

Influência do estado nutricional de selênio sobre a progressão da infecção pelo HIV

Influence of selenium nutritional status on the progression of HIV infection

ABSTRACT

ELLWANGER, J. H.; PRÁ, D.; RIEGER, A.; FRANKE, S. I. R. Influence of selenium nutritional status on the progression of HIV infection. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 36, n. 2, p. 109-122, ago. 2011.

Infection by the human immunodeficiency virus (HIV) is a public health problem of global scale, the nutritional status of infected individuals having a great influence on the progression of HIV infection. In this context, the mineral selenium seems to play an important role. Therefore, this study aimed to discuss the influence of selenium status on HIV infection progression from a literature review. It was found that, among many approaches, in vivo and in vitro studies showed that selenium may cause changes in health status of HIV patients, as well as suppress virus replication, respectively. However, the results of several studies are contradictory. Thus, we conclude that it is extremely important to develop further studies aiming to elucidate the way in which the effects of selenium can be achieved by improving the diet therapy of patients with HIV.

Keywords: Selenium. HIV. Acquired Immunodeficiency Syndrome.

JOEL HENRIQUE ELLWANGER^{1,2}; DANIEL PRÁ²; ALEXANDRE RIEGER²; SILVIA ISABEL RECH FRANKE¹

¹Departamento de Educação Física e Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul.

²Departamento de Biologia e Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul.

Endereço para correspondência:

Silvia Isabel Rech Franke
Curso de Nutrição,
Universidade de Santa Cruz do Sul. Av. Senador Alberto Pasqualini, 688.
CEP 96820-050.
Santa Cruz do Sul, RS.
E-mail: silviafr@unisc.br

RESUMEN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un problema de salud pública de escala global, siendo que el estado nutricional de los individuos infectados por el virus tiene gran influencia en el desarrollo de la enfermedad. En este contexto, el mineral selenio parece desempeñar un papel destacado. Por lo tanto, este estudio tuvo por objetivo discutir la influencia del estado nutricional de selenio en el avance de la infección por el VIH por medio de una revisión de la literatura. Se encontró que, diversos estudios, “in vivo” e “in vitro” muestran que el micronutriente puede ejercer modificaciones en la salud de los portadores de VIH, bien como suprimir la replicación del virus, respectivamente. Pero, los resultados de los estudios muestran contradicciones. Por tanto, es importante la realización de más investigación destinada a aclarar la influencia del selenio en la evolución de los pacientes con VIH, lo cual podría ayudar a mejorar el tratamiento dietoterápico de los portadores.

Palabras clave: Selenio. VIH. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

RESUMO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um problema de saúde pública de escala global, sendo que o estado nutricional dos indivíduos infectados pelo vírus exerce grande influência na progressão da infecção pelo HIV. Nesse contexto, o mineral selênio parece desempenhar papel de destaque. Com isso, este trabalho teve como objetivo discutir a influência do estado nutricional de selênio sobre a progressão da infecção pelo HIV a partir de revisão da literatura. Verificou-se que, entre muitas abordagens, estudos in vivo e in vitro mostraram que o micronutriente pode exercer modificações no estado de saúde de portadores do HIV, bem como suprimir a replicação do vírus, respectivamente. Porém, os resultados de vários trabalhos se mostram contraditórios. Assim, conclui-se que é de extrema necessidade a realização de mais estudos com o objetivo de elucidar a forma pela qual os efeitos do uso de selênio podem ser alcançados, aprimorando o tratamento dietoterápico dos pacientes portadores do HIV.

Palavras-chave: Selênio. HIV. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

INTRODUÇÃO

A última fase da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (STEBBENS, 2004), estado patológico caracterizado por uma suscetibilidade à infecção por organismos patogênicos oportunistas ou pela ocorrência de uma forma agressiva de sarcoma de Kaposi ou linfoma de células B, associada a uma grande diminuição do número de células T subtipo CD4 (T CD4), que se encontram diretamente envolvidas na regulação do sistema imunológico. Dois tipos de HIV são conhecidos, o HIV-1 (o mais virulento), responsável pela maioria dos casos de AIDS no mundo e o HIV-2, endêmico na África Ocidental e em processo de disseminação na Índia (MURPHY; TRAVERS; WALPORT, 2010).

A infecção pelo HIV-1, em vários países em desenvolvimento, é considerada devastadora (FAWZI, 2003). Segundo o *AIDS epidemic update* (UNAIDS, 2009), no ano de 2008 havia 33,4 milhões de pessoas no mundo vivendo com o HIV. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010), no ano de 2006, só no Brasil foram registrados cerca de 360 mil casos de AIDS. Porém, dados do *Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008* (UNAIDS, 2008) estimaram que em 2007, 730 mil adultos e crianças estariam infectados pelo HIV no país.

Apesar de já ter sido muito estudada, a AIDS é uma doença que não apresenta cura. Embora várias pesquisas tenham sido conduzidas para a formulação de uma vacina, ainda não se conseguiu produzir um produto eficaz para evitar a infecção pelo HIV. Dessa forma, as únicas alternativas, atualmente disponíveis aos portadores do HIV, são as terapias medicamentosas destinadas a controlar a replicação do vírus no organismo e, por consequência, deixar mais lenta ou evitar o aparecimento da AIDS.

Além do uso de medicamentos, um estilo de vida que promova o adequado funcionamento do sistema imunológico contribui para uma sobrevivência pós-infecção pelo HIV mais duradoura e com maior qualidade, sendo a adequada nutrição um dos fatores primordiais para a obtenção de um sistema de defesa efetivo e eficaz. Nesse contexto, o mineral selênio tem sido alvo de vários estudos. Esse trabalho teve como objetivo discutir os efeitos das modificações no estado nutricional de selênio sobre a progressão da infecção pelo HIV.

