

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**

**Centro de Desenvolvimento Tecnológico – CDTec**

**Curso de Biotecnologia**



**Trabalho de conclusão de Curso**

**Perspectivas de uso clínico do oligoelemento selênio nas suas formas orgânicas e inorgânicas para o manejo de transtornos psiquiátricos.**

**Amália Gonçalves Alves**

**Pelotas, 2021**

**Amália Gonçalves Alves**

**Perspectivas de uso clínico do oligoelemento selênio nas suas formas orgânicas e inorgânicas para o manejo de transtornos psiquiátricos.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Biotecnologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cristiani Folharini Bortolatto

Pelotas, 2021

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

A314p Alves, Amália Gonçalves

Perspectivas de uso clínico do oligoelemento selênio nas suas formas orgânicas e inorgânicas para o manejo de transtornos psiquiátricos / Amália Gonçalves Alves ; Cristiani Folharini Bortolatto, orientadora. – Pelotas, 2021.  
56 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biotecnologia) – Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas, 2021.

1. Selênio. 2. Depressão. 3. Ansiedade. 4. Testes pré-clínicos. 5. Testes clínicos. I. Bortolatto, Cristiani Folharini, orient. II. Título.

CDD : 616.8528

**Perspectivas de uso clínico do oligoelemento selênio nas suas formas orgânicas e inorgânicas para o manejo de transtornos psiquiátricos.**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 05/11/2021

Banca examinadora:

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cristiani Folharini Bortolatto (Orientadora)

Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica pela Universidade Federal de Santa Maria.

Ma. Jaini Janke Paltian

Mestra em Bioquímica e Bioprospecção pela Universidade Federal de Pelotas

Ma. Luiza Spohr

Mestra em Bioquímica e Bioprospecção pela Universidade Federal de Pelotas

A meus pais, minha família e amigos, a presença deles foi extremamente necessária para concluir esta etapa tão importante de minha vida.

## Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, meus pais Vanda e Izaias, meu suporte, sempre se dedicaram em proporcionar as melhores oportunidades, me motivaram, estiveram presentes e são o motivo de eu estar onde estou.

Agradeço às minhas três irmãs, Janaína, Kauana e Mariana por me auxiliarem a lidar com as adversidades de uma forma mais branda.

Às minhas primas/irmãs Amanda, Angel, Lilian e Vanessa pelo apoio durante a minha vida, formação e principalmente no período de desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço todos meus pets, Zyma, Akori, Nuá e Frida, por me alegrarem nos dias cinza.

Agradeço todo acolhimento dos meus familiares, principalmente quando ingressei na universidade realizei a mudança para Pelotas, as conversas sobre o futuro, sobre a vida, as reuniões em família e todos os momentos de alegria.

Agradeço todos meus amigos, espero que sintam-se representados neste trecho, obrigada por permanecerem comigo, obrigada pelos conselhos, por me tirarem de casa para curtir, me auxiliarem nas gravações e ensaios de apresentações, vibrarem com minhas conquistas e estarem me apoiando nas derrotas.

Agradeço a todos os professores, pelos ensinamentos, amizade, conselhos e contribuição no meu processo de formação profissional.

Agradeço a todos os amigos que fiz na graduação, mas especialmente Gustavo e Silvana que completaram esse ciclo tão importante comigo.

Agradeço todos meus colegas de laboratório que estiveram presentes quase que em todas minhas fases de desenvolvimento na graduação, agradeço à Jessica Gall por ser uma grande mestra e me auxiliar no início do estágio, agradeço especialmente ao Luiz, que além de colega de experimentos, se mostrou um amigo extremamente importante e presente quase que em todos os momentos de minha formação. Agradeço à Letícia e Dianer, pelo auxílio no desenvolvimento desta

pesquisa. Agradeço à minha supervisora de estágio, Taís, pelos conselhos e motivação. Agradeço também aos novos colegas que tive a oportunidade de conviver neste período de pandemia, que me auxiliaram e tornaram esse processo mais leve.

Agradeço ao Prof. Dr. César Augusto Brüning pelos ensinamentos e por sanar minhas dúvidas durante o período de estágio.

À minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cristiani Folharini Bortolatto, pelos ensinamentos, paciência, estímulo e pela oportunidade de fazer parte de um grupo de pesquisa acolhedor.

Agradeço a banca por aceitar o convite e fazer parte deste momento especial.

À Universidade Federal de Pelotas, pelo acolhimento e pela qualidade de ensino durante o período de formação e aos órgãos de fomento pela concessão de bolsas.

## Lista de Figuras

Figura 1 - Uma visão geral do metabolismo das formas orgânicas e inorgânicas do selênio da dieta. Fonte: Autoria própria. ....	18
Figura 2 - Ciclo catalítico da glutathiona peroxidase (adapatado de Sands e Back, 2018) .....	20
Figura 3 - Produtos da monodesiodação (Adaptado de Meyer et al., 2007) .....	26
Figura 4 - Hipótese monoaminérgica. Fonte: Autoria própria. ....	28
Figura 5 -Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Fonte: BEZERRA, 2021.....	36

*“Nea onnim no sua a, ohu.”*

*Provérbio Akan*

## Resumo

ALVES, Amália Gonçalves. **Perspectivas de uso clínico do oligoelemento selênio nas suas formas orgânicas e inorgânicas para o manejo de transtornos psiquiátricos**. Orientadora: Cristiani Folharini Bortolatto. 2021. 56 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Biotecnologia) – Curso de Graduação em Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2021.

O selênio (Se) atua como um oligoelemento essencial para os processos fisiológicos humanos devido às suas funções biológicas únicas, tendo papel crucial na proteção antioxidante. Sua deficiência na dieta é um problema global implicado com o desenvolvimento de diversas comorbidades. Numerosos estudos sustentam a hipótese de que níveis baixos de Se podem estar associados ao surgimento de transtornos mentais. Os transtornos mentais representam as maiores causas de esgotamento global, incapacitação, prejuízo econômico e suicídio, destacando-se o Transtorno Depressivo Maior (TDM) e de ansiedade. Cerca de 300 milhões de pessoas no mundo sofrem de depressão ou de transtornos de ansiedade. A justificativa dos números elevados destas comorbidades se dá devido à complexidade das vias envolvidas já que a fisiopatologia das mesmas ainda não foi completamente elucidada e mesmo com a existência de diversos tratamentos, muitos pacientes não conseguem alcançar a remissão dos sintomas. As pesquisas atuais acerca do Se, indicam que a suplementação adequada está implicada na defesa antioxidante, sinalização celular e na regulação de processos metabólicos e inflamatórios, e fomentam a investigação do mesmo como alvo terapêutico. Sabendo que o TDM e os transtornos de ansiedade estão entre as doenças mentais que mais afetam os indivíduos atualmente, esta revisão revela algumas das vias envolvidas na fisiopatologia destes transtornos e destaca as pesquisas mais recentes cobrindo o Se em quase todas as suas formas existentes, analisando testes pré-clínicos e demonstrando as perspectivas de uso clínico futuro.

Palavras-chave: Selênio; Depressão; Ansiedade; Testes pré-clínicos; Testes clínicos.

## Abstract

ALVES, Amália Gonçalves. **Perspectives for the clinical use of the selenium trace element in its organic and inorganic forms for the management of psychiatric disorders: an update.** Advisor: Cristiani Folharini Bortolatto. 2021. 56 p. Undergraduate thesis (Bachelor's degree in Biotechnology) – Technological Development Center, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2021.

Selenium (Se) acts as an essential trace element for human physiological processes due to its unique biological functions, playing a crucial role in antioxidant protection. Its dietary deficiency is a global problem implicated in the development of several comorbidities. Numerous studies support the hypothesis that low Se levels may be associated with the onset of mental disorders. Mental disorders represent the major causes of global exhaustion, disability, economic loss and suicide, especially Major Depressive Disorder (MDD) and anxiety. About 300 million people worldwide experience depression or anxiety disorders. The reason for the high numbers of comorbidities is due to the complexity of the pathways involved, as their pathophysiology has not been fully elucidated and even with the existence of different treatments, many patients are unable to achieve remission of the processes. Current research on Se indicates that adequate supplementation is implicated in antioxidant defense, cell signaling and the regulation of metabolic and inflammatory processes, and encourages investigation of Se as a therapeutic target. Knowing that MDD and anxiety disorders are among the mental illnesses that most affect people today, this review reveals some of the pathways involved in the pathophysiology of these disorders and highlights as more recent research covering Se in almost all of its existing forms, analyzing tests preclinical and demonstrating the prospects for future clinical use.

Keywords: Selenium; Depression; Anxiety; Pre-clinical tests; Clinical tests.

## Lista de abreviaturas, siglas e fórmulas químicas

•OH	Radical hidroxila
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
apoER2	Receptor de apolipoproteína E-2
ARNm	Ácido ribonucleico mensageiro
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CAT	Catalase
CMI	3 - ((4-clorofenil) selanil) -1-metil-1H-indol
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
D1, D2 e D3	Iodotironina desiodases tipo 1, tipo 2 e tipo 3
DA	Doença de Alzheimer
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
EROs	Espécies reativas de oxigênio
EseH	Selenol dissociado
ESeSG	Selenosulfeto
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GPx	Glutationa peroxidase
GSH	Glutationa reduzida
GSSG	Glutationa oxidada
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrogênio
HIV/AIDS	Human immunodeficiency virus/ Acquired Immunodeficiency Syndrome

HPA	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
HSe-	Seleneto de hidrogênio
IL	Interleucina
IMAO	Inibidores da monoamina oxidase
IRSN	Inibidor seletivo de recaptção de noradrenalina
ISRS	Inibidor seletivo de recaptção de serotonina
LCC	Lesão de constrição crônica
LCE	Labirinto em cruz elevado
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LPS	Lipopolissacarídeo
MDA	Malondialdeído
MMSE	Mini-Mental Status Examination
MPI	3 - ((4-metoxifenil) selenil) -2-fenilimidazo [1,2-a] piridina
mTOR	Mammalian target of rapamycin (Rapamicina em mamíferos)
Na <sub>2</sub> Se	Seleneto de sódio
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NF-κB	Fator de transcrição nuclear kappa B
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NINCSDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke e Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NRF2	Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2
(MeOPhSe) <sub>2</sub>	p, p'-metoxil-difenil disseleneto
O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	Radical superóxido

(PhSe) <sub>2</sub>	Disseleneto de difenila
PI3K	fosfatidil-inositol 3-quinase
Se	Selênio
SeBZF1	2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano
SeO <sub>2</sub>	Dióxido de Selênio
SeP	Selenoproteína P
SePS1	Selenoproteína S
SFC	Síndrome da fadiga crônica
SNC	Sistema nervoso central
SOD	Superóxido dismutase
T3	Tri-iodotironina
T4	Tiroxina
TCA	Teste do campo aberto
ADT's	Antidepressivos tricíclicos
TDM	Transtorno depressivo maior
TNF	Teste do nado forçado
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral- $\alpha$
Trx	Tioredoxina
TrxR	Tioredoxina redutase

## Sumário

1. Introdução .....	16
1.1. Objetivo.....	17
1.2. Metodologia.....	17
2. Selênio.....	17
2.1. Espécies Orgânicas.....	18
2.2. Espécies Inorgânicas .....	21
3. Selenoproteínas e suas funções no cérebro.....	23
3.1. Glutationa Peroxidase .....	24
3.2. Iodotironina Desiodases.....	25
3.3. Selenoproteína P .....	26
3.4. Tioredoxina Redutase .....	27
3.5. Selenoproteína S .....	27
4. Fisiopatologia da depressão.....	28
4.1. Estudos pré-clínicos do selênio vs depressão .....	30
4.2. Implicação do selênio na depressão: evidências clínicas .....	32
5. Fisiopatologia da ansiedade.....	35
5.1. Estudos pré-clínicos do selênio vs ansiedade .....	37
5.2. Implicação do selênio na ansiedade: evidências clínicas .....	38
6. Discussão .....	39
7. Conclusão .....	41
Referências.....	41

## 1. Introdução

O selênio (Se) é um oligoelemento essencial presente nas dietas, promove a manutenção da saúde e está relacionado às funções bioquímicas e fisiológicas do organismo, importante tanto em humanos quanto em outros animais (Vinceti *et al.* 2016). Esse micronutriente é obtido por meio da alimentação de cereais, grãos, nozes, vegetais, carnes, frutos-do-mar e ainda por meio da suplementação com medicamentos (Ramoutar, 2009). Este oligoelemento é um cofator para muitas enzimas, como a glutathiona peroxidase (GPx) e a tioredoxina redutase (TrxR). No entanto, a ingestão insuficiente ou excessiva de Se pode ocasionar vários problemas de saúde (Kieliszek 2019; Rohn *et al.*, 2018).

