

CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE SELÊNIO EM PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Bianca Mickaela Santos Chaves¹;

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/2010877424188123>

Jozielma Jhennefy Trindade de Oliveira²;

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/7843227288466335>

Nuuale Lopes de Araújo³;

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/3020707634950972>

Nayara Vieira do Nascimento Monteiro⁴;

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/7117824531763368>

Maria Eduarda Lira Leal Pires⁵;

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/6615558106493304>

Betania de Jesus e Silva de Almendra Freitas⁶.

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/2034767669252508>

RESUMO: Introdução: As doenças inflamatórias intestinais são patologias crônicas que acometem de forma direta o sistema digestório, sendo a Doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa as principais formas encontradas. Em virtude da ocidentalização, a incidência das DIIs vem aumentando nos últimos anos, as quais podem apresentar sintomatologia intensa e debilitante, além de provocar deficiências de micronutrientes essenciais, como selênio, que se evidencia, devido às suas propriedades anti-inflamatórias. Objetivo: Verificar as concentrações séricas de Se nas DIIs, na perspectiva de subsidiar a adoção desse micronutriente como estratégia dietética adequada no tratamento do paciente. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cujas buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Scielo e ScienceDirect, utilizando os descritores “Doença Inflamatória

Intestinal”, “Colite Ulcerativa”, “Doença de Crohn”, “Selênio”, “Micronutrientes” “Antioxidantes” e seus respectivos termos em inglês. Resultado e Discussão: Foram encontrados sete estudos que demonstraram a redução da concentração sérica de Se em pacientes diagnosticados com alguma DII, e ainda, correlação negativa entre estas concentrações séricas e a atividade oxidativa presente na doença. Considerações finais: Pacientes com DIIs apresentaram concentrações séricas de Se reduzidas quando comparados a indivíduos saudáveis, além disso, observou-se um potencial antioxidante do mineral nas DIIs. Reitera-se a importância de mais estudos para melhor elucidação desses resultados.

PALAVRAS-CHAVE: Selênio. Doenças Inflamatórias Intestinais. Antioxidantes.

SERUM SELENIUM CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Introduction: Inflammatory bowel diseases are chronic pathologies that directly affect the digestive system, with Crohn’s disease and ulcerative colitis being the main forms found. Due to Westernization, the incidence of IBD has increased in recent years, which can present intense and debilitating symptoms, in addition to causing deficiencies in essential micronutrients, such as selenium, which is evident due to its anti-inflammatory properties. Objective: To verify serum Se concentrations in IBDs, with a view to supporting the adoption of this micronutrient as an appropriate dietary strategy in patient treatment. Methodology: This is an integrative review of the literature, whose searches were carried out in the PubMed, Scielo and ScienceDirect databases, using the descriptors “Inflammatory Bowel Disease”, “Ulcerative Colitis”, “Crohn’s Disease”, “Selenium”, “Micronutrients” “Antioxidants” and their respective terms in English. Result and Discussion: Seven studies were found that demonstrated a reduction in serum Se concentration in patients diagnosed with IBD, and also a negative correlation between these serum concentrations and the oxidative activity present in the disease. Final considerations: Patients with IBD had reduced serum Se concentrations when compared to healthy individuals, in addition, an antioxidant potential of the mineral was observed in IBD. The importance of further studies to better elucidate these results is reiterated.

KEY-WORDS: Selenium. Inflammatory Bowel Diseases. Antioxidants.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) são patologias crônicas que acometem de forma direta o sistema digestório, sendo a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RU) as principais formas encontradas. Apresentam sintomas gastrointestinais intensos, como diarreia abundante e frequente, podendo ser acompanhada ou não de sangue, vômitos, dores abdominais fortes e constipação (NASCIMENTO et al., 2020).

A manutenção de um adequado estado nutricional em pacientes de DII tem sido um desafio para os nutricionistas, tendo em vista o impacto catabólico que essa doença impõe, principalmente na sua forma ativa. A deficiência de micronutrientes é constante, tendo em vista o curso prolongado dessa patologia, as perdas gastrointestinais, a intensa demanda por antioxidantes e suas complicações (KUDVA; SHAY; PRABHU, 2015).

