

Comportamento do Selênio e Atividade da Glutathiona Peroxidase Dependente de Selênio na Fibrose Cística
Behavior of Selenium and Selenium-Dependent Glutathione Peroxidase Activity in Cystic Fibrosis
Comportamiento de Selenio y Actividad de Glutathión Peroxidasa Dependiente de Selenio en Fibrosis Quística

Recebido: 29/01/2020 | Revisado: 25/02/2020 | Aceito: 11/03/2020 | Publicado: 20/03/2020

Amanda Glenda Sousa Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6982-4791>

Universidade Federal do Piauí, UFPI, Brasil

E-mail: amandaglenda@hotmail.com

Luana Santos Araújo Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9885-296X>

Universidade Federal do Piauí, UFPI, Brasil

E-mail: luana_10_santos@outlook.com

Thaís Rodrigues Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2401-033X>

Universidade Federal do Piauí, UFPI, Brasil

E-mail: thaisnogueiranutri@gmail.com

Betânia de Jesus e Silva de Almendra Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7797-735X>

Universidade Federal do Piauí, UFPI, Brasil

E-mail: betaniafreitas2004@yahoo.com.br

Resumo

Objetivo: Investigar na literatura o comportamento de diferentes níveis de selênio e da atividade da Glutathiona Peroxidase (GPx-Se) observado em pacientes com fibrose cística.

Métodos: Trata-se de revisão integrativa da literatura, realizada por meio de pesquisa de artigos originais, sem limite de ano, em inglês e português, indexados na base de dados PubMed, Scopus e Web of Science. **Resultados:** Foram recuperados 56 artigos, dos quais

16.1% (n=9) foram incluídos nesta revisão, para leitura do texto integral. Observou-se que dos estudos compilados, 33.3% (n=3) identificaram uma redução nas concentrações de selênio, como também da atividade da GPx, embora 11.1% (n=1) tenha relatado aumento apenas nas

concentrações plasmáticas do mineral, e outros 22.2% (n=2), somada a atuação da GPx. Em contrapartida, 33.3% (n=3) dos estudos não encontraram diferenças significativas quanto a estes parâmetros comparados entre grupo controle e grupo com fibrose cística. **Conclusão:** Conclui-se que os níveis de selênio e a atividade da enzima Glutationa Peroxidase Dependente de Selênio (GPx-Se) podem apresentar diferentes comportamentos em condições de Fibrose Cística (FC), entretanto, a frágil fundamentação, que justificam resultados controversos e pouco consistentes, reforça a necessidade de mais estudos que aprofundem a temática.

Palavras-chave: Glutationa peroxidase; Selênio; Fibrose cística.

Abstract

Objective: To investigate in the literature the behavior of different levels of selenium and the activity of glutathione peroxidase (GPx-Se) observed in patients with cystic fibrosis.

Methods: This is an integrative literature review, carried out by searching for original articles, with no year limit, in English and Portuguese, indexed in the PubMed, Scopus and Web of Science databases.

Results: 56 articles were retrieved, of which 16.1% (n = 9) were included in this review, for reading the full text. It was observed that of the studies compiled, 33.3% (n=3) identified a reduction in the selenium concentrations, as well as in the GPx activity, although 11.1% (n=1) reported an increase only in the plasma concentrations of the mineral, and another 22.2% (n=2), added by GPx. On the other hand, 33.3% (n=3) of the studies did not find any significant differences regarding these parameters compared between the control group and the group with cystic fibrosis. **Conclusion:** It is concluded that the levels of selenium and the activity of the enzyme Glutathione Peroxidase Dependent on Selenium (GPx-Se) can present different behaviors in conditions of Cystic Fibrosis (CF), however, the fragile reasoning, which justify controversial and little results consistent, reinforces the need for further studies to deepen the theme.

Key words: Glutathione peroxidase; Selenium; Cystic fibrosis.

Resúmen

Objetivo: Investigar en la literatura el comportamiento de los diferentes niveles de selenio y la actividad de la glutatión peroxidasa (GPx-Se) observada en pacientes con fibrosis quística.

