

Suplementação de selênio para tratamento e prevenção de doenças: uma overview de revisões sistemáticas Cochrane

Osmar Clayton Person^I, Eduardo Meyer Moritz Moreira Lima^{II},
Maria Eduarda dos Santos Puga^{III}, Álvaro Nagib Atallah^{IV}

Faculdade Paulista de Ciências da Saúde –SPDM (FPCS), São Paulo, Brasil
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contextualização: O selênio é um componente fundamental em uma série de reações orgânicas que protegem contra o estresse oxidativo e com potencial para tratar e prevenir doenças, segundo a literatura. **Objetivos:** Sumarizar as evidências de revisões sistemáticas da Cochrane, referentes à efetividade da suplementação de selênio para tratamento e prevenção de doenças. **Métodos:** Trata-se de overview de revisões sistemáticas Cochrane. Procedeu-se à busca na Cochrane Library (2024), sendo utilizado o descritor “SELENIUM”. Todas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos foram incluídas. O desfecho primário de análise foi a melhora clínica, a redução dos sintomas ou a prevenção da doença. **Resultados:** Sete estudos foram incluídos, totalizando 122 ensaios clínicos e 50.267 participantes. **Discussão:** Há evidência com alto grau de certeza, segundo as revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, de que a suplementação de selênio não reduz o risco de câncer. Pode haver algum benefício para redução de episódios de sepse em crianças com prematuridade extrema, mas o nível de evidência é bastante limitado nesse caso, devido a reduzida amostragem e alta heterogeneidade nos estudos.

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor dos Cursos de Graduação e Pós-Graduação da Faculdade Paulista de Ciências da Saúde – SPDM (FPCS), São Paulo (SP), Brasil.

 <https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

^{II}Médico residente de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.

 <https://orcid.org/0009-0008-2265-4052>

^{III}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

 <https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

^{IV}Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

 <https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores:

Person OC: mentor, síntese de resultados, montagem de tabelas e redação; Lima EMM: extração de dados; Puga MES: estratégia de busca, revisão metodológica e extração de dados; Atallah AN: revisão do texto e orientações. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor de Saúde Baseada em Evidências e Economia Médica da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria Eduarda dos Santos Puga
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Centro Cochrane do Brasil
R. Sena Madureira, 1.500 — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04021-001
E-mail: mespuga@unifesp.br e mespuga@yahoo.com.br

Fonte de fomento: Nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 11 de abril de 2024 — Última modificação: 14 de maio de 2024 — Aceite: 29 de abril de 2024.

Os achados (exceto para risco de câncer) têm evidência limitada e carecem de melhor análise no futuro, a partir de novos ensaios clínicos. **Conclusão:** É possível inferir, em geral, não haver evidência de que a suplementação de selênio reduz o risco de câncer, mas a efetividade para outras intervenções é incerta, sugerindo-se a realização de novos estudos prospectivos para melhor robustez dos dados.

PALAVRAS-CHAVE (TERMOS DECS): Prática clínica baseada em evidências, terapêutica, selênio, ensaio clínico, revisão sistemática

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: prevenção, doenças, antioxidantes

CONTEXTUALIZAÇÃO

O selênio (Se) é um oligoelemento metalóide (semimetálico) que foi descrito pela primeira vez pelo sueco Jöns Jakob Berzelius, em 1817. Inicialmente, foi considerado um elemento tóxico, mas, em 1957, Klaus Schwarz considerou o selênio um nutriente traço benéfico e essencial ao organismo humano.¹

Trata-se de um metalóide da mesma família do oxigênio e do enxofre e seu nome origina-se de “Selené” – deusa da lua, por referência ao fato de estar sempre ligado ao telúrio, metalóide inicialmente designado por referência à Terra.²

O selênio é um componente essencial das selenoproteínas e desempenha um papel relevante em muitas funções biológicas, como defesa antioxidante, formação de hormônios tireoidianos, síntese de DNA, fertilidade e reprodução. O selênio pode ser convertido no organismo em vários metabólitos, sendo que alguns, como o metilselenol, é considerado no papel na prevenção do câncer. O selênio é referido ao desempenhar um papel, além da vitamina E, na função muscular, melhorando a resistência e a recuperação e retardando o processo de envelhecimento.³

Estima-se que cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo tenha carência de selênio na dieta.⁴ Em doses nutricionais, o selênio é um componente essencial das selenoproteínas⁵ e promove a progressão do ciclo celular e previne a morte celular. Em contraste, em doses superiores às necessidades nutricionais, mas não tóxicas, o selênio induz ao bloqueio do ciclo celular e à apoptose. A modulação do ciclo celular e da apoptose é um mecanismo chave pelo qual o selênio exerce suas funções biológicas.⁶

O selênio e seus compostos são antioxidantes importantes no organismo humano, sendo um imunomodulador ativo e um antioxidante muito mais potente que as vitaminas A, C e E e o beta-caroteno, mas muito mais tóxico.⁷ Participa da conversão da tiroxina em triiodotironina na biossíntese do hormônio tireoidiano, e como antioxidante do esperma, o selênio protege sua motilidade e fertilidade.⁷ É considerado um sério fator de proteção biológica e antioxidante do endotélio vascular, das lipoproteínas de baixa densidade, do DNA e dos cromossomos. Como componente alimentar, o selênio é considerado um agente excepcional

de proteção contra aterosclerose, doença isquêmica coronariana e câncer.⁷

Considerando a necessidade da boa prática clínica baseada em evidências, propôs-se esse estudo para sumarizar os achados das revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, no que concerne à efetividade da suplementação de selênio para o tratamento e para a prevenção de doenças.

OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo sumarizar as evidências de revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, referentes à efetividade das intervenções com suplementação de selênio.

METODOLOGIA

Desenho de estudo

Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas publicadas na Cochrane Library. Não houve restrições relativas ao local, data e idioma em que os estudos foram publicados.

Crítérios de inclusão

Tipos de participantes

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que envolveram ensaios clínicos com intervenções humanas, que envolveram a suplementação de selênio em monoterapia, e que constam no banco de dados Cochrane Library. Não houve restrição de idade para inclusão dos participantes.