METODOLOGIA

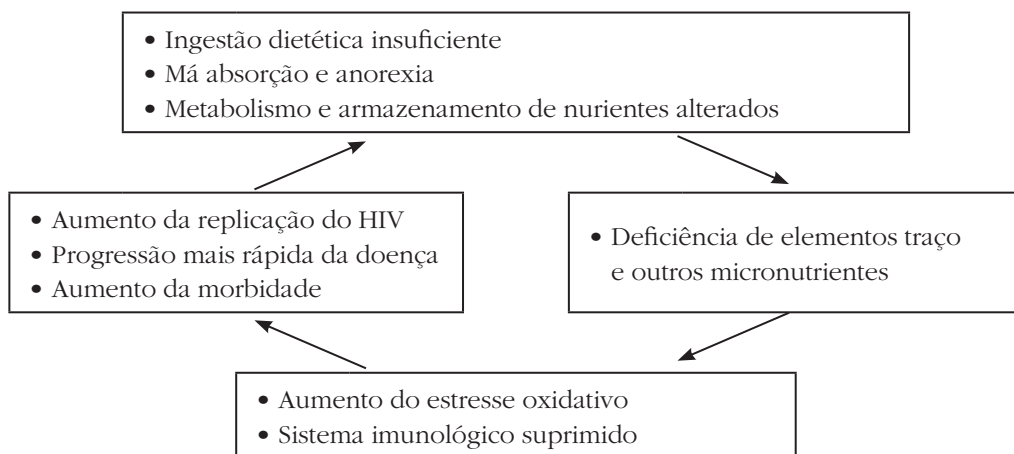
Para a elaboração desse texto foram consultados artigos científicos publicados em língua inglesa, livros-texto e *homepages* e publicações de órgãos oficiais. Os artigos foram acessados a partir de uma pesquisa básica na base de dados *Scopus*, utilizando os termos “selenium” e “HIV” para “Article Title, Abstract, Keywords” entre “Article or Review”. A pesquisa foi limitada entre os anos de 1990 a 2010 e nas áreas de “Life Sciences” e “Health Sciences”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ESTADO NUTRICIONAL E INFECÇÃO PELO HIV

Além de fatores ambientais, antígenos e genética, o *status* de macro e micronutrientes exerce influência sobre o sistema imunológico. Quando a ingestão desses nutrientes encontra-se deficiente o sistema imune torna-se deprimido, deixando o organismo mais suscetível a agentes infecciosos e até mesmo a tumores (FERENCÍK; EBRINGER, 2003). De maneira lenta, o HIV-1 causa deficiências nutricionais (FOSTER, 2004), sendo que, Bogden e Oleske (2007), em estudo de revisão, descreveram que alterações no estado nutricional e no *status* de nutrientes como cobre, ferro, zinco e selênio podem influenciar a progressão da infecção pelo HIV-1, processo que forma um ciclo, como ilustrado na figura 1.

Ciclo da relação entre deficiência de micronutrientes e patogênese do HIV



Fonte: adaptado de Bogden e Oleske (2007).

Figura 1 – Diagrama demonstrando a relação entre *status* de micronutrientes, estresse oxidativo, imunidade e infecção pelo HIV-1

Pode-se dizer que o estado nutricional de desnutrição eleva o risco de mortalidade entre indivíduos soropositivos, pois, entre vários fatores nutricionais, esse estado deficitário pode alterar o *status* de selênio no organismo. Nesse contexto, Drain et al. (2006) demonstraram que para cada aumento de 0,1g/dL de albumina sérica, comumente reduzida em portadores do HIV, o selênio sérico pode aumentar 0,8µg/L, sendo que um aumento de 7,9µg/L nas concentrações de selênio plasmático pode diminuir em 5% o risco de mortalidade entre portadores do HIV (KUPKA et al., 2004).

Porém, em estudo randomizado realizado por Semba et al. (2007) não se verificou associação entre a suplementação de micronutrientes e redução da mortalidade entre HIV

positivos com tuberculose, apesar de os níveis séricos de vitamina E e selênio estarem aumentados nos indivíduos que fizeram o uso do suplemento. Por outro lado, resultados satisfatórios podem ser encontrados com o uso de suplemento de micronutrientes em portadores do HIV. Um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego que avaliou o uso de um multivitamínico comparado com placebo em indivíduos fazendo uso de terapia antirretroviral potente (*highly active anti-retroviral therapy - HAART*) durante 12 semanas, demonstrou que a contagem de células T CD4 aumentou significativamente no grupo que recebeu o suplemento de micronutrientes (KAISER et al., 2006).

Dessa forma, apesar da influência da nutrição sobre o estado de saúde de soropositivos já estar fortemente estabelecida, resta elucidar os mecanismos fisiológicos pelos quais os nutrientes afetam a progressão da infecção pelo HIV, definindo as melhores abordagens dietoterápicas e medicamentosas para cada população ou indivíduo.

SELÊNIO E INFECÇÃO PELO HIV

O selênio é indispensável para humanos e animais (HAUG et al., 2007). Nos mamíferos, o selênio exerce suas funções principalmente sob a forma de selenoproteínas, e como parte da enzima glutationa peroxidase, o mesmo possui atividade antioxidante. É essencial para o adequado desenvolvimento, crescimento e metabolismo de humanos (HOLBEN; SMITH, 1999).