Estudos evidenciam que pacientes com DII apresentam perda de peso intensa, além de déficits nutricionais, em particular de micronutrientes, como o zinco, cálcio, ferro, selênio, magnésio, vitamina B12, B6, D, A e C, que são indispensáveis para o funcionamento adequado do organismo. Vale destacar ainda, que essas desordens estão associadas ao desenvolvimento de anemia, doença óssea, dificuldades de cicatrização, e risco de câncer colorretal (WEISSHOF; CHERMESH, 2015).

Dentre os micronutrientes afetados pela presença da doença, o selênio (Se) se evidencia, devido as suas propriedades anti-inflamatórias, participar na biossíntese das selenoproteínas e de enzimas importantes, a exemplo da Glutathione Peroxidase (GPx) e da Tioredoxina Redutase (TrxR), que contribuem para a defesa antioxidante e para a função efetiva do sistema imunológico do indivíduo. Portanto, a deficiência desse mineral pode contribuir para quadros de depleção imunológica, atividades pró-oxidantes, e consequentemente, quadros inflamatórios (ALA; KHEYRI, 2021).

Nesse contexto, estudos epidemiológicos têm evidenciado uma associação inversa entre os níveis de selênio e as DIIs, como as pesquisas realizadas por Gentschew et al. (2012) e Andoh et al. (2005) que identificaram correlação negativa significativa entre níveis de selênio sérico e selenoproteínas e a presença da RC e DC.

Além disso, pesquisa realizada por Gilca-Blanariu et al. (2018) evidenciaram redução de citocinas pró-inflamatórias, a exemplo da Interleucina (IL), Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e Interferon gama (IFN- γ), além do aumento da expressão de marcadores anti-inflamatórios, como a arginase 1, na presença da suplementação de Se em camundongos com colite induzida. Resultados similares foram observados por Sang et al. (2017), que constataram melhorias na perda de peso, índice de atividade da doença, taxas de sobrevivência e encurtamento do cólon, em camundongos que receberam a suplementação com o mineral.

Ye et al., 2021 revelam a presença de fatores positivos no uso do selênio como manejo nutricional da doença, em estudo clínico em humanos, como aumento das concentrações séricas desse mineral e melhora no estado antioxidante dos pacientes.

Nessa perspectiva, a presente revisão tem como objetivo verificar as concentrações séricas de selênio em pacientes com DIIs, na perspectiva de subsidiar a adoção desse micronutriente como estratégia dietética adequada no tratamento do paciente.

REFERENCIAL TEÓRICO

Doenças Inflamatórias Intestinais

As DIIs se caracterizam por distúrbios gastrointestinais crônicos e recorrentes, advindas de interações entre fatores genéticos e ambientais, levando a um estado de inflamação intestinal, que é a responsável pelo surgimento de diversos sintomas, como dor abdominal, diarreia, perda de peso e sangramento retal, sendo as principais formas encontradas a DC e a RU (CARVALHO et al., 2020).

A incidência dessa doença tem aumentado de forma considerável, podendo surgir em qualquer fase da vida, sendo mais comum na adolescência e na fase adulta. Os principais fatores ambientais ligados ao seu desenvolvimento são o uso de antibióticos durante a infância, tabagismo, inatividade física, alto consumo de alimentos processados e ultraprocessados, bem como, redução da ingestão de alimentos *in natura* e minimamente processados (WEHKAMP et al., 2016).

A inflamação na DC é um processo transmural não uniforme que pode acometer qualquer área ou porção do trato gastrointestinal, de forma uni ou multifocal, podendo levar à diversas complicações, como fistulizações de tecidos ou órgãos, abscessos e estenoses intestinais, sendo mais comum a presença de inflamação no íleo terminal, região ileocecal, cólon e perianal (MILLS et al., 2011; LIMKETKAI et al., 2019).

No que se refere a RU, esta é uma doença inflamatória intestinal crônica, multifatorial e sua etiopatogenia, assim como a DC, não está completamente elucidada, no entanto, sabe-se que sua inflamação é limitada à mucosa colônica e constata-se atualmente um crescimento em sua incidência mundial nos últimos dez anos (LIMKETKAI et al., 2019; KUCHARZIK et al., 2020).

