PPGAN PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO

ESTADO NUTRICIONAL DE SELÊNIO NO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA - MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
PRÓ-REITORIA DE ENSINO E PÓS-GRADUAÇÃO – PRPG
PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO - PPGAN

Diana Stefany Cardoso de Araújo

Objetivo: Analisar e descrever dados científicos a respeito do estado nutricional relativo ao selênio em mulheres com câncer de mama. Métodos: A busca ocorreu nas seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science e Embase. Foram incluídos estudos que avaliaram o estado nutricional do selênio em mulheres com câncer de mama, em comparação a mulheres sem a doença. Resultados: Vinte e cinco artigos foram identificados como elegíveis. Os teores de selênio dietético estavam reduzidos em mulheres com câncer. Quatro artigos constataram concentrações séricas reduzidas do mineral na presença da doença. Concentrações reduzidas de selênio no cabelo e unhas foram associadas ao câncer de mama em três estudos. Quatro estudos relataram atividade aumentada e seis apresentaram atividade reduzida da enzima glutationa peroxidase no câncer de mama. Conclusão: O selênio é um nutriente de metabolismo complexo que parece ser afetado de forma controvertida pelo câncer de mama. Isto pode ser justificado pelo complexo metabolismo do nutriente, bem como pela falta de controle de algumas variáveis que podem interferir na homeostase do mineral no organismo, a exemplo do peso, uso de suplementos, estágio do tumor, dentre outros aspectos.

2022

Dissertação de Mestrado

Estado Nutricional de Selênio no Câncer de Mama: Uma Revisão Sistemática

Teresina, Piauí. 2022.

Ministério da Educação e Cultura - MEC
Universidade Federal do Piauí – UFPI
Pró-Reitoria de Ensino e Pós-Graduação – PRPG
Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição - PPGAN

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTADO NUTRICIONAL DE SELÊNIO NO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Diana Stefany Cardoso de Araújo

TERESINA

2022

DIANA STEFANY CARDOSO DE ARAÚJO

ESTADO NUTRICIONAL DE SELÊNIO NO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

ORIENTADORA: BETÂNIA DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA FREITAS

COORIENTADORA: DILINA DO NASCIMENTO MARREIRO

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA DIANA STEFANY CARDOSO DE ARAÚJO E ORIENTADA PELA PROFESSORA DRA BETÂNIA DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA FREITAS

TERESINA

2022

DIANA STEFANY CARDOSO DE ARAÚJO

ESTADO NUTRICIONAL DE SELÊNIO NO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

DATA DA DEFESA:

BANCA EXAMINADORA

_____

Profa. Dra. BETÂNIA DE JESUS E SILVA DE ALMENDRA FREITAS
Presidente

_____

Profa. Dra. GILMARA PÉRES RODRIGUES
1º Examinador

_____

Profa. Dra. MARIZE MELO DOS SANTOS
2º Examinador

_____

Profa. Dra. LARISSA CRISTINA FONTENELLE
1º Suplente

_____

Profa. Dra. DILINA DO NASCIMENTO MARREIRO
Coorientadora

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.”

Josué 1:9

AGRADECIMENTOS

Todo o meu mestrado foi marcado pela pandemia de COVID-19, o que impactou no andamento do meu projeto original que idealizei com muito carinho e estudo. Contudo, aqui estou eu com saúde e com um sentimento enorme de gratidão pela minha vida e pela vida dos meus, finalizando uma etapa que anos atrás parecia ser tão difícil e distante. Assim, agradeço primeiramente a Deus, por ser meu alicerce e Se mostrar presente em todos os momentos da minha vida. Sua vontade é boa, perfeita e agradável, e tem me guiado para o melhor caminho que estou trilhando.

Aos meus pais, Hilio e Lucieide, por entenderem e estimularem minha vontade de crescer e ir longe, por serem minha base e terem proporcionado meus estudos com muito esforço. Sem vocês eu não teria chegado até aqui, muito obrigada por serem os melhores pais que eu poderia ter!

Aos meus irmãos, Matheus e Darllen, pelo companheirismo e incentivo em todos esses anos. Estarei sempre aqui para lhes ajudar na realização dos seus sonhos!

Aos meus amigos e amigas, que me apoiaram e acreditaram em mim. Aqui destaco minhas amigas e companheiras de mestrado Dallyla Jennifer, Vitória Mendes, Larissa Layana e Thayanne Gabryelle. Sem vocês a jornada teria sido muito mais difícil! Obrigada pelas noites de estudos, pelas palavras amigas, pelos desabafos que só nós entendemos, pelo apoio incondicional e por serem as melhores amigas que alguém poderia ter! Lay, muito obrigada pela ajuda na condução deste projeto, pelo auxílio na pesquisa dos artigos, pelas análises, enfim, por cada etapa que você gentilmente se disponibilizou a me ajudar, não sei como teria sido sem você!

À minha irmãzinha gêmea de outra mãe, por tudo (e quando digo “tudo”, você sabe que é muito). Thayanne, obrigada por cada momento desses 7 anos de amizade, obrigada por me apoiar, acreditar em mim, por me escutar e saber dizer “amiga, também não é assim” em todos os momentos necessários. Obrigada por ter sido minha parceira de estudos desde o processo de seleção do mestrado até agora nesta etapa final. Obrigada por ser você, amiga.

Ao meu amor, Vogado, por ser o melhor parceiro que alguém pode ter. Por me escutar, me apoiar, por ser a pessoa mais paciente, calma e com os melhores conselhos que conheço. Você foi essencial nesse processo, meu trevo. Te amo!

À minha orientadora Betânia Freitas, por todos os ensinamentos, apoio e vontade em me ver crescer durante esses dois anos. Muito obrigada por ter acreditado em mim. A senhora é uma mulher que inspira muitas pessoas, lhe admiro muito!

À minha coorientadora Dilina Marreiro, por ser uma mulher que não tenho palavras para descrever a admiração e a gratidão que sinto pela senhora. Obrigada por, mesmo de longe, me apoiar e ajudar tanto na condução do meu mestrado. A maior parte do meu conhecimento científico foi por ter tido a benção de ser sua orientanda anos antes, a senhora é uma mulher inspiradora!

À Thaís Nogueira, pessoa iluminada, pela disposição em me ajudar sempre. Você não sabe o quanto seus conselhos no início do mestrado fizeram diferença. Muito obrigada!

À Universidade Federal do Piauí, por meio do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, pela oportunidade de crescimento acadêmico.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos concedida.

Um muito obrigada, de coração, a todos aqueles que tornaram possível a realização desse mestrado e, que por ventura eu não tenha mencionado, é que a cabeça fica “daquele jeito” na reta final, mas sei de cada um e minha gratidão é enorme!

RESUMO

Objetivo: Avaliar o estado nutricional do selênio em mulheres com câncer de mama em comparação a mulheres sem câncer de mama. **Métodos**: Foi desenvolvida uma revisão sistemática relatada de acordo com a declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). O estudo buscou responder a seguinte questão norteadora: "O estado nutricional relativo ao selênio em mulheres com câncer de mama apresenta alterações em comparação ao de mulheres sem câncer de mama?". A busca ocorreu nas seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science e Embase. Foram incluídos estudos que avaliaram o estado nutricional do selênio em mulheres com câncer de mama, em comparação a mulheres sem a doença. **Resultados**: Vinte e cinco artigos foram identificados como elegíveis. Os teores de selênio dietético estavam reduzidos em mulheres com câncer de mama, em relação às participantes do grupo controle. Foram constatadas concentrações reduzidas no soro, cabelo e unhas do mineral em mulheres com câncer de mama em relação às mulheres do grupo controle. Houve resultados divergentes quanto a atividade da enzima glutationa peroxidase em mulheres com câncer de mama em comparação ao grupo controle. **Considerações finais**: Os resultados encontrados evidenciam comprometimento do estado nutricional relativo ao selênio em mulheres com câncer de mama, em relação às mulheres sem a doença, no entanto, os resultados dos estudos ainda são bastante controversos. Isto pode ser justificado pelo complexo metabolismo do nutriente, bem como pela falta de controle de algumas variáveis que podem interferir na homeostase do mineral no organismo, a exemplo do peso, uso de suplementos, estágio do tumor, dentre outros aspectos.

Palavras-chave: Selênio; Neoplasias da mama; Estado Nutricional.

ABSTRACT

Objective: To evaluate selenium nutritional status in women with breast cancer compared to women without breast cancer. **Methods**: A systematic review reported according to the Preferred Reporting items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Prism) was developed. The study sought to answer the following guiding question: "the nutritional status related to selenium in women with breast cancer has changes compared to women without breast cancer?" The search occurred in the following databases: PubMed, Web of Science and Bugga. Studies were included that evaluated selenium nutritional status in women with breast cancer compared to women without the disease. **Results**: twenty -five articles were identified as eligible. Dietary selenium contents were reduced in women with cancer Breast, compared to control of the control group. There were reduced concentrations in serum, hair and mineral nails in women with breast cancer compared to women in the control group. There were divergent results regarding the activity of the glutathione peroxidase enzyme in women with Breast cancer compared to the control group. **Final considerations**: The results found state impairment Selenium -related to women with breast cancer compared to women without the disease, however, the results of the studies are still quite controversial. This can be justified by the complex metabolism of the nutrient, as well as the lack of control of some variables that may interfere with mineral homeostasis in the body, such as weight, use of supplements, tumor stage, among other aspects.

Keywords: Selenium; Breast Neoplasms; Nutritional status.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 12
1.1 Câncer de Mama 12
1.2 Aspectos Fisiológicos e Metabólicos do Selênio 15
1.3 Selênio e Câncer de Mama 18
2. OBJETIVOS 21
2.1 Objetivo geral 21
2.2 Objetivos Específicos 21
3. METODOLOGIA 22
3.1 Identificação dos estudos 22
3.2 Critérios de elegibilidade dos estudos 23
3.3 Extração de dados 24
3.4 Avaliação do risco de viés 24
4. RESULTADOS 25
4.1 Descrição da triagem e seleção de artigos 25
4.2 Características dos estudos incluídos 27
4.3 Avaliação do risco de viés 30
4.4 Avaliação dos biomarcadores do estado nutricional do selênio 31
4.4.1 Selênio da dieta, do cabelo e da unha 31
4.4.2 Selênio plasmático e sérico 32
4.4.3 Atividade da enzima glutationa peroxidase 32
5. DISCUSSÃO 34
5.1 Selênio dietético 34
5.2 Selênio sérico e plasmático 34
5.3 Selênio no cabelo e unhas 35
5.4 Atividade da enzima glutationa peroxidase 36
5.5 Pontos fortes e limitações 37
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS 39
REFERÊNCIAS 40
ANEXOS 48

1. INTRODUÇÃO

1.1 Câncer de Mama

A glândula mamária é um órgão par, que se situa na parede anterior e superior do tórax e está apoiada sobre o músculo peitoral maior. A mama feminina é composta por lobos (glândulas produtoras de leite), por ductos (pequenos tubos que transportam o leite dos lobos ao mamilo) e por estroma (tecido adiposo e tecido conjuntivo que envolve os ductos e lobos além de vasos sanguíneos e vasos linfáticos). O local com maior número de desenvolvimento de tumores é nas células que revestem os ductos, seguido pelos lobos, enquanto um pequeno número se inicia em outros tecidos[1].

Sobre este aspecto, o câncer de mama é uma doença caracterizada por intensas mutações na estrutura e/ou função do material genético, resultando na multiplicação e disseminação descontrolada das células do tecido mamário. Essa doença é a forma mais comum de neoplasia maligna entre as mulheres, sendo responsável por taxas elevadas de mortalidade no mundo. No Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais incidente em mulheres de todas as regiões, com taxas mais altas nas regiões Sul e Sudeste. Para o ano de 2021 foram estimados 66.280 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 43,74 casos por 100 mil mulheres.[1,2,3]

Diversos fatores de risco para essa neoplasia foram identificados por estudos epidemiológicos e clínicos, os quais incluem fatores não modificáveis e modificáveis. Os fatores não modificáveis incluem a idade, raça, etnia, genética, histórico de câncer pregresso e familiar e alguns aspectos reprodutivos, como menarca precoce e menopausa tardia. Nesse contexto, sabe-se que a incidência e mortalidade aumentam proporcionalmente com a idade nesse tipo de neoplasia, tendo uma inclinação acentuada a partir dos 40 anos e atingindo seu pico por volta dos 60 anos. Em relação a raça, embora a incidência geral de câncer de mama seja ligeiramente mais baixa em mulheres negras do que em brancas, essas apresentam maior taxa de mortalidade. Em contraste, mulheres asiáticas têm menor incidência e mortalidade, seguidas por nativos do Alasca, índios americanos e mulheres hispânicas.[4,5,6]

Além disso, diversos oncogenes e genes supressores de tumor têm sido relacionados com a iniciação e progressão do câncer de mama, como a presença de mutações nos genes Breast Cancer 1 gene (BRCA-1) e Breast Cancer 2 gene (BRCA-2), a qual responde por cerca de 5% dos casos. Nesse aspecto, a predisposição genética é considerada um fator importante para o desenvolvimento do câncer de mama, mulheres com casos da neoplasia em familiares próximos (mãe, irmã ou filha) têm um risco aumentado de desenvolver a doença.[6,7]

Em relação aos fatores de risco modificáveis, podem-se citar o uso de terapia hormonal na menopausa, tabagismo e consumo de álcool. Ainda é importante mencionar o efeito do excesso de peso e obesidade no risco de câncer de mama, tendo em vista os altos níveis de estrógeno circulante liberados pelo tecido adiposo, no entanto, são necessários mais trabalhos acerca do tema a fim de elucidar os mecanismos envolvidos.[8]

A literatura tem demonstrado o impacto da dieta no desenvolvimento do câncer de mama. Dessa forma, a adoção de um padrão alimentar saudável, baseado no alto consumo de frutas, vegetais,

grãos integrais, aves e peixes e baixo consumo de carnes vermelhas, alimentos refinados e doces, pode influenciar na menor exposição ao câncer de mama.[6,9] Vale ressaltar que nenhuma associação consistente e estatisticamente forte foi estabelecida entre alimentos específicos e câncer de mama. [10]

A carcinogênese da mama é um processo complexo de várias etapas, desde a hiperplasia ductal atípica, uma lesão benigna da mama, até carcinomas metastáticos, característicos de um estágio avançado da doença. O processo de carcinogênese pode ser dividido em três etapas: iniciação, promoção e progressão tumoral. No estágio de iniciação, o epitélio mamário normal é exposto a modificações epigenéticas e genéticas, as quais podem ser herdadas ou adquiridas ao longo da vida, em decorrência de fatores ambientais, como: radiação, vírus, dieta e hormônios. No entanto, esta etapa não conduz ao desenvolvimento do câncer, visto que a maioria dos eventos de iniciação são revertidos por mecanismos de reparo do DNA, por meio dos quais estas células não evoluem, morrem ou são neutralizadas pela resposta imune.[7,11]