Tipos de intervenções

Foram consideradas todas as intervenções para tratamento e prevenção que envolveram a suplementação de selênio. As intervenções foram comparadas a placebo ou qualquer outro controle, medicamentoso ou não.

Tipos de resultados

Para o desfecho primário de análise foi avaliada a melhora clínica, a redução de sintomas ou a prevenção da condição e, para desfechos secundários, foram avaliadas a melhora na qualidade de vida e a ocorrência de eventos adversos.

Processo de busca e seleção de estudos

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 14 de março de 2024 na Cochrane Library, utilizando a terminologia oficial do MeSH (Medical Subject Headings) e da Cochrane Library (via Wiley). Foi utilizado o descritor “SELENIUM”. A estratégia de busca pode ser visualizada na **Tabela 1**.

As análises dos estudos, bem como a extração dos dados, foram realizadas respeitando os critérios de inclusão descritos. Todo o processo de extração de dados foi realizado por dois pesquisadores independentes.

Tabela 1. Estratégia de busca

#1	MeSH descriptor: [SELENIUM] this term only		31
ID	Search	Hits	
#1	MeSH descriptor: [SELENIUM] this term only		31
Date Run:	03/14/2024 08:31:58		

Todas as revisões encontradas foram analisadas a partir do texto completo. A extração dos dados foi realizada a partir dos arquivos originais das revisões sistemáticas.

Utilizou-se uma folha de extração predeterminada, contendo os seguintes pontos principais: ano de publicação, nome dos autores e título da revisão, número de estudos primários, tipos e número de participantes, intervenções e resultados, análise de viés e suas justificativas, detalhes de grupos de intervenção, duração e parâmetros, período de acompanhamento e, quando presentes, valores estatísticos em metanálise, risco relativo, diferenças entre médias padronizadas ou não padronizadas e intervalo de confiança.

As análises quantitativas utilizadas das variáveis contínuas foram agrupadas em diferença média (*mean difference*, MD) ou diferença média padronizada (*standardized mean difference*, SMD) com intervalos de confiança de 95% (95% IC).

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Vicente et al (2018) ⁸	83 ECR n = 27.232	Reunir e apresentar as evidências necessárias para abordar duas questões de pesquisa: 1. Qual é a relação etiológica entre a exposição ao selênio e o risco de câncer em humanos? 2. Descrever a eficácia da suplementação de selênio na prevenção do câncer em humanos.	Incluímos 83 estudos. Os ECR envolveram 27.232 participantes alocados para suplementos de selênio ou placebo. Para análises de ECR com baixo risco de viés, a razão de risco resumida (RR) para qualquer incidência de câncer foi de 1,01 (95% IC 0,93 a 1,10; 3 estudos, 19.475 participantes; evidência de alta qualidade). O RR para mortalidade estimada por câncer foi de 1,02 (95% IC 0,80 a 1,30; 1 estudo, 17.448 participantes). Para os cânceres específicos do local mais frequentemente investigados, os investigadores forneceram pouca evidência de qualquer efeito da suplementação de selênio. Dois ECR com 19.009 participantes indicaram que o câncer colorretal não foi afetado pela administração de selênio (RR = 0,99, 95% IC 0,69 a 1,43), assim como o câncer de pele não melanoma (RR = 1,16, 95% IC 0,30 a 4,42; 2 estudos, 2.027 participantes), câncer de pulmão (RR = 1,16, 95% IC 0,89 a 1,50; 2 estudos, 19.009 participantes), câncer de mama (RR = 2,04, IC 95% 0,44 a 9,55; 1 estudo, 802 participantes), câncer de bexiga (RR = 1,07, IC 95% 0,76 a 1,52; 2 estudos, 19.009 participantes) e câncer de próstata (RR = 1,01, 95% IC 0,90 a 1,14; 4 estudos, 18.942 participantes). A certeza da evidência foi alta para todos esses locais de câncer, exceto para o câncer de mama, que era de certeza moderada devido à imprecisão, e para o câncer de pele não melanoma, cuja certeza foi moderada, devido à alta heterogeneidade. ECR com baixo risco de viés sugeriram aumento do risco de melanoma. Os resultados para a maioria dos desfechos foram semelhantes quando foram incluídos todos os ECR na metanálise, independentemente do risco de viés. A suplementação de selênio não reduziu a incidência geral de câncer (RR = 0,99, 95% IC 0,86 a 1,14; 5 estudos, 21.860 participantes) nem a mortalidade (RR = 0,81, 95% IC 0,49 a 1,32; 2 estudos, 18.698 participantes). Os RR resumidos para cânceres específicos do local mostraram alterações limitadas em comparação com estimativas de estudos de alta qualidade apenas, exceto para o câncer do fígado, para os quais os resultados foram invertidos.	ECR bem desenhados e bem conduzidos não demonstraram nenhum efeito benéfico dos suplementos de selênio na redução do risco de câncer (evidência de alta qualidade). Alguns ECR levantaram preocupações ao relatar uma maior incidência de câncer de próstata de alto grau e diabetes tipo 2 em participantes que receberam suplementação de selênio. Não surgiu nestes estudos nenhuma evidência clara de uma influência do nível inicial de selênio dos participantes nos resultados. Estudos observacionais longitudinais demonstraram uma associação inversa entre a exposição ao selênio e o risco de alguns tipos de câncer, mas também foram relatadas relações nulas e diretas, e não surgiu nenhum padrão sistemático que sugerisse relações dose-resposta. Esses estudos sofrem de limitações inerentes ao desenho observacional, incluindo classificação incorreta de exposição e confusão não medida.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
No maior ensaio, a suplementação de selênio aumentou os riscos de alopecia e dermatite e, para os participantes com níveis de selênio mais elevados, a suplementação também aumentou o risco de câncer da próstata de alto grau. Os ECR mostraram um risco ligeiramente aumentado de diabetes tipo 2 associado à suplementação. Uma hipótese gerada pelo Estudo de Prevenção Nutricional do Câncer – de que indivíduos com níveis baixos de selênio no sangue poderiam reduzir o risco de câncer (particularmente o câncer de próstata) aumentando a ingestão de selênio – não foi confirmada. Como os participantes do ECR eram predominantemente do sexo masculino (88%), não foi possível avaliar a influência potencial do sexo ou gênero.				
Allam et al. (2004) ⁹	1 ECR n = 24	O reconhecimento de que a asma crônica pode estar associada à deficiência de selênio levou à investigação do papel da suplementação de selênio na redução dos sintomas e do impacto da asma crônica. O objetivo foi avaliar a eficácia da suplementação de selênio como coadjuvante da medicação no tratamento da asma crônica.	Foi incluído 1 ECR com 24 pacientes que sofriam de asma crônica. O estudo relatou melhora clínica significativa no grupo suplementado com selênio, em comparação com o grupo placebo, em termos de “avaliação clínica”. No entanto, esta melhora não pôde ser validada por alterações significativas em parâmetros objetivos separados da função pulmonar e da hiperresponsividade das vias aéreas.	No geral, não há evidências que sugiram que o aumento da ingestão de selênio por meio de dieta ou suplementação previna o câncer em humanos. No entanto, são necessárias mais investigações para avaliar se o selênio pode modificar o risco de câncer em indivíduos com um contexto genético ou estado nutricional específico, e para investigar possíveis efeitos diferenciais de várias formas de selênio. A suplementação de selênio pode ser um complemento útil à medicação para pacientes com asma crônica. Entretanto, esta conclusão é limitada devido à insuficiência de estudos e à falta de melhora nos parâmetros clínicos da função pulmonar.
Zuuren et al. (2013) ¹⁰	4 ECR n = 463	Avaliar os efeitos da suplementação de selênio na tireoidite de Hashimoto.	Foram incluídos 4 ECR com risco de viés incerto a alto, compreendendo 463 participantes. A duração média do estudo foi de 7,5 meses (variação de 3 a 18 meses). Um dos resultados primários - ‘mudança em relação ao valor basal na qualidade de vida relacionada à saúde’ - e dois resultados secundários - ‘mudança em relação ao valor basal na dosagem de reposição de T4 no final do estudo’ e ‘custos econômicos’ - não foram avaliados em qualquer um dos estudos. Um estudo com alto risco de viés mostrou melhora estatisticamente significativa no bem-estar subjetivo com selenito de sódio 200 µg mais T 4 titulado em comparação com placebo mais LT 4 titulado (RR = 4,67, de 95% IC 1,61 a 13,50 ; P = 0,004; 36 participantes; número necessário para tratar (NNT) = 2 (95% IC 2 a 3)). A selenometionina 200 µg reduziu os níveis séricos de anticorpos anti-tireoperoxidase em comparação com o placebo em dois estudos (MD - 17 U/mL, 95% IC -1056 a -778; P < 0,001; 85 participantes) e (MD - 345 UI/mL, 95% IC -359 a -331; P < 0,001; 169 participantes). O agrupamento dos estudos não foi viável devido à acentuada heterogeneidade clínica (I² = 99%). Em uma comparação adicional no primeiro estudo em que a selenometionina foi combinada com T 4 , a redução nos anticorpos TPO foi ainda mais notável (MD - 1508 U/mL, IC 95% -1671 a -1345; P < 0,001; 86 participantes). Num terceiro estudo, onde LT 4 foi adicionado a ambos os braços de intervenção, uma redução nos níveis séricos	Os resultados destes quatro estudos mostram que as evidências que apoiam ou refutam a eficácia da suplementação de selênio em pessoas com tireoidite de Hashimoto são incompletas. O nível atual de evidência da eficácia da suplementação de selênio no tratamento de pessoas com tireoidite de Hashimoto baseia-se em quatro ensaios clínicos randomizados avaliados com risco de viés pouco claro a alto; isto não permite atualmente uma tomada de decisão segura sobre o uso de suplementação de selênio para a tireoidite de Hashimoto. Esta revisão destaca a necessidade de ensaios randomizados controlados por placebo para avaliar os efeitos do selênio em pessoas com