Os benefícios do Se são de amplo espectro, abrangendo a melhoria do sistema imunológico, prevenção de algumas categorias de câncer e proteção contra o estresse oxidativo (Albuquerque, Tufik e Andersen, 2019; Huang *et al.*, 2008). Casaril e colaboradores (2019) demonstraram que um composto orgânico contendo Se, o 3 - ((4-clorofenil) selanil) -1-metil-1H-indol (CMI) conseguiu bloquear as vias ativadas pelo estresse, bem como a produção de óxido nítrico e mediadores inflamatórios. Conforme os resultados pré-clínicos obtidos pelo grupo de pesquisadores, a administração de compostos contendo Se poderia auxiliar na redução de sintomas depressivos possivelmente associados à inflamação e ao estresse oxidativo (Casaril *et al.*, 2019).

A influência de fatores hereditários e ambientais no desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas, como a ansiedade e a depressão, é discutida há muito tempo. Salehi-Abargouei e colaboradores (2019) colocam a dieta como uma variável importante nesta discussão, principalmente quando se trata de nutrientes essenciais (Salehi-Abargouei *et al.*, 2019). Mesmo com a presença de dados promissores, a suplementação de Se ainda é amplamente discutida, já que algumas pesquisas trazem efeitos adversos e prejudiciais desse oligoelemento, como o aumento do risco de desenvolver diabetes tipo 2 (Rohn *et al.*, 2018). Esses efeitos negativos, segundo pesquisas, não estão associados apenas à quantidade de Se ingerida, mas também às espécies de Se que são administradas (Rohn *et al.*, 2018).

Nos alimentos, o Se está presente em formas orgânicas, nas quais o mesmo está diretamente ligado ao carbono (compostos metílicos e selenoproteínas) e também está covalentemente ligado ao carbono (selenometionina e selenocisteína) (Bodnar, Konieczka e Namiesnik, 2012; Kieliszek, 2019). Já as espécies inorgânicas incluem o Se elementar, selenito Se (IV) e selenato Se (VI) (Kieliszek, 2019; Bodnar, Konieczka e Namiesnik, 2012).

### **1.1. Objetivo**

Desta forma, os objetivos do presente trabalho de conclusão de curso foram agrupar pesquisas que demonstram o progresso da utilização de diferentes formas químicas (orgânicas, inorgânicas e compostos organoselênio) de Se nos distúrbios de depressão e ansiedade, além de revisar os efeitos da suplementação, esclarecendo a relação entre a exposição ao Se e a incidência de doenças neuropsiquiátricas como a depressão e ansiedade.

### **1.2. Metodologia**

Para esta revisão bibliográfica, foi utilizada a metodologia de revisão bibliográfica narrativa. Para execução deste estudo foi realizada uma busca por artigos científicos através de palavras-chave: selenium, inorganic species, organic species, preclinical studies, clinical studies, selenium x depression, selenium x anxiety nos bancos de dados, Pubmed, NCBI, Scielo, Google acadêmico, Science Direct e Periódicos CAPES.

## **2. Selênio**

O Se é um oligoelemento essencial para a saúde humana principalmente por estar incorporado em selenoproteínas (Thomson, 2004; Zhang *et al*, 2020). Este elemento é um dos mais amplamente distribuídos na crosta terrestre, onde as concentrações do mesmo dependerão da área geográfica. O Se entra na cadeia alimentar por meio das plantas, sendo absorvido nas formas de selenato, selenito ou selênio orgânico (Zhang *et al*, 2020; Kieliszek e Lipinski 2020). O Se pode ser dividido em 2 categorias: orgânico e inorgânico. As formas orgânicas contêm carbono, enquanto as formas inorgânicas não. A hipótese do efeito em forma de “U” deste elemento é bastante investigada, esta hipótese sugere que a ingestão deste elemento apresenta uma faixa estreita entre a função tóxica e as funções fisiológicas

ideais (Nogueira *et al.*, 2021). A toxicidade do Se varia de acordo com a quantidade ingerida, sendo essencial em um nível de 55 a 75  $\mu\text{g} / \text{d}$  e tóxico acima de 800  $\mu\text{g} / \text{d}$ , e as formas químicas ingeridas, além disso, o status do Se apresenta variações de um país para outro.

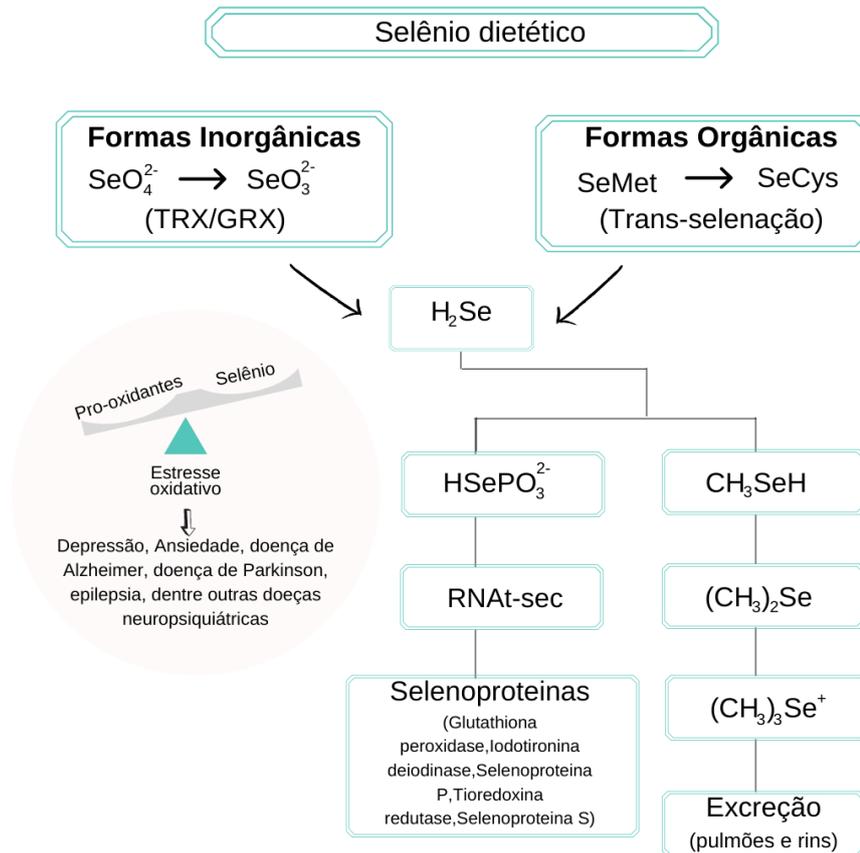


Figura 1 - Uma visão geral do metabolismo das formas orgânicas e inorgânicas do selênio da dieta. Fonte: Autoria própria.

### 2.1. Espécies Orgânicas

Os compostos orgânicos de Se compreendem um vasto grupo de moléculas nucleofílicas que apresentam uma química diferente (Gandin *et al.*, 2018). Muitos compostos orgânicos de Se têm sido sintetizados visando melhorar as propriedades relacionadas à especificidade, eficácia e redução da toxicidade. Nesse sentido, o uso de compostos organosselênio tornou-se promissor em terapias antioxidantes para neuroproteção, perda auditiva induzida por ruído, e até mesmo como candidatos terapêuticos contra SARS-CoV-2, (Kil *et al.*, 2017; Alvarez-Perez *et al.*, 2018; Sies e Parnham, 2020; Landgraf *et al.*, 2020; Haritha *et al.*, 2020; Amporndanai *et al.*, 2021).

As espécies de natureza orgânica são mais biodisponíveis e facilmente incorporados em aminoácidos e proteínas em comparação às formas inorgânicas. Já os compostos organoselênio recebem uma quantidade significativa de atenção por seu papel antioxidante (Ramoutar, 2009; Phadnis, 2021).

Os sistemas biológicos usam desidrogenases, SOD, Gpx e outras enzimas como sistemas antioxidantes para prevenir o estresse oxidativo. Alterações funcionais nessas enzimas levam ao estresse oxidativo, e essa condição pode acarretar em diversas doenças como câncer, doenças cardiovasculares e inflamação (Cardoso *et al.*, 2014; Cardoso *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2020). Durante o metabolismo do oxigênio, as espécies reativas de oxigênio (ERO's) são normalmente produzidas nas células, principalmente da cadeia transportadora de elétrons, onde o excesso de elétrons é doado ao oxigênio molecular para gerar radical ânion superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) sendo reduzidos pela SOD em  $H_2O_2$  e, e  $H_2O_2$  é decomposto a água pelas enzimas CAT e Gpx, localizadas na mitocôndria e no citosol. Essas ERO's ( $H_2O_2$ ,  $\cdot OH$ ) podem danificar biomacromoléculas como lipídios, tecidos, proteínas de membrana, ácidos nucleicos e carboidratos (Zorov, Juhaszova e Sollott, 2014).

Os pesquisadores relataram que as GPx são selenoenzimas, que contêm Se em seu sítio ativo e agem como antioxidantes, catalisando a redução do  $H_2O_2$  (Flohe, Gunzler e Schock, 1973). O mecanismo catalítico da GPx, o selenol dissociado (ESeH) da selenocisteína no sítio ativo da GPx, sofre um ciclo redox envolvendo o ânion selenolato como a forma ativa que reduz o  $H_2O_2$  e os peróxidos orgânicos. O selenolato, oxidado a ácido selênico, reage com a GSH para formar um aduto de selenosulfeto (ESeSG). Uma segunda glutathiona regenera a forma ativa da enzima, atacando o selenosulfeto para formar a glutathiona oxidada (GSSG).