Durante a promoção, as células geneticamente alteradas são transformadas em células malignas, de forma lenta e gradual. Para que essa transformação seja efetiva, é necessária a exposição continuada aos agentes carcinógenos. A última etapa, denominada progressão, caracteriza-se pela multiplicação descontrolada e irreversível das células malignas, com propensão a invadir os tecidos adjacentes e gerar metástases. Neste estágio, o câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença.[8,12]

Sobre este aspecto, os principais sinais e sintomas do câncer de mama são: nódulo na mama e/ou axila (geralmente no quadrante superior externo), dor mamária e alterações da pele que recobrem a mama, como abaulamentos ou retrações com aspecto semelhante à casca de laranja. Esses sinais podem ser observados no autoexame das mamas, o qual é responsável por cerca de 80% das descobertas de câncer de mama. Entretanto, detecta a doença geralmente em estádio avançado, o que demonstra a importância da realização de exames mais eficazes para a detecção precoce da neoplasia, como o exame clínico de mamas e a mamografia. Vale salientar que a investigação diagnóstica pode ser feita com a realização de exames de imagem, como a ultrassonografia ou ressonância magnética, e com a análise histopatológica da lesão suspeita, procedimento padrão para confirmar o diagnóstico de câncer.[13,14]

A escolha do método de tratamento depende do estádio do tumor, bem como dos subtipos histológicos e moleculares.[8] Nessa temática, é importante destacar que existe uma grande variedade de tipos histológicos e moleculares de carcinomas de mama in situ e invasor. O tipo histológico invasor mais comum é o carcinoma ductal infiltrante não especificado, o qual representa 70 a 80% de todos os tumores da mama, seguido pelo carcinoma lobular infiltrante, com cerca de 5 a 15% dos casos.[15]

A avaliação do padrão molecular do tumor é de extrema importância, pois pode predizer respostas a terapias específicas e ao prognóstico da doença. Dessa forma, este pode ser analisado por meio de imuno-histoquímica, a qual quantifica os receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), bem como o fator de crescimento epidérmico 2 (ERBB2, anteriormente HER2), ou ainda, por meio de microarranjo, que classifica os tumores em subtipos moleculares de acordo com os tipos de células de origem em Basal e Não-Basal, este último se dividindo em 3 tipos (Luminal (A e B) e ERBB2 enriquecido) (figura 1). [9,16,17]

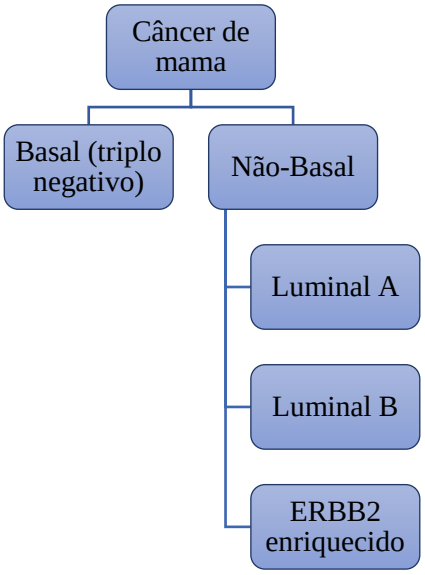


Figura 1. Organograma dos tipos de câncer de mama segundo os tipos de células de origem. 2021.

Os subtipos luminais têm essa denominação devido a semelhança das células neoplásicas com as células mamárias normais, que ficam em contato direto com o lúmen dos ductos mamários, as células luminais. O subtipo molecular luminal A é caracterizado, em sua maioria, por apresentar receptor de hormônio positivo (RE ou RP) e baixa quantidade de ERBB2. Dessa forma, apresenta baixo grau histológico e tem melhor prognóstico, além de ocorrer na maioria dos casos. Os tumores do subtipo luminal B exibem receptor de hormônio positivo (embora em menor grau quando comparados ao luminal tipo A), e apresentam alto índice proliferativo, devido à alta quantidade de ERBB2, o que se traduz em um pior prognóstico em relação aos tumores luminais A. O subtipo ERBB2 enriquecido, como o próprio nome já diz, possui alta expressão do oncogene ERBB2 e apresenta negatividade para receptores hormonais. Assim sendo, apresenta resistência às terapias comuns, pois estas são baseadas nos receptores hormonais, sendo necessário a utilização de medicamentos que bloqueiem o fator de crescimento (tabela 01).[17,18,19,20]

O subtipo Basal é conhecido como "câncer de mama triplo-negativo", que constitui aproximadamente 15% de todos os tumores da mama, sendo associado a pior prognóstico e menor sobrevida. É caracterizado pela falta de expressão tanto dos receptores hormonais, quanto do ERBB2, além de possuir alto grau histológico, elevado índice mitótico, presença de áreas de necrose central e infiltrado linfocitário. [21, 20]

Subtipo Molecular	Padrão de Imunomarcação
Luminal A	RH^+; $ERBB2^-$
Luminal B	RH^+; $ERBB2^+$
ERBB2 enriquecido	RH^-; $ERBB2^+$
Basal (triplo-negativo)	RH^-; $ERBB2^-$

Tabela 1. Perfis imunofenotípicos para a classificação molecular por imuno-histoquímica dos tumores da mama. RH = Receptor de Hormônio (Receptor de Estrogênio e/ou de Progesterona); ERBB2 = fator de crescimento epidérmico 2.

Nessa temática, é importante ressaltar o diagnóstico do estadiamento clínico anatômico do tumor, o qual define a extensão da doença segundo o tamanho do tumor (T), a presença ou não de linfonodos axilares homolaterais comprometidos (N) e a presença de metástases (M). Dessa forma, uma vez atribuído o estadiamento da doença conforme a Classificação de Tumores Malignos, é possível agrupá-los em estádios que variam de 0 a IV, sendo 0 a classificação

referente ao carcinoma in situ, I o estádio mais inicial e o IV o mais avançado dos carcinomas invasivos. [22, 23]

As opções de tratamento para o câncer de mama incluem cirurgia, quimioterapia, radioterapia e/ou terapia hormonal. A escolha da melhor associação de tratamentos deve levar em consideração o estadiamento clínico anatômico e/ou patológico, o tipo histológico, a presença de RH, a superexpressão de ERBB2 no tumor e o estado de saúde da paciente. [24, 25]

1.2 Aspectos Fisiológicos e Metabólicos do Selênio

O selênio é um mineral traço essencial para o organismo humano. Foi descoberto em 1817 pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius, mas só teve sua essencialidade reconhecida em 1979, devido ao diagnóstico da doença de Keshan, uma cardiomiopatia descoberta em uma área da China deficiente em selênio. [26, 27]

É importante salientar que o selênio se encontra na natureza e nos organismos na forma orgânica e/ou inorgânica. As principais formas orgânicas são a selenometionina e a selenocisteína, enquanto as inorgânicas se apresentam na forma de selenito, seleneto, selenato e o elemento selênio. [27,28]

O corpo humano possui cerca de 10 a 20 mg de selênio, o qual é reservado na forma de selenometionina e armazenado nos órgãos e tecidos em quantidade variável: aproximadamente 30% no fígado, 30% no músculo, 15% no rim, 10% no plasma e 15% em outros órgãos (Figura 2). [29, 30]

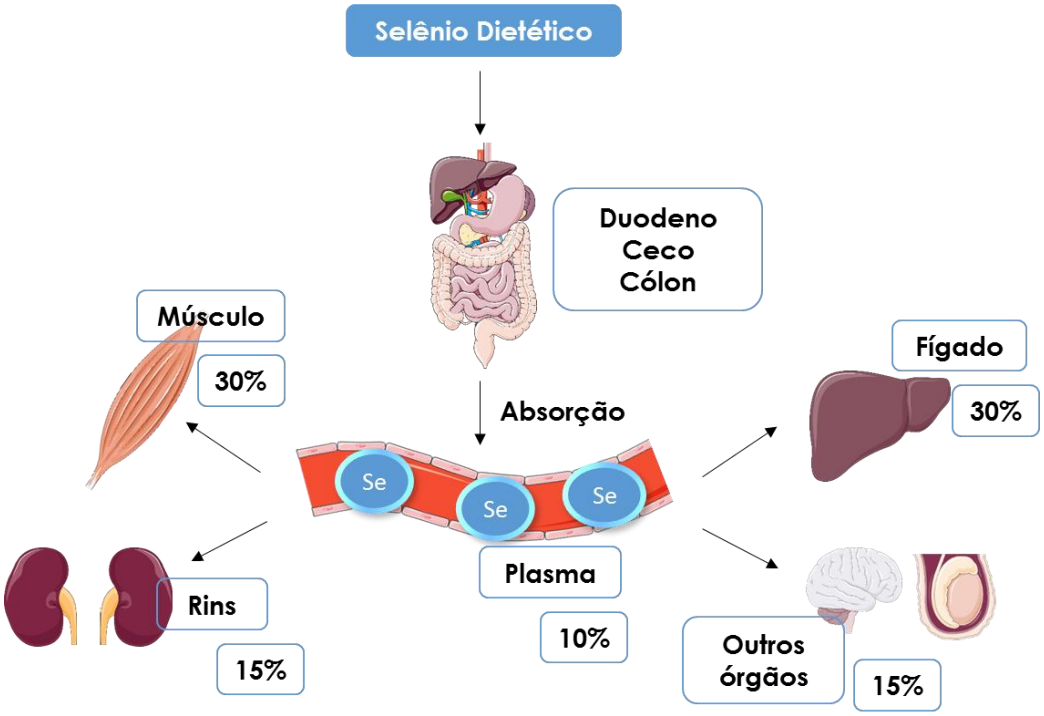


Figura 2. Distribuição de selênio no organismo. Fonte: Adaptado de Kambe et al.[35]

Esse mineral é parte estrutural de determinadas proteínas, as quais contêm em seu sítio ativo, um ou mais resíduos do aminoácido selenocisteína. Nesse contexto, vale ressaltar que o genoma humano é capaz de codificar 25 selenoproteínas. Entretanto, seus mecanismos de ação ainda

não são totalmente elucidados, com exceção das enzimas deiodinases, Glutationa Peroxidase, Tireoxina Redutase e Selenoproteína P, as quais têm suas ações relativamente bem compreendidas. [29, 31]

Nesse reflexo, as funções do selênio no organismo humano estão diretamente relacionadas às funções das selenoproteínas e de alguns produtos do metabolismo do mineral. A literatura relata que este nutriente parece estar envolvido em diversos processos biológicos, dentre estes, os mecanismos de defesa antioxidante, no metabolismo dos hormônios tireoidianos, estabilidade genômica, imunomodulação, fertilidade e reprodução, função neurológica e redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis. [30, 32, 33, 34]

Diante do importante papel do selênio para o organismo, recomenda-se uma ingestão dietética do mineral de 55 µg/dia para adultos de ambos os sexos. Essa recomendação é com base no critério de maximizar a atividade da selenoproteína Glutationa Peroxidase plasmática. O limite superior tolerável de ingestão (UL) de 400 µg foi estabelecido com base no surgimento de sintomas causados por selenose. [36]

As principais fontes alimentares desse nutriente são peixes, carnes (bovina, frango e suína), fígado, rim, ovos e castanha-do-brasil. Entretanto, vale ressaltar que a quantidade de selênio contida nos alimentos pode ser muito heterogênea em um mesmo tipo de alimento, principalmente se este for proveniente de áreas diferentes. Isso se dá devido às variações na concentração de selênio entre os solos, a qual é dependente de características geoquímicas, especialmente o pH e a natureza da rocha originária dos solos. Fatores como irrigação, manejo, fertilização, condições climáticas e potencial de oxirredução do solo também influenciam na concentração de selênio. [27, 30, 37]

Vale salientar que o selênio está presente nos alimentos de origem vegetal e animal em diferentes formas, o que irá influenciar diretamente na sua biodisponibilidade, pois compostos orgânicos são mais biodisponíveis que os inorgânicos. Em vegetais, esse micronutriente está presente na forma inorgânica selenato e nas formas orgânicas selenometionina, Se-metilselenocisteína e γ-glutamil-Se metilselenocisteína. Já em animais, os principais compostos são selenocisteína, selenometionina e selenato. [30, 38]

Após a ingestão, o selênio é absorvido principalmente no duodeno e ceco, entretanto, seus mecanismos de absorção não são totalmente elucidados e se diferem entre as diferentes formas químicas do mineral. Sugere-se que o selenito é absorvido por difusão simples, enquanto o selenato seria por um cotransportador sódio-selenato e/ou pela família de trocadores aniônicos multifuncionais SLC26. Já os aminoácidos selenometionina, metilselenocisteína e selenocisteína são absorvidos pelos sistemas de transportadores de aminoácidos, em particular pelos sistemas B0 e b0+rBAT (figura 3). [27, 39]

Ressalta-se a existência de componentes da dieta que podem influenciar a absorção intestinal de selênio. Nutrientes facilitadores são as proteínas, vitaminas E, A e C em altas doses e outros antioxidantes. Já os inibidores, são altas doses de enxofre, metais pesados, cálcio e íon férrico. [30, 40]

Após o processo de absorção, os selenocompostos são convertidos em seleneto (H_2Se), substância considerada ponto central nas interconversões metabólicas de compostos de selênio orgânicos e inorgânicos. Este intermediário é, então, incorporado em selenoproteínas na forma de selenocisteína (figura 3). A literatura propõe uma via na qual o selênio alimentar, incorporado na GPx3, entra na circulação portal e chega até o fígado, órgão central do

metabolismo do selênio, para então, participar da síntese de Selenoproteína P. Outros mecanismos não identificados podem transportar alternativamente o selênio da dieta para o fígado. Vale ressaltar que a SeP realiza o transporte de selênio para os tecidos extra-hepáticos e representa 60 a 70% do conteúdo total desse nutriente no plasma. O restante encontra-se sob a forma principalmente de GPx3 (figura 3).[39]