Métodos: Esta es una revisión integradora de la literatura, realizada mediante la búsqueda de artículos originales, sin límite de años, en inglés y portugués, indexados en la base de datos PubMed, Scopus y Web of Science. **Resultados:** Se recuperaron 56 artículos, de los cuales 16.1% (n=9) se incluyeron en esta revisión, para leer el texto completo. Se observó que de los estudios compilados, el 33.3% (n=3) identificó una reducción en las concentraciones de selenio, así como en la actividad GPx, aunque el 11.1% (n=1) informó un aumento solo en las concentraciones plasmáticas de mineral, y otro 22.2% (n=2), agregado por GPx. Por otro lado, el 33.3% (n=3) de los estudios no encontraron diferencias significativas con respecto a estos parámetros en comparación entre el grupo control y el grupo con fibrosis quística. **Conclusión:** Se concluye que los niveles de selenio y la actividad de la enzima glutatión peroxidasa dependiente de selenio (GPx-Se) pueden presentar diferentes comportamientos en condiciones de fibrosis quística (FQ), sin embargo, el razonamiento frágil, que justifica resultados controvertidos y escasos consistente, refuerza la necesidad de más estudios para profundizar el tema.

Palabras clave: Glutatión peroxidasa; Selenio; Fibrosis quística.

1. Introdução

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, de incidência progressiva e diversificada, responsável por cerca de 70.000 casos na população mundial. Em países de grande miscigenação racial, como o Brasil, a doença pode manifestar-se em todo o tipo de população. Não há variação de incidência em função do sexo, afetando homens e mulheres de maneira igual, numa incidência em torno de 1 caso positivo para cada 10.000 indivíduos (Brasil, 2017).

De acordo com o Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística, nos anos de 2009 a 2011, a distribuição percentual por regiões demonstrou que o maior número de casos concentrou-se no Sudeste, apresentando 859 (47,8%) casos, seguida da região Sul, com 464 (25,7%), e Nordeste, com 380 (21,1%). Os menores percentuais foram observados nas regiões Norte e Centro-Oeste, com valores de 63 (3,5%) e 20 (1,1%), nesta ordem. Em contrapartida, no ano de 2014, houve uma inversão das proporções, constatada pela diminuição dos casos nas regiões Sul e Sudeste, e aumento no Centro Oeste, Norte e Nordeste (Grupo Brasileiro De Estudos De Fibrose Cística, 2014).

A maioria dos casos de FC é determinada pela disfunção no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*, que codifica um canal de cloro encontrado em diversos tecidos. Esse defeito culmina em alterações no transporte de íons, como redução na excreção do cloro (Cl⁻) e maior reabsorção extracelular de sódio (Na⁺), de tal forma que compromete o funcionamento de glândulas exócrinas produtoras de muco, suor e enzimas pancreáticas. Logo, o prejuízo do gene CFTR pode resultar na produção de secreções viscosas e espessas nos pulmões, pâncreas, fígado, intestinos e sistema reprodutivo (Athanzio, et al., 2017; Mahan & Escortt, 2018; Martin, et al., 2018).

Nesse sentido, é comum os pacientes de fibrose cística apresentarem distúrbios gastrointestinais e outras complicações, como a insuficiência pancreática, que é constatada em cerca de 90% dos casos. Estudos já demonstram que essa condição geral da doença pode resultar em deficiências nutricionais, seja em decorrência do comprometimento na absorção de lipídeos e vitaminas lipossolúveis, ou devido prejuízos na absorção de outros componentes dietéticos de atividade antioxidante, a exemplo de compostos bioativos, selênio e proteínas constituintes do seu metabolismo (Dworkin, et al., 1987; Galli, et al., 2012; Homnick, et al., 1993; Sagel, et al., 2018; Winklhofer-Roob, 1994).

Além disso, a associação das disfunções dos canais de cloro na fibrose cística, com a redução da atividade de vias da defesa inflamatória, resulta na liberação de proteases e Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERON), que promovem o estresse oxidativo e intensificam o processo inflamatório da doença (Gioufu & Lykkesfeldt, 2014).