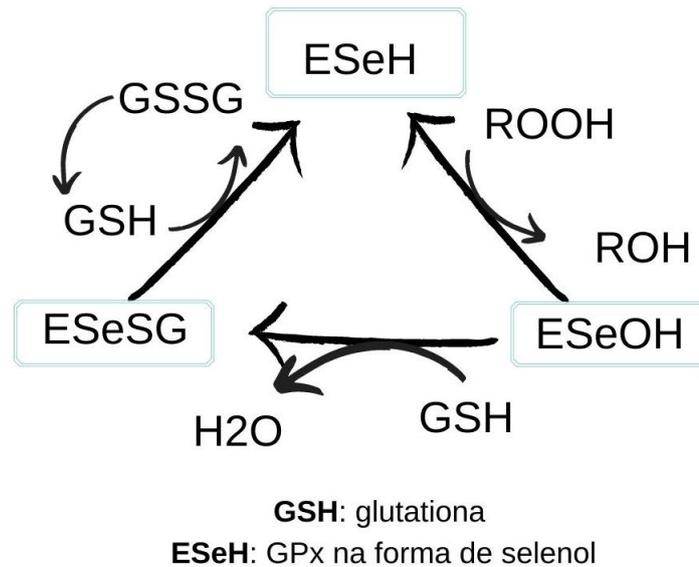


Figura 2 - Ciclo catalítico da glutatona peroxidase (adaptado de Sands e Back, 2018)

Características específicas como sendo o cofator de muitas enzimas, como GPx, TrxR ou iodotironina desiodases tornam os compostos de Se valiosos quando comparados a outros compostos (Narajji, Karvekar e Das, 2007; Kieliszek, 2019). Os compostos organosselênio têm recebido atenção devido às suas pronunciadas atividades biológicas e moduladoras do estado redox. Experimentos *in vitro* e ensaios clínicos com compostos organosselênio estão investigando essas atividades biológicas em condições cardiovasculares, carcinogênicas, autoimunes, endócrinas, neurodegenerativas e psicológicas (Mecklenburg *et al.*, 2009; Jamier, Ba e Jacob, 2010; Plano *et al.*, 2010; He *et al.*, 2020; Shaaban *et al.*, 2021). Os pesquisadores demonstraram vários efeitos dos compostos orgânicos de Se, Gall e colaboradores (2020) demonstraram que o composto orgânico 2-fenil-3- (fenilselaniil) benzofurano (SeBZF1) exerceu uma ação semelhante ao antidepressivo em camundongos machos, que parece ser mediado pelo sistema serotoninérgico (Gall *et al.*, 2020). Jesse e colaboradores (2010) demonstram uma importante dissociação entre os efeitos antialodínicos e antidepressivos em ratos quando testados em um modelo de dor neuropática. O comportamento semelhante à depressão em camundongos com lesão de constrição crônica (ICC) foi revertido por bis-seleneto e amitriptilina, mas não por antidepressivos convencionais como a fluoxetina e a bupropiona, onde o bis-seleneto provou ser mais potente do que os outros medicamentos testados para efeitos antidepressivos e antialodínicos em camundongos (Jesse, Wilhelm e Nogueira, 2010).

Casaril e colaboradores (2021) demonstraram que uma única administração de CMI conseguiu melhorar comportamentos anedônicos e ansiogênicos crônicos induzidos por corticosterona em camundongos. Os autores sugerem que os efeitos anti-anedônicos e ansiolíticos do CMI em camundongos tratados com corticosterona podem ser em parte dependentes da fosfatidil-inositol 3-quinase (PI3K) e da via de sinalização do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) desde a presença de PI3K e mTOR os inibidores conseguiram revogar alguns dos efeitos comportamentais do CMI. Além disso, os níveis diminuídos de ERO's e peroxidação lipídica reforçam as propriedades antioxidantes mencionadas do CMI, podendo contribuir para efeitos anti-anedônicos e do tipo ansiolítico (Casaril *et al.*, 2021). Vários dados demonstram a importância de pesquisas que visem analisar o potencial de compostos orgânicos do Se, Liu e colaboradores (2021) realizaram a suplementação de leveduras enriquecidas com Se em suínos desmamados a fim de observar o crescimento e efeitos frente ao estresse oxidativo, os dados demonstraram efeitos antiinflamatórios e atividade antioxidante, através desta suplementação (Liu *et al.*, 2021). Além disso, Fu e colaboradores (2018) investigaram os efeitos protetores da *Spirulina platensis* enriquecida com Se na lesão hepática crônica induzida por álcool em camundongos, onde o mecanismo protetor foi mediado pelo aumento de enzimas antioxidantes e inibição do dano ao ADN e apoptose, motivando a investigação das formas orgânicas não sintéticas (Fu *et al.*, 2018).

## **2.2. Espécies Inorgânicas**

Selenato e selenito são formas inorgânicas de Se sendo encontrados em alimentos para animais, fertilizantes e fórmulas infantis (Ramoutar 2009;NIH, 2000; Kieliszek, 2019). Compostos inorgânicos de Se, como selenito, selenato, dióxido de Se ( $\text{SeO}_2$ ) e seleneto de sódio ( $\text{Na}_2\text{Se}$ ) exibem propriedades antioxidantes semelhantes aos compostos orgânicos (Gandin *et al.*, 2018). Os compostos orgânicos e inorgânicos de Se são complexos e demonstram comportamento antioxidante e pró-oxidante (Duarte *et al.*, 2017; Bocchini *et al.*, 2020). Os compostos inorgânicos de Se têm maior estresse genotóxico que os classifica com uma janela terapêutica mais baixa, maior toxicidade sistêmica e uma carga metastática de alto risco (Gandin *et al.*, 2018). No entanto, um ensaio piloto controlado randomizado (para DA) foi realizado usando a suplementação Supra nutricional de Selenato de Sódio em recrutas com diagnóstico de provável DA conforme o NINCDS-ADRDA,

conjunto de critérios proposto pelo National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) e pela Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, usado internacionalmente para diagnóstico da doença de Alzheimer. Como resultados, Cardoso e colaboradores (2018) encontraram sutis, mas significativos efeitos na melhora da pontuação do Mini-Mental Status Examination (MMSE) que foi associada ao Se no líquido cefalorraquidiano (LCR). No entanto, em outros aspectos, este estudo piloto foi insuficiente para detectar mudanças cognitivas (Cardoso *et al.*, 2018).

O processo de geração de EROs está diretamente ligado ao dano celular e ao ADN, um dos fatores cruciais no desenvolvimento de doenças (Nita e Grzybowski, 2016; Srinivas *et al.*, 2019). As ERO's têm funções importantes, desde a regulação da sinalização e diferenciação até a promoção de danos celulares, a última função pode ser revertida pelo uso de antioxidantes exógenos, que têm sido amplamente utilizados para prevenir o estresse oxidativo que está associado a diversas comorbidades (Nita e Grzybowski, 2016; Harris e DeNicola, 2020). No entanto, os compostos inorgânicos de Se também podem atuar como pró-oxidantes para produzir danos ao ADN e morte celular, devido à sua capacidade pró-oxidante, sendo uma possível terapia para o tratamento do câncer (Stolwijk *et al.*, 2020). As propriedades pró-oxidantes dos compostos de Se podem ser amplamente atribuídas à geração de ERO's, oxidação de tióis protéicos e ligação direta ou indireta ao ADN (Gandin *et al.*, 2018). Os compostos de Se presentes na dieta são metabolizados por diferentes vias e resultam na produção de metabólitos de Se, onde determinam atividade biológica específica. Entre os metabólitos produzidos estão o seleneto de hidrogênio (HSe-) e o selenol metílico (CH<sub>3</sub>Se-) que atuam como pró-oxidantes e desempenham um papel central na ciclagem redox com GSH ou nos sistemas Tioredoxina/Glutaredoxina, produzindo O<sub>2</sub><sup>•-</sup> e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> resultando na geração de EROs. Esses metabólitos redox ativos de Se através da produção de ERO's e ERN's, bem como por interações diretas de tióis e ligação ao ADN, resultam em quebras de ADN de fita simples e dupla que afetam a transcrição e a sinalização (Santos *et al.*, 2009; Gandin *et al.*, 2018).

Kędzińska e colaboradores (2017) relatam os efeitos positivos da administração de algumas espécies inorgânicas de Se, onde é demonstrada

atividade antidepressiva e ansiolítica em testes de TNF e LCE em animais tratados com selenito de sódio. Kędzińska e colaboradores (2017) ainda relatam a possível sinergia entre selenito de sódio, antidepressivos e diazepam, onde o selenito de sódio conseguiu reduzir a imobilidade no TNF e estendeu o tempo gasto nos braços abertos dos LCE sem afetar a atividade locomotora dos animais. O efeito semelhante ao antidepressivo do Se (0,5 mg/kg) foi significativamente reduzido pelo pré-tratamento com p-clorofenilalanina (Kędzińska *et al.*, 2018). Muitas pesquisas destacam a importância desse elemento para a homeostase do organismo, estudos epidemiológicos mostram uma diminuição dos elementos inorgânicos, principalmente nos níveis plasmáticos de Se durante o envelhecimento, contribuindo para o comprometimento cognitivo leve e a DA (Cardoso *et al.*, 2014; Cardoso *et al.*, 2017). Existe a hipótese de que a deficiência desse elemento esteja associada a um risco aumentado de desenvolver DA (Reddy *et al.*, 2017). O selenato de sódio apresentou redução na formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares, contribuindo para a prevenção de déficits de memória, déficits motores, além de diminuir a fosforilação da proteína TAU (Van der Jeugd *et al.*, 2018; Van Eersel *et al.*, 2010).

Embora esses estudos contribuam com a abordagem de suplementação de Se inorgânico para patologias associadas ao sistema nervoso, estudos adicionais são necessários para elucidar as propriedades estruturais e químicas destes compostos. Mesmo com os achados positivos, é importante observar que o selenito também pode danificar oxidativamente o ADN em condições de estresse oxidativo, sendo necessário explorar melhor os efeitos proporcionados por essas espécies.

### **3. Selenoproteínas e suas funções no cérebro**

O selenoproteoma humano, até o momento, tem apenas 25 genes que codificam para selenoproteínas (Steinbrenner, Speckmann e Klotz, 2016). Embora alguns membros da família das selenoproteínas não tenham suas funções nitidamente definidas, muitas delas desempenham papéis importantes, principalmente em nível de sistema nervoso central (SNC) (Guillin *et al.*, 2019). Pesquisas anteriores já revelaram que a redução dessas proteínas está envolvida em processos patológicos, principalmente distúrbios neurológicos,

como Doença de Alzheimer (DA) e de Parkinson, epilepsia, bem como em doenças neuropsiquiátricas, tais como depressão e ansiedade (Pillai, Uyehara-Lock e Bellinger, 2014; Yue *et al.*, 2020).