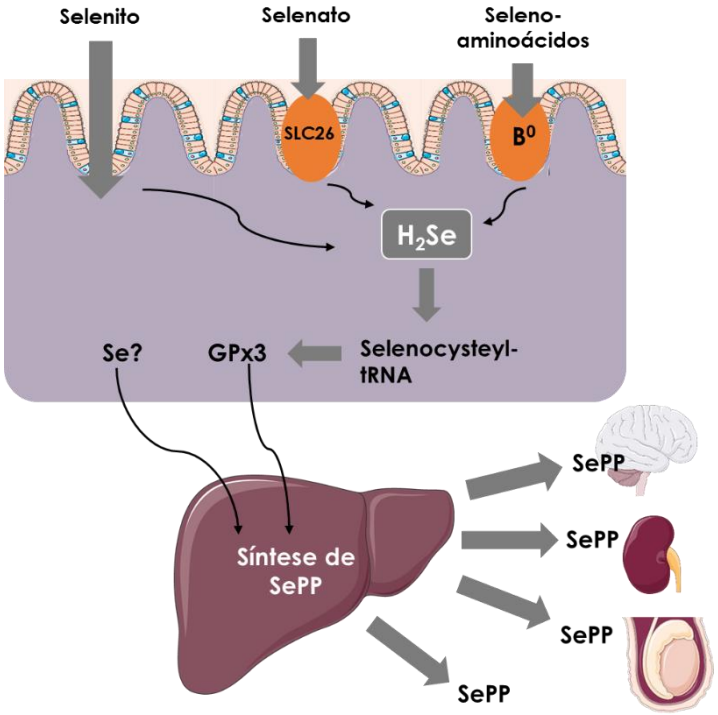


Figura 3. Ilustração simplificada do metabolismo das principais formas do selênio. Fonte: Adaptado de Fairweather-Tait et al.[39]

A homeostase do selênio no organismo é regulada por meio de sua excreção na urina, sendo respiração e fezes consideradas vias secundárias que podem auxiliar em situações de alta ingestão. Ressalta-se que o seleneto também é o metabólito intermediário nesse processo. Em níveis mais baixos de ingestão, esse composto é incorporado ao selenoaçúcar e excretado na urina. Já em níveis mais elevados de ingestão, ocorre metilação do seleneto dando origem ao dimetilseleneto, o qual é excretado pelas fezes e respiração, e trimetilselênio, excretado na urina. [38, 39]

A avaliação do estado nutricional relativo ao selênio, pode ser obtida por meio da sua ingestão, concentrações teciduais, funcionalidade biológica e excreção. Em algumas situações, o estado geral de selênio de grandes populações pode ser previsto examinando a composição química do solo e de alimentos e hábitos alimentares. A nível individual, o status do selênio pode ser avaliado a partir do cabelo, unha, urina, sangue total, plasma, soro e eritrócito.[39]

É importante ressaltar que a análise de selênio nos eritrócitos, cabelo e unhas é útil como biomarcador a longo prazo, sendo os dois últimos interessantes para pesquisas de campo devido ao fato de serem de fácil acesso e não invasivos, entretanto, têm alto risco de serem contaminados. Por exemplo, as amostras de cabelo podem ser afetadas por cosméticos que contêm selênio e, dessa forma, influenciar nos resultados. As concentrações urinárias e plasmáticas de selênio são consideradas biomarcadores de curto prazo e correlacionam-se, sob condições fisiológicas, com a quantidade do mineral ingerida na alimentação. A análise da

concentração e expressão de selenoproteínas, tais como a GPx e SelP, constitui uma ferramenta útil para avaliar a funcionalidade do selênio no organismo. [30, 39, 41]

Atualmente não existe um método acurado, sensível e universalmente aceito para a avaliação do estado nutricional de selênio que seja capaz de ampliar o entendimento das possíveis associações entre este nutriente e as doenças crônicas. Entretanto, é oportuno destacar que a literatura menciona o plasma como o tecido mais útil para avaliar o estado de selênio em humanos, devido a sua estabilidade e existência de métodos de determinação sensíveis e precisos. [41]

1.3 Selênio e Câncer de Mama

A ação protetora do selênio e seus compostos sobre o câncer de mama vem sendo estudada desde 1969. Nesse sentido, estudos epidemiológicos têm mostrado que populações com baixas concentrações de selênio apresentam maior incidência de câncer de mama. Ratificando este achado, metanálises evidenciaram associação inversa entre as concentrações desse mineral e o risco de desenvolver a neoplasia. [34, 42, 43]

Nesse contexto, a literatura tem proposto mecanismos quimioprotetores e quimiopreventivos envolvendo o selênio e seus compostos, os quais apresentam a capacidade de prevenir a carcinogênese e a progressão do câncer, respectivamente. Ademais, o mineral contribui para a redução de danos ao DNA, para a atenuação do estresse oxidativo e da inflamação por meio de mecanismos envolvendo as selenoproteínas, atua na melhora da resposta imune, no aumento da expressão da proteína supressora de tumor p53, na inativação da proteína C quinase, no bloqueio do ciclo celular, na indução da apoptose de células cancerígenas e na inibição da angiogênese. [42, 43, 44, 45]

Sobre os efeitos quimioprotetores do selênio (figura 4), esse mineral parece atuar contra a instabilidade do DNA, a inibição da proliferação celular e a síntese de proteínas em células transformadas. No que diz respeito ao primeiro mecanismo, o mineral atua inibindo a formação de adutos de DNA (segmento de DNA ligado a uma substância química causadora de câncer), a quebra, perda ou ganho de cromossomo e protegendo o comprimento do telômero. Essas ações parecem ocorrer devido a regulação, pelo selênio, de genes relacionados às enzimas de desintoxicação de carcinógenos das fases I/II do ciclo celular, as quais inibem a formação de adutos. [46, 47]

Em relação a inibição da proliferação celular, as selenoproteínas podem reduzir a formação de hidroperóxidos nas vias da ciclooxigenase e lipoxigenase, o que diminui a produção de prostaglandinas pró-inflamatórias e leucotrienos, atenuando assim a inflamação, uma condição envolvida na promoção do crescimento do tumor. Além do mais, o selênio parece desempenhar efeito inibitório na atividade de proteínas relacionadas ao crescimento, promoção e diferenciação celular, como as proteínas quinase (PKC), ciclina dependente de quinase 2 (CDK2) e os fatores de transcrição proteína ativadora 1 (AP-1) e fator nuclear κB (NF-κB). [48]

Vale destacar o papel da GPX-1, uma selenoproteína expressa em diversas células, cuja ação principal é sua atividade antioxidante, responsável por neutralizar as espécies reativas de oxigênio e prevenir a peroxidação lipídica. Além desta ação, recentemente tem sido evidenciado o papel da GPX-1 em vias envolvidas no desenvolvimento de câncer de mama. Em células MCF-7, a superexpressão dessa enzima parece modular a fosforilação das proteínas p70S6K e Akt, as quais estão envolvidas na proliferação, sobrevivência e síntese proteica celular, bem

como no aumento dos níveis de Gadd45, proteína que participa na regulação da expressão gênica, na interrupção do ciclo celular, no reparo do DNA e na apoptose. Dessa forma, sua ação pode servir como base para futuros tratamentos do câncer de mama, entretanto, necessita-se de mais estudos a fim de elucidar os mecanismos envolvidos entre a GPX-1 e sua capacidade de modular a fosforilação de proteínas envolvidas no ciclo celular. [47, 49]

No que diz respeito a melhora da função imune pelos selenocompostos e sua relação com câncer de mama, ensaios clínicos evidenciaram que a suplementação de selênio na forma de selenito de sódio foi capaz de aumentar a citotoxidade tumoral, mediada por linfócitos, bem como a atividade das células natural killer em comparação com o grupo não suplementado. Deste modo, sugere-se que a suplementação de selênio durante a terapia do câncer pode resultar tanto em um declínio significativo na morbidade associada a infecções, como também em um melhor controle do crescimento do tumor. Contudo, são necessários mais estudos a fim de explicitar os mecanismos moleculares pelos quais as selenocompostos regulam as funções das células imunológicas. [50]

Em relação aos efeitos quimiopreventivos do selênio (figura 4), isto é, a capacidade de prevenir a progressão carcinogênica, destaca-se a indução da apoptose e a inibição da transformação de células saudáveis em células neoplásicas por compostos de selênio, a exemplo do metilselenocisteína. A principal via evidenciada pela literatura diz respeito à ativação das caspases 3, 6 e 8, a qual resulta na clivagem de PARP (proteína que atua nas vias de reparo de quebra do DNA) e consequente fragmentação do DNA. [51]

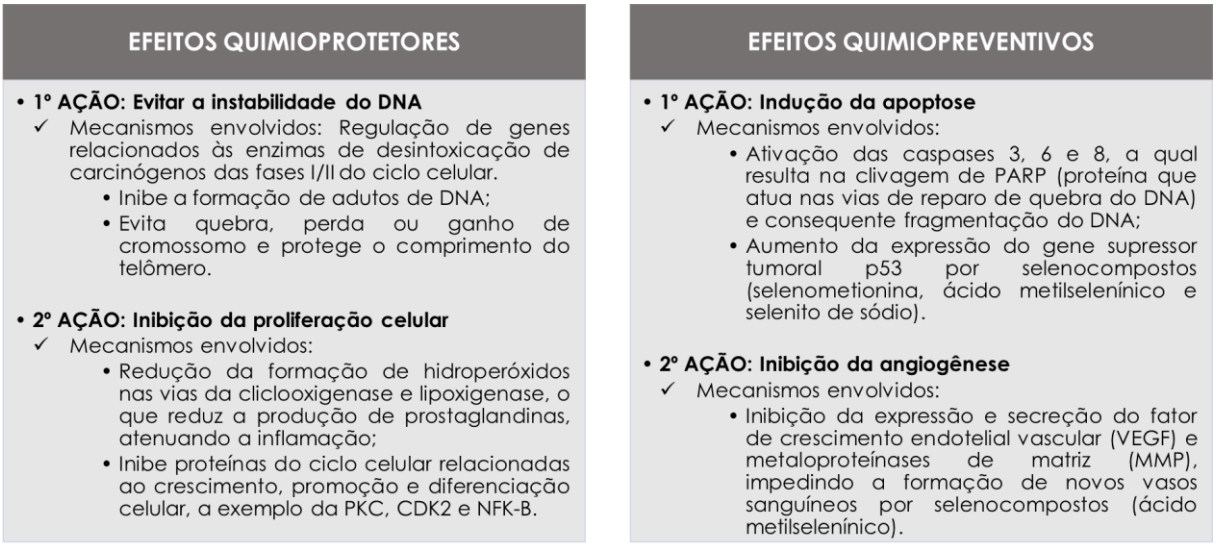


Figura 4: Resumo dos principais mecanismos envolvidos nos efeitos quimioprotetores e quimiopreventivos do selênio e seus compostos no câncer de mama.

Além disso, outro importante mecanismo envolvido na indução da apoptose por compostos de selênio refere-se ao aumento da expressão do gene supressor tumoral p53, o qual inibe a proliferação, estimula o reparo do DNA e promove apoptose agindo como um fator de transcrição para vários genes, a exemplo dos genes Gadd. Nesse sentido, a selenometionina parece ativar o gene supressor tumoral p53, por meio da regulação redox dos principais resíduos de cisteína deste gene, ao passo que o ácido metilselenínico e o selenito de sódio modulam a atividade desse gene por fosforilação. Vale salientar mais uma ação do selenito de sódio: a inativação da proteína quinase C (PKC), enzima de sinalização envolvida na promoção do tumor, que ocorre por meio da reação entre o selenito de sódio e o domínio catalítico da PKC,

o que leva a sua inativação e consequente inibição do crescimento celular e promoção do tumor. [52]

Alguns precursores do selenol mostraram exercer um efeito inibitório na expressão de moléculas chave na regulação da angiogênese. Foi demonstrado que o ácido metilselenínico inibiu a expressão e secreção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e inibiu metaloproteínases de matriz (MMP) em linhagens de células neoplásicas, impedindo a formação de novos vasos sanguíneos tanto para fornecer energia para o crescimento do tumor, como para a formação de metástases. [53, 54]

Diante das importantes funções do selênio na prevenção do câncer de mama, diversos estudos têm avaliado o estado nutricional do mineral em mulheres com câncer de mama para elucidar a influência da doença na homeostase desse elemento. No entanto, os resultados são bastante controversos, provavelmente devido aos diferentes parâmetros utilizados, variações nas concentrações de selênio no solo, bem como variações nas condições de saúde das participantes. Diante disso, a realização de uma revisão sistemática dos estudos já disponíveis na literatura é fundamental para estabelecer a conexão entre o mineral e a doença.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o estado nutricional do selênio em mulheres com câncer de mama em comparação a mulheres sem câncer de mama.

2.2 Objetivos Específicos

Compilar estudos que avaliaram o estado nutricional do selênio em mulheres com e sem câncer de mama;

Identificar os parâmetros utilizados na avaliação do estado nutricional de selênio em mulheres com e sem câncer de mama;

Analisar desfechos relacionados a avaliação do estado nutricional do selênio em mulheres com e sem câncer de mama;

Verificar a influência do câncer de mama na homeostase do selênio.

3. METODOLOGIA

A revisão sistemática foi realizada e relatada de acordo com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). O estudo iniciou com a seguinte questão norteadora: “O estado nutricional relativo ao selênio em mulheres com câncer de mama apresenta alterações em comparação ao de mulheres sem câncer de mama?" No início deste estudo não foram encontradas outras revisões sistemáticas similares no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO). Os critérios de elegibilidade foram especificados previamente e documentado em um protocolo (ANEXO I) publicado no site do PROSPERO (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/) mediante o número CRD42021268203.

3.1 Identificação dos estudos

As pesquisas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas: PubMed, Web of Science e Embase (Tabela 2). Considerou-se o período desde a criação destas bases de dados a agosto de 2021 (mês de realização da busca). Ressalta-se que foi realizada uma nova pesquisa (junho de 2022) para avaliar a existência de novos artigos possíveis de inclusão nesta revisão sistemática.

Base de dados	Ano de criação	Endereço	Finalidade
Web of Science	1966	http://apps.webofknowledge.com	Transdisciplinar (Ciências, ciências sociais, artes e humanidades)
PubMed	2004	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	Literatura biomédica e saúde
EMBASE	1946	https://www.embase.com/landing?status=grey	Banco de dados exclusivo de literatura médica

Tabela 2. Bases de dados eletrônicas utilizadas para busca de publicações cientificas e suas principais finalidades.

Elegemos três bases de dados com objetivo de garantir uma cobertura adequada e eficiente. Foram empregados na busca os descritores contidos na lista do *Medical Subject Headings* - MesH Terms, disponível na U*nited States National Library of Medicine*. Foi empregado dentro de cada linha a lógica booleana com o operador “*OR*”, e entre as linhas o operador “*AND*”, com objetivo de delimitar a busca.

Os descritores utilizados foram *Selenium, Selenoprotein, Glutathione Peroxidase, Breast Neoplasm, Breast Carcinoma, Breast Cancer, Mammary Cancer, Malignant Neoplasm of Breast, Malignant Tumor of Breast, Human Mammary Carcinoma e Human Mammary Neoplasm.* Como a base de dados individual utiliza termos indexados diferentes, foi necessário adaptar a estratégia de busca em cada uma das bases de dados. Foram feitas adaptações nas

estratégias de busca para recuperar o maior número de artigos. As estratégias de busca para cada banco de dados estão listadas no Quadro 1.