A presença das DIIs é caracterizada por um grande infiltrado de leucócitos na mucosa inflamada e um aumento de citocinas pró-inflamatórias, sendo, portanto, considerada uma patologia incapacitante, pois desencadeia sintomas bastante intensos, como diarreias persistentes e presença de sangue nas fezes, o que por sua vez impacta de forma significativa na qualidade de vida do indivíduo. Ainda, a doença pode estar associada ao desenvolvimento de câncer colorretal (FUMERY et al., 2018; KESHTELI et al., 2022; VERBURGT et al., 2021).

Selênio

O selênio (Se) é um micronutriente que desempenha papéis importantes no organismo humano, sendo fundamental na manutenção da saúde e prevenção de doenças, uma vez que este elemento atua no sistema imunológico, pois apresenta propriedades antioxidantes e auxilia na função adequada da glândula tireoide bem como no metabolismo dos hormônios tireoidianos (SPECKMANN; STEINBRENNER, 2014).

O Se se destaca devido ao seu papel fundamental para o funcionamento da Glutathione Peroxidase (GPx), uma enzima antioxidante responsável por proteger os lipídios e outros componentes da membrana celular, impedindo reações oxidativas, danos celulares e reações de cascata inflamatória (KUDVA; SHAY; PRABHU, 2015; GODOS et al., 2022).

Para avaliar a concentração de Se no organismo é necessária a análise de vários biomarcadores no sangue ou soro, pele, unhas, cabelos, urina, mas também, através da concentração de selenoproteínas no soro, tecidos e eritrócitos. Geralmente, os níveis de Se são medidos no plasma ou sangue, já a concentração das selenoproteínas e da enzima GPx são medidas no soro, plasma e eritrócitos (SPECKMANN; STEINBRENNER, 2014).

A determinação de selenoproteínas e GPx está diretamente ligada com a concentração de Se no plasma; é necessário um aumento na ingestão de Se, para se obter uma atividade de selenoproteínas e GPx maior e significativa. Assim, os valores mais altos de Se plasmáticos implicam na maior concentração de selenoproteínas que por sua vez apresentarão um efeito protetor contra alguns cânceres (SPECKMANN; STEINBRENNER, 2014).

A ingestão do Se na dieta é essencial para manutenção das funções imunes normais, e é possível observar em alguns estudos, que a suplementação de Se pode influenciar na redução de marcadores inflamatórios, protegendo contra a produção de estresse oxidativo, induzindo redução de espécies reativas de oxigênio (EROS) e, ainda poder de modulação das vias de sinalização celular (KUDVA; SHAY; PRABHU, 2015; JAMILIAN et al., 2017).