Em situações fisiológicas em que fatores antioxidantes (enzimáticos ou não) encontram-se diminuídos em relação à produção de espécies reativas do oxigênio, ocorre estresse oxidativo (SALVADOR; HENRIQUES, 2004). O estresse oxidativo, devido a desequilíbrios nutricionais, pode acontecer quando fontes antioxidantes, como o selênio, são privadas da dieta, tanto como quando fontes pró-oxidantes, como o ferro, são ingeridas excessivamente (BECK; HANDY; LEVANDER, 2004). Pacientes soropositivos sofrem de estresse oxidativo crônico, o que pode contribuir para o decréscimo da função imune, elevação da toxicidade de drogas, aumento da replicação viral, apoptose e perda de peso crônica (PACE; LEAF, 1995).

As principais fontes alimentares de selênio são castanha-do-brasil, frutos do mar, carnes, cereais integrais e hortaliças. A quantidade do mineral contida nos alimentos de origem vegetal está relacionada com a quantidade de selênio contida no solo de cultivo (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2002; WHITNEY; ROLFES, 2008).

A recomendação diária (*Recommended Dietary Allowance – RDA*) para o micronutriente para homens e mulheres adultos é de 55µg e o limite de ingestão máxima tolerável (*Tolerable Upper Intake Level – UL*) para esses mesmos grupos é de 400µg/dia (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000). A intoxicação por selênio pode apresentar-se através de manchas nas unhas, náuseas, vômitos e diarreia (KALANTARI et al., 2008). Já a deficiência de selênio está relacionada com várias enfermidades, entre elas doenças coronarianas, asma atópica, câncer, psoríase, aborto espontâneo, doença de Keshan, doença de Kashin-Beck, infertilidade masculina, cretinismo mixedematoso e AIDS (FERENCÍK; EBRINGER, 2003).

Na patogênese da AIDS, um estado deficitário de selênio pode contribuir para a progressão da infecção pelo HIV (RAYMAN, 2000). Conforme observado *in vitro*, o selênio pode exercer modificações da transcrição do HIV, podendo diminuir a replicação do vírus (KALANTARI et al., 2008). De acordo com Foster (2003), a difusão populacional do HIV-1 poderia ser controlada com a utilização do mineral, o que justifica estudos que avaliem a influência do selênio no estado de saúde de portadores do HIV (FAWZI, 2003).

Os trabalhos que abordam a influência do selênio sobre a progressão da infecção pelo HIV são divididos basicamente entre aqueles que associaram as concentrações de selênio sérico/plasmático com diferentes parâmetros de saúde, àqueles que utilizaram suplementos do mineral e por último, àqueles que fizeram uso de modelos biológicos ou de testes *in vitro*. Os resultados e conclusões desses estudos estão resumidamente demonstrados na figura 2 e discutidos detalhadamente após a mesma.

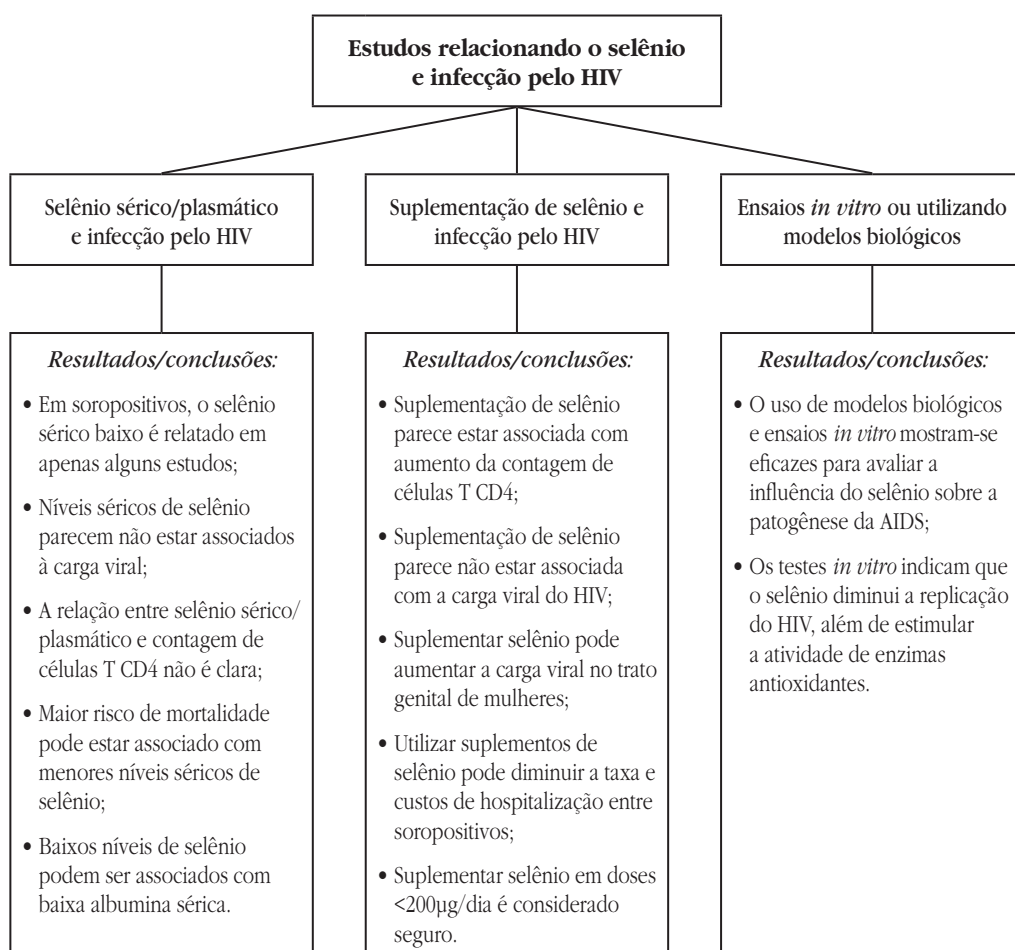


Figura 2 – Resumo dos resultados e conclusões dos estudos que relacionaram o selênio e infecção pelo HIV