Database	Search strategies
Pubmed	"Breast Neoplasm" OR (Breast Carcinoma) OR (Breast Cancer) OR (Mammary Cancer) OR (Malignant Neoplasm of Breast) OR (Malignant Tumor of Breast) OR (Human Mammary Carcinoma) OR (Human Mammary Neoplasm) AND "Selenium" OR (Selenoprotein) OR (Glutathione Peroxidase)
Web of Science	TS=("Breast Neoplasm")) OR TS=("Breast Cancer")) OR TS=("Breast Carcinoma")) AND TS=("Selenium")) OR TS=("Selenoprotein")) OR TS=("Glutathione Peroxidase"))
Embase	('breast tumor':ab,ti OR 'mammary cancer':ab,ti OR 'malignant neoplasm of breast':ab,ti OR 'malignant tumor of breast':ab,ti) AND selenium:ab,ti OR selenoprotein:ab,ti OR 'glutathione peroxidase':ab,ti

Quadro 1. Estratégias de pesquisa.

Os elementos deste estudo foram baseados na estratégia "PECO" (*Population, Exposure, Comparator and Outcomes)* explicitada na tabela 3.

Elemento	Variável
População	Mulheres
Exposição	Câncer de mama
Comparador	Controle (mulheres sem câncer de mama)
Desfecho	Estado Nutricional de Selênio

Tabela 3. Elementos e variáveis utilizadas na estratégia PECO.

Dois pesquisadores da área da nutrição avaliaram os artigos de forma independente (DSCA e LLCS). Os artigos potencialmente relevantes foram obtidos na íntegra e foram avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade.

Os resultados da pesquisa em cada banco de dados foram importados para o software EndNote Web que consiste em um programa que auxilia no gerenciamento de referências (Thomson Research Software, Carlsbad, CA, EUA), no qual os estudos duplicados foram removidos automaticamente, seguido de uma verificação manual para excluir as duplicatas restantes. Posteriormente, os estudos foram selecionados de forma independente e cega por dois revisores (DSCA e LLCS). As discordâncias entre estes revisores foram resolvidas por consenso, e um terceiro pesquisador (BJSAF) foi consultado quando esse consenso não foi possível.

Inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para a triagem dos artigos e, em seguida, foi realizada a leitura na íntegra para confirmar se o estudo realmente preenchia os critérios de elegibilidade. Após a triagem e seleção dos artigos, foi realizada uma busca manual da lista de referências dos artigos incluídos para encontrar possíveis estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade, mas não haviam sido recuperados na busca nas bases de dados eletrônicas.

3.2 Critérios de elegibilidade dos estudos

Para serem incluídos,os estudos deveriam (1) incluir mulheres com câncer de mama e mulheres sem câncer de mama como grupo comparativo; (2) que não fizeram cirurgia para retirada do

tumor e não fizeram tratamento prévio; (3) e que não estivessem na menopausa; e (4) estudos que avaliaram pelo menos um parâmetro representativo do *status* de selênio.

Os critérios de exclusão foram estudos com amostras compostas por (1) mulheres com diagnóstico de doenças renais, hepáticas ou cardíacas, doenças autoimunes, câncer, doenças que perturbam a digestão e absorção no trato gastrointestinal e outras condições conhecidas por afetar o metabolismo do selênio no corpo, (2) mulheres grávidas e lactantes e (3) que tomam suplementos nutricionais.

A definição dos parâmetros do estado nutricional de selênio foi baseada no artigo de Combs[41]. Segundo esse autor, o estado nutricional de um nutriente pode ser entendido como resultado de sua ingestão, metabolismo e retenção no organismo. Assim, o autor apresenta quatro componentes do estado nutricional do selênio, ou seja, ingestão dietética, concentrações teciduais (plasma, eritrócitos, linfócitos e células da mucosa bucal), quantidade excretada (urina, fezes, cabelo e unhas) e funcionalidade (glutationa peroxidase e selenoproteína P).

3.3 Extração de dados

Os dados extraídos incluíram informações sobre autoria, ano de publicação, título, objetivo, país da pesquisa, desenho do estudo, tamanho da amostra, divisão dos participantes em grupos, idade, parâmetros de selênio e métodos de análise, e principais resultados sobre o status de selênio. Os dados extraídos foram organizados em planilhas do Microsoft Office Excel e conferidos pela revisora principal.

3.4 Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés foi realizada de forma independente por dois avaliadores (DSCA e LLCS), utilizando a lista de verificação de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI)[55] para estudos transversais (ANEXO II). As decisões sobre o sistema de pontuação e os pontos de corte foram acordados por todos os revisores, conforme recomendado pelo manual dos revisores do JBI, e os estudos foram classificados de acordo com o número de questões respondidas com "sim" da seguinte forma: 1) baixo risco de viés (≥ 6 questões); 2) risco moderado de viés (4-5 questões); e 3) alto risco de viés (≤ 3 questões). Para fins de classificação do risco de viés, a resposta "não se aplica" foi considerada como "sim" e a resposta "incerto" foi considerada como "não".

Além disso, para o estudo que analisou a ingestão dietética de selênio, a ferramenta Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology - Nutritional Epidemiology (STROBE-nut)[56] foi usada para verificar se o estudo relatou informações adequadas e completas relacionadas à avaliação da ingestão alimentar. Esta avaliação não foi utilizada para fins de inclusão; portanto, nenhum estudo foi excluído com base no resultado da avaliação.

4. RESULTADOS

Na tentativa de equacionar melhor o encadeamento dos resultados, estes serão expostos em tópicos referentes às etapas envolvidas na elaboração da revisão sistemática, incluindo a descrição da seleção dos estudos e suas características, da análise do risco de viés e da descrição analítica dos principais resultados para os parâmetros de selênio.

4.1 Descrição da triagem e seleção de artigos

A busca nas bases de dados recuperou um total de 2.912 referências. Após a remoção de 145 duplicatas, os títulos e resumos das 2.767 referências restantes foram avaliados, resultando na seleção de 121 artigos. Esses artigos foram lidos na íntegra para verificar se atendiam aos critérios de inclusão para esta revisão. A avaliação de elegibilidade resultou na inclusão de 21 artigos. Além disso, foram selecionados três estudos da busca manual da lista de referências dos artigos já incluídos, totalizando ao final 24 artigos incluídos nesta revisão. O fluxograma do processo de triagem e seleção de estudos é mostrado na Figura 4.

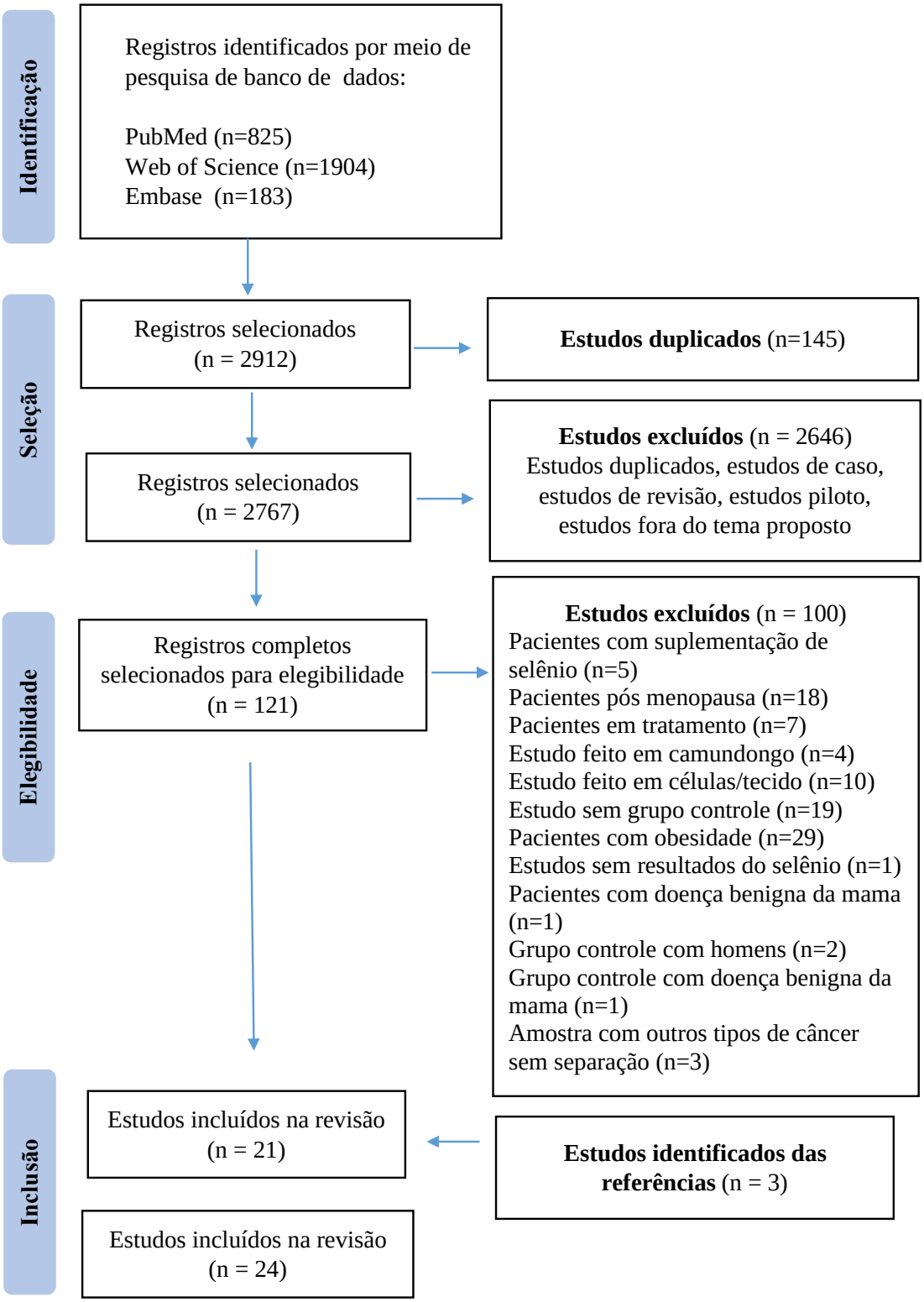


Figura 04. Fluxograma PRISMA de busca e seleção dos estudos incluídos.

4.2 Características dos estudos incluídos

A Tabela 4 apresenta a descrição dos estudos incluídos nesta revisão. Todos os artigos incluíram apenas participantes do sexo feminino, num total de 1234 mulheres com câncer de mama, 1343 mulheres sem câncer e 92 com doença benigna da mama. Em relação à faixa etária, a média de idade das mulheres com câncer de mama foi 46.7 anos, sem câncer de mama foi 46.5 anos e com doença benigna da mama foi 48.5 anos. Os locais de pesquisa variaram, totalizando 15 países (Índia=6; Turquia=3; Taiwan=2; Nigeria=1; Algeria=1; Canadá=1; Israel=1; Coreia=1; França=1; Iraque=1; Irã=1; Itália=1; Espanha=1; Malásia=1; Nepal=1).

No que diz respeito aos parâmetros relacionados ao estado nutricional do selênio, 21 artigos avaliaram apenas um parâmetro e três avaliaram dois ou mais parâmetros. Os parâmetros analisados foram a atividade da enzima glutationa peroxidase (n = 11), a concentração de selênio no plasma ou soro (n = 11), a ingestão alimentar (n = 1), a concentração de selênio nas unhas (n = 3) e cabelo (n = 2).

Authors (year)	Country	Desing/Sample	Selenium biomarkers	Main results
Adeoti et al.[57]	Nigeria	Cross-sectional study: -30 patients with breast cancer (47.3±6.8 years) - 30 healthy volunteers (46.5±6.8 years)	Serum selenium	↓ serum selenium concentrations in patients with breast cancer compared to healthy women ($p<0.01$).
Atukeren et al. [58]	Turkey	Cross-sectional study: -30 patients with breast cancer; 46 (32–58) years - 20 healthy volunteers	Serum GPx	↓ serum GPx concentrations in patients with breast cancer compared to healthy women ($p<0.001$).
Badid et al. [59]	Algeria	Cross-sectional study: Premenopausal women - 38 newly-diagnosed breast cancer women (overweight) (41±4 years) - 50 healthy age matched women (normal weight) (40±5 years)	Erythrocyte GPx activity	Glutathione peroxidase activity were significantly higher in breast cancer patients when compared with controls ($p<0.01$).
Basu et al.[60]	Canada	Cross-sectional study: - 30 patients with malignant breast tumour (55.2±2.4 years) - 29 patients with benign breast disease (59.3±2.6 years) - 30 healthy control subjects (53.7±2.4 years)	Serum selenium	No significant difference in serum selenium between groups.
Chaitchik et al.[61]	Israel	Cross-sectional study: - 32 patients with breast cancer (59.9 years) - 36 healthy controls women (46.8 years)	Serum selenium	The results of the selenium analyses in blood serum show that the weighted mean of the selenium concentration in the group of breast cancer patients is 0.076±0.014 ppm (for 32 cases). This value is significantly lower than the weighted mean of 0.119±0.023 ppm obtained for the group of controls (36 cases).
Choi et al.[62]	Korea	Cross-sectional study: 1st Dataset for Discovery Cohort: - 137 controls without any breast lesions (48 years)	Serum selenium	↓ serum selenium concentrations in patients with breast cancer compared to healthy women ($p=0.0241$)

		- 150 breast cancer patients (46 years)		
Cihan et al. [63]	Turkey	Hospital-based case control study: - 52 patients diagnosed with stage III breast cancer (50.3±8.8 years) - 52 healthy volunteers (47.4±10.1 years)	Hair selenium	↓ hair selenium in patients with breast cancer compared to healthy women ($p<0.05$).
Gerber et al.[64]	France	Case-control study: - 50 breast cancer patients (53.1 ± 9.8 years) - 50 healthy control subjects (53.1 ± 8.6 years)	Toenail selenium Serum selenium	There was no significant difference in the selenium levels of the patients and controls.
Goswami et al.[65]	India	Cross-sectional study: - 60 cases of carcinoma of the breast (49.2 ± 12.7 years) - 60 healthy controls (47.7±11.9 years)	Whole-blood GPx activity	↓ whole-blood GPx activity in patients with breast cancer compared to healthy women ($p<0.001$).
Hadi et al. [66]	Iraq	Cross-sectional study: - 90 breast cancer patients (49 years) 30 newly diagnosed with breast cancer; 60 were already treated with DOXO. - 30 healthy control subjects	GPx activity	- GPx mean value in newly diagnosed patients was significantly lower than the control ($p = 0.0001$), on the other hand the activity of GPx in DOXO treated patients was significantly increased ($p < 0.0001$); - A significant difference in GPx level was recorded between control group and patients treated with DOXO ($p = 0.0033$).
Huang et al.[67]	Taiwan	Cross-sectional study: - 35 patients with breast cancer (48.2 ± 12.1 years) - 35 healthy controls (44.5 ± 10.2 years)	Serum selenium	No significant difference in serum selenium between groups, but, the mean Se level was lower in stage III as compared to that of the control group ($p<0.05$).
Kangari et al.[68]	Iran	Cross-sectional study: - 38 patients with newly diagnosed breast cancer (40.78±0.847 years) - 38 healthy controls women (39.61±0.927 years)	Erythrocyte GPx activity	GPX activity was significantly lower in the breast cancer patients in comparison with the controls ($p=0.001$).
Piccinini et al.[70]	Italy	Cross-sectional study: - 38 patients with breast cancer (58.6 ± 10.3 years) - 22 healthy controls women (56.8 ± 11 years)	Hair selenium Plasma selenium	↓ Se hair concentration in patients with breast cancer compared to controls ($p<0.01$). No significant difference in plasma selenium between groups.
Polat et al.[71]	Turkey	Cross-sectional study: - 40 patients with malignant breast tumour (52.7±11.3 years) - 20 patients with benign breast disease (38±8.3 years) - 20 healthy control subjects (48.5±10.2 years)	Erythrocyte GPx activity	Glutathione peroxidase activity were significantly higher in breast cancer patients when compared with healthy controls and benign disease ($p<0.05$).
Rajendra et al.[72]	India	Cross-sectional study: - 30 patients with breast cancer (52 years)	GPx activity	There was no significant difference in the GPx activity of the patients and controls ($p= 0.609$).