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
			de anticorpos anti-peroxidase da tireóide também favoreceu o braço de selenometionina (MD - 235 UI/mL, 95% IC -374 a -95; P = 0,001; 88 participantes). Embora as alterações desde o início do estudo tenham sido estatisticamente significativas nestes três estudos, a sua relevância clínica não é clara. Os anticorpos séricos não foram afetados de forma estatisticamente significativa no estudo que comparou selenito de sódio 200 µg mais LT 4 titulado com placebo mais LT 4 titulado (MD - 25, 95% IC -181 a 131; P = 0,75; 36 participantes). Eventos adversos foram relatados em dois estudos (1 de 85 e 1 de 88 participantes, respectivamente). A suplementação de selênio não pareceu ter um impacto estatisticamente significativo na incidência de eventos adversos (RR = 2,93, 95% IC 0,12 a 70,00; e RR = 2,63, 95% IC 0,11 a 62,95).	tireoidite de Hashimoto e pode, em última análise, fornecer evidências confiáveis para ajudar a informar a tomada de decisões clínicas.
Allingstrup et al. (2015)¹¹	16 ECR n = 2.084	O objetivo principal foi examinar o efeito da nutrição suplementada com selênio na mortalidade em pacientes gravemente enfermos. O objetivo secundário foi examinar a relação entre a suplementação de selênio e o número de infecções, duração da ventilação mecânica, tempo de internação na unidade de terapia intensiva e tempo de internação hospitalar.	Foram incluídos 16 ECR (2.084 participantes). A maioria dos ensaios apresentava alto risco de viés. A disponibilidade de dados sobre resultados foi limitada e os ensaios envolvendo suplementação de selênio foram, com exceção de um ensaio, pequenos em relação ao tamanho da amostra. Assim, os resultados devem ser interpretados com cautela. Treze ensaios de selenito de sódio intravenoso mostraram uma redução estatisticamente significativa na mortalidade geral (RR = 0,82, 95% IC 0,72 a 0,93, 1.391 participantes, <i>qualidade de evidência muito baixa</i>). No entanto, a estimativa pontual global da mortalidade é influenciada principalmente por ensaios de alto risco de viés. Nove ensaios de selenito de sódio intravenoso foram analisados quanto à mortalidade em 28 dias sem diferença estatisticamente significativa (RR = 0,84, 95% IC 0,69 a 1,02, 1.180 participantes, <i>qualidade de evidência muito baixa</i>), enquanto três ensaios foram analisados quanto à mortalidade em 90 dias com resultados semelhantes (RR = 0,96, 95% CI 0,78 a 1,18, 614 participantes, <i>qualidade de evidência muito baixa</i>). Para mortalidade entre pacientes de terapia intensiva, a suplementação de selênio não indicou qualquer vantagem estatisticamente significativa (RR = 0,88, 95% IC 0,77 a 1,01, nove ensaios, 1.168 participantes, <i>qualidade de evidência muito baixa</i>). Seis estudos com selenito de sódio intravenoso não encontraram diferença estatisticamente significativa para os participantes que desenvolveram infecção (RR = 0,96, 95% IC 0,75 a 1,23, 934 pacientes, <i>qualidade de evidência muito baixa</i>). Da mesma forma, três ensaios clínicos com ebselen forneceram dados de participantes que desenvolveram infecções (pirexia, infecções respiratórias ou meningite) sem nenhum benefício óbvio (RR = 0,60, 95% IC 0,36 a 1,02, 685 participantes, <i>qualidade de evidência muito baixa</i>). Nossas análises não mostraram nenhum efeito do selênio em eventos adversos (Selênio: RR = 1,03, 95% CI 0,85 a 1,24; seis ensaios, 925 participantes; <i>muito baixa qualidade de evidência</i>). Não surgiram evidências claras a favor da suplementação de selênio para resultados como número de dias em ventilador (DM) -0,86, 95% IC -4,39 a 2,67, quatro ensaios, 191 participantes, <i>qualidade de evidência muito baixa</i>), duração de permanência na unidade de terapia intensiva (MD 0,54, 95% IC -2,27 a 3,34, sete ensaios,	As evidências atuais que recomendam a suplementação de selênio em pacientes gravemente enfermos permanecem controversas. São necessários ensaios que superem as inadequações metodológicas dos estudos revisados, particularmente em relação ao tamanho da amostra, desenho e resultados.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
934 participantes, <i>qualidade de evidência muito baixa</i>) ou tempo de internação hospitalar (MD -3,33, 95% IC -5,22 a -1,44, cinco ensaios , 693 participantes, <i>qualidade de evidência muito baixa</i>). A qualidade da metodologia do ensaio foi baixa. Devido ao alto risco de viés nos ensaios incluídos, os resultados devem ser interpretados com cautela.				
Darlow et al. (2003) ¹²	3 ECR n = 587	Avaliar os benefícios e malefícios da suplementação de selênio em bebês prematuros ou de muito baixo peso ao nascer	3 ECR foram identificados. Dois ensaios, incluindo um ensaio com um tamanho de amostra muito maior do que os outros combinados, foram provenientes de áreas geográficas com baixas concentrações populacionais de selênio. A metanálise dos dados agrupados mostrou uma redução significativa na proporção de bebês que tiveram um ou mais episódios de sepse associados à suplementação de selênio [RR = 0,73 (0,57 a 0,93); RD -0,10 (-0,17 a -0,02); NNT 10 (5,9 a 50)]. A suplementação com selênio não foi associada à melhora da sobrevida, à redução da doença pulmonar crônica neonatal ou à retinopatia da prematuridade.	A suplementação de selênio em bebês muito prematuros está associada a benefícios em termos de redução de um ou mais episódios de sepse. A suplementação não foi associada à melhora da sobrevida, à redução da doença pulmonar crônica neonatal ou à retinopatia da prematuridade. Doses suplementares de selênio para crianças em nutrição parenteral superiores às atualmente recomendadas podem ser benéficas. Os dados são dominados por um grande ensaio realizado em um país com baixas concentrações de selênio e podem não ser facilmente traduzidos para outras populações.
Rees et al. (2013) ¹³	12 ECR n = 19.715	Determinar a eficácia da suplementação de selênio para a prevenção primária de doença cardiovascular (DCV) e examinar o risco potencial de diabetes tipo 2.	12 ECR (sete com duração de pelo menos três meses) preencheram os critérios de inclusão, com 19.715 participantes randomizados. Os dois maiores ensaios realizados nos Estados Unidos (SELECT e NPC) relataram eventos clínicos. Não houve efeitos estatisticamente significativos da suplementação de selênio em todas as causas de mortalidade (RR = 0,97, 95% IC 0,88 a 1,08), mortalidade por DCV (RR = 0,97, 95% IC 0,79 a 1,2), eventos cardiovasculares não fatais (RR = 0,96, 95% IC 0,89 a 1,04) ou todos os eventos de DCV (fatais e não fatais) (RR = 1,03, 95% IC 0,95 a 1,11). Houve um pequeno aumento no risco de diabetes tipo 2 com a suplementação de selênio, mas isso não alcançou significância estatística (RR = 1,06, 95% IC 0,97 a 1,15). Outros efeitos adversos que aumentaram com a suplementação de selênio, conforme relatado no estudo SELECT, incluíram alopecia (RR = 1,28, 95% IC 1,01 a 1,62) e dermatite grau 1 a 2 (RR = 1,17, 95% IC 1,0 a 1,35). A suplementação de selênio reduziu o colesterol total, mas isso não alcançou significância estatística (DM - 0,11 mmol/L, 95% IC - 0,3 a 0,07). Os níveis médios de lipoproteína de alta densidade (HDL) permaneceram inalterados. Houve uma redução estatisticamente significativa no colesterol não HDL (DM - 0,2 mmol/L, 95% IC - 0,41 a 0,00) em um ensaio com dosagem variável de selênio. Nenhum dos ensaios de longo prazo examinou os efeitos sobre a pressão arterial. No geral, os estudos incluídos foram considerados de baixo risco de viés.	As limitadas evidências disponíveis até o momento não apoiam o uso de suplementos de selênio na prevenção primária de DCV.
Denner et al. ¹⁴	3 ECR n = 162	Avaliar os efeitos da suplementação	Houve um total de 3 ECR envolvendo 162 participantes. Foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados que investigaram o linfedema secundário em	Atualmente, não há evidências de que a suplementação de selênio