Somado a isso, a fisiopatologia característica da fibrose cística afeta ainda, o transporte de enzimas antioxidantes, a exemplo da Glutathione Peroxidase dependente de Selênio (GPx-Se). Em 1973, o selênio foi descrito como componente essencial da GPx-Se sua deficiência no organismo resulta na diminuição da atividade desta enzima. Segundo Bernardi et al. (2013), a GSH é responsável por neutralizar o peróxido de hidrogênio, via Glutathione Peroxidase dependente de Selênio (GPx-Se), prevenindo translocação do *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF-κB) para o núcleo da célula, a produção de citocinas pró-inflamatórias, e por consequência, minimizando os danos oxidativos e teciduais. Logo, baixas concentrações de selênio no organismo podem afetar a atividade da enzima Glutathione Peroxidase dependente de Selênio (GPx-Se) em pacientes com FC (Rover, et al., 2001).

Tendo em vista a importância do selênio como mineral antioxidante, e como cofator da enzima Glutathione Peroxidase (GPx), o presente estudo objetivou investigar o

comportamento do selênio e a atividade da Glutathione Peroxidase dependente de Selênio (GPx-Se) em pacientes com fibrose cística.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa, qualitativa. O processo para sua elaboração aplicou o instrumento de Prática Baseada em Evidências (PBE), por meio do qual possibilita compilar e resumir as informações pertinentes sobre a temática analisada, de forma organizada, tendo em vista que para o desenvolvimento deste tipo de texto é necessário ter como fonte de informações, a teoria existente na literatura. De forma objetiva, "vai da teoria para os dados da realidade" (Jardilino, et al., 2000; Mendes, et al., 2008).

A construção desse estudo seguiu as seguintes etapas: Elaboração do tema, definição dos critérios de elegibilidade, caracterização dos estudos, análise dos resultados, compilado na tabela final e discussão dos achados da revisão (Mowbray, et al., 2014). Utilizou-se a estratégia PICO (*Patient or Problem, Intervention, Control or Comparasion, Outcomes*) (Santos, et al., 2007) para a elaboração da pergunta norteadora da busca: "Qual a efetividade do potencial antioxidante do selênio em pacientes portadores de fibrose cística?". A identificação dos artigos realizou-se em novembro de 2019 considerando 3 bases de dados eletrônicas: Pubmed, Scopus e Web of Science.

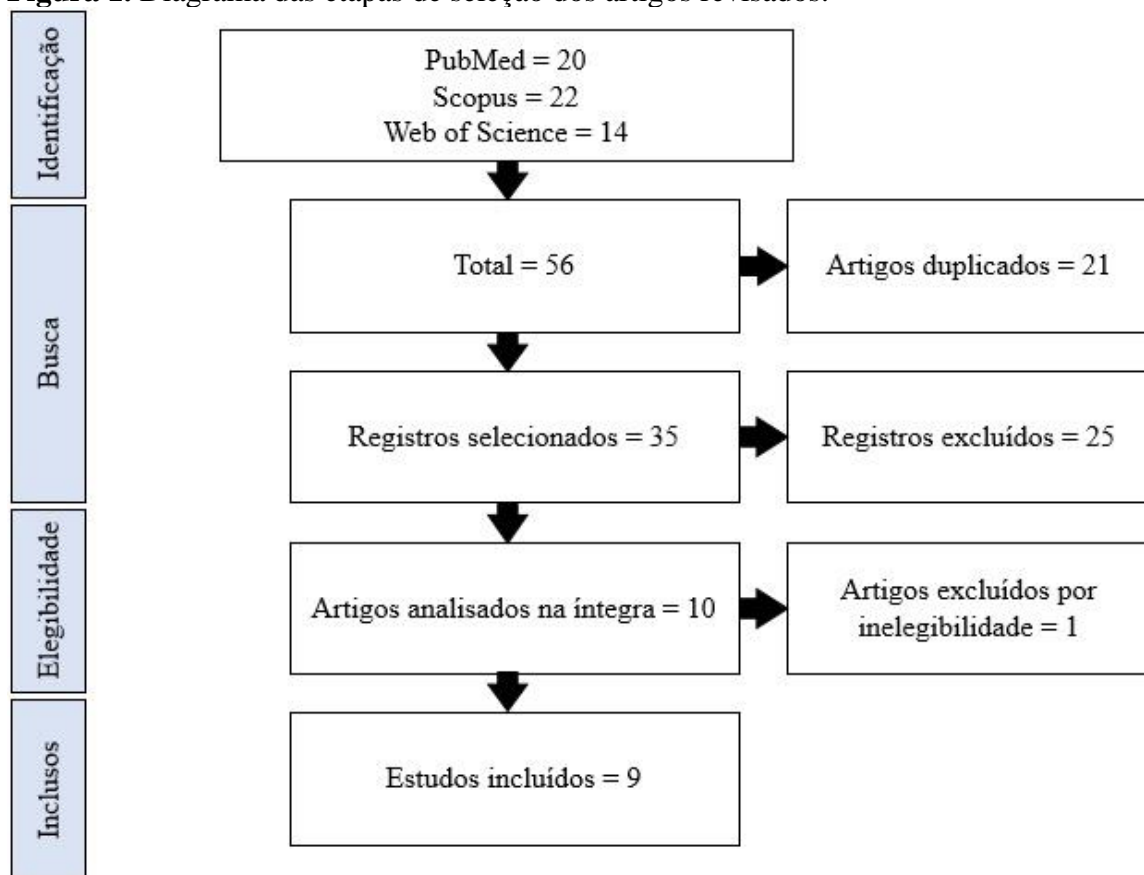
Os termos empregados para a busca dos artigos foram identificados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), dos quais foram selecionadas as seguintes palavras-chaves e seus respectivos termos em inglês: Selênio (selenium), selenoproteínas (selenoproteins), fibrose cística (cystic fibrosis), glutathione peroxidase (GPx) (glutathione peroxidase). Utilizaram-se os operadores booleanos *OR* e *AND* e procedeu-se o cruzamento das seguintes palavras-chave relacionadas a proposta investigada: ("selenium *OR* "selenoproteins") *AND* ("cystic fibrosis") *AND* ("glutathione peroxidase" *OR* "GPx").