		- 30 healthy controls women (52 years)		
Ramírez-Expósito et al.[73]	Spain	Cross-sectional study: - 198 women with breast cancer (pre and postmenopausal) (45.2 ± 1.2 years) Premenopausal women without chemotherapy (n=39) and with chemotherapy (n=63); Postmenopausal women without chemotherapy (n=44) and with chemotherapy (n=52). - 78 healthy women volunteers (48.5 years) Premenopausal women (n=38); Postmenopausal women (n=40).	Serum GPx activity	- GPx activity were significantly lower (p<0.01) with menopause. - Women with breast cancer not treated with NC showed significantly lower GPx activity than healthy control women (p< 0.01), remaining the significant differences with menopause. - Women with breast cancer treated with NC also showed significantly lower GPx activity than healthy control women (p<0.01), although no differences were found with menopause and NC.
Rao et al.[74]	India	Cross-sectional study: - 40 patients with breast cancer (48.5 years) Stage-I (n=10); Stage-II (n=10); Stage-III (n=10); Stage-IV (n=10). - 40 healthy controls women (48.5 years)	GPx activity	The activity of GPx was found to be increased significantly in breast cancer patients. GPx activity was elevated significantly from stage - II to Stage -IV breast cancer patients (4% to 25%) whereas no significant change was observed in stage I breast cancer patients, when compared to controls.
Ray et al.[75]	India	Case-control study: - 54 breast cancer patients (47.2 ± 10.05 years) 28 premenopausal and 26 postmenopausal. - 42 healthy control subjects (45.6 ± 10.5 years) 23 premenopausal and 19 postmenopausal.	GPx activity	GPx activity showed highly significant elevation in BC patients (p<0.001), irrespective of menopausal status.
Saleh et al.[76]	Kuwait	Cross-sectional study: - 50 patients with breast cancer (47.2±11.77 years) - 150 healthy controls women (46.9±12.52 years)	Whole blood level of selenium	↓ serum selenium concentration in patients with breast cancer compared to controls (p<0.0001).
Singh et al. [77]	India	Hospital-based case control study: - 160 breast cancer patients (45.29 ± 10.64 years) - 160 controls (40.98 ± 10.32 years)	Serum selenium	There was no significant difference in the selenium levels of the patients and controls.
Sivakumar et al.[78]	India	Cross-sectional study: - 50 patients with breast cancer (45 years) - 50 healthy controls women (45 years)	Erythrocyte GPx activity	GPX activity was significantly lower in the breast cancer patients in comparison with the controls (p<0.001).
Suzana et al.[79]	Malaysia	Cross-sectional study:	Selenium intake	- The selenium intake among cases was

		- 64 patients with breast cancer (46.7 ± 6.4 years) - 127 healthy controls women (47.2 ± 7.4 years)	Toenail selenium Hair selenium	significantly lower than the controls ($p<0.05$); - Selenium in hair did not differ among cases and controls; - Selenium status in the nails of controls was significantly higher as compared to cases ($p<0.05$).
Wu et al. [80]	Taiwan	Cross-sectional study: - 25 patients with malignant breast tumour - 43 patients with benign breast disease - 26 healthy control subjects	Serum selenium	↓ serum selenium concentration in patients with breast cancer compared to controls ($p<0.01$).
Yadav et al. [81]	Nepal	Hospital-based case control study: - 69 breast cancer patients (47.5 years) 25 premenopausal and 44 postmenopausal. - 70 healthy control subjects (47.5 years) 25 premenopausal and 45 postmenopausal.	Serum selenium	↓ serum selenium concentration in patients with breast cancer compared to controls ($p<0.01$), irrespective of menopausal status.

Tabela 4. Descrição simplificada dos estudos selecionados para a revisão sistemática.

4.3 Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés mostrou que 33,3% dos estudos (n=8) preencheram seis ou mais itens do checklist (risco baixo), 58,3% (n=14) preencheram quatro ou cinco itens (risco moderado), enquanto 8,3% (n=2) dos estudos preencheram menos de quatro itens (alto risco). De modo geral, os principais pontos identificados como risco de viés foram fatores de confusão não considerados na análise dos dados, principalmente relacionados à idade da menarca, amamentação, tabagismo e presença ou não de obesidade e outras doenças que aumentam o risco para o desenvolvimento do câncer e a descrição superficial da análise do selênio e dos testes estatísticos aplicados. A Tabela 5 mostra uma avaliação detalhada do risco de viés nos estudos incluídos nesta revisão.

Estudo	Ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Risco
Adeoti, M. L.	2015				-					
Atukeren, P.	2010				-					
Badid, N.	2010				-					
Basu, T. K.	1989				-					
Benderli Cihan, Y.	2011				-					
Chaitchik, S.	1988				-		-			
Choi, R.	2019				-					

Gerber, M.	1991				-					
Goswami, B.	2010				-					
Hadi, N. A.	2021				-		-			
Huang, Y. L.	1999				-					
Kangari, P.	2018				-					
Piccinini, L.	1996				-					
Polat, M. F.	2002				-					
Rajendra, C. H.	2020				-		-			
Ramírez-Expósito, M. J.	2014				-					
Rao, S	2012				-		-			
Ray, G.	2000				-		-			
Saleh, F.	2011				-		-			
Singh, P.	2005				-		-			
Sivakumar, S.	2011				-		-			
Suzana, S.	2009				-		-			
Wu, H.D.	2006				-		-			
Yadav, N. K.	2012				-		-			

Tabela 5. Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados para a revisão sistemática.

Legenda: (Sim/baixo risco de viés); (Não está claro/moderado risco de viés); - (Não aplicável); (Não/alto risco de viés); Q (questão, 1, 2, 3, ...).

Q1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?
Q2. Were the study subjects and the setting described in detail?
Q3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?
Q4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?
Q5. Were confounding factors identified?
Q6. Were strategies to deal with confounding factors stated?
Q7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?
Q8. Was appropriate statistical analysis used?

4.4 Avaliação dos biomarcadores do estado nutricional do selênio

4.4.1 Selênio da dieta, do cabelo e da unha

A ingestão dietética de selênio foi avaliada por um estudo. Neste, as participantes do grupo caso apresentaram uma menor ingestão do mineral, quando comparadas às participantes do grupo controle ($p<0.05$). [79]

O selênio presente no cabelo foi analisado em três estudos. Destes, em 2 encontraram-se menores concentrações de selênio em mulheres com cancer de mama. [63, 70]

O selênio nas unhas foi analisado em dois estudos. Destes, um trabalho evidenciou baixas concentrações do mineral no grupo caso[79].

Na tabela 6 estão expostos os valores de selênio na dieta, unha e cabelo dos estudos incluídos nesta revisão.

Estudo	Parâmetro	Resultados encontrados	
		Grupo caso	Grupo controle
Suzana et al.[79]	Selênio dietético (µg)	78.46 ± 25.34	89.34 ± 36.85*
Suzana et al.[79]	Selênio na unha (µg/g)	0.056 ± 0.088	0.114 ± 0.085*
Gerber et al.[64]	Selênio na unha (mg/g)	0.63 ± 0.20	0.62 ± 0.15
Suzana et al.[79]	Selênio no cabelo (µg/g)	0.136 ± 0.152	0.114 ± 0.084
Cihan et al. [63]	Selênio no cabelo (µg/g)	0.649 ± 0.930	5.061 ± 7.597*
Piccinini et al.[70]	Selênio no cabelo (ng/g)	215.2 ± 112.5	338.3 ± 151.95*

Tabela 6. Concentrações de selênio na dieta, cabelo e unha dos estudos incluídos. *valores apresentam diferença estatística.

4.4.2 Selênio plasmático e sérico

A concentração de selênio plasmático foi avaliada por 1 estudo. Não houve diferença significativa entre os grupos segundo este parâmetro. [70]

O selênio sérico, por sua vez, foi avaliado por 9 trabalhos. Destes, 6 estudos encontraram concentrações séricas reduzidas do mineral em mulheres com câncer de mama, quando comparadas ao grupo controle[57,61,62,76,80,81].

Na tabela 7 estão expostos os valores de selênio plasmático e sérico dos estudos incluídos nesta revisão.

Estudo	Parâmetro	Resultados encontrados	
		Grupo caso	Grupo controle
Adeoti et al.[57]	Selênio sérico (ug/l)	45.0±4.6	76.4±8.9*
Basu et al.[60]	Selênio sérico (ug)	12.0±10.0	13.0±5.0
Chaitchik et al.[61]	Selênio sérico (ppm)	0.076±0.014	0.119±0.023*
Choi et al.[62]	Selênio sérico (ug/l)	107.00 (98.00 – 114.00)	109.00 (102.00-119.00)*
Gerber et al.[64]	Selênio sérico (µmol/L)	1.19 ± 0.21	1.12 ± 0.26
Huang et al.[67]	Selênio sérico (ng/mL)	15.2 ± 14.3	12.1 ± 16.7
Saleh et al.[76]	Selênio sérico (µg/L)	64.06±16.05	88.64±19.03*
Wu et al. [80]	Selênio sérico (µg/L)	60.94±17.78	99.50±25.83*
Yadav et al. [81]	Selênio sérico (µg/L)	80.44±1.19	92.16±1.54*
Piccinini et al.[70]	Selênio plasmático (µg /L)	71.81 ± 18.12	75.06 ± 16.58

Tabela 7. Concentrações de selênio plasmático e sérico dos estudos incluídos. *valores apresentam diferença estatística.

4.4.3 Atividade da enzima glutationa peroxidase

A atividade da enzima glutationa peroxidase no plasma/soro e eritrócitos foi avaliada em 11 artigos, dentre os quais 6 trabalhos encontraram concentrações da enzima estatisticamente inferiores nas mulheres com câncer de mama[58,65,66,68,73,78], e 4 estudos encontraram

concentrações da enzima estatisticamente superiores nas mulheres com câncer de mama[59,71,74,75].

Na tabela 8 estão expostos os valores da enzima glutationa peroxidase dos estudos incluídos nesta revisão.

Estudo	Parâmetro	Resultados encontrados	
		Grupo caso	Grupo controle
Atukeren et al. [58]	GPx sérico (U/L)	4.000	6.000*
Badid et al. [59]	GPx eritrocitária (U/gHb)	90	60*
Goswami et al.[65]	GPx no sangue total (U/L)	11.24 ± 2.2	40.2 ± 6.3*
Hadi et al. [66]	GPx (U/L)	15.48 ± 1.77	35.72 ± 2.10*
Kangari et al.[68]	GPx eritrocitária (U/gHb)	62.19±1.70	71.05±1.82*
Polat et al.[71]	GPx eritrocitária (U/gHb)	70	30*
Rajendra et al.[72]	GPx (U/L)	43.5 ± 10.5	44.7 ± 7.3
Ramírez-Expósito et al.[73]	GPx sérico (U/Ml)	70	80*
Rao et al.[74]	GPx eritrocitária (U/gHb)	203.36 ± 25.57	177.3 ± 31.0*
Ray et al.[75]	GPx (ug/dl)	3.96 ± 1.3	2.71 ± 1.19*
Sivakumar et al.[78]	GPx eritrocitária (U/gHb)	4.07 ± 0.675	17.96 ± 1.86*

Tabela 8. Concentrações de selênio plasmático e sérico dos estudos incluídos. *valores apresentam diferença estatística.

5. DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática foram avaliados estudos que determinaram pelo menos um parâmetro de avaliação do estado nutricional de selênio em mulheres com câncer de mama em comparação com mulheres sem câncer de mama. Dessa forma, buscou-se entender o comportamento do mineral frente às alterações fisiopatológicas inerentes a doença, considerando o delineamento transversal dos estudos incluídos.

5.1 Selênio dietético

Os resultados mostraram que a ingestão dietética do mineral foi estatisticamente inferior no grupo caso em comparação ao grupo controle[79], apesar de que ambos os grupos apresentavam ingestão dietética superior à recomendação (25ug/dia)[82]. O estudo observou ainda que o risco de câncer de mama diminuiu com o aumento do quartil de ingestão de selênio, com associação significativa observada nos percentis 50 e 75; no entanto, as associações não foram significativas após o ajuste para fatores de confusão.

Ressalta-se que a ingestão adequada desse nutriente é importante para manter suas concentrações nos tecidos e as atividades das selenoproteínas em níveis ideais, o que ajuda a prevenir o dano oxidativo do DNA, eliminando os radicais livres nas células epiteliais da mama que podem causar câncer. [83, 84, 85]

Vale salientar que, apesar de o referido estudo apresentar um baixo risco de viés, existem algumas limitações para a determinação de selênio nos alimentos, com destaque a sua origem geográfica, já que existem áreas onde o teor deste mineral é bastante elevado no solo, podendo causar intoxicação, e outras em que o teor é bem reduzido, podendo causar deficiência.[86, 87, 41] Sobre este aspecto, destaca-se ainda que a tabela utilizada para analisar os alimentos foi de uma base de dados americana, cujo solo é reconhecidamente mais rico nesse mineral do que o da Malásia, local de realização deste estudo, além de que a Tabela Nutricional de Alimentos da Malásia não contém o mineral selênio.