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
		de selênio nos efeitos adversos da radioterapia convencional, quimioterapia ou cirurgia em pacientes oncológicos e na qualidade de vida/desempenho durante e após o tratamento oncológico.	60 mulheres após cirurgia de câncer de mama e 20 homens e mulheres após cirurgia de câncer de cabeça e pescoço. Um ensaio em andamento com resultados preliminares de 82 participantes também foi identificado, estudando diarreia induzida por radioterapia como desfecho secundário. Todos os estudos tiveram desvantagens consideráveis no que diz respeito à qualidade e aos relatórios. Um estudo sobre linfedema secundário relatou uma diminuição do número de infecções recorrentes por erisipela no grupo de suplementação de selênio em comparação com o placebo. O segundo estudo relatou uma diminuição do inchaço facial no grupo do selênio em um período de duas semanas após a ressecção cirúrgica do tumor. No entanto, os resultados devem ser interpretados com cautela e não podem ser generalizados para outras populações. O estudo em andamento sobre diarreia associada à radioterapia relatou preliminarmente uma menor incidência de diarreia em participantes que receberam suplementação de selênio concomitante à radiação pélvica; no entanto, nenhum dado foi apresentado. Não foram encontrados ECR que avaliaram o efeito da suplementação de selênio em outras toxicidades associadas à terapia ou na qualidade de vida/desempenho em pacientes com câncer.	alivie os efeitos secundários dos tratamentos de quimioterapia ou radioterapia específicos para tumores ou que melhore os efeitos secundários da cirurgia, ou melhore a qualidade de vida em pacientes com câncer ou reduza o linfedema secundário. Até à data, os resultados da investigação não fornecem base para qualquer recomendação a favor ou contra a suplementação de selênio em pacientes com câncer. Os perigos potenciais da suplementação de um mineral devem ser considerados.