Como critérios de elegibilidade, foram considerados estudos originais e realizados exclusivamente em humanos, com delineamento do tipo caso-controle, transversal, coortes, longitudinais, observacionais, ensaios clínicos, sendo estes com foco específico à utilização do selênio em quadros de fibrose cística e podendo ter como idiomas: português, inglês e espanhol, sem restrições quanto à data de publicação. Foram inelegíveis, relatos de caso, artigos sem acesso a íntegra, de revisão e pesquisas de delineamento experimental *in vitro* ou *in vivo*, bem como, estudos que tangenciaram à temática proposta (selênio e fibrose cística).

De maneira independente, dois revisores (AGSS e LSAD) realizaram a busca dos artigos, com base nos critérios de inclusão estabelecidos. A primeira etapa de seleção foi realizada mediante a leitura prévia e a análise dos títulos e resumos de todos os estudos identificados. A segunda etapa, procedeu-se com a leitura integral dos incluídos, a qual possibilitou que outros textos também fossem excluídos por não atenderem à proposta da revisão. Além dos dois, um terceiro revisor (TRN) avaliou a veracidade dos achados compilados no banco de dados. Todas as discordâncias na seleção, e a decisão de incluir ou excluir, foram expostas, discutidas e sanadas por consenso e/ou respeitando a decisão do pesquisador mais experiente.

Para a seleção prévia das publicações e aplicação dos critérios de elegibilidade foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos 56 estudos encontrados, dos quais 9 (16%) foram analisados na íntegra e incluídos para análise, discussão e síntese nos resultados. A Figura 1 apresenta o diagrama que detalha o quantitativo obtido nas etapas de identificação, seleção e inclusão dos estudos.

Figura 1. Diagrama das etapas de seleção dos artigos revisados.



Fonte: Dados da Pesquisa. Teresina, 2019.

A figura acima ilustra todos os quantitativos correspondentes. O levantamento bibliográfico recuperou 56 resultados, dos quais 16 foram excluídos por duplicação e 25 por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Mediante a aplicação dos critérios de elegibilidade e inelegibilidade previamente definidos, 10 artigos foram analisados e após leitura na íntegra, apenas 9 artigos compuseram o corpus de análise da presente revisão.

3 Resultados e Discussão

No Quadro 1 são apresentadas as principais características dos estudos selecionados, que compreendem: País, idioma do estudo, autor, ano, delineamento, efeito avaliado e principais resultados e conclusões.

Quadro 1. Principais achados dos artigos selecionados para análise, segundo o ano, autor e demais características.