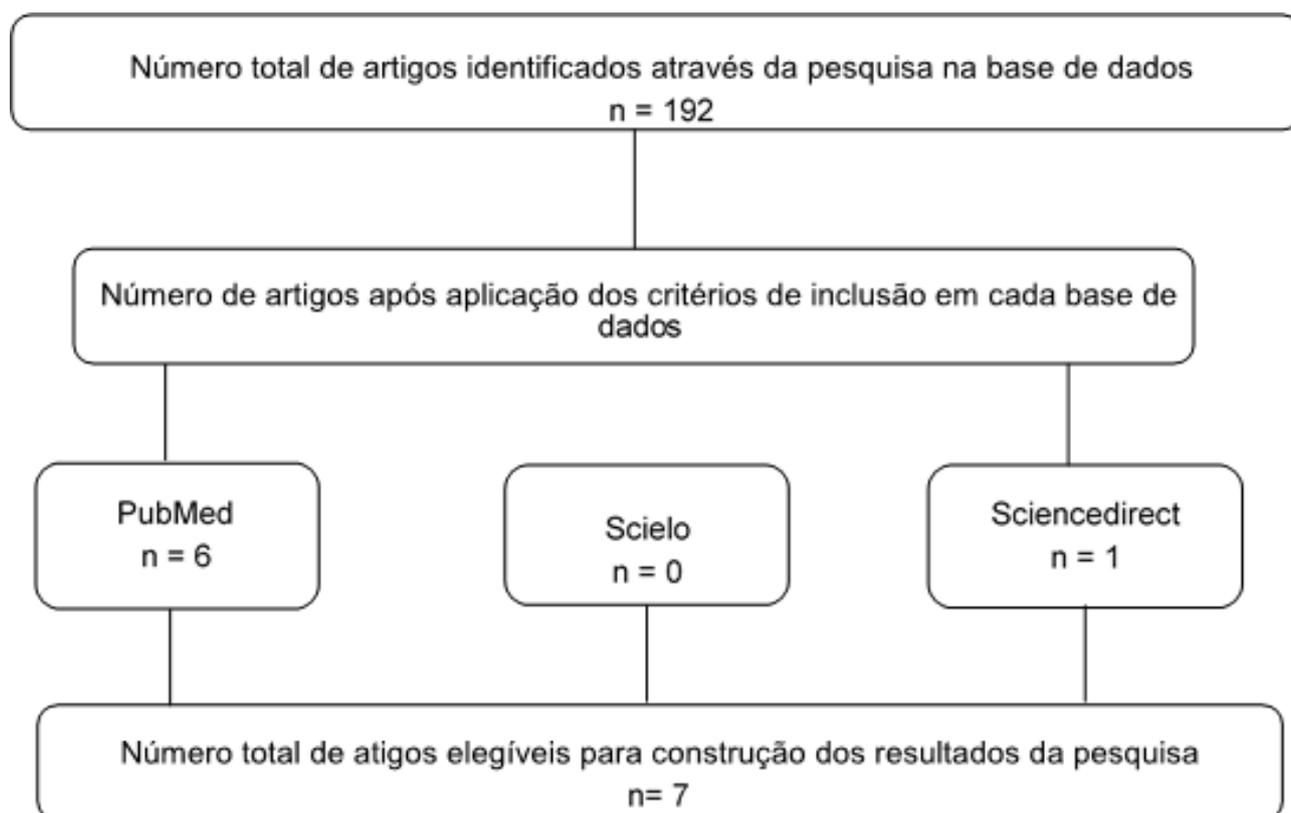
METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa exploratória de abordagem descritiva a partir de uma revisão integrativa da literatura, realizada de fevereiro a maio de 2024, com o objetivo de analisar as concentrações séricas de selênio em pacientes com DIIs.

Foram analisadas artigos publicados nos idiomas português e inglês, utilizando as bases de dados como PubMed, Scielo e Scindirect, utilizando como descritores “Doença Inflamatória Intestinal”, “Colite Ulcerativa”, “Doença de Crohn”, “Selênio”, “Micronutrientes” e seus respectivos termos em inglês, que foram previamente selecionados por meio dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), com auxílio dos operadores booleanos “AND” e “OR”, e foram associados de diferentes formas para resgatar a maior quantidade de artigos relacionados ao tema.

Utilizaram-se como critérios de inclusão: trabalhos publicados na íntegra, no idioma inglês ou português, estudos do tipo ensaios clínicos e publicados entre os anos de 2016 e 2023. Como critérios de exclusão citam-se os seguintes pontos: publicações duplicadas, estudos do tipo revisão de literatura, trabalhos que não abordavam a temática em questão, publicações anteriores ao ano de 2016 e em outros idiomas.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 1 expõe as informações principais de cada artigo selecionado. Foram identificados no total 6 artigos, sendo 1 randomizado, 1 coorte prospectivo, 1 coorte retrospectivo e 2 transversais. Um total de 660 participantes com DII (224 RCU e 436 DC), foram analisados nos estudos.

Quadro 1: Estudos sobre a concentração de selênio nos indivíduos que possuem Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa).

Autores/Ano/ Local	Descrição do estudo	Marcador	Resultados
Aguilar-Tablada, et al., 2016/ Espanha.	Estudo clínico randomizado, com 106 pacientes com DII, de ambos os sexos, sendo 53 com RCU e 53 com DC. O estudo foi dividido em dois grupos: Grupo caso: 106 pacientes com DII. Grupo controle: 30 indivíduos saudáveis.	Selênio plasmático	- As concentrações séricas de Se foram significativamente menores em pacientes com DII do que em controles saudáveis e foram significativamente menores em pacientes com DC do que naqueles com RCU.