Selênio sérico/plasmático e infecção pelo HIV

Um estudo que avaliou o estado nutricional de iranianos recém-diagnosticados HIV positivos e que comparou os níveis de selênio e de zinco séricos desses indivíduos com o de outros saudáveis, concluiu que baixos níveis séricos dos nutrientes estudados, assim como o estado nutricional de desnutrição foram comuns na população avaliada (KHALILI et al., 2008). Entretanto, em um estudo conduzido nos Estados Unidos da América (EUA), Jones et al. (2006) relataram que baixos níveis de retinol, α -tocoferol e selênio, com exceção do zinco, não foram comuns em soropositivos que fizeram uso de HAART. Em outro estudo realizado nos EUA, há registros de que, em crianças, os níveis de selênio plasmático podem não diferir entre soropositivos e soronegativos (HENDERSON et al., 1997).

Diferenças significativas nos níveis de selênio no plasma de indivíduos HIV positivos comparados com HIV negativos podem também não ser encontradas, sendo que se pode verificar concentrações adequadas de selênio no plasma de portadores do HIV (STEPHENSEN et al., 2007). Por outro lado, concentrações de selênio significativamente baixas foram verificadas em indivíduos soropositivos estudados por Allard et al. (1998).

Em mulheres grávidas infectadas pelo HIV, baixos níveis de selênio sérico já foram relacionados com menor ganho de peso durante a gestação (VILLAMOR et al., 2003). Em estudo conduzido na África subsaariana com mulheres grávidas infectadas pelo HIV-1, o baixo nível de selênio plasmático também foi associado com maior risco de mortalidade, porém níveis mais elevados de selênio no plasma foram associados a uma maior contagem de células T CD4 apenas no primeiro ano de acompanhamento do estudo (KUPKA et al., 2004). Em relação à contagem de células T CD4, Constans et al. (1995) verificaram níveis mais baixos de selênio no plasma de indivíduos com contagem de células T CD4 menor que $400/\text{mm}^3$ do que entre aqueles que possuíam contagem superior a essa. Já os resultados do estudo realizado por Jones et al. (2006) não demonstraram nenhuma associação entre os níveis séricos de selênio (entre outros micronutrientes) com a contagem de células T CD4.

Stephensen et al. (2007) não encontraram associação entre concentrações plasmáticas de selênio e carga viral do HIV. Porém, um estudo transversal (VAN LETTOW et al., 2004), realizado com 579 HIV positivos e 222 HIV negativos (ambos os grupos formados por indivíduos com tuberculose), demonstrou uma significativa associação entre baixos níveis de selênio plasmático e aumento da carga viral dos soropositivos.

Drain et al. (2006) conduziram estudo com amostra de 400 mulheres soropositivas para o HIV-1 e concluíram que o selênio sérico não foi independentemente associado com a carga viral e contagem de células T CD4, porém esteve associado com a albumina sérica. O estudo sugere que a associação entre os baixos níveis séricos de selênio, baixa contagem de células T CD4 e aumentada contagem de carga viral possa estar associada com

os baixos níveis séricos de albumina. Baixos níveis séricos de albumina são frequentemente encontrados entre indivíduos em estado mais avançado da infecção pelo HIV (DRAIN et al., 2006). Por isso, essa associação é importante, uma vez que o selênio é transportado no sangue, inicialmente, ligado à albumina (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2002). Dessa forma, é relevante que os estudos que associam a infecção pelo HIV com o *status* de selênio levem em consideração também os níveis séricos de albumina, excluindo uma possível falsa associação entre baixos níveis séricos de selênio e infecção pelo HIV, que pode estar mais fortemente relacionada com o estado de desnutrição.

SUPLEMENTAÇÃO DE SELÊNIO E INFECÇÃO PELO HIV

Conduzido por McClelland et al. (2004), um ensaio randomizado e duplo-cego que avaliou o efeito da suplementação diária, durante 6 semanas, de um multivitamínico com 200µg de selênio comparado com placebo, numa amostra de 400 mulheres portadoras do HIV-1, mostrou que a suplementação com o multivitamínico aumentou a contagem de células T CD4 e células T subtipo CD8. Por outro lado, um estudo conduzido por Kupka et al. (2008) com mulheres grávidas soropositivas não demonstrou significativa associação da suplementação de 200µg/dia de selênio como selenometionina consumidos pré-parto (com mulheres entre 12-27 semanas de gestação) e pós-parto (até 6 meses após o parto) com a contagem de células T CD4 ou contagem de carga viral. Ainda entre mulheres grávidas portadoras do HIV, outro estudo (KUPKA et al., 2009) não verificou nenhum efeito da suplementação de 200µg/dia de selênio (sob forma de selenometionina) administradas pré e pós-parto sobre as concentrações de hemoglobina dessas mulheres, porém a suplementação diminuiu o risco de morbidade por diarreia na população estudada.