País/Idioma do estudo	Autor/Ano	Delineamento	Efeito Avaliado	Principais resultados/ conclusões
Holanda/Inglês	Van Caillie-Bertrand, et al., 1982	Caso-Controle	Determinar o risco de desenvolvimento de deficiência nutricional de zinco, selênio e cobre em crianças com FC.	Concentração de selênio não diferiram significativamente do grupo controle.
Bélgica/Inglês	Neve, et al., 1983	Caso-Controle	Investigar os níveis plasmáticos e eritrocitários de zinco, cobre e selênio em crianças com FC.	Os níveis plasmáticos de selênio foram significativamente mais baixos em relação aos grupos controles.
Escócia/Inglês	Ward, et al. 1984	Caso-Controle	Investigar o status de selênio e GPx-Se em crianças com fibrose cística	As concentrações de Se e GPx-Se mostraram-se reduzidas nas crianças com FC.
França/Inglês	Portal, et al., 1993	Cruzado, duplo cego	Investigar o status de selênio em pacientes com fibrose cística suplementados com uma dose de selênio de 2,8 g/kg/dia.	Após a suplementação as concentrações de selênio no plasma aumentaram.
Inglaterra/Inglês	Thomas, et al. 1994	Caso-Controle	Examinar o efeito da FC nas concentrações de selênio e GPx-Se em crianças.	Não houve diferença significativa entre as concentrações de selênio e GPx-Se nos pacientes com FC em comparação ao grupo controle.

França/Inglês	Portal, et al. 1995	Caso-Controle	Avaliar o potencial das enzimas antioxidantes dependente de micronutrientes em pacientes com FC.	A atividade da GPx-Se esteve reduzida na FC; enquanto o selênio plasmático não diferiu em relação ao grupo controle.
Suíça/Inglês	Winklhofer-Roob, et al. 1998	Caso-Controle	Investigar alterações no status de selênio e atividade da glutatona peroxidase após dobrar as doses de enzimas pancreáticas contendo doses de selênio em pacientes com FC.	Ambos, GPx-Se e selênio plasmático, aumentaram após a introdução das enzimas pancreáticas.
Austrália/Inglês	Wood, et al. 2002	Ensaio Clínico	Verificar as mudanças de defesas antioxidantes (GPx-Se) e micronutrientes (Selênio) após o tratamento com antibiótico.	As concentrações de selênio não tiveram mudanças significativas após o tratamento, porém a atividade da GPx-Se reduziu após o tratamento.
Austrália/Inglês	Wood, et al. 2003	Ensaio Clínico	Examinar alterações de defesa antioxidante e micronutrientes após suplementação de multivitamínico.	Houve aumento nas concentrações de selênio e na atividade da GPx-Se

GPx-Se: Glutaciona Peroxidase Selênio Dependente; FC: Fibrose Cística, GSH-Px: Glutaciona peroxidase. **FONTE:** Dados da Pesquisa. Teresina-PI, 2019.

O quadro acima compila as principais informações obtidas dos artigos selecionados e compreendidos no intervalo de 1982 a 2003. Pelo exposto observou-se a maioria dos estudos era do tipo caso-controle, além de dois ensaios clínicos e um duplo cego. Quanto aos países nos quais foram desenvolvidas as pesquisas, predominaram os pertencentes a Europa, com exceção da Austrália. Não foi verificado nenhum estudo realizado no Brasil.

No estudo de Caillie-Bertrand et al. (1982) os quais avaliaram treze pacientes com FC, com idades entre 6 e 15 anos, observou-se que houve uma redução tanto na concentração de selênio como na atividade da enzima glutathione peroxidase nas hemácias dos pacientes. Um outro estudo que obteve resultados semelhantes foi o de Neve *et al.* (1983) em que vinte pacientes com FC, 13 homens e 7 mulheres com idade entre 7 e 19 anos foram avaliados e relatou-se que estes apresentaram redução na concentração de selênio eritrocitário. Todavia, a atividade da enzima glutathione peroxidase não foi determinada no presente estudo, diferentemente do primeiro, mas a maioria dos autores concorda que sua atividade é normal nos eritrócitos da FC (Castillo, et al., 1981; Lloyd-Still & Ganther, 1981; Garmagnol, et al., 1983).

Acerca do estudo de Ward *et al.* (1984) o qual avaliaram 15 crianças com fibrose cística com idade entre 3 e 14 anos verificou-se que as crianças apresentaram concentração de selênio no sangue reduzida, além disso tanto a concentração de selênio no sangue como a atividade da glutathione peroxidase naqueles pacientes com idade entre 3-6 anos foi menor do que nas crianças mais velhas.