<p>Stochel-Gaudyn; Fyderek; Koscielniak, 2019/ Polônia.</p>	<p>Estudo clínico de coorte prospectivo, realizado com 41 crianças, de ambos os sexos, sendo 15 meninos e 26 meninas, com DII. O estudo foi dividido em três grupos: Pacientes com DC: 27 Pacientes com RCU: 14 Grupo controle: 20 indivíduos saudáveis.</p>	<p>Selênio plasmático</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Os níveis séricos de selênio foram significativamente menores nos pacientes com DII, quando comparado ao grupo controle.
<p>Barros et al., 2020/ Brasil.</p>	<p>Estudo clínico, com 47 pacientes do sexo masculino, maiores de 18 anos, com DC, sendo 20 deles com doença ativa e 27 em remissão. O estudo foi dividido em três grupos: Pacientes com DC na fase ativa: 20 Pacientes com DC na fase de remissão: 27 Grupo controle: 25 indivíduos saudáveis.</p>	<p>Selênio plasmático e eritrocitário</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Os níveis de selênio plasmático e eritrocitário, bem como as concentrações de Selenoproteínas foram menores nos grupos de pacientes com DC do que no grupo saudável; - A atividade da GPx1 e a concentração de TBARS foram significativamente maiores nos grupos de DC; - Pacientes com DC têm estado de selênio prejudicado, bem como aumento do estresse oxidativo, quando comparadas a pacientes saudáveis.
<p>Amerikanou et al., 2022/ Grécia</p>	<p>Estudo de caráter transversal, com 115 pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com DII. O estudo foi dividido em três grupos: Pacientes com DC: 76 Pacientes com RCU: 39 Grupo controle: 38 indivíduos saudáveis.</p>	<p>Selênio plasmático</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com DC e RCU apresentaram níveis significativamente mais baixos de selênio em comparação com grupo controle.
<p>Ishihara et al., 2021 / Japão</p>	<p>Estudo clínico, realizado com crianças com idade inferior a 17 anos, de ambos os sexos, com DC ou RCU. O estudo foi dividido em três grupos: Pacientes com DC: 98 Pacientes com RCU: 118 Grupo controle: 43 indivíduos saudáveis.</p>	<p>Selênio plasmático</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Os níveis de o selênio séricos foram significativamente menores em crianças com DC do que na RCU e grupo controle.

<p>Yan et al., 2022/ Hangzhou, China</p>	<p>Estudo clínico realizado com 135 pacientes adultos, de ambos os sexos, sendo 94 homens e 41 mulheres hospitalizados por DC. Foram realizados estudos dos parâmetros nutricionais (IMC, albumina, Hb, Ht, ácido fólico e vitamina D) e concentrações séricas de selênio. Não houve comparação com grupo controle.</p>	<p>Selênio plasmático</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Os níveis séricos de selênio foram significativamente menores em condições de doença graves do que em condições de doença mais leves; - Foram observadas correlações significativas entre o nível de selênio e os indicadores de nutrição.
--	---	---------------------------	---

Legenda: Hb = hemoglobina, Ht = hematócrito, GPx1 = Glutaciona peroxidase 1, TBARS= Ácido Tiobarbitúrico, IL = Interleucina.

A presença de patologias que afetam o trato gastrointestinal (TGI), principalmente aquelas oriundas de processos inflamatórios crônicos, pode levar à desnutrição grave devido à atividade hipercatabólica da doença, bem como pela má absorção de nutrientes, anorexia, altas necessidades nutricionais, estresse oxidativo, interação droga-nutriente, além da diminuição da ingestão de alimentos. Tal cenário proporciona deficiências nutricionais graves, especialmente de vitaminas e minerais, destacando-se o selênio, oligoelemento essencial para o organismo que possui alta atividade antioxidante e proteção contra processos inflamatórios (BURISCH; MUNKHOLM, 2015; SHORT; PILAT; WILLIAMS, 2018; JEONG et al., 2018).