ECR = ensaio clínico randomizado; DP = desvio-padrão; DPM = diferença padronizada das médias (*standardized mean difference*); DM = diferença das médias; 95% IC = intervalo de confiança de 95%; RR = risco relativo; OR = razão de chances.

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em março de 2024 um total de 31 citações na Cochrane Library. Dessas, 7 revisões sistemáticas atenderam os critérios de inclusão deste estudo. Todos os 7 estudos foram incluídos, totalizando 122 ensaios clínicos randomizados (ECR) e 50.267 participantes.

As características desses estudos incluídos foram sumariadas e apresentadas na Tabela 2.⁸⁻¹⁴

DISCUSSÃO

A suplementação de selênio tem sido recomendada para diversas condições, sobretudo no âmbito da prevenção de doenças, sendo frequente sua veiculação na mídia e nas prescrições médicas. Entretanto, o consumo de selênio em altas doses pode causar 0 desenvolvimento de selenose em humanos, que, embora bastante rara, é associada à esclerose lateral amiotrófica, independentemente de raças e etnias. Além disso, a exposição celular a altas doses de selênio causa toxicidade celular e aumento de radicais livres. Embora o selênio seja geralmente considerado um fator essencial na produção de enzimas antioxidantes, quimicamente, ele é capaz de reagir e formar ligações dissulfeto intramoleculares com grupos tiol essenciais, gerando radicais livres.¹⁵

Este estudo encontrou sete revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, para avaliação da suplementação do selênio com diferentes desfechos e análises, totalizando 122 ensaios clínicos randomizados e 50.267 participantes.

O estudo com maior robustez foi realizado por Vicente et al.⁸ e avaliou uma possível relação etiológica entre a exposição ao selênio e o risco de câncer em humanos, bem como a eficácia da suplementação de selênio na prevenção do câncer.

Foram incluídos 83 ECR com 27.232 participantes. A análise dos ECR mostrou tratar-se de estudos bem desenhados e bem conduzidos, mas que não demonstraram nenhum efeito benéfico dos suplementos de selênio na redução do risco de câncer (evidência de alta qualidade).

Para análises de ECR com baixo risco de viés, a razão de risco resumida (RR) para qualquer incidência de câncer foi de 1,01 (95% IC 0,93 a 1,10; 3 estudos, 19.475 participantes; evidência de alta qualidade). O Risco Relativo (RR) para mortalidade estimada por câncer foi de 1,02 (95% IC 0,80 a 1,30; 1 estudo, 17.448 participantes). Para os cânceres específicos mais frequentemente investigados, os pesquisadores forneceram pouca evidência de qualquer efeito da suplementação de selênio. Dois ECR com 19.009 participantes indicaram que o câncer colorretal não foi afetado pela administração de selênio (RR = 0,99, 95% IC 0,69 a 1,43), assim como o câncer de pele do tipo não melanoma (RR = 1,16, 95% IC 0,30 a 4,42; 2

estudos, 2.027 participantes), o câncer de pulmão (RR = 1,16, 95% IC 0,89 a 1,50; 2 estudos, 19.009 participantes), o câncer de mama (RR = 2,04, 95% IC 0,44 a 9,55; 1 estudo, 802 participantes), o câncer de bexiga (RR = 1,07, 95% IC 0,76 a 1,52; 2 estudos, 19.009 participantes) e o câncer de próstata (RR = 1,01, 95% IC 0,90 a 1,14; 4 estudos, 18.942 participantes). A certeza da falta de efeitos significantes foi alta para todos esses locais de câncer, exceto para o câncer de mama, cuja certeza é moderada devido à imprecisão (baixa amostragem), e para o câncer de pele não melanoma, cuja certeza foi moderada, devido à alta heterogeneidade.

Os resultados para a maioria dos desfechos foram semelhantes quando foram incluídos todos os ECR na metanálise, independentemente do risco de viés. A suplementação de selênio não reduziu a incidência geral de câncer (RR = 0,99, 95% IC 0,86 a 1,14; 5 estudos, 21.860 participantes) nem a mortalidade (RR = 0,81, 95% IC 0,49 a 1,32; 2 estudos, 18.698 participantes).