Contudo o estudo de Portal et al. (1993) observaram que as concentrações de selênio eritrocitário na fibrose cística dos pacientes não foram significativamente diferentes do grupo controle durante o estudo e ainda que a atividade da GPx-Se em pacientes com fibrose cística foi equivalente ao do grupo controle no plasma e diminuiu levemente nos eritrócitos antes do início do estudo. Ressaltando que a única diferença significativa, durante o estudo, entre os pacientes e o grupo controle foi observado nesse período, antes de qualquer suplementação. Nesse caso, a análise estatística mostrou uma significativa diminuição da atividade plasmática de GPx-Se.

Quanto ao estudo de Thomas et al. (1994) o qual abrangiu 14 crianças (6 meses a 15 anos) com diferentes doenças, dentre elas a de nosso foco de estudo que é a fibrose cística, demonstrou resultados semelhantes com o de Portal et al. (1993). Neste estudo foi avaliado a concentração de selênio no plasma e a atividade da glutathione peroxidase no plasma e nas hemácias. Pode-se observar que não houve diferenças significativas entre a mediana do

selênio plasmático e os múltiplos níveis medianos de GPx-Se do plasma e eritrócitos de pacientes com a doença versus os controles.

Diferindo do estudo supracitado, o estudo de Portal et al. (1995), que contou com 27 pacientes com fibrose cística: 12 meninas e 15 meninos de 7 a 20 anos (média de 12 anos), mostraram que entre os marcadores de status de selênio avaliadas neste estudo, somente a atividade da glutathione peroxidase plasmática foi significativamente menor nos pacientes com fibrose cística do que no grupo controle.

Outro estudo abordado foi o de Winklhofer-Roob et al. (1998) que incluiu sessenta e nove pacientes com FC, 37 homens e 32 mulheres com mediana 10,8 anos (min – máx, 0,3-33,9 anos) focado na relação entre a concentração plasmática de selênio e atividade eritrocitária de GPx-Se, e comparação com indivíduos saudáveis. Neste estudo os pacientes apresentaram atividade significativamente baixa de GPx-Se eritrocitária e menor concentrações plasmáticas de selênio que os sujeitos do controle. O que diferentemente ocorreu nos estudos de Thomas et al. (1994) que não houve diferenças significativas entre os grupos, já no de Portal et al. (1995) somente a atividade da glutathione peroxidase apresentou resultado significativo quanto a sua menor atividade entre os grupos. O estudo de Winklhofer-Roob et al. (1998) ainda mostrou uma correlação linear entre as concentrações plasmáticas de selênio e atividade eritrocitária de GPx-Se nos 68 pacientes (dados sobre atividade de GPx-Se eritrocitária em um paciente), mas não nos 29 indivíduos controle. Em contraste, com outro estudo, em que o grupo não encontrou correlação entre as concentrações de selênio e GPx-Se em todos os pacientes com FC (Van Caillie-Bertrand, 1982).

Diferentemente de alguns estudos o de Wood et al. (2002) com quinze pacientes com fibrose cística entre 7 e 29 anos foram incluídos, estes observaram que as concentrações de selênio não mudaram significativamente, o que também foi relatado no estudo de Portal et al. (1995) e que as concentrações de glutathione eritrocitária correlacionou-se positivamente com o 8-iso-PGF2 plasmático, em que este foi relacionado ao estresse oxidativo.

Já o estudo de Wood et al. (2003) que contou com 46 pacientes, 24 foram randomizados atribuídos ao grupo A (suplemento de baixa dose) e 22 foram aleatoriamente designados para o grupo B (suplemento de alta dose). Após 8 semanas de suplementação observou-se que as defesas antioxidantes melhoraram no grupo B, mas não no grupo A e ocorreu aumento significativo nas concentrações de selênio no plasma e na atividade GPx-Se observados no grupo B.

Os resultados controversos reforçam a inexistência de consenso entre as literaturas quanto ao comportamento do selênio e da atividade da enzima GPx-Se em pacientes com fibrose cística. Além disso, fatores metodológicos e característicos como a discrepância entre as idades dos pacientes, o uso de suplementos, antibióticos e enzimas pancreáticas, podem ter contribuído para as divergências entre os achados. Ressalta-se então a importância da realização de novas pesquisas, com amostras mais homogêneas na perspectiva de reduzir riscos de vieses.