Dentre as funções já determinadas, destacam-se a participação na defesa antioxidante, sinalização celular e na regulação do metabolismo e processos inflamatórios (Hariharan e Dharmaraj 2020; Guillin *et al.*, 2019). Dentre as selenoproteínas, algumas se destacam pelas funções que apresentam no organismo, sendo elas:

### **3.1. Glutathione Peroxidase**

As GPxs constituem uma das famílias mais abundantes de selenoproteínas no corpo humano, apresentam oito subtipos que possuem diferentes características, localizações e mecanismos de ação (Hariharan e Dharmaraj, 2020). Um dos papéis mais importantes que a maioria dessas proteínas desempenha é o papel protetor, através da defesa antioxidante, pela eliminação e inativação de peróxidos de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), hidroperóxidos orgânicos e lipídicos, garantindo assim a integridade contínua das membranas celulares e contribuindo para o normal funcionamento do SNC (Zhang *et al.*, 2020). Entre as GPxs, apenas cinco delas são consideradas selenoenzimas, as isoformas GPx1, GPx2, GPx3, GPx4 e GPx6 (Mehdi *et al.*, 2013).

A GPx1 está distribuída por todo o organismo e seus níveis mais elevados são encontrados no fígado, eritrócitos, rins e pulmões. Esta é a primeira enzima a ser afetada pela deficiência de Se e sua principal função é atuar como antioxidante. A GPx2 tem uma grande analogia à GPx1, sendo encontrada principalmente nos tecidos gastrointestinais e no fígado, oferecendo também proteção contra danos oxidativos. Além disso, estudos indicam que a GPx2 é caracterizada como um contribuinte Fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), que parece estar envolvido na transcrição de genes que codificam enzimas antioxidantes, e também na modulação de respostas inflamatórias (Mehdi *et al.*, 2013; Brigelius-Flohe, 2006).

A GPx3 é encontrada predominantemente no fluido extracelular e no plasma, atuando na defesa contra o dano oxidativo e na redução dos hidroperóxidos lipídicos. A GPx4 é expressa por todo o corpo e, além de suas

propriedades antioxidantes e proteção das membranas contra a degradação peroxidativa, também desempenha um papel importante no controle da inflamação. Essa função é exercida porque a GPx4 reduz a ativação do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) dependente da sinalização da interleucina 1 (IL-1), uma citocina inflamatória, inibindo a produção de prostaglandinas e leucotrienos e, por conseguinte, atenuando o processo inflamatório. Quanto à GPx6, presente apenas em embriões e no epitélio olfatório adulto, foi sugerido que ela pode estar relacionada à defesa antioxidante, mas até o momento sua função ainda não foi elucidada (Brigelius-Flohe, 2006; Mehdi *et al.*, 2013; Papp, Holmgren e Khanna, 2010; Glezer *et al.*, 2000).

### **3.2. Iodotironina Desiodases**

As iodotironina desiodases são uma família de enzimas divididas em três subtipos (D1, D2 e D3), com o subtipo D2 sendo expresso no cérebro e D3, mais especificamente, no córtex cerebral. Essas enzimas também são responsáveis pela regulação dos hormônios tireoidianos, tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3) (Mehdi *et al.*, 2013).

A regulação do metabolismo tireoidiano (Figura 3) depende não apenas da atividade tireoidiana, mas também de enzimas específicas para esse fim, as desiodinases. Para que essa regulação ocorra normalmente, é necessária a conversão de T4 em sua forma ativa T3, e essa reação de desiodação é mediada por D1 ou D2, enquanto D1 ou D3 podem desativar T3. O hormônio T3 é responsável pelo aumento do metabolismo celular e o estímulo do consumo de oxigênio total de praticamente todos os tecidos do corpo e, por isso, é muito importante manter seus níveis intracelulares adequados (Murakami, 2016; Weeks, Hanna e Cooperstein, 2012).

Esta regulação adequada de T3 e T4 contribui de forma essencial para o desenvolvimento do cérebro, visto que são responsáveis pela regulação da expressão gênica no SNC, estimulando a proliferação, diferenciação e migração de células neurais. O Se é necessário para síntese e ativação do hormônio da tireóide, essa glândula apresenta o maior conteúdo de selênio por grama de tecido quando comparado a outros órgãos, por esta razão, o déficit por redução da ação de T3 e T4 pode levar ao desenvolvimento de diversas doenças, mas

principalmente as neurológicas, incluindo depressão e ansiedade (Köhrle, 1999; Hage e Azar, 2012; Stohn *et al.*, 2019; Barez-Lopez *et al.*, 2018)

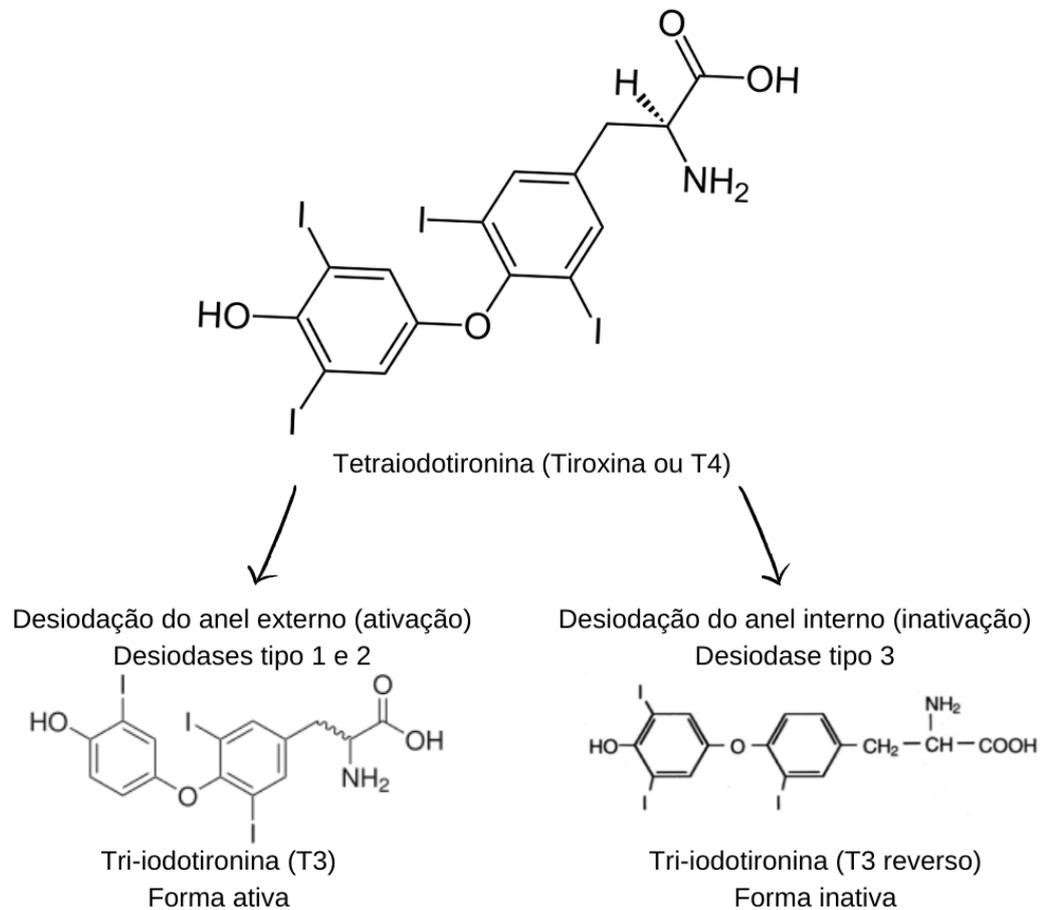


Figura 3 - Produtos da monodesiodação (Adaptado de Meyer *et al.*, 2007)

### 3.3. Selenoproteína P

A selenoproteína P (SeP) é uma glicoproteína encontrada abundantemente no plasma sanguíneo, e é por meio dela que o Se pode ser transportado do fígado para outros tecidos (Shetty, Marsicano e Copeland, 2018). Essa selenoproteína e seu receptor, o receptor de apolipoproteína E-2 (apoER2), são responsáveis por maior retenção de Se no cérebro do que em outros tecidos. Este receptor é expresso em diferentes quantidades nos tecidos e no cérebro, principalmente pelos neurônios (Burk *et al.*, 2014). Esta glicoproteína desempenha um papel muito importante no metabolismo do Se, pois a sua função de transporte possibilita a manutenção de níveis adequados de selenoenzimas antioxidantes que irão auxiliar na defesa contra o dano oxidativo. Além disso, a própria SeP está relacionada à defesa antioxidante,

Saito (2020) descreve que sua diminuição está relacionada ao desenvolvimento de estresse oxidativo, um processo prejudicial ao cérebro que está envolvido em diversas neuropatologias (Saito, 2020).

### **3.4. Tioredoxina Redutase**

As TrxR's são expressas por todo o corpo em três formas diferentes, TrxR1 (citosólica), TrxR2 (mitocondrial) e TrxR3 (específica dos testículos). Essas TrxR, tioredoxina (Trx) e nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) fazem parte do sistema Trx, que desempenha um papel importante na manutenção do equilíbrio redox no cérebro. É um sistema que apresenta diversas funções como, a redução de dissulfetos em proteínas que modulam fatores transcricionais, além de ser um importante sistema antioxidante para o SNC (Ren *et al.*, 2017; Silva-Adaya, Gonsebatt e Guevara, 2014). As TrxRs realizam seu efeito antioxidante fornecendo elétrons para as peroxidases dependentes de tiol, as peroxirredoxinas, de modo que as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (EROs e ERNs) possam ser removidas. Além disso, essa ação antioxidante também pode ser demonstrada pelo envolvimento no reparo do ácido desoxirribonucleico (ADN) e proteínas e pela regulação da atividade de fatores de transcrição sensíveis ao estado redox. Este equilíbrio da homeostase redox contribui positivamente para a redução de distúrbios neurais (Lu e Holmgren, 2014).

### **3.5. Selenoproteína S**

A selenoproteína S (SEPS1) é uma proteína transmembrana presente no retículo endoplasmático e nas membranas plasmáticas, sendo, portanto, expressa em diversos tecidos. Alguns estudos sugerem que a SEPS1 está envolvida na proteção contra o estresse oxidativo, nos processos de apoptose e na regulação da resposta inflamatória (Alanne *et al.*, 2007).

Supõe-se que a depleção dessa selenoproteína esteja associada ao aumento da liberação de citocinas inflamatórias, como a IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Isso indica que SEPS1 pode possivelmente controlar a produção de citocinas, conferindo um papel importante no controle da resposta inflamatória (Hariharan e Dharmaraj, 2020).

Além dessas, outras selenoproteínas também desempenham funções

importantes, como a selenoproteína H e a selenoproteína M, ambas dispostas no cérebro atuando na regulação do gene de síntese da glutatona e na defesa antioxidante, respectivamente. A selenoproteína N, localizada no retículo endoplasmático, contribui para a sinalização redox, enquanto a selenoproteína R, presente no fígado e rim, fornece proteção contra o estresse oxidativo (Mehdi *et al.*, 2013).

Os efeitos fisiológicos das selenoproteínas estão relacionados ao status do Se, a deficiência deste oligoelemento leva a uma perda da atividade de enzimas antioxidantes.

#### 4. Fisiopatologia da depressão

Quimicamente, postula-se que a depressão é causada pela diminuição dos neurotransmissores na fenda sináptica neuronal (Figura 4), especialmente os monoaminérgicos: serotonina, norepinefrina e dopamina. As monoaminas interagem com várias categorias de receptores cerebrais para regular a vigília, o estado de alerta, os processos sensoriais, o apetite e o humor, entre outras funções (Murphy e Lesch, 2008; Zhang *et al.*, 2021). Embora a relação entre a disfunção nesses sistemas de neurotransmissão e a depressão seja amplamente citada na literatura, as bases fisiopatológicas não estão completamente elucidadas.