A suplementação de 500µg/dia de selênio como selenito de sódio (Na₃SeO₄) não modificou a carga viral de pacientes portadores do HIV-1 em estudo realizado por Look et al. (1998). O mesmo resultado pode ser observado no trabalho conduzido por McClelland et al. (2004), que não demonstraram diferença na carga viral das mulheres que receberam placebo ou o multivitamínico com selênio. Mas, o resultado mais interessante desse trabalho foi que o grupo de mulheres suplementadas com micronutrientes apresentou um maior nível de células do trato genital infectadas pelo HIV, assim como maiores quantidades de RNA viral na secreção vaginal, que o grupo que recebeu placebo, sugerindo, em teoria, que a suplementação com os micronutrientes aumentou a infectividade vaginal.

Os resultados desse estudo conduzem a questões que reforçam a necessidade de melhor avaliar os riscos e benefícios da suplementação de micronutrientes em mulheres soropositivas. Porém, pesquisas que avaliem a influência de micronutrientes na transmissão sexual do HIV são difíceis de serem realizados por razões científicas e éticas. Para esse objetivo pode-se tentar relacionar a transmissão viral, *status* de micronutrientes e carga viral cervicovaginal ou carga viral do sêmen (FRIIS, 2006). Como no trabalho realizado

por Kupka et al. (2007), que demonstrou que níveis plasmáticos de selênio $\geq 114\mu\text{g/L}$ podem estar relacionadas com aumento da contagem de RNA do HIV no trato genital de mulheres grávidas.

A suplementação de selênio já foi apresentada como benéfica para diminuir os custos com cuidados de saúde entre portadores do HIV. Entre usuários de drogas soropositivos, Burbano et al. (2002) demonstraram através de estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controle que o custo com cuidados de saúde e taxa de hospitalização foram menores entre os indivíduos que receberam suplementação de $200\mu\text{g/dia}$ de selênio.

Em outro estudo duplo-cego, placebo-controle e randomizado realizado por Hurwitz et al. (2007), que avaliou o efeito da suplementação de selênio ($200\mu\text{g/dia}$ sob forma de selênio-levedura) sobre os níveis de selênio sérico, impacto na carga viral e contagem de células T CD4 de homens e mulheres infectados pelo HIV-1, durante um período de nove meses, foi observado que a suplementação do mineral suprimiu a progressão da carga viral do HIV e melhorou a contagem das células T CD4. Os pesquisadores descreveram que esses resultados podem justificar o uso do selênio como terapia adjunta, simples, de baixo custo e segura para as doenças do espectro do HIV. Entretanto, essa conduta ainda não se tornou consenso entre os pesquisadores. Pitney, Royal e Klebert (2009) analisaram três trabalhos randomizados que avaliaram os potenciais benefícios da suplementação de $200\mu\text{g/dia}$ de selênio ou placebo em indivíduos infectados pelo HIV (entre eles os conduzidos por Burbano et al. (2002) e Hurwitz et al. (2007)). Os autores concluíram que ainda não existem suficientes evidências para recomendar a suplementação de selênio para pacientes soropositivos, sugerindo que o efeito da suplementação de selênio precisa ser avaliado com a realização de um grande ensaio randomizado, e que esse seja controlado por sólida metodologia e com forte validade interna. Por outro lado, os mesmos autores ressaltaram que o uso suplementar de $200\mu\text{g/dia}$ de selênio ou menos pode ser utilizado, contanto que os pacientes sejam orientados e conscientizados sobre o uso do mineral, levando em consideração os riscos e interações da suplementação com medicamentos e alimentação. A suplementação diária de $200\mu\text{g}$ de selênio também já foi considerada segura e sem efeitos adversos por outros autores (HURWITZ et al., 2007).

Para indivíduos recém-diagnosticados como portadores do HIV, o diagnóstico precoce do estado nutricional, um adequado suporte nutricional, bem como a suplementação mineral associada com o uso de drogas antirretrovirais parece ser uma adequada estratégia a ser seguida (KHALILI et al., 2008).

Dessa forma, no tratamento dietoterápico de pacientes HIV positivos deve-se avaliar se a alimentação supre as necessidades diárias de selênio. Quando a ingestão do mesmo for insuficiente, sugere-se a suplementação da alimentação com quantidades complementares do mineral para alcançar as doses diárias recomendadas para o ciclo de vida e gênero de cada paciente. Suplementar a dieta com doses superiores a $200\mu\text{g/dia}$ não é indicado, em razão do potencial risco de toxicidade do micronutriente.

Em âmbito populacional, a suplementação de selênio entre indivíduos infectados pelo HIV ainda não deve ser recomendada em razão dos insuficientes indícios sobre a eficácia dessa conduta. Porém, se comprovada como eficaz, a mesma poderá trazer grandes benefícios para a saúde pública (KUPKA et al., 2004).

Estudos com modelos biológicos e *in vitro*

O efeito do selênio sobre a progressão da infecção pelo HIV também pode ser avaliado utilizando-se de modelos biológicos. Estudo conduzido por Chen et al. (1997) que avaliou a suplementação de selênio em ratos infectados pelo vírus da leucemia murina (*murine leukemia virus* - MuLV), que causa uma doença que apresenta muitas características em comuns a AIDS, demonstrou que o uso do nutriente reduziu o tamanho do baço de animais que desenvolveram esplenomegalia em comparação com aqueles não tratados; porém, o uso do antirretroviral Zidovudina (AZT) apresentou melhores resultados nessa avaliação. Ainda no estudo, alterações no sistema imune humoral causadas pelo MuLV, representadas por elevação dos níveis de imunoglobulina G, foram parcialmente reduzidas tanto pelo uso de selênio como pela administração de AZT. Os autores concluíram que o modelo experimental usado é um bom sistema para estudar os efeitos do selênio em organismos vivos, podendo ser utilizado para avaliar rotas de administração, doses e formas químicas do nutriente a serem usadas, além da possibilidade de usar o modelo para entender como o selênio age na terapia antirretroviral.