4 Considerações finais

O presente estudo contribui para o aumento do banco de informações na literatura que versa sobre o papel antioxidante do mineral selênio e atividade das enzimas que constituem seu metabolismo. Por tratar-se de uma revisão bibliográfica, os achados são sugestivos e portanto, identificam importantes alvos de futuros estudos experimentais e observacionais que possam investigar com maior acurácia a relação do mineral e melhora do quadro clínico em pacientes com fibrose cística.

Concluiu-se que a maioria dos estudos apresentou concentrações de selênio e atividade da enzima Glutathione Peroxidase Dependente de Selênio (GPx-Se) variadas, sugerindo que o comportamento dessas variáveis dependem principalmente de condições patofisiológicas da fibrose cística, o que justifica valores aumentados ou diminuídos, em alguns casos.

Os autores sugerem que os resultados obtidos podem ainda decorrer de quadros de má absorção intestinal de nutrientes, esteatorreia e estresse oxidativo comuns aos pacientes fibrocísticos. Entretanto, ressalta-se que os achados ainda são controversos e pouco consistentes, sendo necessária a realização de estudos mais aprofundados sobre a temática.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

Referências

Athanazio, R. A., Silva Filho, L. V. R. F., Vergara, A. A., Ribeiro, A. F., Riedi, C. A., Procianoy, E. D. F. A., ... & Fuccio, M. B. D. (2017). Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *Jornal brasileiro de pneumologia*, 43(3), 219-245.

- Benabdeslam, H., Abidi, H., Garcia, I., Bellon, G., Gilly, R., & Revol, A. (1999). Lipid peroxidation and antioxidant defenses in cystic fibrosis patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 37(5), 511-516.
- Bernardi, D. M., Ribeiro, A. F., Mazzola, T. N., Vilela, M. M., & Sgarbieri, V. C. (2013). O impacto da fibrose cística no perfil imunológico de pacientes pediátricos. *Jornal de Pediatria*, 89(1), 40-47.
- Brasil. (2017). *Fibrose cística*. Ministério da Saúde. Recuperado de <http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/fibrose-cistica-fc>.
- Carmagnol, F., Sinet, P. M., Lenoir, G., Nicole, A., Rapin, J., & Jerome, H. (1983). Absence of modifications of the enzyme defense system against oxygen toxicity in cystic fibrosis. *Pediatric research*, 17(3), 181-182.
- Castillo, R., Landon, C., Eckhardt, K., Morris, V., Levander, O., & Lewiston, N. (1981). Selenium and vitamin E status in cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*, 99(4), 583-585.
- Ciofu, O., & Lykkesfeldt, J. (2014). Antioxidant supplementation for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).
- Dworkin, B. R. A. D., Newman, L. J., Berezin, S., Rosenthal, W. S., Schwarz, S. M., & Weiss, L. (1987). Low blood selenium levels in patients with cystic fibrosis compared to controls and healthy adults. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 11(1), 38-41.
- De Cássia Firmida, M., & Lopes, A. J. (2011). Aspectos epidemiológicos da fibrose cística. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 10(4).
- Galli, F., Battistoni, A., Gambari, R., Pompella, A., Bragonzi, A., Pilolli, F., ... & Cabrini, G. (2012). Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(5), 690-713.
- Grupo Brasileiro De Estudos De Fibrose Cística. (2014). *Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2014*. Recuperado de http://portalgbefc.org.br/wpcontent/uploads/2016/11/Registro2014_v09.pdf.
- Heinrich, H. C., Gabbe, E. E., Bartels, H., Oppitz, K. H., Bender-Götze, C., & Pfau, A. A. (1977). Bioavailability of food iron-(59 Fe), vitamin B 12-(60 Co) and protein bound selenomethionine-(75 Se) in pancreatic exocrine insufficiency due to cystic fibrosis. *Klinische Wochenschrift*, 55(12), 595-601.
- Homnick, D. N., Cox, J. H., DeLoof, M. J., & Ringer, T. V. (1993). Carotenoid levels in normal children and in children with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*, 122(5), 703-707.
- Jardilino, J. R.; Rossi, G.; & Santos, G. T. (2000). *Orientações Metodológicas para elaboração de trabalhos acadêmicos*. São Paulo: Gion.