5.2 Selênio sérico e plasmático

Os níveis plasmáticos e séricos de selênio são os parâmetros mais utilizados para analisar o estado nutricional desse elemento. Vale mencionar que as concentrações de selênio no plasma ou soro refletem o teor do mineral absorvido após a ingestão, sendo, portanto, considerado um biomarcador de curto prazo.[41]

Quanto aos resultados encontrados nos artigos incluídos nesta revisão, apenas um estudo analisou o selênio plasmático em mulheres com câncer de mama, o qual não observou diferença estatística entre os grupos, vez que as concentrações deste mineral das mulheres com e sem câncer de mama foi de 71.8 µg/L e 75.0 µg/L, respectivamente.[70] Estes valores estão abaixo do recomendado por diversos estudos, que propõem concentrações entre 80 e 100 µg/L, fundamentados na perspectiva de otimizar a atividade da enzima glutationa peroxidase no plasma. [88, 89, 90]

No mesmo estudo[70] avaliou-se a concentração de selênio no cabelo, cujos resultados mostraram valores significativamente inferiores nas mulheres com câncer de mama; sabendo-se que este é um marcador do estado nutricional de selênio a longo prazo, tais resultados sugerem que à medida que a doença progride, haveria maior mobilização das reservas do mineral em outros tecidos para manter suas concentrações plasmáticas em patamares compatíveis com a normalidade. Assim, o comprometimento das suas concentrações plasmáticas pode influenciar no papel protetor do mineral contra essa doença e colaborar para a progressão do tumor. [91, 92, 93]

Como fatores limitantes do estudo de Piccinini et al.[70], citam-se: não foi determinada a atividade da GPx, o que pode dificultar a interpretação dos dados, e não foi realizada a avaliação dietética do mineral, a qual parece influenciar seus níveis plasmáticos, como evidenciado no estudo de Laclaustra et al.[94] realizado nos Estados Unidos da América (EUA), no qual a média de selênio para mulheres com 40 anos ou mais foi de 134.7 µg/L, o que pode refletir a variabilidade geográfica dos níveis de selênio no solo, que são superiores nos EUA e Canadá em relação a Europa. Assim, há a necessidade de avaliar o estado geral de selênio examinando a composição química do solo e de alimentos e hábitos alimentares, o que não foi realizado no estudo em questão.

No que diz respeito ao selênio sérico, o levantamento bibliográfico identificou cinco artigos nos quais as concentrações de selênio estavam estatisticamente inferiores nas mulheres com câncer de mama. Este fato pode ser justificado devido a patogênese da doença induzir, de forma intrínseca, a produção de espécies reativas de oxigênio nos tecidos e soro, o que contribui para elevar a demanda de nutrientes antioxidantes, a exemplo do selênio. Assim, a manutenção de níveis elevados de agentes oxidantes pode contribuir a médio e longo prazo para a redução das concentrações séricas desse mineral. [95, 96]

Isso corrobora os achados de Huang et al.[67], onde os autores encontraram diferença estatística significativa nas concentrações séricas de selênio em pacientes no estágio III e grupo controle. Assim, percebe-se a necessidade de um monitoramento dos diversos estádios de evolução do tumor, vez que com o avançar da doença, vislumbra-se uma tendência de redução das concentrações séricas deste mineral.

5.3 Selênio no cabelo e unhas

A avaliação das concentrações de selênio no cabelo e nas unhas reflete o estado nutricional de longo prazo do mineral. Sobre este aspecto, é oportuno mencionar que estes parâmetros não apresentam equilíbrio dinâmico com a quantidade circulante do mineral e correspondem a uma forma de excreção deste nutriente em um dado momento no passado. [41]

Em relação aos resultados dos artigos incluídos nesta revisão, Suzana et al.[79] encontraram concentrações estatisticamente inferiores do mineral nas unhas no grupo caso. O mesmo estudo analisou a ingestão dietética de selênio, a qual mostrou-se superior às recomendações, os resultados encontrados se opõem ao entendimento de que o selênio excessivo no organismo poderia se acumular nas unhas. Atribuindo-se tal achado a alguns fatores: (1) a alta demanda metabólica desse nutriente nas mulheres com câncer de mama, o que torna insuficiente a ingestão dietética para frear a demanda por nutrientes antioxidantes nas mulheres com câncer de mama; (2) a provável superestimação das quantidades ingeridas pelas participantes do

estudo, visto que a tabela utilizada para avaliação alimentar foi norte-americana, onde os solos são ricos em selênio. [97]

Em relação às concentrações de selênio nos cabelos das participantes, dois estudos encontraram menores concentrações para o grupo caso, com diferença significativa entre os grupos. [63, 70] Isso demonstra que as reservas de selênio destas pacientes já estavam sendo utilizadas com o avançar da doença, de forma que é provável que suas concentrações plasmáticas se mostrem comprometidas, interferindo no papel do mineral na sua função antioxidante. [93]

Vale ressaltar que os níveis de selênio no cabelo e unhas podem ser influenciados pelo uso de cosméticos e variações na deposição de selênio de acordo com o teor de metionina na dieta e cor do cabelo.[39, 41, 86, 98] Dessa forma, a interpretação dos achados obtidos pelos estudos incluídos nesta revisão, bem como a compreensão de seu significado no contexto do câncer de mama, é limitada pela possibilidade de contaminação das amostras e por questões metodológicas, a exemplo do delineamento transversal destas pesquisas.

5.4 Atividade da enzima glutationa peroxidase

Considerando que o selênio é componente do aminoácido selenocisteína, substrato essencial para a síntese de um grupo de proteínas denominadas selenoproteínas, a determinação da concentração ou atividade desses compostos pode ser utilizada para avaliar o estado nutricional do selênio sob a perspectiva de conhecer a sua funcionalidade. [31, 41]

Dentre as selenoproteínas, destacam-se a glutationa peroxidase 1 e 3, que, no compartimento plasmático ou sérico são secretadas em maior quantidade, o que as tornam importantes componentes do pool funcional do selênio circulante.[99] Além disso, essas proteínas são responsivas até determinado ponto pela ingestão de selênio, sendo utilizadas como parâmetro para estimar a quantidade recomendada de ingestão do mineral, bem como para estabelecer os valores adequados da concentração deste micronutriente no plasma ou soro.[90, 100]

Nos estudos incluídos nesta revisão, a enzima foi avaliada em plasma/soro e eritrócitos, que corresponde principalmente às isoformas 1 e 3, respectivamente. A glutationa peroxidase 1 é uma enzima intracelular encontrada no citosol, mitocôndrias ou no núcleo, sendo a selenoproteína mais abundante do organismo. Já a glutationa peroxidase 3 é secretada principalmente pelos rins e é a forma mais abundante no plasma. Ambas as isoformas possuem função antioxidante, atuando principalmente na redução de peróxido de hidrogênio, hidroperóxidos lipídicos e outros hidroperóxidos orgânicos.[31]

Nesse contexto, a atividade da enzima glutationa peroxidase mostrou-se reduzida nas mulheres com câncer de mama em 6 estudos, aumentada em 4 estudos, e sem diferença significativa em 1 estudo. Sobre este aspecto, tanto a redução quanto o aumento da atividade dessa enzima parecem estar relacionados ao estresse oxidativo associado ao câncer. Supõe-se que nos estágios iniciais do câncer de mama, o sistema antioxidante do organismo seja estimulado a fim de neutralizar as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, possivelmente devido a uma maior produção de radicais livres associada à promoção do tumor.[74] Todavia, com o progresso da doença, a capacidade antioxidante do organismo pode ser gradualmente reduzida, culminando na redução da atividade de enzimas antioxidantes, como a glutationa peroxidase.[68, 73]

Isto pode ser notado no estudo de Ray et al.[75] que identificou aumento da atividade da glutationa peroxidase nos estágios II e III de pacientes com câncer de mama, mas uma redução a partir do

IV estágio da doença. Em contrapartida, no estudo de Rao et al.[74], os autores observaram aumento nas concentrações dessa enzima nos estágios II a IV, contudo, ressalta-se o declínio de glutationa reduzida (GSH) nesses mesmos estágios, o que indica que em determinado ponto a produção de GPx pode sofrer interferência pela redução de GSH. Além disso, os autores destacam que a produção de subprodutos da peroxidação lipídica eleva-se em todos os estágios, o que demonstra que a elevada produção de GPx ainda é insuficiente para neutralizar essas substâncias.

Ressalta-se a falta de análise estratificada por estágio do tumor na maioria dos estudos em relação a glutationa peroxidase, o que limita a análise do comportamento dessa enzima no câncer de mama. Além disso, a maioria dos estudos teve a atividade da glutationa peroxidase como único parâmetro avaliado relacionado ao selênio e foram voltados para a análise do estresse oxidativo. Este fato limita a interpretação dos resultados no contexto do estado nutricional do selênio, visto que não se tem conhecimento do teor dietético ou dos valores plasmáticos deste micronutriente nos grupos avaliados, os quais influenciam diretamente na atividade dessa enzima.

Dessa forma, embora a glutationa peroxidase seja um parâmetro do selênio amplamente analisado, a interpretação isolada dos seus valores é insuficiente para compreender o estado nutricional deste mineral no contexto do câncer de mama, visto que vários outros fatores podem influenciar na síntese e atividade dessa enzima, além das concentrações do mineral no organismo.

5.5 Pontos fortes e limitações

Os pontos fortes desta revisão são:

- Realizamos uma busca exaustiva na literatura em três bases de dados relevantes na área da saúde;

- Empregamos uma metodologia rigorosa, conforme preconizado pelos órgãos internacionais com expertise em revisões sistemáticas. Todo o estudo foi seguido de acordo com protocolo PRISMA e além disto, realizamos o registro no PROSPERO. A realização deste registro, é apontada na literatura como algo que favorece a transparência, reprodutibilidade e usabilidade das ideias das revisões sistemáticas.

- Os estudos incluídos variaram entre os países realizados, dessa forma, foi possível notar alterações na concentração do selênio, a depender dos locais em que a região continha solo rico ou pobre do mineral.

As limitações deste estudo são:

- Dos 2912 artigos encontrados na busca, 5 destes com potencial para responder nossa pergunta de pesquisa não estavam disponíveis. Não foi possível entrar em contato com os autores por não ter acesso ao e-mail em nenhum documento na internet. Essa indisponibilidade de contato pode ser justificada devido ao tempo de publicação dos estudos, os quais variaram entre 1993 a 2000.

- Alguns estudos não caracterizaram em detalhes a amostra estudada. Isso pode esconder potenciais fatores de viés, a exemplo do IMC, que interfere nas concentrações de selênio;
- Alguns estudos não estratificam a amostra de acordo com o estágio tumoral. Este tipo de avaliação se torna importante para analisar as concentrações do mineral à medida que o estadiamento avança;
- A maioria dos estudos avaliaram somente um parâmetro de selênio, o que torna dificultosa a observação do estado nutricional global relativo ao mineral das participantes;
- Devido ao corte transversal dos estudos incluídos, não foi possível avaliar a temporalidade das mudanças nos parâmetros de selênio associados ao câncer de mama.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados constantes nos artigos selecionados para esta revisão evidenciam comprometimento do estado nutricional relativo ao selênio em mulheres com câncer de mama, em relação às mulheres sem a doença. No entanto, os resultados dos estudos ainda são bastante controversos, o que pode ser atribuído ao complexo metabolismo do nutriente, bem como pela falta de controle de algumas variáveis que podem interferir na homeostase do mineral no organismo, a exemplo do peso, uso de suplementos, estágio do tumor, condições inflamatórias, doenças não relatadas, entre outros fatores. Associado a isso, os dados encontrados mostram que não existe um único biomarcador que melhor esclareça o estado nutricional relativo ao selênio, a despeito das concentrações do mineral ou de selenoproteínas no plasma serem os parâmetros de maior sensibilidade para identificar o status desse nutriente. Diante disso, ressalta-se a necessidade da realização de mais estudos, em particular, de natureza longitudinal, que investiguem a relação entre o estado nutricional do selênio e o câncer de mama, levando em consideração dois ou mais biomarcadores do mineral e o estadiamento do tumor.

REFERÊNCIAS

1. Henry NL, Shah PD, Haider I, Freer PE, Jagsi R, Sabel MS. Chapter 88: Cancer of the Breast. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. Abeloff's Clinical Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2020.

2. Mendes PMV, Bezerra DLC, Dos Santos LR, de Oliveira Santos R, de Sousa Melo SR, Morais JBS, et al. Magnesium in Breast Cancer: What Is Its Influence on the Progression of This Disease? Biological Trace Element Research [Internet]. 2018 Aug 1;184(2):334–9.

3. INCA. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Incidência de câncer de mama. 2021. Disponível em: < https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros/incidencia>. Acesso em: março, 2021.

4. Franco-Marina F, López-Carrillo L, Keating NL, Arreola-Ornelas H, Marie Knaul F. Breast cancer age at diagnosis patterns in four Latin American Populations: A comparison with North American countries. Cancer Epidemiology. 2015 Dec;39(6):831–7.

5. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2015 Oct 29;66(1):31–42.

6. AHMAD, Aamir. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance: challenges and progress. Mobile, Al, Usa: Springer, 2019. 1152 p.

7. Grover PL. The initiation of breast and prostate cancer. Carcinogenesis. 2002 Jul 1;23(7):1095–102.

8. WINTERS, Stella. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. In: TEPLOW, David. Progress in Molecular Biology and Translational Science. 151. ed. Los Angeles, Ca, Usa: Elsevier, 2017; 1:1-32.

9. De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. Nutrients [Internet]. 2019 Jul 3;11(7):1514.

10. Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, Panagiotakos DB. Diet and breast cancer: a systematic review. International Journal of Food Sciences and Nutrition. 2014 Sep 8;66(1):1–42.

11. Pan M-H, Chiou Y-S, Chen L-H, Ho C-T. Breast cancer chemoprevention by dietary natural phenolic compounds: Specific epigenetic related molecular targets. Molecular Nutrition & Food Research. 2014 Dec 11;59(1):21–35.

12. INCA. Instituto Nacional de Câncer - Ministério da Saúde. Como surge o câncer? 2019. Disponível em: https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer#:~:text=Nesse%20est%C3%A1gio%2C%20o%20c%C3%A2ncer%20j%C3%A1,chamados%20agentes%20oncoaceleradores%20ou%20carcin%C3%B3genos

13. BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer. Controle de câncer de mama: documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA; 2004.

14. Silva PA da, Riul S da S. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. Revista Brasileira de Enfermagem. 2011 Dec;64(6):1016–21.

15. LAKHANI, S. R. (ed.) WHO Classification of Tumours of Breast. Geneve: International Agency for Research on Cancer, 2012.

16. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 2001 Sep 11 [cited 2019 Dec 6];98(19):10869–74.

17. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. JAMA. 2019 Jan 22;321(3):288.

18. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature [Internet]. 2000 Aug;406(6797):747–52.

19. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. Endocrine-Related Cancer. 2010 Dec;17(4):R245–62.

20. Cirqueira MB, Moreira MAR, Soares LR, Freitas-Júnior R. Subtipos moleculares do câncer de mama. Femina [Internet]. 2011. 39(10).

21. Irvin WJ, Carey LA. What is triple-negative breast cancer? European Journal of Cancer [Internet]. 2008 Dec 1; 44(18):2799–805.

22. UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER. TNM: Classificação de Tumores Malignos. Tradução Instituto Nacional de Câncer. 7. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2012.