No mesmo contexto, após estudar a infecção de macacos *rhesus* pelo vírus da imunodeficiência símia (*simian immunodeficiency virus* - SIV), Xu et al. (2002) descreveram que as mudanças no metabolismo do selênio decorrentes de infecções por retrovírus são semelhantes em humanos e macacos. Os autores concluíram que os animais infectados *in vivo*, bem como células infectadas pelo SIV *in vitro* podem ser utilizadas para avaliar a relação entre as concentrações de selênio e infecção pelo HIV.

Além de modelos biológicos, a utilização de ensaios *in vitro* também se mostrou eficaz para avaliar a influência do selênio sobre o HIV. Kalantari et al. (2008), utilizando cultura de células U937 infectadas pelo HIV, demonstraram que o selênio pode inibir a replicação do vírus. O trabalho mostrou que células cultivadas na ausência de selênio apresentaram uma quantidade de vírus aproximadamente 6 vezes maior do que células cultivadas na presença de selênio.

Também *in vitro*, Hori et al. (1997) verificaram que a suplementação de selênio durante 3 dias e em doses de 50ng/mL previamente à exposição ao fator de necrose tumoral α (TNF- α) suprimiu parcialmente a replicação do HIV em monócitos e linfócitos T infectados de forma crônica. Na ausência de TNF- α exógeno, não verificou-se efeito inibitório com a utilização da suplementação. Ainda no estudo, a suplementação de selênio aumentou a atividade das enzimas antioxidantes glutatona peroxidase e tioredoxina redutase, o que, se ocorresse *in vivo*, contribuiria para a melhora do estado de saúde de soropositivos, uma vez que essas enzimas diminuiriam o estresse oxidativo nesses indivíduos. Resultados

como esses sugerem uma relevante influência do selênio na progressão da infecção pelo HIV. Porém, nesse tipo de estudo torna-se importante avaliar as seguintes questões: 1) as quantidades de micronutrientes testadas; 2) se as doses utilizadas nos estudos são possíveis de ser suplementadas em humanos; 3) se as doses testadas são possíveis de ser obtidas pela alimentação. A partir daí poder-se-ia inferir se esses resultados poderiam ser obtidos *in vivo*, oferecendo algum benefício prático aos seres humanos infectados pelo HIV.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise dos trabalhos discutidos anteriormente, conclui-se que o mineral selênio exerce influência sobre a progressão da infecção pelo HIV. Entretanto, os trabalhos realizados até o momento ainda não permitem estabelecer com segurança quais os mecanismos pelos quais essa influência é exercida, uma vez que cada estudo avaliou o efeito do selênio sobre a AIDS, utilizando diferentes abordagens sobre diferentes efeitos, o que dificulta a compilação dos dados, impossibilitando um parecer mais preciso sobre a influência do selênio sobre a progressão da infecção pelo HIV.

Os modelos experimentais e estudos *in vitro* parecem ser boas ferramentas para avaliar o efeito do selênio sobre a progressão da infecção pelo HIV. Além disso, esses ensaios mostraram melhores efeitos supressores do selênio sobre a infecção pelo vírus do que os estudos envolvendo humanos, principalmente aqueles que fizeram uso de suplementos do mineral, que apresentaram resultados conflitantes, assim como os que fizeram associação do selênio sérico com diferentes parâmetros do estado de saúde de soropositivos.

Contudo, é de extrema necessidade a realização de mais estudos com o objetivo de elucidar a forma pela qual os efeitos do uso de selênio podem ser alcançados, aprimorando o tratamento dietoterápico dos pacientes portadores do HIV.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- ALLARD, J. P.; AGHDASSI, E.; CHAU, J.; SALIT, I.; WALMSLEY, S. Oxidative stress and plasma antioxidant micronutrients in humans with HIV infection. *Am J Clin Nutr.*, v. 67, n. 1, p. 143-147, Jan 1998.
- BECK, M. A.; HANDY, J.; LEVANDER, O. A. Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends Microbiol.*, v. 12, n. 9, p. 417-423, Sept 2004.
- BOGDEN, J. D.; OLESKE, J. M. The essential trace minerals, immunity, and progression of HIV-1 infection. *Nutr Res.*, v. 27, n. 2, p. 69-77, Feb 2007.
- BURBANO, X.; MIGUEZ-BURBANO, M. J.; McCOLLISTER, K.; ZHANG, G.; RODRIGUEZ, A.; RUIZ, P.; LECUSAY, R.; SHOR-POSNER, G. Impact of a selenium chemoprevention clinical trial on hospital admissions of HIV-infected participants. *HIV Clin Trials*, v. 3, n. 6, p. 483-491, Nov-Dec 2002.
- CHEN, C.; ZHOU, J.; XU, H.; JIANG, Y.; ZHU, G. Effect of selenium supplementation on mice infected with LP-BM5 MuLV, a murine AIDS model. *Biol Trace Elem Res.*, v. 59, n. 1-3, p. 187-193, Winter 1997.