O estudo de Sochel-Gaudyn; Fyderek e Koscielniak (2019) analisou a concentração de cinco oligoelementos no soro de 41 crianças com DIIs, no qual observou que as concentrações séricas dos oligoelementos, inclusive do selênio, estavam reduzidas nos pacientes com DII quando comparados ao grupo controle. De forma similar, o estudo de Amerikanou et al., (2021) também mostrou que os níveis de minerais, como selênio e zinco, se apresentaram mais baixos nos grupos com DIIs em relação ao grupo controle.

Os níveis de Se estão reduzidos em pacientes com DC e RU, independente da faixa etária, sendo tal fator preocupante devido ao poder desse mineral em atenuar a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), as quais são produzidas de forma abundante nas DIIs e provocam distúrbios imunológicos, como danos teciduais e celulares intensos, lesando constituintes importantes da barreira intestinal, provocando assim a sua ruptura, o que altera de forma negativa a permeabilidade epitelial do intestino e permite a invasão de agentes nocivos. A redução da disponibilidade do selênio resulta na baixa produção e baixa ativação de enzimas como Glutaciona Peroxidase (GPx) e tiorredoxina redutase (TrxR), que atuam na defesa imunológica do indivíduo por meio do combate as EROs (JARMAKIEWICZ-CZAJA; FERENC; FILIP, 2023; SHAPIRA et al., 2018).

Ishihara et al. (2021) analisaram a concentração sérica de selênio em crianças japonesas menores de 17 anos com DII, observando que a deficiência de Se esteve mais presente nas crianças com DC em relação às com RU. O mesmo pode ser observado por Aguilar-Tablada, et al. (2016), que avaliaram 106 pacientes com DII de um hospital na Espanha, sendo 53 diagnosticados com DC e os outros 53 diagnosticados RU. Os pesquisadores observaram que as concentrações séricas de Se estavam significativamente inferiores nos grupos de pacientes com DII, em relação ao grupo controle, além disso, ao compararem os grupos com DII, verificou-se que os pacientes com DC apresentaram concentrações significativamente menores de Se em relação aos pacientes com RU.

A inflamação na DC é um processo não uniforme que pode comprometer qualquer área ou porção do trato gastrointestinal, podendo prejudicar diversas áreas de absorção, o que reduz de forma intensa a absorção de nutrientes, além disso, essa doença também é caracterizada por promover grande infiltrado de leucócitos na mucosa inflamada e aumento de agentes pró-inflamatórias, a exemplo de citocinas como IL-1, IL-2, IL-6 e TNF- α , que associado ao ambiente pro-oxidante, compromete de forma intensa o quadro clínico do paciente. Nesse aspecto, verifica-se que essa patologia impacta de forma expressiva o estado nutricional do portador, como perda significativa de nutrientes importantes (LIMKETKAI et al., 2019).

Verificando a influência das concentrações de selênio no nível de atividade da DC, o estudo de Yan et al. (2022) percebeu em 135 pacientes adultos e diagnosticados com DC, que as concentrações séricas de selênio foram significativamente inferiores em pacientes que se encontram em condições graves da doença.

Estudos de caráter experimental, como o de Khazdouz et al., (2023) investigaram a suplementação com selênio em 100 pacientes portadores de RCU na fase leve a moderada da doença, cujos resultados evidenciaram os efeitos positivos da suplementação, a exemplo da melhora clínica dos pacientes, melhora na qualidade de vida, aumento dos níveis séricos de Se, além de indução à remissão da doença. Destaca-se ainda que o estudo conduzido por Huang et al. (2021), verificou que a suplementação de selênio suprimiu os sintomas da DC, além de promover a diferenciação de células de defesa, via selenoproteínas, como as Th1, apresentando esse mineral como potencial para induzir repostas reguladoras em processos inflamatórias, sendo assim, uma boa alternativa na terapia da DII.

Apesar de algumas limitações presentes na revisão, como estudos de natureza metodológica diferentes, amostras pequenas e em diferentes faixas etárias e carência de estudos nesta temática, foi possível constatar o efeito da doença sobre as concentrações séricas de Se, sendo possível sinalizar a necessidade de suplementação desse mineral como estratégia nutricional no manejo de doenças de caráter catabólico, como as DII.