23. EDGE, S. B.; BIRD, D.R.; COMPTOM, C.C. et al. AJCC cancer staging manual. 7. ed. New York: Springer-Verlag, 2010.

24. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Annals of Oncology [Internet]. 2015 Aug 1; 26(8):1533–46.

25. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN. Clinical Practice Guidelines (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Versão 4. 2017. Estados Unidos da América: NCCN, 2018.

26. Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. Chinese Medical Journal [Internet]. 1979 Jul 1; 92(7):471–6.

27. Mehdi Y, Hornick J-L, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions. Molecules. 2013 Mar 13;18(3):3292–311.

28. Graham TW. Trace Element Deficiencies in Cattle. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice [Internet]. 1991 Mar, 7(1):153–215.

29. Mistry HD, Broughton Pipkin F, Redman CWG, Poston L. Selenium in reproductive health. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2012 Jan;206(1):21–30.

30. DONADIO, J. L. S. et al. Selênio. In: COZZOLINO, S. M. F. (Org.). Biodisponibilidade de nutrientes. 5. ed. Barueri, SP: Manole, 2016. p. 761-821.

31. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: Molecular Pathways and Physiological Roles. Physiological Reviews [Internet]. 2014 Jul 1; 94(3):739–77.

32. Yoo M-H, Gu X, Xu X-M, Kim J-Y, Carlson BA, Patterson AD, et al. Delineating the role of glutathione peroxidase 4 in protecting cells against lipid hydroperoxide damage and in Alzheimer's disease. Antioxidants & Redox Signaling [Internet]. 2010 Apr 1; 12(7):819–27.

33. Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2015 Nov 1; 100(11):4037–47.

34. Cai X, Wang C, Yu W, Fan W, Wang S, Shen N, et al. Selenium Exposure and Cancer Risk: an Updated Meta-analysis and Meta-regression. Scientific Reports [Internet]. 2016 Jan 20; 6(1).

35. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. Physiological Reviews. 2015 Jul;95(3):749–84.

36. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington: National Academy Press, 2006.

37. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. Metallomics. 2014;6(1):25–54.

38. Rayman MP, Infante HG, Sargent M. Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation. British Journal of Nutrition. 2008 Aug;100(2):238–53.

39. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in Human Health and Disease. Antioxidants & Redox Signaling. 2011 Apr;14(7):1337–83.

40. Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: A review. Science of The Total Environment. 2008 Aug;400(1-3):115–41.

41. Combs GF Jr. Biomarkers of selenium status. Nutrients 2015; 7(4):2209-36.

42. Sinha R, El-Bayoumy K. Apoptosis is a critical cellular event in cancer chemoprevention and chemotherapy by selenium compounds. Current Cancer Drug Targets [Internet]. 2004 Feb 1;4(1):13–28.

43. Babaknejad N, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Rahimifar P, Bahrami S, Delpesheh A, et al. The relationship between selenium levels and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Biological Trace Element Research [Internet]. 2014 Jun 1;159(1-3):1–7.

44. Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. Proceedings of the Nutrition Society [Internet]. 2005 Nov; 64(04):527–42.

45. Almondes KG de S, Leal GV da S, Cozzolino SMF, Philippi ST, Rondó PH de C. O papel das selenoproteínas no câncer. Revista da Associação Médica Brasileira [Internet]. 2010; 56:484–8.

46. Ferguson LR, Karunasinghe N, Zhu S, Wang AH. Selenium and its' role in the maintenance of genomic stability. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis [Internet]. 2012 May; 733(1-2):100–10.

47. Fontelles CC, Ong TP. Selenium and Breast Cancer Risk: Focus on Cellular and Molecular Mechanisms. Advances in Cancer Research [Internet]. 2017;136:173–92.

48. Rayman MP. The importance of selenium to human health. Lancet (London, England) [Internet]. 2000;356(9225):233–41.

49. Nasr MA, Fedele MJ, Esser K, Diamond AM. GPx-1 modulates Akt and P70S6K phosphorylation and Gadd45 levels in MCF-7 cells. Free Radical Biology & Medicine [Internet]. 2004 Jul 15; 37(2):187–95.

50. Avery J, Hoffmann P. Selenium, Selenoproteins, and Immunity [Internet]. Nutrients. 2018; 10(9).

51. Medina D, Thompson H, Ganther H, Ip C. Se-methylselenocysteine: a new compound for chemoprevention of breast cancer. Nutrition and Cancer [Internet]. 2001 [cited 2022 Apr 27];40(1):12–7.

52. Gopalakrishna R, Gundimeda U. Antioxidant Regulation of Protein Kinase C in Cancer Prevention. The Journal of Nutrition. 2002 Dec 1;132(12):3819S3823S.

53. Brozmanová J, Mániková D, Vlčková V, Chovanec M. Selenium: a double-edged sword for defense and offence in cancer. Archives of Toxicology. 2010 Sep 25;84(12):919–38.

54. Chen Y-C, Prabhu KS, Das A, Mastro AM. Dietary selenium supplementation modifies breast tumor growth and metastasis. International Journal of Cancer. 2013 Jul 6;133(9):2054–64.4

55. Institute TJB. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 Edition. [Internet]. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2014.

56. Lachat C, Hawwash D, Ocké MC, Berg C, Forsum E, Hörnell A, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology—Nutritional Epidemiology (STROBE-nut): An Extension of the STROBE Statement. PLOS Medicine. 2016 Jun 7;13(6):e1002036.

57. Adeoti M, Oguntola A, Akanni E, Agodirin O, Oyeyemi G. Trace elements; copper, zinc and selenium, in breast cancer afflicted female patients in LAUTECH Osogbo, Nigeria. Indian Journal of Cancer. 2015;52(1):106.

58. Atukeren P, Yavuz B, Soydinc HO, Purisa S, Camlica H, Gumustas MK, et al. Variations in systemic biomarkers of oxidative/nitrosative stress and DNA damage before and during the consequent two cycles of chemotherapy in breast cancer patients. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [Internet]. 2010 Oct 1; 48(10):1487–95.

59. Badid N, Baba Ahmed FZ, Merzouk H, Belbraouet S, Mokhtari N, Merzouk SA, et al. Oxidant/Antioxidant Status, Lipids and Hormonal Profile in Overweight Women with Breast Cancer. Pathology & Oncology Research. 2009 Sep 3;16(2):159–67.

60. Basu TK, Hill GB, Ng D, Abdi E, Temple N. Serum vitamins A and E, beta-carotene, and selenium in patients with breast cancer. Journal of the American College of Nutrition [Internet]. 1989 Dec 1; 8(6):524–9.

61. Chaitchik S, Shenberg C, Nir-El Y, Mantel M. The distribution of selenium in human blood samples of Israeli population—Comparison between normal and breast cancer cases. Biological Trace Element Research. 1988 Jan;15(1):205–12.

62. Choi R, Kim M-J, Sohn I, Kim S, Kim I, Ryu JM, et al. Serum Trace Elements and Their Associations with Breast Cancer Subgroups in Korean Breast Cancer Patients. Nutrients [Internet]. 2019 Jan 1;11(1):37.

63. Benderli Cihan Y, Sözen S, Öztürk Yıldırım S. Trace Elements and Heavy Metals in Hair of Stage III Breast Cancer Patients. Biological Trace Element Research. 2011 Jun 10;144(1-3):360–79.

64. Gerber M, Richardson S, Salkeld R, Chappuis P. Antioxidants in female breast cancer patients. Cancer Investigation [Internet]. 1991; 9(4):421–8.

65. Goswami B, Rajappa M, Gupta N, Mahto M, Hadke NS, Mishra TK. Breast cancer: interaction between oxidant-antioxidant dynamics and inflammation in Indian females. Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers [Internet]. 2010; 6(2):95–103.

66. Hadi NA, Mahmood RI, Al-Saffar AZ. Evaluation of antioxidant enzyme activity in doxorubicin treated breast cancer patients in Iraq: A molecular and cytotoxic study. Gene Reports [Internet]. 2021 Sep 1; 24:101285.

67. Huang Y-L, Sheu J-Y, Lin T-H. Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. Clinical Biochemistry. 1999 Mar;32(2):131–6.

68. Kangari P, Zarnoosheh Farahany T, Golchin A, Ebadollahzadeh S, Salmaninejad A, Mahboob SA, et al. Enzymatic antioxidant and lipid peroxidation evaluation in the newly diagnosed breast cancer patients in Iran. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2018 Dec 1;19(12):3511–5.

69. Männistö S, Alfthan G, Virtanen M, Kataja V, Uusitupa M, Pietinen P. Toenail selenium and breast cancer-a case-control study in Finland. European Journal of Clinical Nutrition [Internet]. 2000 Feb 1; 54(2):98–103.

70. Piccinini L, Borella P, Bargellini A, Medici CI, Zoboli A. A case-control study on selenium, zinc, and copper in plasma and hair of subjects affected by breast and lung cancer. Biological Trace Element Research [Internet]. 1996 Jan 1;51(1):23–30.

71. Polat MF, Taysi S, Gul M, Cikman O, Yilmaz I, Bakan E, et al. Oxidant/antioxidant status in blood of patients with malignant breast tumour and benign breast disease. Cell Biochemistry and Function. 2002;20(4):327–31.

72. Rajendra CH, Kedari GSR. Role of antioxidant levelsand lipid peroxidationin patients with breast cancer. Biomedicine [Internet]. 2020 Nov 11 [cited 2022 Apr 28];40(2):170–4.

73. Ramírez-Expósito MJ, Sánchez-López E, Cueto-Ureña C, Dueñas B, Carrera-González P, Navarro-Cecilia J, et al. Circulating oxidative stress parameters in pre- and post-menopausal healthy women and in women suffering from breast cancer treated or not with neoadjuvant chemotherapy. Experimental Gerontology [Internet]. 2014 Oct 1; 58:34–42.

74. Rao CSS, Kumari DS. Changes in Plasma Lipid Peroxidation and the Antioxidant System in Women with Breast Cancer. International Journal of Basic and Applied Sciences [Internet]. 2012 Aug 29;1(4):429–38.

75. Ray G, Batra S, Shukla NK, Deo S, Raina V, Ashok S, et al. Lipid peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment [Internet]. 2000 Jan 1; 59(2):163–70.

76. Saleh F, Behbehani A, Asfar S, Khan I, Ibrahim G. Abnormal Blood Levels of Trace Elements and Metals, DNA Damage, and Breast Cancer in the State of Kuwait. Biological Trace Element Research. 2010 May 22;141(1-3):96–109.

77. Singh P, Kapil U, Shukla NK, Deo S, Dwivedi SN. Association between breast cancer and vitamin C, vitamin E and selenium levels: results of a case-control study in India. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP [Internet]. 2005 Apr 1;6(2):177–80.

78. Sivakumar S, Niranjali Devaraj S. Enzymatic and Non-Enzymatic Anti-Oxidant Status of Breast Cancer Patients in Tamilnadu. International Journal of Pharma and Bio Sciences. 2011; 2(4).

79. Suzana S, Cham BG, Ahmad Rohi G, Mohd Rizal R, Fairulnizal MN, Normah H, et al. Relationship between selenium and breast cancer: a case-control study in the Klang Valley. Singapore Medical Journal [Internet]. 2009 Mar 1;50(3):265–9.

80. Wu HI, Chou S, Chen D, Kuo H. Differentiation of Serum Levels of Trace Elements in Normal and Malignant Breast Patients. Biological Trace Element Research. 2006 Oct;113(1):9-18.

81. Yadav NK, Poudel B, Thanpari C, Koner BC. Assessment of Biochemical Profiles in Premenopausal and Postmenopausal Women with Breast Cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2012 Jul 31;13(7):3385–8.

82. Recommended Nutrient Intakes for Malaysia, National Coordinating Committee on Food and Nutrition, Ministry of Health Malaysia, Putrajaya: NCCFN; 2005. ISBN 983-42438-0-4.

83. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Nutrition and breast cancer. Breast 2003; 12:412-6.

84. Burk RF, Hill KE. Regulation of selenium metabolism and transport. Annu Rev Nutr. 2015; 35: 109-34.

85. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. Endocrine. 2015; 48(3):756-75.

86. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids [Internet]. PubMed. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.

87. Ferreira KS, Gomes JC, Bellato CR, Jordão CP. Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. Revista Panamericana de Salud Pública [Internet]. 2002 Mar;11(3).

88. Alfthan G, Aro A, Arvilommi H, Huttunen JK. Selenium metabolism and platelet glutathione peroxidase activity in healthy Finnish men: effects of selenium yeast, selenite, and selenate. Am J Clin Nutr. 1991;53(1):120-125.

89. Duffield AJ, Thomson CD, Hill KE, Williams S. An estimation of selenium requirements for New Zealanders. Am J Clin Nutr. 1999;70(5):896-903.

90. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. Eur J Clin Nutr. 2004;58(3):391-402.

91. Karki K, Pande D, Negi R, Khanna S, Khanna RS, Khanna HD. Association Between Biomarkers of Oxidative Stress, Trace Elements, and Cell Proliferation Index in Patients

With Benign and Malignant Breast Diseases. Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology. 2015;34(1):1–10.

92. Feng J-F, Lu L, Zeng P, Yang Y-H, Luo J, Yang Y-W, et al. Serum total oxidant/antioxidant status and trace element levels in breast cancer patients. International Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2012 Dec 1;17(6):575–83.

93. Kadkol S, Diamond AM. The Interaction between Dietary Selenium Intake and Genetics in Determining Cancer Risk and Outcome. Nutrients. 2020 Aug 12;12(8):2424.

94. Laclaustra M, Stranges S, Navas-Acien A et al (2010) Serum selenium and serum lipids in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. Atherosclerosis 210(2):643–648.

95. Cayir Y, Cayir A, Turan MI, et al. Antioxidant status in blood of obese children: the relation between trace elements, paraoxonase, and arylesterase values. Biol Trace Elem Res. 2014;160(2):155-160.

96. Lubinski J, Marciniak W, Muszynska M, Huzarski T, Gronwald J, Cybulski C, et al. Serum selenium levels predict survival after breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2017 Oct 17;167(2):591–8.

97. Kieliszek M, Błażejak S. Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. Molecules. 2016; 21(5):609.

98. Salbe AD, Levander OA. Effect of various dietary factors on the deposition of selenium in the hair and nails of rats. J Nutr 1990; 120(2): 200-6.

99. Renko K. Biomarkers of Se Status. Molecular and Integrative Toxicology. 2018;451–65.

100. Hurst R, Collings R, Harvey LJ, et al. EURRECA-Estimating selenium requirements for deriving dietary reference values. Crit Rev Food Sci Nutr. 2013;53(10):1077-1096.

ANEXOS

ANEXO I – ARQUIVO DO PROTOCOLO PROSPERO

NIHR | National Institute for Health Research

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided here.