Alguns ECR levantaram preocupações ao relatar uma maior incidência de câncer de próstata de alto grau e diabetes tipo 2 em participantes que receberam a suplementação de selênio. Não surgiu nestes estudos nenhuma evidência clara de uma influência do nível inicial de selênio dos participantes nos resultados. Os autores também consideraram que estudos observacionais demonstraram uma associação inversa entre a exposição ao selênio e o risco de alguns tipos de câncer, mas também foram relatadas relações nulas e diretas, e não surgiu nenhum padrão sistemático que sugerisse relações dose-resposta. Embora esses estudos apresentem limitações inerentes ao desenho observacional, incluindo classificação incorreta de exposição e confusão não medida, não podem ser desprezados nesse momento.

No maior ECR incluído, a suplementação de selênio aumentou os riscos de alopecia e dermatite e, para os participantes com níveis de selênio mais elevados, a suplementação também aumentou o risco de câncer de próstata de alto grau. Os ECR mostraram um risco ligeiramente aumentado de diabetes tipo 2 associado à suplementação.

No geral, não há evidências que sugiram que o aumento da ingestão de selênio por meio de dieta ou suplementação previna o câncer em humanos. No entanto, são necessárias mais investigações para avaliar se o selênio pode modificar o risco de câncer em indivíduos com um contexto genético ou estado nutricional específico, e para investigar possíveis efeitos diferenciais de várias formas de selênio.

Em outro estudo, Allam et al.⁹ avaliaram se a suplementação de selênio pode reduzir os sintomas da asma crônica. O objetivo foi avaliar a eficácia da suplementação de selênio como coadjuvante de outros medicamentos no tratamento da asma crônica.

Foi incluído um único ECR com 24 pacientes que sofriam de asma crônica. O estudo relatou melhora clínica significativa no grupo suplementado com selênio, em comparação com o grupo placebo, em termos de “avaliação clínica”. No entanto, esta melhora não pôde ser validada por alterações significativas em parâmetros objetivos separados da função pulmonar e da hiperresponsividade das vias aéreas.

Os autores concluíram que a suplementação de selênio pode ser um complemento útil à medicação para pacientes com asma crônica. Entretanto, esta conclusão é limitada devido à insuficiência de estudos e à falta de melhora nos parâmetros clínicos da função pulmonar, sendo recomendada a realização de novos ensaios clínicos.

Zuuren et al.¹⁰ avaliaram a efetividade da suplementação de selênio no tratamento da tireoidite de Hashimoto. Foram incluídos 4 ECR com risco de viés incerto a alto, compreendendo 463 participantes. A duração média do estudo foi de 7,5 meses (variação de 3 a 18 meses). Um dos resultados primários foi a mudança em relação ao valor basal na qualidade de vida relacionada à saúde e dois desfechos secundários foram a mudança em relação ao valor basal na dosagem de reposição de T4 no final do estudo e os custos econômicos envolvidos. Um estudo com alto risco de viés mostrou melhora estatisticamente significativa no bem-estar subjetivo com selenito de sódio 200 µg mais T4 titulado em comparação com placebo mais LT4 titulado (RR = 4,67, 95% IC 1,61 a 13,50; P = 0,004; 36 participantes; número necessário para tratar (NNT) = 2 (95% IC 2 a 3)).

A selenometionina 200 µg reduziu os níveis séricos de anticorpos anti-tireoperoxidase em comparação com o placebo em dois estudos (MD - 917 U/mL, 95% IC -1056 a -778; P < 0,001; 85 participantes) e (MD -345 UI/mL, 95% IC -359 a -331; P < 0,001; 169 participantes). O agrupamento dos estudos não foi viável devido à acentuada heterogeneidade clínica (I² = 99%). Em uma comparação adicional no primeiro estudo em que a selenometionina foi combinada com T4, a redução nos anticorpos TPO foi ainda mais notável (MD - 1508 U/mL, 95% IC -1671 a -1345; P < 0,001; 86 participantes). Em um terceiro estudo, onde LT4 foi adicionado a ambos os braços de intervenção, uma redução nos níveis séricos de anticorpos anti-peroxidase da tireóide também favoreceu o braço de selenometionina (MD -235 UI/mL, 95% IC -374 a -95; P = 0,001; 88 participantes). Embora as alterações desde o início do estudo tenham sido estatisticamente significantes nestes três estudos, a sua relevância clínica não é clara. Os anticorpos séricos não foram afetados de forma estatisticamente significativa no estudo que comparou selenito de sódio 200 µg mais LT4 titulado com placebo mais LT4 titulado (MD -25, 95% IC -181 a 131; P = 0,75; 36 participantes).

Eventos adversos foram relatados em dois estudos (1 de 85 e 1 de 88 participantes, respectivamente), mas a suplementação de selênio não pareceu ter um impacto significativo na incidência de eventos adversos (RR 2,93, 95% IC 0,12 a 70,00; e RR 2,63, 95% IC 0,11 a 62,95).

Os autores consideraram que os resultados dos quatro estudos incluídos mostram que as evidências que apoiam ou refutam a eficácia da suplementação de selênio em pessoas com tireoidite de Hashimoto são incertas. O nível atual de evidência baseia-se em quatro ensaios clínicos randomizados avaliados com risco de viés incerto a alto, o que não permite atualmente uma tomada de decisão segura sobre o uso de suplementação de selênio para a tireoidite de Hashimoto, sendo necessária a realização de ECR controlados por placebo para avaliar os efeitos do selênio em pessoas com tireoidite de Hashimoto.

Em outro estudo, Allingstrup et al.¹¹ avaliaram o efeito da suplementação de selênio na mortalidade em pacientes gravemente enfermos. O objetivo secundário foi examinar a relação entre a suplementação de selênio e o número de infecções, duração da ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e tempo de internação hospitalar.