CONCLUSÃO

De acordo com a presente revisão, os achados permitem concluir uma associação entre DII e baixos níveis séricos de selênio, além disso, observou-se que este mineral possui potencial para reduzir as reações oxidativas advindas da inflamação provocada pela patologia.

Desse modo, ressalta-se a importante contribuição do Se no manejo nutricional para tratamento das DII, uma vez que se associa à diminuição da inflamação e dos sintomas dos pacientes. Entretanto, ressalta-se que é necessária a realização de mais pesquisas dentro dessa temática, bem como estudos de caráter experimental, para se verificar os outros parâmetros de selênio, em particular as concentrações das enzimas Glutathione peroxidase e glutathione reductase, assim como os efeitos da suplementação do mineral, bem como, sua dose e tempo de suplementação.

DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Nós, autores deste artigo, declaramos que não possuímos conflitos de interesse de ordem financeira, comercial, político, acadêmico e pessoal.

REFERÊNCIAS

AGUILAR-TABLADA, T. C. *et al.* Ulcerative colitis and crohn's disease are associated with decreased serum selenium concentrations and increased cardiovascular risk. **Nutrients**, v. 8, n. 12, p. 780–780, 2016.

ALA, M.; KHEYRI, Z. The rationale for selenium supplementation in inflammatory bowel disease: A mechanism-based point of view. **Nutrition**, v. 85, n. 1, 2021.

AMERIKANOU, C. *et al.* Clinical and inflammatory biomarkers of inflammatory bowel diseases are linked to plasma trace elements and toxic metals; new insights into an old concept. **Nutrition**, v.9, n. 997356, 2022.

ANDOH, A. *et al.* Serum selenoprotein-P levels in patients with inflammatory bowel disease. **Nutrition**, v. 21, n. 5, p. 574–579, 2005.

BARRETT, C.; SHORT, S.; WILLIAMS, C. Selenoproteins and oxidative stress-induced inflammatory tumorigenesis in the gut. **Cell Mol Life Science**, v. 74, n. 4, p. 607–616, 2016.

BARROS, S. E. L. *et al.* Relationship between selenium status and biomarkers of oxidative stress in Crohn's disease. **Nutrition**, v. 74, p. 110762, 2020.

BOLTE, L. *et al.* Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome. **Gut**, v. 70, n. 7, 2021.

BUDERUS, S. *et al.* Inflammatory bowel disease in pediatric patients. **Deutsches Arzteblatt**

International, v. 112, n. 8, p. 121-127, 2015.

BURISCH, J.; MUNKHOLM, P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 50, n. 8, p. 942–51, 2015.

CARVALHO, A. C. A. *et al.* Cannabis and cannabidinoids on the inflammatory bowel diseases: going beyond misuse. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 8, p. 2940, 2020.

CAVALCANTE, R. M. S. *et al.* Inflammatory bowel diseases and diet: an integrative review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, p. 1449–1454, 2020.

FUMERY, M. *et al.* Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: A systematic review. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 3, p. 343-356, 2018.

GENTSCHEW, L. *et al.* Selenium, Selenoprotein Genes and Crohn's Disease in a Case-Control Population from Auckland, New Zealand. **Nutrients**, v. 4, n. 9, p. 1247–1259, 2012.

GILCA-BLANARIU, G. E. *et al.* New Insights into the Role of Trace Elements in IBD. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.

GODOS, J. *et al.* Effect of Brazil Nuts on selenium status, blood lipids, and biomarkers of oxidative stress and inflammation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Antioxidants**, v. 11, n. 2, p. 1-14, 2022.

HAN, Y. M. *et al.* Risk factors for vitamin D, zinc, and selenium deficiencies in Korean patients with inflammatory bowel disease. **Gut and Liver**, v. 11, n. 3, p. 363–369, 2017.

HANSEN, T. *et al.* Cannabis use in persons with inflammatory bowel disease and vulnerability to substance misuse. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 26, n. 9, p. 1401–1406, 2019.

HUANG, L. J. *et al.* Multiomics analyses reveal a critical role of selenium in controlling T cell differentiation in Crohn's disease. **Immunity**, v. 54, n. 8, p. 1728-1744, 2021.