Citation

Diana Araujo, Thaís Nogueira. Selenium nutritional status in women with breast cancer: a systematic review. PROSPERO 2021 CRD42021268203 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021268203

Review question

Is the nutritional status of selenium in women with breast cancer different from that of women without breast cancer?

Searches

The search will be carried out by the following electronic libraries: PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library and Virtual Health Library. In this last library, the search will be filtered for only the LILACS and IBECS databases. The research will be carried out without time restrictions regarding the period of publication and filtered to English, Spanish and Portuguese.

The search strategies were developed considering the entry terms and their synonyms related to the research question. For the electronic libraries PubMed, Scopus, Web of Science, and Cochrane Library, the entry terms were chosen based on the MeSH vocabulary. And for Virtual Health Library, the entry terms were partially adapted based on the DeCS vocabulary. In addition, the search strategies were adapted according to each database in order to retrieve the largest number of articles on the subject.

After the screening and selection of articles, a manual search will also be carried out in the reference list of articles included to find possible studies that meet the eligibility criteria and that have not been retrieved by searching in the electronic databases. In addition, after completion of the manuscript, a new search will be performed to verify whether new studies on the subject have been published.

Types of study to be included

Cross-sectional and cohort studies will be included. Randomized clinical studies or that carried out some type of intervention may be included, but only the baseline data of the participants will be considered. Case studies, studies without a comparative group and those that are not available in full will not be included.

Condition or domain being studied

Breast Cancer.

Participants/population

The group exposed to the disease will include participants who are breast cancer, while the non-exposed group will include participants without breast cancer. Adult women who are not in menopause will be included. Individuals with a diagnosis of kidney, liver or heart diseases, obesity, autoimmune diseases, cancer, diseases that disturb digestion and absorption by the gastrointestinal tract, among other conditions known to affect selenium metabolism in the body, will be excluded. Pregnant and lactating women or who use selenium supplementation will also be excluded.

Intervention(s), exposure(s)

Women with a diagnosis of breast cancer, who have not undergone surgery to remove the tumor and have not undergone previous treatment will be considered eligible for the study.

Comparator(s)/control

The control group will include healthy women and who do not have breast cancer or chronic diseases such

as diabetes, hypertension and kidney disease.

Main outcome(s)

The main outcome is the nutritional status of selenium, which can be assessed by dietary intake; plasma, serum, erythrocyte, nails, scalp hair and urinary levels. The measures of effect of the main outcome will be based on the difference of means between the groups, considering that the variables are continuous. If the study presents other measures of effect for the outcome, these will be presented and discussed in the review.

Additional outcome(s)

Not applied

Data extraction (selection and coding)

Selection

The search results in each database will be imported into the EndNote Web software, in which duplicate studies will be automatically removed and, afterwards, a manual check will be also carried out to exclude the remaining duplicates. Subsequently, studies will be selected, which will be done by two reviewers independently and blindly. Initially, the titles and abstracts will be read for the screening of the articles, and then, will be proceed the full reading to confirm if the study actually meets the eligibility criteria.

At the end of this process, the articles selected by each reviewer will be organized in a single Microsoft Office Excel spreadsheet to identify possible divergences. The two reviewers will discuss the differences and, if necessary, a third reviewer will decide on the inclusion of the article in the systematic review.

Coding

The data extracted from the included articles will have the purpose of identifying, characterizing, and presenting the results of interest. For identification, information about authorship, year of publication, title, objective, and place of the research will be extracted. For characterization, information about sample number, division of participants into groups and age of participants, study design, follow-up time in the case of longitudinal studies, and selenium biomarkers analyzed in the research will be extracted. In results of interest, information regarding the quantitative data comparing the selenium biomarkers values between the groups of participants will be extracted. The extracted data will be organized in Microsoft Office Excel spreadsheets by one of the reviewers and will be checked by the second reviewer. Possible disagreements will be discussed between the two reviewers and, if necessary, a third reviewer will be consulted.

Risk of bias (quality) assessment

The risk of bias in the included studies will be assessed using the tools of The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist, according to the methodological design of the studies. In addition, for studies that have analyzed dietary selenium intake, the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology - Nutritional Epidemiology (STROBE-nut) tool will be used to verify if the study reports adequately and completely the information related to assessment of dietary intake.

The assessment of the risk of bias will be carried out by two reviewers independently. In case of divergences in this evaluation, they will be discussed with a third reviewer.

Strategy for data synthesis

The data extracted from the articles will be summarized in tables. The following data will be presented: authors; year of publication; place where the study was carried out; study design; characteristics of the participants regarding the sample number, age group and BMI; stratification of participants (if applicable); follow-up time (if applicable); markers related to the selenium nutritional status (in the case of dietary intake, the evaluation method will be mentioned); risk of bias; and as for the results, those that compare the values of the markers related to the selenium nutritional status between the groups using statistical analysis of comparison tests of means, association, correlation or regression will be described.

Analysis of subgroups or subsets

At first, there is no intention to carry out this type of analysis.

NIHR | National Institute for Health Research

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Contact details for further information
Diana Araujo
diana.scardoso@outlook.com

Organisational affiliation of the review
Federal University of Piaui

Review team members and their organisational affiliations
Miss Diana Araujo. Federal University of Piaui
Miss Thaís Nogueira. Federal University of Piaui

Type and method of review
Diagnostic, Prevention, Prognostic, Systematic review

Anticipated or actual start date
02 August 2021

Anticipated completion date
15 December 2021

Funding sources/sponsors
Not applied

Conflicts of interest
Yes

Language
English

Country
Brazil

Stage of review
Review Ongoing

Subject index terms status
Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms
MeSH headings have not been applied to this record

Date of registration in PROSPERO
15 August 2021

Date of first submission
15 July 2021

Stage of review at time of this submission

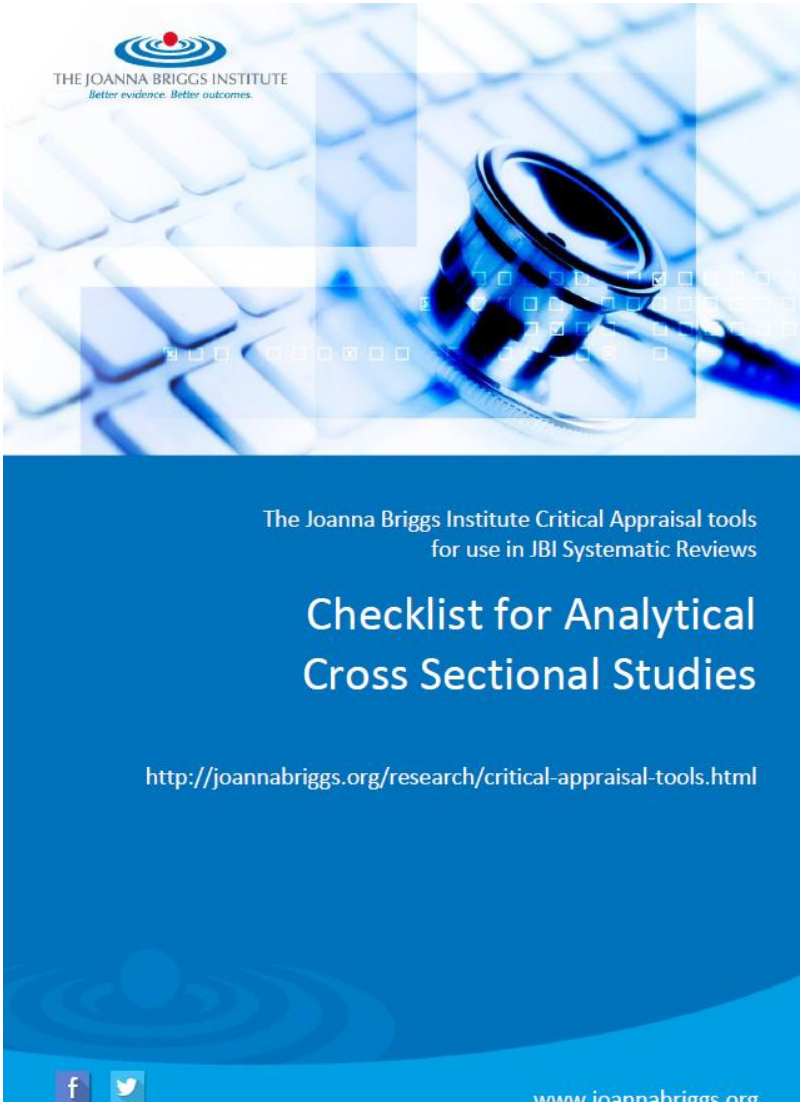
Stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.
The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

15 August 2021
15 August 2021

ANEXO II – JOANNA BRIGGS INSTITUTE (JBI) PARA ESTUDOS TRANSVERSAIS



THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE



The Joanna Briggs Institute

Introduction

The Joanna Briggs Institute (JBI) is an international, membership based research and development organization within the Faculty of Health Sciences at the University of Adelaide. The Institute specializes in promoting and supporting evidence-based healthcare by providing access to resources for professionals in nursing, midwifery, medicine, and allied health. With over 80 collaborating centres and entities, servicing over 90 countries, the Institute is a recognized global leader in evidence-based healthcare.

JBI Systematic Reviews

The core of evidence synthesis is the systematic review of literature of a particular intervention, condition or issue. The systematic review is essentially an analysis of the available literature (that is, evidence) and a judgment of the effectiveness or otherwise of a practice, involving a series of complex steps. The JBI takes a particular view on what counts as evidence and the methods utilized to synthesize those different types of evidence. In line with this broader view of evidence, the Institute has developed theories, methodologies and rigorous processes for the critical appraisal and synthesis of these diverse forms of evidence in order to aid in clinical decision-making in health care. There now exists JBI guidance for conducting reviews of effectiveness research, qualitative research, prevalence/incidence, etiology/risk, economic evaluations, text/opinion, diagnostic test accuracy, mixed-methods, umbrella reviews and scoping reviews. Further information regarding JBI systematic reviews can be found in the JBI Reviewer's Manual on our website.

JBI Critical Appraisal Tools

All systematic reviews incorporate a process of critique or appraisal of the research evidence. The purpose of this appraisal is to assess the methodological quality of a study and to determine the extent to which a study has addressed the possibility of bias in its design, conduct and analysis. All papers selected for inclusion in the systematic review (that is – those that meet the inclusion criteria described in the protocol) need to be subjected to rigorous appraisal by two critical appraisers. The results of this appraisal can then be used to inform synthesis and interpretation of the results of the study. JBI Critical appraisal tools have been developed by the JBI and collaborators and approved by the JBI Scientific Committee following extensive peer review. Although designed for use in systematic reviews, JBI critical appraisal tools can also be used when creating Critically Appraised Topics (CAT), in journal clubs and as an educational tool.

© Joanna Briggs Institute 2017

THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE

JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies

Reviewer_____Date_____

Author _____Year_____Record Number_____.

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	☐	☐	☐	☐
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	☐	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	☐	☐	☐	☐
5. Were confounding factors identified?	☐	☐	☐	☐
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
8. Was appropriate statistical analysis used?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

_____

_____

_____

© Joanna Briggs Institute 2017

THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE

Explanation of analytical cross sectional studies critical appraisal

How to cite: Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual.* The Joanna Briggs Institute, 2017. Available from https://reviewersmanual.joannabriggs.org/

Analytical cross sectional studies Critical Appraisal Tool

Answers: Yes, No, Unclear or Not/Applicable

1. **Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?**

   The authors should provide clear inclusion and exclusion criteria that they developed prior to recruitment of the study participants. The inclusion/exclusion criteria should be specified (e.g., risk, stage of disease progression) with sufficient detail and all the necessary information critical to the study.

2. **Were the study subjects and the setting described in detail?**

   The study sample should be described in sufficient detail so that other researchers can determine if it is comparable to the population of interest to them. The authors should provide a clear description of the population from which the study participants were selected or recruited, including demographics, location, and time period.

3. **Was the exposure measured in a valid and reliable way?**

   The study should clearly describe the method of measurement of exposure. Assessing validity requires that a 'gold standard' is available to which the measure can be compared. The validity of exposure measurement usually relates to whether a current measure is appropriate or whether a measure of past exposure is needed.
   Reliability refers to the processes included in an epidemiological study to check repeatability of measurements of the exposures. These usually include intra-observer reliability and inter-observer reliability.

4. **Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?**

   It is useful to determine if patients were included in the study based on either a specified diagnosis or definition. This is more likely to decrease the risk of bias. Characteristics are another useful approach to matching groups, and studies that did not use specified diagnostic methods or definitions should provide evidence on matching by key characteristics.

THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE

5. **Were confounding factors identified?**

Confounding has occurred where the estimated intervention exposure effect is biased by the presence of some difference between the comparison groups (apart from the exposure investigated/of interest). Typical confounders include baseline characteristics, prognostic factors, or concomitant exposures (e.g. smoking). A confounder is a difference between the comparison groups and it influences the direction of the study results. A high quality study at the level of cohort design will identify the potential confounders and measure them (where possible). This is difficult for studies where behavioral, attitudinal or lifestyle factors may impact on the results.

6. **Were strategies to deal with confounding factors stated?**

Strategies to deal with effects of confounding factors may be dealt within the study design or in data analysis. By matching or stratifying sampling of participants, effects of confounding factors can be adjusted for. When dealing with adjustment in data analysis, assess the statistics used in the study. Most will be some form of multivariate regression analysis to account for the confounding factors measured.

7. **Were the outcomes measured in a valid and reliable way?**

Read the methods section of the paper. If for e.g. lung cancer is assessed based on existing definitions or diagnostic criteria, then the answer to this question is likely to be yes. If lung cancer is assessed using observer reported, or self-reported scales, the risk of over- or under-reporting is increased, and objectivity is compromised. Importantly, determine if the measurement tools used were validated instruments as this has a significant impact on outcome assessment validity.

Having established the objectivity of the outcome measurement (e.g. lung cancer) instrument, it's important to establish how the measurement was conducted. Were those involved in collecting data trained or educated in the use of the instrument/s? (e.g. radiographers). If there was more than one data collector, were they similar in terms of level of education, clinical or research experience, or level of responsibility in the piece of research being appraised?

© Joanna Briggs Institute 2017

THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE

8. **Was appropriate statistical analysis used?**

As with any consideration of statistical analysis, consideration should be given to whether there was a more appropriate alternate statistical method that could have been used. The methods section should be detailed enough for reviewers to identify which analytical techniques were used (in particular, regression or stratification) and how specific confounders were measured.

For studies utilizing regression analysis, it is useful to identify if the study identified which variables were included and how they related to the outcome. If stratification was the analytical approach used, were the strata of analysis defined by the specified variables? Additionally, it is also important to assess the appropriateness of the analytical strategy in terms of the assumptions associated with the approach as differing methods of analysis are based on differing assumptions about the data and how it will respond.

© Joanna Briggs Institute 2017