- CONSTANS, J.; PEUCHANT, E.; PELLEGRIN, J. L.; SERGEANT, C.; HAMON, C.; DUBOURG, L.; THOMAS, M. J.; SIMONOFF, M.; PELLEGRIN, I.; BROSSARD, G.; BARBEAU, P.; FLEURY, H.; CLERC, M.; LENG, B.; CONRI, C. Fatty acids and plasma antioxidants in HIV positive patients: correlation with nutritional and immunological status. *Clin Biochem.*, v. 28, n. 4, p. 421-426, Aug 1995.
- DRAIN, P. K.; BAETEN, J. M.; OVERBAUGH, J.; WENER, M. H.; BANKSON, D. D.; LAVREYS, L.; MANDALIYA, K.; NDINYA-ACHOLA, J. O.; SCOTT McCLELLAND, R. Low serum albumin and the acute phase response predict low serum selenium in HIV-1 infected women. *BMC Infect Dis.*, v. 6, n. 85, May 2006. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com>>. Acesso em: 21 Nov 2009. doi:10.1186/1471-2334-6-85.
- FAWZI, W. Micronutrients and human immunodeficiency virus type 1 disease progression among adults and children. *Clin Infect Dis.*, v. 37, p. S112-S116, 2003. Supplement 2.
- FERENCÍK, M.; EBRINGER, L. Modulatory effects of selenium and zinc on the immune system. *Folia Microbiol.*, v. 48, n. 3, p. 417-426, 2003.
- FOSTER, H. D. How HIV-1 causes AIDS: implications for prevention and treatment. *Med Hypotheses*, v. 62, n. 4, p. 549-553, 2004.
- FOSTER, H. D. Why HIV-1 has diffused so much more rapidly in Sub-Saharan Africa than in North America. *Med Hypotheses*, v. 60, n. 4, p. 611-614, Apr 2003.
- FRIIS, H. Micronutrient interventions and HIV infection: a review of current evidence. *Trop Med Int Health*, v. 11, n. 12, p. 1849-1857, Dec 2006.
- HAUG, A.; GRAHAM, R. D.; CHRISTOPHERSEN, O. A.; LYONS, G. H. How to use the world's scarce selenium resources efficiently to increase the selenium concentration in food. *Microb Ecol Health Dis.*, v. 19, n. 4, p. 209-228, Dec 2007.
- HENDERSON, R. A.; TALUSAN, K.; HUTTON, N.; YOLKEN, R. H.; CABALLERO, B. Serum and plasma markers of nutritional status in children infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Diet Assoc.*, v. 97, n. 12, p. 1377-1381, Dec 1997.
- HOLBEN, D. H.; SMITH, A. M. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc.*, v. 99, n. 7, p. 836-843, Jul 1999.
- HORI, K.; HATFIELD, D.; MALDARELLI, F.; LEE, B. J.; CLOUSE, K. A. Selenium supplementation suppresses tumor necrosis factor α -induced human immunodeficiency virus type 1 replication *in vitro*. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 13, n. 15, p. 1325-1332, Oct 1997.
- HURWITZ, B. E.; KLAUS, J. R.; LLABRE, M. M.; GONZALEZ, A.; LAWRENCE, P. J.; MAHER, K. J.; GREESON, J. M.; BAUM, M. K.; SHOR-POSNER, G.; SKYLER, J. S.; SCHNEIDERMAN, N. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 viral load with selenium supplementation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.*, v. 167, n. 2, p. 148-154, Jan 2007.
- INSTITUTE OF MEDICINE. *DRI: dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids*. Washington, DC: National Academic Press, 2000.
- JONES, C. Y.; TANG, A. M.; FORRESTER, J. E.; HUANG, J.; HENDRICKS, K. M.; KNOX, T. A.; SPIEGELMAN, D.; SEMBA, R. D.; WOODS, M. N. Micronutrient levels and HIV disease status in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy in the Nutrition for Healthy Living cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, v. 43, n. 4, p. 475-482, Dec 2006.
- KAISER, J. D.; CAMPA, A. M.; ONDERCIN, J. P.; LEOUNG, G. S.; PLESS, R. F.; BAUM, M. K. Micronutrient supplementation increases CD4 count in HIV-infected individuals on highly active antiretroviral therapy: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, v. 42, n. 5, p. 523-528, Aug 2006.