A revisão sistemática incluiu 16 ECR, totalizando 2.084 participantes. A maioria dos ensaios apresentava alto risco de viés. A disponibilidade de dados sobre resultados foi limitada e os ensaios envolvendo suplementação de selênio foram, com exceção de um ensaio, pequenos em relação ao tamanho da amostra. Assim, os resultados devem ser interpretados com cautela. Treze ensaios de selenito de sódio intravenoso mostraram uma redução estatisticamente significativa na mortalidade geral (RR = 0,82, 95% IC 0,72 a 0,93, 1.391 participantes, qualidade da evidência muito baixa). No entanto, a estimativa pontual global da mortalidade foi influenciada principalmente por ensaios de alto risco de viés. Nove ensaios de selenito de sódio intravenoso foram analisados quanto à mortalidade em 28 dias, mas não houve diferença estatisticamente significativa (RR = 0,84, 95% IC 0,69 a 1,02, 1.180 participantes, qualidade da evidência muito baixa), enquanto três ensaios foram analisados quanto à mortalidade em 90 dias com resultados semelhantes (RR = 0,96, 95% IC 0,78 a 1,18, 614 participantes, qualidade da evidência muito baixa). Para mortalidade entre pacientes de terapia intensiva, a suplementação de selênio não indicou qualquer vantagem estatisticamente significativa (RR = 0,88, 95% IC 0,77 a 1,01, nove ensaios, 1.168 participantes; qualidade da evidência muito baixa).

Seis estudos com selenito de sódio intravenoso não encontraram diferença estatisticamente significativa para os participantes que desenvolveram infecção (RR = 0,96, 95% IC 0,75 a 1,23, 934 pacientes, qualidade da evidência muito baixa). Da mesma forma, três ensaios clínicos com ebselen forneceram dados de participantes que desenvolveram infecções

(febre, infecções respiratórias ou meningite) sem nenhum benefício óbvio (RR = 0,60, 95% IC 0,36 a 1,02, 685 participantes, qualidade da evidência muito baixa).

Não houve eventos adversos à suplementação de selênio (RR = 1,03, 95% IC 0,85 a 1,24; seis ensaios, 925 participantes; muito baixa qualidade de evidência).

Não houve evidências claras a favor da suplementação de selênio para resultados como número de dias em ventilador (DM) -0,86, 95% IC -4,39 a 2,67, quatro ensaios, 191 participantes, qualidade da evidência muito baixa; duração de permanência na UTI (MD 0,54, 95% IC -2,27 a 3,34, sete ensaios, 934 participantes, qualidade da evidência muito baixa) ou tempo de internação hospitalar (MD -3,33, 95% IC -5,22 a -1,44, e ECR; 693 participantes, qualidade da evidência muito baixa).

Os autores consideraram que as evidências atuais que recomendam a suplementação de selênio em pacientes gravemente enfermos permanecem controversas, sendo necessários ensaios clínicos que superem as inadequações metodológicas dos estudos até então realizados, particularmente em relação ao tamanho da amostra, desenho e resultados.

Em estudo realizado por Darlow et al.¹² foi avaliada a efetividade da suplementação de selênio em bebês prematuros de muito baixo peso. Foram incluídos 3 ECR, que totalizaram 587 participantes. Dois ECR, incluindo um ensaio com um tamanho de amostra muito maior do que os demais, foram provenientes de áreas geográficas com baixas concentrações populacionais de selênio. A metanálise dos dados agrupados mostrou uma redução significativa na proporção de bebês que tiveram um ou mais episódios de sepse associados à suplementação de selênio [(RR = 0,73 (0,57-0,93); RD -0,10 (-0,17 a -0,02); NNT 10 (5,9 a 50)]. A suplementação com selênio não foi associada à melhora da sobrevida, à redução da doença pulmonar crônica neonatal ou à retinopatia da prematuridade.

No contexto, a suplementação de selênio em bebês muito prematuros está associada a benefícios em termos de redução de um ou mais episódios de sepse. A suplementação não foi associada à melhora da sobrevida, à redução da doença pulmonar crônica neonatal ou à retinopatia da prematuridade. Doses suplementares de selênio para crianças em nutrição parenteral superiores às atualmente recomendadas podem ser benéficas. Os dados são dominados por um grande ensaio realizado em um país com baixas concentrações de selênio e podem não ser facilmente traduzidos para outras populações.

Rees et al.¹³ avaliaram a eficácia da suplementação de selênio para a prevenção primária de doença cardiovascular (DCV) e o potencial efeito de diabetes tipo 2. Foram incluídos 12 ECR com um total de 19.715 participantes.

Os dois maiores ECR foram realizados nos Estados Unidos (SELECT e NPC). Não houve efeitos estatisticamente

significantes da suplementação de selênio em todas as causas de mortalidade (RR = 0,97, 95% IC 0,88 a 1,08), mortalidade por DCV (RR = 0,97, 95%IC 0,79 a 1,2), eventos cardiovasculares não fatais (RR = 0,96, 95%IC 0,89 a 1,04) ou todos os eventos de DCV (fatais e não fatais) - (RR = 1,03, 95% IC 0,95 a 1,11). Houve um pequeno aumento no risco de diabetes tipo 2 com a suplementação de selênio, mas isso não alcançou significância estatística (RR = 1,06, 95% IC 0,97 a 1,15). Outros efeitos adversos que aumentaram com a suplementação de selênio, conforme relatado no estudo SELECT, incluíram alopecia (RR = 1,28, 95% IC 1,01 a 1,62) e dermatite grau 1 a 2 (RR = 1,17, 95% IC 1,0 a 1,35). A suplementação de selênio reduziu o colesterol total, mas isso também não alcançou significância estatística (DM - 0,11 mmol/L, 95% IC - 0,3 a 0,07). Os níveis médios de lipoproteína de alta densidade (HDL) permaneceram inalterados. Houve uma redução estatisticamente significativa no colesterol não HDL (DM - 0,2 mmol/L, 95% IC -0,41 a 0,00) em um ensaio com dosagem variável de selênio. Nenhum dos ensaios de longo prazo examinou os efeitos sobre a pressão arterial. No geral, os estudos incluídos foram considerados de baixo risco de viés.

Os autores consideraram que as limitadas evidências disponíveis até o momento não apoiam o uso de suplementos de selênio na prevenção primária de DCV.