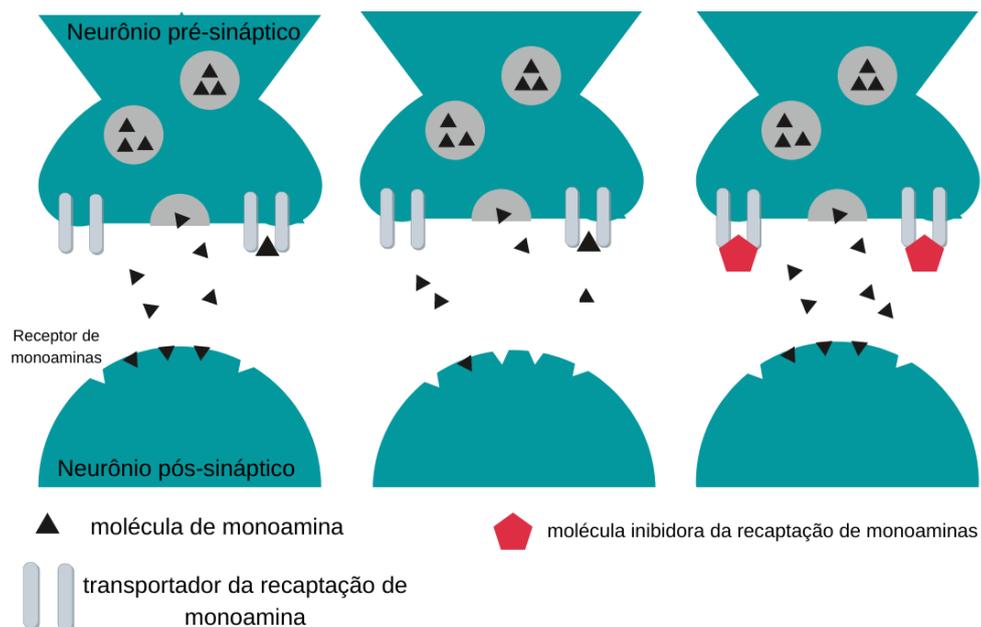


Figura 4 - Hipótese monoaminérgica. Fonte: Autoria própria.

Além da hipótese monoaminérgica, outros processos alterados, como inflamação, alterações vasculares, hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e diminuição da neurogênese e neuroplasticidade são encontrados em pacientes depressivos (Dean e Keshavan, 2017). Essas mudanças podem complementar uma hipótese importante que sugere o desenvolvimento de transtorno depressivo maior (TDM) devido à perda de volume hipocampal e em outras regiões do cérebro (Hasler, 2010; Hu *et al.*, 2020). Com base nisso, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que participa da "hipótese neurotrófica da depressão", é de considerável importância na compreensão da fisiopatologia. A diminuição dos níveis de BDNF no hipocampo está associada ao comportamento depressivo induzido pelo estresse, enquanto o tratamento com antidepressivos pode restaurar seus níveis (Karege *et al.*, 2002; Martinowich, Manji e Lu, 2007; Liu *et al.*, 2020).

Outro segmento que parece estar envolvido na fisiopatologia da depressão é a disfunção do sistema glutamatérgico. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no SNC e sua neurotransmissão desempenha um papel na neuroplasticidade e na excitotoxicidade neuronal (Mitchell e Baker 2010). Como exemplo, a cetamina, um antagonista do receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato, tem um efeito antidepressivo rápido e eficaz mesmo em pacientes resistentes aos medicamentos normalmente usados para tratar o TDM. Além disso, os testes bioquímicos e de neuroimagem revelaram alterações na neurotransmissão do sistema glutamatérgico em pacientes com TDM (Niciu *et al.*, 2014).

Segundo Casaril e colaboradores (2017), a depressão é acompanhada pelo aumento dos níveis da óxido nítrico sintase, malondialdeído (MDA) e diminuição das defesas antioxidantes, caracterizando o quadro de estresse oxidativo. Além disso, os níveis de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  estão elevadas no soro, enquanto as citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, diminuem em camundongos com comportamento depressivo (Beheshti *et al.* 2020). As enzimas antioxidantes desempenham um papel importante na fisiopatologia da depressão, dado que as espécies derivadas de oxigênio em condições normais são convertidas em compostos menos tóxicos por enzimas antioxidantes, como a glutathiona peroxidase (GPx), superóxido dismutase

(SOD) e catalase (CAT). Uma desregulação nessas enzimas leva a uma maior suscetibilidade à peroxidação lipídica de membranas celulares, maior ação de radicais livres e mutações do ADN (Bhatt *et al.*, 2020).

Os medicamentos atuais para a depressão consistem em uma série de antidepressivos como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptção de norepinefrina (ISRN), antidepressivos tricíclicos (ADT's), inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e antidepressivos atípicos. Mesmo com a presença de diversas classes, esses medicamentos por muitas vezes apresentam atraso na resposta terapêutica (Xia *et al.*, 2018) e até um terço dos pacientes interrompem o uso devido aos efeitos adversos, sendo que esta é a principal barreira para o tratamento com antidepressivos existentes (Tomlinson *et al.*, 2019).

A busca por novas terapias que sejam menos invasivas e gerem menos efeitos adversos e torna-se cada vez mais importante, devido à complexidade da doença e as barreiras impostas pelos medicamentos atuais e ao fato de ser geralmente concomitante à ansiedade. Desta forma, a investigação do Se, um micronutriente essencial para a saúde humana com funções importantes na manutenção das defesas antioxidantes (Brigelius-Flohe e Flohe, 2017) e a associação deste elemento a novos compostos pode ser uma alternativa promissora frente às limitações impostas pelos medicamentos atuais.

#### **4.1. Estudos pré-clínicos do selênio vs depressão**

Considera-se que baixas concentrações de Se no corpo humano podem estar relacionadas à depressão e seus sintomas (Johnson *et al.*, 2013). Além disso, Domingues e colaboradores (2021) mostram a capacidade dos compostos organosselênio em amenizar os sintomas do tipo depressivo em modelos pré-clínicos (Domingues *et al.*, 2021).

A exposição ao estresse pode induzir modificações graves no sistema neurológico que podem aumentar o risco de desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos, como o TDM (Casaril *et al.*, 2019). Sabendo disso, Casaril e colaboradores (2017), realizaram um teste de contenção física em camundongos, que induziu comportamento tipo depressivo e avaliaram o CMI, um composto organosselênio, que apresenta capacidade antioxidante e

antiinflamatória (Casaril, Ignasiak, *et al.*, 2017). Os resultados demonstraram que o CMI administrado por via oral conseguiu reverter o comportamento do tipo depressivo induzido pelo estresse em camundongos, sustentando a hipótese de que ele tem propriedades antidepressivas e parece modular vias associadas ao estresse oxidativo.

Outra forma de induzir o comportamento do tipo depressivo em animais é o teste de natação forçada (TNF), que consiste em colocar o animal em um recipiente cheio de água do qual ele não pode escapar, o teste baseia-se na duração da imobilidade dos animais e é usado para detecção de alvos com atividade semelhante a antidepressivos (Yankelevitch-Yahav *et al.*, 2015; Castagné *et al.*, 2011). Neste estudo, Domingues e colaboradores (2018) administraram o 3 - ((4-metoxifenil) selenil) -2-fenilimidazo [1,2-a] piridina (MPI), um composto organosselênio, por via oral em um modelo de depressão relacionado à inflamação (via lipopolissacarídeo bacteriano, LPS) em camundongos, e os submeteu ao TNF. É importante ressaltar que o teste de campo aberto (TCA), que analisa a capacidade locomotora do animal (Kraeuter, Guest e Sarnyai, 2019), muitas vezes é necessário para minimizar os erros nos resultados desses tipos de experimentos, excluindo falsos positivos. Em seguida, as citocinas e análises neuroquímicas foram avaliadas. Como resultado, o composto foi capaz de evitar o aumento do tempo de imobilidade no TNF induzido pelo LPS, sugerindo um efeito do tipo antidepressivo, além disso, o composto modulou as vias oxidativas (reduzindo a formação de ERO's) e imunoinflamatória e restaurou os níveis de BDNF alterados pela indução com LPS (Domingues *et al.*, 2018).

Oliveira e colaboradores (2016) exploraram os efeitos de uma dieta suplementada com p, p'-metoxil-difenil (MeOPhSe)<sub>2</sub> na díade dor-depressão induzida por reserpina em ratos. A reserpina é um depletor de monoaminas, e seu tratamento está associado ao desenvolvimento de alguns fenótipos como alodínia mecânica, hiperalgesia térmica e aumento da imobilidade no TNF. Como resultados, a dieta suplementada com (MeOPhSe)<sub>2</sub> conseguiu proteger contra os comportamentos induzidos pela reserpina. A dieta suplementada com (MeOPhSe)<sub>2</sub> foi capaz de reduzir o tempo de imobilidade e aumentar o tempo de natação em ratos tratados com reserpina, o que pode ser um indicativo de

ação antidepressiva. Os níveis de MDA foram revertidos pela dieta de (MeOPhSe)<sub>2</sub>. Além disso, o Nrf-2, um importante fator de transcrição que indica e modula a oxidação, foi reduzido pela injeção de reserpina e uma dieta suplementada com (MeOPhSe)<sub>2</sub> foi eficiente em aumentar esses níveis, contribuindo com descobertas sobre a atividade antioxidante do (MeOPhSe)<sub>2</sub> (Oliveira *et al.*, 2016).

Vários outros estudos demonstram o potencial que os compostos organoselênio têm a oferecer em ensaios do tipo depressivo, mostrando que essas moléculas podem ser direcionadas para ensaios clínicos (Gai *et al.*, 2014; Schossler *et al.*, 2021; Domingues *et al.*, 2021). Apesar disso, os estudos pré-clínicos ainda são necessários para avaliar claramente os mecanismos pelos quais esses compostos atuam e se apresentam alguma toxicidade ou prejuízos para o organismo humano.

#### **4.2. Implicação do selênio na depressão: evidências clínicas**

Diferentes linhas de pesquisa indicam um aumento nos níveis de biomarcadores de estresse oxidativo em indivíduos depressivos, sugerindo que esse aumento está envolvido na fisiopatologia da depressão (Lee *et al.*, 2013; Maes *et al.*, 2011). Considera-se que várias selenoproteínas atuam como antioxidantes e estão amplamente presentes no cérebro. Desta forma, a diminuição dos níveis de Se resulta em uma menor concentração de selenoproteínas e, conseqüentemente, maior dano oxidativo. Wang e colaboradores (2018) indicam uma possível ligação entre o estado de Se e o TDM, embora alguns dados permaneçam inconclusivos (Wang *et al.*, 2018).

Entre os estudos observacionais, foi encontrada uma relação inversa entre os níveis de Se nas águas subterrâneas e os sintomas depressivos através de um desenho transversal com dados de 585 indivíduos (Johnson *et al.*, 2013). Este estudo detectou que o Se era mais fortemente protetor contra a depressão entre homocigotos portadores do alelo C no polimorfismo Pro198Leu do gene GPX1. Além disso, a atividade reduzida da enzima antioxidante GPx foi amplamente encontrada em pacientes com depressão (Maes *et al.*, 2011). Essa redução da atividade da GPx pode predispor a menor proteção antioxidante e, conseqüentemente, a prejuízos induzidos pelo estresse oxidativo e nitrosativo,

levando a danos neuronais e progressão de doenças graves e persistentes.