ISHIHARA, J. *et al.* Serum Zinc and Selenium in Children with Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study in Japan. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 67, p. 2485–2491, 2021.

JAMILIAN, M. *et al.* Effects of Selenium Supplementation on Gene Expression Levels of Inflammatory Cytokines and Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Gestational Diabetes. **Biological trace element research**, v. 181, n. 2, p. 199–206, 2017.

JARMAKIEWICZ-CZAJA, S.; FERENC, K.; FILIP, R. Antioxidants as Protection against Reactive Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease. **Metabolites**, v. 13, n. 4, p. 573 – 588, 2023.

KESHTELI, A. H. *et al.* Anti-Inflammatory Diet Prevents Subclinical Colonic Inflammation and

Alters Metabolomic Profile of Ulcerative Colitis Patients in Clinical Remission. **Nutrients**, v. 14, n. 16, 2022.

KHAZDOUZ, M. *et al.* The effect of selenium supplementation on disease activity and immune-inflammatory biomarkers in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **European Journal of Nutrition**, v. 62, n. 8, p. 3125-3134, 2023.

KUCHARZIK, T. *et al.* Ulcerative Colitis—Diagnostic and Therapeutic Algorithms. **Deutsches Aerzteblatt Online**, v. 117, n. 33-34, p. 564–574, 2020.

KUDVA, A. K.; SHAY, A. E.; PRABHU, K. S. Selenium and inflammatory bowel disease. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 309, n. 2, p. 71–77, 2015.

LIMKETKAI, B. N. *et al.* Diet Therapy for Inflammatory Bowel Diseases: A Call to the Dining Table. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 26, n. 4, p. 510–514, 2019.

MILLS, S. *et al.* Crohn's disease. Stevenage: **BMJ Clinical Evidence**, v. 2011, n.4, 2011.

NASCIMENTO, A. P. S. *et al.* Implicações das concentrações séricas de selênio nas doenças inflamatórias intestinais: uma revisão bibliográfica. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 2, p. 2101, 2020.

SANG, L. X. *et al.* Sodium selenite ameliorates dextran sulfate sodium-induced chronic colitis in mice by decreasing Th1, Th17, and $\gamma\delta$ T and increasing CD4(+)CD25(+) regulatory T-cell responses. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 21, p. 3850–3850, 2017.

SHAPIRA, S. *et al.* Of mice and men: a novel dietary supplement for the treatment of ulcerative colitis. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 28, n.11, 2018.

SHORT, S. P.; PILAT, J. M.; WILLIAMS, C. Roles for selenium and selenoprotein P in the development, progression, and prevention of intestinal disease. **Free Radic Biol Med**, v. 127, p. 26–35, 2018.

SOCHEL-GAUDYN, A.; FYDEREK, K.; KOSCIELNIAK, P. Perfil de oligoelementos séricos na avaliação do progresso da doença inflamatória intestinal pediátrica. **Revista de Elementos Traço em Medicina e Biologia**, v. 55, n. 1, 2017.

SPECKMANN, B.; STEINBRENNER, H. Selenium and Selenoproteins in Inflammatory Bowel Diseases and Experimental Colitis. **Inflamm Bowel Dis**, v.20, n. 6, p. 1110-1119.

STOCHEL-GAUDYN, A.; FYDEREK, K.; KOSCIELNIAK, P. Serum trace elements profile in the pediatric inflammatory bowel disease progress evaluation. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 55, p. 121–126, 2019.

VERBURGT, C. M. *et al.* Nutritional therapy strategies in pediatric crohn's disease. **Nutrients**,

v. 13, n. 1, p. 212, 2021.

WEHKAMP, J. *et al.* Inflammatory Bowel Disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. **Deutsches Aerzteblatt Online**, v. 113, n. 5, 2016.

WEISSHOF, R.; CHERMESH, I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 18, n. 6, p. 576–581, 2015.

YAN, W. *et al.* Correlation between crohn's disease activity and serum selenium concentration. **Clinical Therapeutics**, v. 44, n. 5, p. 736-743, 2022.

YE, R. *et al.* Trace element selenium effectively alleviates intestinal diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 21, 2021.