, autoriza a utilização do laboratório de Metabolismo Mineral para o desenvolvimento da pesquisa intitulada **Estresse Oxidativo em Pacientes Suplementados com Selênio e Submetidos à Revascularização do Miocárdio**, de responsabilidade da pesquisadora **Rosângela da Silva Campos**, sob orientação da Profa. Dra. **Lourdes Zélia Zanoni Cónsolo**. A pesquisadora irá dosar ácido tiobarbitúrico, glutationa peroxidase e selênio a partir de amostras de sangue dos pacientes participantes da pesquisa, no período de novembro de 2013 a maio de 2014. A pesquisadora declara que todos os custos inerentes ao processo serão de responsabilidade da própria.


Ricardo Dutra Aydos
Coordenador do Programa