Um estudo de caso-controle aninhado com mulheres (18 casos e 298 controles) investigou o impacto da ingestão de Se no desenvolvimento de TDM. Os resultados mostraram que uma dieta com baixa ingestão de Se leva a uma maior probabilidade de desenvolver depressão. Além disso, uma baixa ingestão (<8,9 µg de Se/ingestão energética total/dia) em comparação com uma alta ingestão de Se triplicou a probabilidade de recorrência de TDM (Pasco *et al.*, 2012). No que lhe concerne, o abuso de álcool pode levar à deficiência de micronutrientes, incluindo Se, que em combinação com a baixa ingestão nutricional pode resultar em graves alterações cognitivas e de humor (Sher, 2002). Considerando que grande parte do desenvolvimento do cérebro ocorre durante a adolescência, esse público pode ser especialmente sensível a uma combinação prejudicial de abuso de álcool e deficiência nutricional. Nesse sentido, o estudo de Sher (2008) encontrou resultados positivos com a suplementação de Se como um complemento ao tratamento de adolescentes com depressão que recorriam ao uso de álcool.

Outra condição clínica que afeta muitas mulheres é a depressão pós-parto. Um estudo de coorte com 475 participantes investigou a associação entre a suplementação pré-natal de micronutrientes e o risco de sintomas de depressão pós-parto, associando Se com a proteção contra os sintomas (Leung *et al.*, 2013). Por outro lado, uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados não demonstrou evidências suficientes para concluir que o Se previne a depressão pós-parto (Miller *et al.*, 2013). No entanto, este estudo mostrou um alto risco de viés de atrito devido à grande proporção de mulheres que se retiraram do estudo. Assim, para estudos futuros, sugere-se que mulheres deprimidas sejam excluídas do recrutamento para obter mais evidências sobre o efeito preventivo desse micronutriente. Outro estudo de coorte proposto por Jin e colaboradores (2020) estudou a ingestão de Se durante o primeiro ano pós-parto de 87 pares de mães e bebês lactantes, o objetivo foi investigar a possível relação entre a ingestão de Se e o desenvolvimento de depressão e ansiedade pós-parto, como resultados, a relação foi inconclusiva (Jin *et al.*, 2020).

O Se é incorporado às iodotironina desidases, essenciais para a função tireoidiana por catalisar a ativação e desativação dos hormônios tireoidianos (Labunskyy, Hatfield e Gladyshev, 2014). As doenças associadas a tireoide levam ao desenvolvimento de transtornos mentais, principalmente a depressão (Hage e Azar, 2012) e como o selênio é um elemento importante para a função deste órgão, a diminuição dos seus níveis poderia aumentar a incidência de transtornos neuropsiquiátricos nesses pacientes. Partindo dessa hipótese, um estudo transversal investigou a relação entre os níveis dos nutrientes Se e iodo com a depressão em 102 pacientes com bócio eutireoidiano nodular. De acordo com os pesquisadores, a reposição de Se poderia ser útil para prevenir a depressão, especialmente em indivíduos com deficiência nutricional, dado que níveis mais baixos deste elemento foram encontrados em indivíduos com maiores escores de depressão (Turan e Karaaslan, 2020).

Por outro lado, alguns estudos não mostram relação entre os níveis de Se e a depressão ou mesmo uma associação positiva entre essas variáveis. Em uma intervenção duplamente cega, controlada por placebo, 501 participantes idosos do Reino Unido receberam suplementação de 100, 200 ou 300 µg/Se/dia ou placebo por seis meses. Não houve evidência de que a suplementação de Se beneficiou o humor ou a qualidade de vida dos participantes, embora a suplementação tenha aumentado os níveis plasmáticos de Se (Rayman *et al.*, 2006). Além disso, um estudo transversal com 978 indivíduos concluiu que os participantes com a concentração sérica de Se mais baixa ( $62 \pm 4$  µg/L) e, em menor grau do que aqueles com os níveis mais altos ( $110 \pm 38$  µg/L) tiveram um aumento em sintomas depressivos em comparação com participantes de concentrações médias de Se sérico (Conner, Richardson e Miller, 2015).

Embora mais estudos sejam necessários, esses resultados corroboram a hipótese do efeito em forma de 'U' deste nutriente (Duntas e Benvenga, 2015). Recentemente, os resultados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), que avaliou a ingestão e a concentração sérica de Se em 7.725 participantes adultos, apoiam a associação em forma de 'U' (Ghimire *et al.*, 2019). A forma de 'U' apresenta resultados benéficos para os indivíduos quando eles estão em um estado ideal de Se e prejudiciais quando abaixo ou acima desse estado. Isso ocorre porque a biossíntese de selenoproteínas atinge

um platô quando a ingestão de Se é alta o suficiente e, a partir desse ponto, o aumento da suplementação de Se pode ser prejudicial (Schomburg e Hughes, 2017).

## **5. Fisiopatologia da ansiedade**

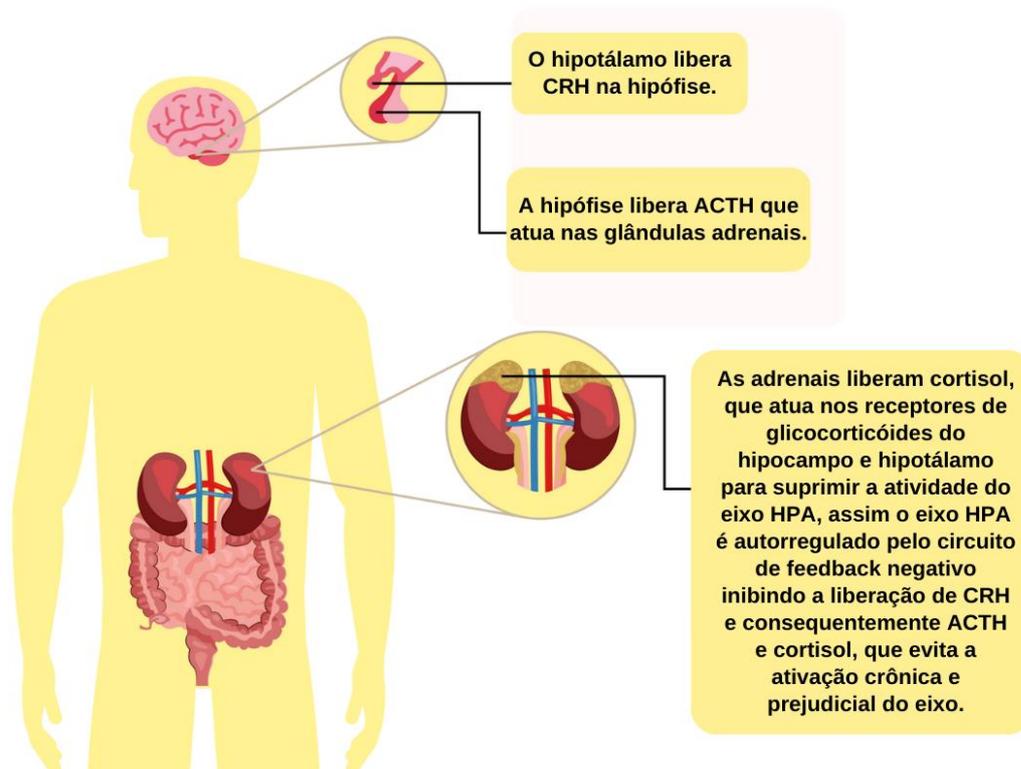
A ansiedade é uma emoção normal e importante para a sobrevivência do indivíduo, mas o aumento patológico dessa emoção pode desenvolver problemas na qualidade de vida (Ströhle *et al.*, 2018). A ansiedade também foi descrita como “medo não resolvido” e torna-se patológica quando se torna exagerada, o que, segundo Magrinelli (2014), ocorre mais comumente em indivíduos com predisposição neurobiológica hereditária.

Os transtornos de ansiedade referem-se a um grupo de transtornos mentais caracterizados por sentimentos de ansiedade e medo. A duração dos sintomas geralmente experimentados por pessoas com transtornos de ansiedade a caracterizaria mais como uma doença crônica do que como episódica (OMS, 2020). Na gênese dos transtornos de ansiedade, diversos sistemas neurotransmissores (monoaminas, ácido gama-aminobutírico (GABA), neuropeptídeos, etc.) estão envolvidos, pois, participam, em maior ou menor grau, da modulação e regulação dos comportamentos defensivos. Entre os mediadores químicos envolvidos, o GABA principal neurotransmissor inibidor do SNC, é o mais aceito e desempenha um papel fundamental na modulação das respostas de ansiedade em estados normais e patológicos. Vários estudos apoiam a ideia de que a deficiência relativa da neurotransmissão gabaérgica é responsável pelo transtorno de ansiedade, enquanto os agentes que aumentam a neurotransmissão desse sistema têm propriedades ansiolíticas (Nuss, 2015).

Fisiologicamente, o hipotálamo tem um papel central na orquestração de uma resposta humoral, visceromotora e somático-motora apropriada. Essa resposta é regulada pelo eixo HPA. O hormônio cortisol é liberado pela glândula adrenal em resposta a um aumento nos níveis sanguíneos do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), liberado pela hipófise anterior devido à estimulação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) do hipotálamo (Tsigos *et al.*, 2000). Os neurônios hipotalâmicos que secretam CRH são regulados pela amígdala e pelo hipocampo. Quando o núcleo central da

amígdala é ativado, ele interfere no eixo HPA e a resposta ao estresse é emitida, e a ativação inadequada tem sido associada a transtornos de ansiedade (Herman *et al.*, 2012). O hipocampo contém receptores para glicocorticoides ativados pelo cortisol e, com níveis elevados de cortisol circulante, participa da regulação por *feedback* do eixo HPA, inibindo a liberação de CRH e, conseqüentemente, ACTH e cortisol. Segundo Magrinelli (2014), a exposição contínua ao cortisol, em períodos de estresse crônico, pode levar à disfunção e morte dos neurônios do hipocampo, o que poderia explicar as falhas de memória relatadas por alguns pacientes.

O tratamento para ansiedade inclui o uso de benzodiazepínicos, barbitúricos, ADT's ISRS, ISRN, IMAO's além do uso de anti-histamínicos, antipsicóticos atípicos, drogas antiepilépticas em determinados casos (Craske e Stein, 2016; de Brouwer *et al.*, 2019). Esses medicamentos apresentam efeitos adversos que devem ser considerados antes do início do tratamento (Bandelow *et al.*, 2015), por esta razão a busca por medicamentos menos invasivos e mais efetivos é necessária.