- Lloyd-Still, J. D., & Ganther, H. E. (1980). Selenium and glutathione peroxidase levels in cystic fibrosis. *Pediatrics*, 65(5), 1010-1012.
- Mahan, L. K., & Escott-Stump, S. (2018). *Krause, alimentos, nutrição & dietoterapia* (14a ed.). São Paulo: Roca.
- Mendes, K. D. S.; Silveira, R. C. C. P.; & Galvao, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto enferm*, 17(4), 758-764.4.
- Martin, S. L., Saint-Criq, V., Hwang, T. C., & Csanády, L. (2018). Ion channels as targets to treat cystic fibrosis lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis*, 17(2), S22-S27.
- Mowbray, P. K., Wilkinson, A., & Tse, H. H. (2015). An integrative review of employee voice: Identifying a common conceptualization and research agenda. *International Journal of Management Reviews*, 17(3), 382-400.
- Neve, J., Geffel, R. V., Hanocq, M., & Molle, L. (1983). Plasma and erythrocyte zinc, copper and selenium in cystic fibrosis. *Acta Paediatrica*, 72(3), 437-440.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica.[e-book]*. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf.
- Portal, B., Richard, M. J., Ducros, V., Aguilaniu, B., Brunel, F., Faure, H., ... & Favier, A. (1993). Effect of double-blind crossover selenium supplementation on biological indices of selenium status in cystic fibrosis patients. *Clinical chemistry*, 39(6), 1023-1028.
- Portal, B. C., Richard, M. J., Faure, H. S., Hadjian, A. J., & Favier, A. E. (1995). Altered antioxidant status and increased lipid peroxidation in children with cystic fibrosis. *The American journal of clinical nutrition*, 61(4), 843-847.
- Rover Júnior, L., Höehr, N. F., Vellasco, A. P., & Kubota, L. T. (2001). Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutathiona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. *Química Nova*, 24(1), 112-119.
- Santos, C. M. D. C., Pimenta, C. A. D. M., & Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), 508-511.
- Sagel, S. D., Khan, U., Jain, R., Graff, G., Daines, C. L., Dunitz, J. M., ... & Clancy, J. P. (2018). Effects of an antioxidant-enriched multivitamin in cystic fibrosis. a randomized, controlled, multicenter Clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 198(5), 639-647.
- Thomas, A. G., Miller, V., Shenkin, A., Fell, G. S., & Taylor, F. (1994). Selenium and glutathione peroxidase status in paediatric health and gastrointestinal disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 19(2), 213-219.

Van Caillie-Bertrand, M., De Biéville, F., Neijens, H., Kerrebijn, K., Fernandes, J., & Degenhart, H. (1982). Trace metals in cystic fibrosis. *Acta Paediatrica*, 71(2), 203-207.

Winklhofer-Roob, B. M., Tiran, B., Tuchschnid, P. E., van't Hof, M. A., & Shmerling, D. H. (1998). Effects of pancreatic enzyme preparations on erythrocyte glutathione peroxidase activities and plasma selenium concentrations in cystic fibrosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 25(2), 242-249.

Winklhofer-Roob, B. M. (1994). Oxygen free radicals and antioxidants in cystic fibrosis: the concept of an oxidant-antioxidant imbalance. *Acta Paediatrica*, 83, 49-57.

Wood, L. G., Fitzgerald, D. A., Lee, A. K., & Garg, M. L. (2003). Improved antioxidant and fatty acid status of patients with cystic fibrosis after antioxidant supplementation is linked to improved lung function. *The American journal of clinical nutrition*, 77(1), 150-159.

Wood, L. G., Fitzgerald, D. A., Gibson, P. G., Cooper, D. M., & Garg, M. L. (2002). Increased plasma fatty acid concentrations after respiratory exacerbations are associated with elevated oxidative stress in cystic fibrosis patients. *The American journal of clinical nutrition*, 75(4), 668-675.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Amanda Glenda Sousa Silva – 25%

Luana Santos Araújo Dantas – 25%

Thaís Rodrigues Nogueira – 25%

Betânia de Jesus e Silva de Almendra Freitas – 25%