A revisão sistemática realizada por Denner et al.¹⁴ avaliou os efeitos da suplementação de selênio nos eventos adversos da radioterapia convencional, quimioterapia ou cirurgia em pacientes oncológicos e na qualidade de vida/desempenho durante e após o tratamento oncológico. Foram incluídos 3 ECR envolvendo 162 participantes. Dois ECR investigaram o linfedema secundário em 60 mulheres após cirurgia de câncer de mama e 20 homens e mulheres após cirurgia de câncer de cabeça e pescoço. Um ECR em andamento com resultados preliminares de 82 participantes também foi identificado, avaliando a diarreia induzida por radioterapia como desfecho secundário. Todos os estudos tiveram desvantagens consideráveis no que diz respeito à qualidade e aos relatórios. Um ECR sobre linfedema secundário relatou redução no número de infecções recorrentes por erisipela no grupo de suplementação de selênio em comparação com o placebo. O segundo estudo relatou uma redução do inchaço facial no grupo do selênio em um período de duas semanas após a ressecção cirúrgica do tumor. No entanto, os resultados devem ser interpretados com cautela e não podem ser generalizados para outras populações.

O estudo em andamento sobre diarreia associada à radioterapia relatou preliminarmente uma menor incidência de diarreia em participantes que receberam suplementação de selênio concomitante à radiação pélvica; no entanto, nenhum dado foi apresentado.

Os autores concluíram que, atualmente, não há evidências de que a suplementação de selênio alivie os efeitos secundários dos tratamentos de quimioterapia ou radioterapia específicos para tumores ou que melhore os efeitos secundários da cirurgia, ou melhore a qualidade de vida em pacientes com câncer ou reduza o linfedema secundário. Os autores ressaltaram que riscos potenciais da suplementação do selênio devem ser considerados.

No contexto, as informações atuais disponíveis nas revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane sobre a suplementação de selênio, em geral, não vislumbram benefícios de sua utilização, ressaltando-se a necessidade de cautela de seu uso exacerbado, diante dos riscos já descritos de sua toxicidade. As análises da suplementação de selênio como redutor do risco de câncer não demonstrou efetividade alguma, sendo desencorajador seu uso para essa finalidade. A efetividade da suplementação de selênio como coadjuvante no tratamento da asma brônquica não pôde ser demonstrada diante da carência de estudos bem delineados que permitam uma conclusão definitiva. Na mesma linha, não pôde ser evidenciado benefício da suplementação de selênio para tireoidite de Hashimoto e enfermidades graves. Para bebês prematuros de muito baixo peso pode haver algum benefício em áreas com populações suscetíveis à carência de selênio, não havendo evidência de benefícios em outras populações. Não houve benefício para prevenção de DCV e risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 quando da suplementação de selênio, bem como para efeitos adversos de tratamento de radioterapia e quimioterapia em pacientes oncológicos.

Diante desses achados, recomenda-se a realização de novos estudos prospectivos de qualidade metodológica e atenção dos pesquisadores quanto ao relato de resultados desses estudos primários, sugerindo-se a utilização do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement para as devidas descrições dos achados desses estudos.

CONCLUSÃO

Não há muitas intervenções avaliadas em revisões sistemáticas pela Cochrane no que tange à suplementação de selênio. A grande maioria dos estudos não mostra benefícios ou malefícios da suplementação de selênio. Entretanto, há alto grau de certeza de que a suplementação de selênio não previne o câncer. Pode haver algum benefício na redução de episódios de sepse em prematuros extremos, não havendo robustez dos resultados, sendo o nível de evidência limitado, nesse caso. Sugere-se a realização de novos estudos prospectivos, com padronização e análise de subgrupos, sendo que os pesquisadores podem seguir as recomendações do CONSORT Statement para relato dos resultados desses estudos.

REFERÊNCIAS

1. Mojadadi A, Au A, Salah W, Witting P, Ahmad G. Role for Selenium in Metabolic Homeostasis and Human Reproduction. *Nutrients*. 2021;13(9):3256. doi: 10.3390/nu13093256. PMID: 34579133; <https://doi.org/10.3390/nu13093256>.
2. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*. 2013;18(3):3292-311. PMID: 23486107; <https://doi.org/10.3390/molecules18033292>.
3. Cabaraux JF, Dotreppe O, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Les oligo-éléments dans l'alimentation des ruminants: État des lieux, formes et efficacité des apports avec une attention particulière pour le sélénium, 2007. *CRA-W-Fourrages Actualités*. 2007;12:28-36.
4. Adadi P, Barakova NV, Muravyov KY, Krivoshapkina EF. Designing selenium functional foods and beverages: A review. *Food Res Int*. 2019;120:708-725. PMID: 31000289. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.11.029>.
5. Daniels LA. Selenium metabolism and bioavailability. *Biol Trace Elem Res*. 1996;54(3):185-99. PMID: 8909692. <https://doi.org/10.1007/bf02784430>.
6. Zeng H. Selenium as an essential micronutrient: roles in cell cycle and apoptosis. *Molecules*. 2009;14(3):1263-78. PMID: 19325522; <https://doi.org/10.3390/molecules14031263>.
7. Baraboi VA, Shestakova EN. Selen: biologicheskaya rol' i antioksidantnaya aktivnost' [Selenium: the biological role and antioxidant activity]. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2004;76(1):23-32. Russian. PMID: 15909414.
8. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD005195. PMID: 29376219; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005195.pub4>.
9. Allam MF, Lucane RA. Selenium supplementation for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(2):CD003538. PMID: 15106206; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003538.pub2>.
10. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD010223. PMID: 23744563; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010223.pub2>.
11. Allingstrup M, Afshari A. Selenium supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD003703. PMID: 26214143; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003703.pub3>.
12. Darlow BA, Austin NC. Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(4):CD003312. PMID: 14583967; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003312>.
13. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD009671. PMID: 23440843; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009671.pub2>.
14. Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(3):CD005037. PMID: 16856073; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005037.pub2>.
15. Wang N, Tan HY, Li S, Xu Y, Guo W, Feng Y. Supplementation of Micronutrient Selenium in Metabolic Diseases: Its Role as an Antioxidant. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7478523. PMID: 29441149; <https://doi.org/10.1155/2017/7478523>.