**Figura 5 -Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Fonte: BEZERRA, 2021.**

(Fator de liberação de corticotrofina (CRH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH))

### 5.1. Estudos pré-clínicos do selênio vs ansiedade

Embora existam menos estudos sobre "Se vs. ansiedade", os compostos organoselênio conseguem melhorar comportamentos semelhantes aos da ansiedade. Em uma pesquisa Dos Santos e colaboradores (2018) demonstram os efeitos de uma dieta com disseleneto de difenila ((PhSe)<sub>2</sub>), um composto organoselênio, em um modelo de peixe-zebra com comportamento semelhante à ansiedade. O grupo adicionou (PhSe)<sub>2</sub> à dieta dos peixes e utilizou dois métodos para analisá-los: o teste de mergulho em tanque novo (*novel tank diving test*), que consiste em analisar quanto tempo os animais passam no fundo, ou topo do tanque, e o teste claro-escuro, avaliando se os animais passaram mais tempo na área clara ou escura do aparato. A partir dos testes comportamentais, observou-se que os animais tratados com a dieta não tiveram alterações na atividade locomotora e apresentaram um maior tempo de exploração do aparato quando comparado aos animais que não receberam a dieta, além disso, no teste claro-escuro houve um aumento no tempo de latência para explorar o lado escuro, essas informações reforçam uma possível melhora do comportamento do tipo ansioso dos animais. Em conjunto com essas informações, foi determinado os níveis de Se presente no cérebro dos animais, demonstrando que os animais tratados com a dieta de (PhSe)<sub>2</sub> apresentaram um aumento desses níveis (Dos Santos *et al.*, 2018).

Além disso, outro estudo mostra a eficácia de MPI em modelos de comportamento semelhante à ansiedade (Domingues *et al.*, 2019). O MPI foi administrado em camundongos por via oral sendo conduzidos a dois testes: labirinto em cruz elevado (LCE) e enterramento de bolinhas (*marble burying*). Antes desses experimentos, os camundongos passavam pelo TCA, excluindo quaisquer efeitos colaterais na locomoção dos animais. O teste de LCE consiste em um aparelho de quatro braços, dois abertos e dois fechados, e avalia o tempo que os animais passam nos braços abertos (Walf e Frye, 2007) e o enterramento de bolas consiste em avaliar o número de bolas que os ratos enterraram dentro da gaiola (de Brouwer *et al.*, 2019). A partir dos testes comportamentais LCE e enterramento de bolinhas observou-se um efeito positivo do MPI no comportamento do tipo ansioso, além disso, as análises bioquímicas revelaram a capacidade do composto em modular o estresse

oxidativo e restaurar os níveis de Ácido ribonucleico mensageiro (ARNm) do BDNF nesses camundongos.

Mesmo com menos modelos de ansiedade de tratamento pré-clínico em comparação com os de depressão, é visível que os compostos organosselênio apresentam efeitos positivos. Desta forma, mais estudos pré-clínicos precisam ser realizados para melhor avaliar essas e outras moléculas de organosselênio.

## **5.2. Implicação do selênio na ansiedade: evidências clínicas**

“Estudos clínicos sobre o tópico “Se vs. ansiedade” não são tão frequentemente encontrados na literatura como “Se vs.TDM”, no entanto, alguns achados sugerem uma associação inversa entre a ingestão de Se e sintomas de ansiedade. Embora o efeito neuroprotetor do Se ainda não esteja totalmente caracterizado, a quimioproteção para o transtorno de ansiedade pode estar relacionada à ação antioxidante desse micronutriente (Hassan *et al.*, 2014). O estudo de Finley e Penland (1998) avaliou trinta homens americanos saudáveis que receberam 32,6 ou 226,5 µg de Se/dia por 105 dias. A dieta rica em Se aumentou os níveis plasmáticos de Se e GPx, melhorando também os escores de humor, como parâmetros relacionados à ansiedade. Esse resultado aponta que a função psicológica, especificamente o humor, pode ser influenciada pelo aumento ou diminuição da quantidade de Se na dieta (Finley e Penland, 1998).

Em um estudo duplo-cego cruzado com 50 participantes britânicos, a suplementação de Se (100 µg/dia, por cinco semanas) resultou em uma diminuição dos sintomas depressivos. Além disso, os sintomas de ansiedade também foram avaliados, concluindo-se que o aumento da ingestão de Se está associado a uma elevação geral do humor e, em particular, a uma diminuição dos sintomas ansiosos, estes parâmetros foram avaliados através de um questionário (72 adjetivos associados ao humor) de humor aplicado pelos pesquisadores. Ademais, a diferença era ainda mais perceptível em indivíduos que geralmente ingeriam quantidades menores de Se (Benton e Cook, 1991). Da mesma forma, o estudo de Turan e Karaaslan (2020), citado anteriormente, também investigou a relação entre os níveis dos nutrientes Se e iodo com a ansiedade em pacientes com bócio nodular eutireoideiano. Níveis séricos de Se

e iodo urinário mais baixos foram encontrados em indivíduos com escores de ansiedade mais elevados. Assim, a reposição de Se e iodo pode ser uma possibilidade na prevenção da ansiedade em pacientes com doenças da tireoide, principalmente em indivíduos com deficiência nutricional (Turan e Karaaslan, 2020)

Uma pesquisa clínica com indivíduos da Nova Zelândia investigou a suplementação de 150 µg de Se por 6 semanas em pacientes com história de Síndrome da Fadiga Crônica (SFC) ou controles saudáveis (Scott, 1993). A ingestão de Se melhorou o humor de pacientes com SFC, enquanto em indivíduos saudáveis houve uma indicação de melhora nas subescalas de ansiedade composta e cansaço energético do Perfil dos Estados de Humor. Além disso, outro achado interessante foi feito por meio do estudo de Derbeneva e colaboradores (2012). A pesquisa demonstrou redução significativa da ansiedade, além da melhora de outros parâmetros psicoemocionais, em pacientes com doenças do sistema cardiovascular através de uma dieta enriquecida com a forma orgânica do Se.

O papel nutricional da quimioprevenção do Se nos níveis de carga psicológica (ansiedade, depressão e estado de humor) em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foi o alvo da pesquisa em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo da terapia de Se. Ao final de 12 meses, os participantes que receberam Se (200 µg/dia) relataram aumento do vigor ( $p = 0,004$ ) e menos ansiedade (Estado,  $p = 0,05$  e Traço,  $p = 0,02$ ), em comparação aos indivíduos que não receberam suplementação (Shor-Posner *et al.*, 2003). Estudos como este são especialmente importantes, porque os sintomas de ansiedade e estresse foram descritos com mais frequência em indivíduos HIV-positivos, em comparação com a população em geral (Sewell *et al.*, 2000; Brandt *et al.*, 2017).

## **6. Discussão**

A ingestão de Se é uma condição importante no que diz respeito ao desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas. Mesmo que a deficiência de Se esteja relacionada ao aumento de doenças a neuropsiquiátricas, pesquisas trazem

os efeitos adversos e prejudiciais, que estariam provavelmente relacionadas a quantidade e também às espécies (orgânicas, inorgânicas, compostos sintéticos) administradas (Vicenti *et al.*, 2001; Penglase, Hamre e Ellingsen, 2014).

As espécies orgânicas são mais biodisponíveis em comparação às formas inorgânicas. Já os compostos organosselênio recebem uma quantidade significativa de atenção pelo seu papel como antioxidante e também e na redução de sintomas do tipo depressivo em modelos experimentais. É importante ressaltar que tanto as formas orgânicas, inorgânicas e sintéticas demonstram efeitos promissores. Os compostos inorgânicos apresentam efeitos pró-oxidantes, com uma maior toxicidade sistêmica, este fato, é explorado para terapias voltadas ao tratamento de cânceres.

O TDM e a ansiedade não têm suas bases fisiopatológicas completamente elucidadas, mas como foi visto, ambos os transtornos estão acompanhados por aumento do estresse oxidativo. Os medicamentos existentes para o tratamento da depressão e ansiedade apresentam atraso na resposta terapêutica e efeitos adversos, o que leva a desistência do tratamento. Visto que baixas concentrações de Se no corpo humano podem estar relacionadas à depressão e seus sintomas, a busca por pesquisas que mostram a capacidade de espécies orgânicas, inorgânicas e compostos de organosselênio em amenizar os sintomas do tipo depressivo em modelos pré-clínicos se mostra pertinente.

Como observado o Se é cofator para muitas enzimas, sendo que a diminuição destas enzimas acarreta o desenvolvimento e diversos distúrbios associados ao SNC, já que as mesmas apresentam funções excepcionais na defesa antioxidante, sinalização celular, regulação do metabolismo e inflamação, integridade das membranas celulares, transporte e manutenção. A redução dos níveis de Se resulta em uma menor concentração de selenoproteínas e, conseqüentemente, maior dano oxidativo.

Mesmo com os resultados promissores da utilização de espécies inorgânicas que contribuem para a prevenção dos déficits de memória, os danos que podem ser gerados ao ADN devido à ação pró-oxidante devem ser observados e explorados. As formas orgânicas, tanto sintéticas quanto a suplementação de leveduras enriquecidas com Se, se mostraram relevantes, com resultados promissores e motivacionais, para o manejo de transtornos neuropsiquiátricos, mesmo com os

resultados favoráveis, mais ensaios pré-clínicos são necessários, para que se tenha a compreensão dos mecanismos envolvidos nos efeitos destes compostos, além de avaliar os possíveis prejuízos para o organismo humano.

## 7. Conclusão

Em síntese, nesta revisão foram apresentados diversos dados que mostram o estado atual das pesquisas que abrangem o elemento Se, nas suas formas orgânicas, inorgânicas e acopladas em proteínas (selenoproteínas), esclarecendo a relação entre a exposição ao Se e a incidência de doenças neuropsiquiátricas. Por meio das pesquisas, é possível observar que este oligoelemento possui potencial terapêutico, sendo uma alternativa para o tratamento de diversas doenças associadas ao SNC, como o TDM e ansiedade e impulsiona os pesquisadores a explorarem ainda mais as propriedades farmacológicas e os mecanismos envolvidos nos efeitos deste elemento.

## Referências

ALANNE, M., K. KRISTIANSSON, K. AURO, K. SILANDER, K. KUULASMAA, L. PELTONEN, V. SALOMAA, AND M. PEROLA. 'Variation in the selenoprotein S gene locus is associated with coronary heart disease and ischemic stroke in two independent Finnish cohorts', **Hum Genet**, 122: 355-65. 2007.

ALBUQUERQUE, R. G., S. TUFIK, E M. L. ANDERSEN. 'Benefits of selenium in the treatment of depression and sleep disorders: Commentaries of the article "The selenium-containing compound 3-((4-chlorophenyl)selanyl)-1-methyl-1H-indole reverses depressive-like behavior induced by acute restraint stress in mice: modulation of oxido-nitrosative stress and inflammatory pathway"', **Sleep Breath**, 23: 933-34. 2019.

ALVAREZ-PEREZ, M., W. ALI, M. A. MARC, J. HANDZLIK, E E. DOMINGUEZ-ALVAREZ. 'Selenides and Diselenides: A Review of Their Anticancer and Chemopreventive Activity', **Molecules**, 23. 2018

AMPORNDANAI, K., MENG, X., SHANG, W., JIN, Z., ROGERS, M., ZHAO, Y., ... SAMAR HASNAIN, S. Inhibition mechanism of SARS-CoV-2 main protease by ebselen and its derivatives. **Nature Communications**, 12(1). 2021.