- KALANTARI, P.; NARAYAN, V.; NATARAJAN, S. K.; MURALIDHAR, K.; GANDHI, U. H.; VUNTA, H.; HENDERSON, A. J.; PRABHU, K. S. Thioredoxin reductase-1 negatively regulates HIV-1 transactivating protein Tat-dependent transcription in human macrophages. *J Biol Chem.*, v. 283, n. 48, p. 33183-33190, Nov 2008.
- KHALILI, H.; SOUDBAKHSH, A.; HAJIABDOLBAGHI, M.; DASHTI-KHAVIDAKY, S.; POORZARE, A.; SAEEDI, A. A.; SHARIFIFAR, R. Nutritional status and serum zinc and selenium levels in Iranian HIV infected individuals. *BMC Infect Dis.*, v. 8, n. 165, Dec 2008. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com>>. Acesso em: 20 nov. 2009. doi:10.1186/1471-2334-8-165.
- KUPKA, R.; MSAMANGA, G. I.; SPIEGELMAN, D.; MORRIS, S.; MUGUSI, F.; HUNTER, D. J.; FAWZI, W. W. Selenium status is associated with accelerated HIV disease progression among HIV-1-infected pregnant women in Tanzania. *J Nutr.*, v. 134, n. 10, p. 2556-2560, Oct 2004.
- KUPKA, R.; MSAMANGA, G. I.; XU, C.; ANDERSON, D.; HUNTER, D.; FAWZI, W. W. Relationship between plasma selenium concentrations and lower genital tract levels of HIV-1 RNA and interleukin type 1 β . *Eur J Clin Nutr.*, v. 61, n. 4, p. 542-547, Apr 2007.
- KUPKA, R.; MUGUSI, F.; ABOUD S.; HERTZMARK, E.; SPIEGELMAN, D.; FAWZI, W. W. Effect of selenium supplements on hemoglobin concentration and morbidity among HIV-1-infected Tanzanian women. *Clin Infect Dis.*, v. 48, n. 10, p. 1475-1478, May 2009.
- KUPKA, R.; MUGUSI, F.; ABOUD, S.; MSAMANGA, G. I.; FINKELSTEIN, J. L.; SPIEGELMAN, D.; FAWZI, W. W. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selenium supplements among HIV-infected pregnant women in Tanzania: effects on maternal and child outcomes. *Am J Clin Nutr.*, v. 87, n. 6, p. 1802-1808, Jun 2008.
- LOOK, M. P.; ROCKSTROH, J. K.; RAO, G. S.; BARTON, S.; LEMOCH, H.; KAISER, R.; KUPFER, B.; SUDHOP, T.; SPENGLER, U.; SAUERBRUCH, T. Sodium selenite and N-acetylcysteine in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: a randomized, controlled pilot study. *Eur J Clin Invest.*, v. 28, n. 5, p. 389-397, May 1998.
- MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. *Krause alimentos, nutrição e dietoterapia*. 10. ed. São Paulo: Roca, 2002.
- MCCLELLAND, R. S.; BAETEN, J. M.; OVERBAUGH, J.; RICHARDSON, B. A.; MANDALIYA, K.; EMERY, S.; LAVREYS, L.; NDINYA-ACHOLA, J. O.; BANKSON, D. D.; BWAYO, J. J.; KREISS, J. K. Micronutrient supplementation increases genital tract shedding of HIV-1 in women: results of a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, v. 37, n. 5, p. 1657-1663, Dec 2004.
- MURPHY, K.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. *Imunobiologia de Janeway*. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- PACE, G. W.; LEAF, C. D. The role of oxidative stress in HIV disease. *Free Radic Biol Med.*, v. 19, n. 4, p. 523-528, Oct 1995.
- PITNEY, C. L.; ROYAL, M.; KLEBERT, M. Selenium supplementation in HIV-infected patients: is there any potential clinical benefit? *J Assoc Nurses AIDS Care*, v. 20, n. 4, p. 326-333, Jul-Aug 2009.
- RAYMAN, M. P. The importance of selenium to human health. *Lancet*, v. 356, n. 9225, p. 233-241, Jul 2000.
- SALVADOR, M.; HENRIQUES, J. A. P. (Org.). *Radicaís livres e resposta celular ao estresse oxidativo*. Canoas: Ed. ULBRA, 2004.
- SEMBA, R. D.; KUMWENDA, J.; ZIJLSTRA, E.; RICKS, M. O.; VAN LETTOW, M.; WHALEN, C.; CLARK, T. D.; JORGENSEN, L.; KOHLER, J.; KUMWENDA, N.; TAHA, T. E.; HARRIES, A. D. Micronutrient supplements and mortality of HIV-infected adults with pulmonary TB: a controlled clinical trial. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 11, n. 8, p. 854-859, Aug 2007.

STEBBENS, W. E. Oxidative stress in viral hepatitis and AIDS. *Exp Mol Patbol.*, v. 77, n. 2, p. 121-132, Oct 2004.

STEPHENSON, C. B.; MARQUIS, G. S.; DOUGLAS, S. D.; KRUZICH, L. A.; WILSON, C. M. Glutathione, glutathione peroxidase, and selenium status in HIV-positive and HIV-negative adolescents and young adults. *Am J Clin Nutr.*, v. 85, n. 1, p. 173-181, Jan 2007.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *AIDS epidemic update*: november 2009. Geneva: UNAIDS, 2009.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008*. Geneva: UNAIDS, 2008.

VAN LETTOW, M.; HARRIES, A. D.; KUMWENDA, J. J.; ZIJLSTRA, E. E.; CLARK, T. D.; TAHA, T. E.; SEMBA, R. D. Micronutrient malnutrition and wasting in adults with pulmonary tuberculosis with and without HIV co-infection in Malawi. *BMC Infect Dis.*, v. 4, n. 1, p. 61, Dec 2004. doi:10.1186/1471-2334-4-61. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com>>. Acesso em: 20 nov. 2009.

VILLAMOR, E.; MSAMANGA, G.; SPIEGELMAN, D.; PETERSON, K. E.; ANTELMAN, G.; FAWZI, W. W. Pattern and predictors of weight gain during pregnancy among HIV-1-infected women from Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, v. 32, n. 5, p. 560-569, Apr 2003.

WHITNEY, E.; ROLFES, S. R. *Nutrição*. São Paulo: Cengage Learning, 2008. vol. 1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Health Atlas*. Disponível em: <<http://apps.who.int/globalatlas/includeFiles/generalIncludeFiles/listInstances.asp>>. Acesso em: 06 maio 2010.

XU, X. M.; CARLSON, B. A.; GRIMM, T. A.; KUTZA, J.; BERRY M. J.; ARREOLA, R.; FIELDS, K. H.; SHANMUGAM, I.; JEANG, K. T.; OROSZLAN, S.; COMBS, G. F. JR.; MARX, P. A.; GLADYSHEV, V. N.; CLOUSE, K. A.; HATFIELD, D. L. Rhesus monkey simian immunodeficiency virus infection as a model for assessing the role of selenium in AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, v. 3, n. 5, p. 453-463, Dec 2002.

Recebido para publicação em 15/09/10.

Aprovado em 16/05/11.