BANDELOW, B., M. REITT, C. ROVER, S. MICHAELIS, Y. GORLICH, E D. WEDEKIND. 'Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis', **Int Clin Psychopharmacol**, 30: 183-92. 2015.

BAREZ-LOPEZ, S., M. J. OBREGON, J. BERNAL, E A. GUADANO-FERRAZ. 'Thyroid Hormone Economy in the Perinatal Mouse Brain: Implications for Cerebral Cortex Development', **Cereb Cortex**, 28: 1783-93. 2018.

BEHESHTI, F., M. HASHEMZEHI, M. HOSSEINI, N. MAREFATI, E S. MEMARPOUR. 'Inducible nitric oxide synthase plays a role in depression- and anxiety-like behaviors chronically induced by lipopolysaccharide in rats: Evidence from inflammation and oxidative stress', **Behav Brain Res**, 392: 112720. 2020.

BENTON, D., E R. COOK. 'The impact of selenium supplementation on mood', **Biol Psychiatry**, 29: 1092-8. 1991.

BHATT S., PANDEY D.K., PATIL C.R., NAGAPPA A.N. Oxidative Stress in Depression and Other Comorbid Disorders. In: Maurya P., Dua K. (eds) **Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Diseases**. 2020.

BIRBEN, E., U. M. SAHINER, C. SACKESEN, S. ERZURUM, E O. KALAYCI. 'Oxidative stress and antioxidant defense', **World Allergy Organ J**, 5: 9-19. 2012.

BLASCO-SERRA, A., E. M. GONZALEZ-SOLER, A. CERVERA-FERRI, V. TERUEL-MARTI, E A. A. VALVERDE-NAVARRO. 'A standardization of the Novelty-Suppressed Feeding Test protocol in rats', **Neurosci Lett**, 658: 73-78. 2017.

BOCCHINI B, GOLDANI B, SOUSA FSS, BIRMANN PT, BRÜNING CA, LENARDÃO EJ, SANTI C, SAVEGNAGO L, ALVES D. Synthesis and Antioxidant Activity of New Selenium-Containing Quinolines. **Med Chem**. 2021;17(6):667-676

BODNAR, M., P. KONIECZKA, E J. NAMIESNIK. 'The properties, functions, and use of selenium compounds in living organisms', **J Environ Sci Health C Environ CarcinogEcotoxicol Rev**, 30: 225-52. 2012.

BRANDT, C., ZVOLENSKY, M. J., WOODS, S. P., GONZALEZ, A., SAFREN, S. A., & O'CLEIRIGH, C. M. Anxiety symptoms and disorders among adults living with HIV and AIDS: A critical review and integrative synthesis of the empirical literature. **Clinical Psychology Review**, 51, 164–184. 2017.

BRIGELIUS-FLOHE, R. 'Glutathione peroxidases and redox-regulated transcription factors', **Biol Chem**, 387: 1329-35. 2006.

BRIGELIUS-FLOHE, R., E L. FLOHE.. 'Selenium and redox signaling', **Arch BiochemBiophys**, 617: 48-59. 2017

BURK, R. F., K. E. HILL, A. K. MOTLEY, V. P. WINFREY, S. KUROKAWA, S. L. MITCHELL, E W. ZHANG.. 'Selenoprotein P and apolipoprotein E receptor-2 interact at the blood-brain barrier and also within the brain to maintain an essential selenium pool that protects against neurodegeneration', **FASEB J**, 28: 3579-88. 2014

CARDOSO, R. B., S .V. BANDEIRA, W. JACOB-FILHO, E S. M. FRANCISCATO COZZOLINO. 'Selenium status in elderly: relation to cognitive decline', **J Trace Elem Med Biol**, 28: 422-6. 2014.

CARDOSO, R. B., D. J. HARE, M. LIND, C. A. MCLEAN, I. VOLITAKIS, S. M. LAWS, C. L. MASTERS, A. I. BUSH, E B. R. ROBERTS. 'The APOE epsilon4 Allele Is Associated with Lower Selenium Levels in the Brain: Implications for Alzheimer's Disease', **ACS Chem Neurosci**, 8: 1459-64. 2017.

CARDOSO, B. R., ROBERTS, B. R., MALPAS, C. B., VIVASH, L., GENC, S., SALING, M. M., ... BUSH, A. I.. Supranutritional Sodium Selenate Supplementation Delivers Selenium to the Central Nervous System: Results from a Randomized Controlled Pilot Trial in Alzheimer's Disease. **Neurotherapeutics**. 2018

CASARIL, A. M., LOURENÇO, D. DE A., DOMINGUES, M., SMANIOTTO, T. Â., BIRMANN, P. T., VIEIRA, B., ... SAVEGNAGO, L.. Anhedonic- and anxiogenic-like behaviors and neurochemical alterations are abolished by a single administration of a selenium-containing compound in chronically stressed mice. **Comprehensive Psychoneuroendocrinology**, 6, 100054. 2021

CASARIL, A. M., M. DOMINGUES, S. R. BAMPI, D. DE ANDRADE LOURENCO, N. B. PADILHA, E. J. LENARDAO, M. SONEGO, F. K. SEIXAS, T. COLLARES, C. W. NOGUEIRA, R. DANTZER, E L. SAVEGNAGO. 'The selenium-containing compound 3-((4-chlorophenyl)selanyl)-1-methyl-1H-indole reverses depressive-like behavior induced by acute restraint stress in mice: modulation of oxido-nitrosative stress and inflammatory pathway', **Psychopharmacology (Berl)**, 236: 2867-80. 2019.

CASARIL, A. M., M. DOMINGUES, M. FRONZA, B. VIEIRA, K. BEGNINI, E. J. LENARDAO, F. K. SEIXAS, T. COLLARES, C. W. NOGUEIRA, E L. SAVEGNAGO. 'Antidepressant-like effect of a new selenium-containing compound is accompanied by a reduction of neuroinflammation and oxidative stress in lipopolysaccharide-challenged mice', **J Psychopharmacol**, 31: 1263-73. 2017.

CASARIL, A. M., M. T. IGNASIAK, C. Y. CHUANG, B. VIEIRA, N. B. PADILHA, L. CARROLL, E. J. LENARDAO, L. SAVEGNAGO, E M. J. DAVIES. 'Selenium-containing indolyl compounds: Kinetics of reaction with inflammation-associated oxidants and protective effect against oxidation of extracellular matrix proteins', **Free Radic Biol Med**, 113: 395-405. 2017.

CASTAGNÉ, V., MOSER, P., ROUX, S., & PORSOLT, R. D. Rodent Models of Depression: Forced Swim and Tail Suspension Behavioral Despair Tests in Rats and Mice. **Current Protocols in Pharmacology**. 2010.

CONNER, T. S., A. C. RICHARDSON, E J. C. MILLER. 'Optimal serum selenium concentrations are associated with lower depressive symptoms and negative mood among young adults', **J Nutr**, 145: 59-65. 2015.

CRASKE, M. G., E M. B. STEIN.. 'Anxiety', **Lancet**, 388: 3048-59. 2016

NOGUEIRA, CW, BARBOSA, NV & ROCHA, JBT Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. **Arch Toxicol** **95**, 1179–1226 2021.

DE BROUWER, G., A. FICK, B. H. HARVEY, AND W. WOLMARANS. 'A critical inquiry into marble-burying as a preclinical screening paradigm of relevance for

anxiety and obsessive-compulsive disorder: Mapping the way forward', **Cogn Affect Behav Neurosci**, 19: 1-39. 2019.

DEAN, J., E M. KESHAVAN. 'The neurobiology of depression: An integrated view', **Asian J Psychiatr**, 27: 101-11. 2017.

DERBENEVA, S. A., A. R. BOGDANOV, A. V. POGOZHEVA, O. A. GLADYSHEV, L. S. VASILEVSKAIA, S. N. ZORIN, E V. K. MAZO. 'Effect of diet enriched with selenium on the psycho-emotional and adaptive capacity of patients with cardiovascular diseases and obesity', **VoprPitan**, 81: 35-41. 2012.

DOMINGUES, M., A. M. CASARIL, P. T. BIRMANN, S. R. BAMPI, D. A. LOURENCO, B. M. VIEIRA, L. H. DAPPER, E. J. LENARDAO, M. SONEGO, T. COLLARES, F. K. SEIXAS, C. A. BRUNING, E L. SAVEGNAGO. 'Effects of a selanylimidazopyridine on the acute restraint stress-induced depressive- and anxiety-like behaviors and biological changes in mice', **Behav Brain Res**, 366: 96-107.2019.

DOMINGUES, M., A. M. CASARIL, P. T. BIRMANN, D. A. LOURENCO, B. VIEIRA, K. BEGNINI, E. J. LENARDAO, T. COLLARES, F. K. SEIXAS, E L. SAVEGNAGO.. 'Selanylimidazopyridine Prevents Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behavior in Mice by Targeting Neurotrophins and Inflammatory/Oxidative Mediators', **Front Neurosci**, 12: 486. 2018

DOMINGUES M, CASARIL AM, SMANIOTTO T, BIRMANN PT, LOURENÇO D, BAMPI S, VIERA B, LENARDÃO E, SAVEGNAGO L. Selanzylimidazopyridine abolishes inflammation- and stress-induced depressive-like behaviors and decreases oxidonitrosative stress in the prefrontal cortex and hippocampus of mice. **Eur J Pharmacol**. 2021 Oct 12:174570.

DOS SANTOS, M. M., G. T. DE MACEDO, A. S. PRESTES, V. L. LORO, G. M. HEIDRICH, R. S. PICOLOTO, D. B. ROSEMBERG, E N. V. BARBOSA. 'Hyperglycemia elicits anxiety-like behaviors in zebrafish: Protective role of dietary diphenyl diselenide', **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 85: 128-35. 2018.

DUARTE, L. F. B., OLIVEIRA, R. L., RODRIGUES, K. C., VOSS, G. T., GODOI, B., SCHUMACHER, R. F., ... ALVES, D. Organoselenium compounds from

purines: Synthesis of 6-arylselanylpurines with antioxidant and anticholinesterase activities and memory improvement effect. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 25(24), 6718–6723. 2017.

DUNTAS, L. H., E S. BENVENGA. 'Selenium: an element for life', **Endocrine**, 48: 756-75. 2015.

FINLEY, JOHN W., E JAMES G. PENLAND. 'Adequacy or deprivation of dietary selenium in healthy men: **Clinical and psychological findings**', 11: 11-27. 1998.

FLOHE, L., W. A. GUNZLER, E H. H. SCHOCK. 'Glutathione peroxidase: a selenoenzyme', **FEBS Lett**, 32: 132-4. 1973.

FU, X., ZHONG, Z., HU, F., ZHANG, Y., LI, C., YAN, P., ... HUANG, B. The protective effects of selenium-enriched *Spirulina platensis* on chronic alcohol-induced liver injury in mice. **Food & Function**, 9(6), 3155–3165. 2018.

GAI BM, BORTOLATTO CF, HECK SO, STEIN AL, DUARTE MM, ZENI G, NOGUEIRA CW. An organoselenium compound improves behavioral, endocrinal and neurochemical changes induced by corticosterone in mice. **Psychopharmacology (Berl)**. 2014 May;231(10):2119-30. doi: 10.1007/s00213-013-3361-9. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24306280.

GALL, J. I., A. GONCALVES ALVES, L. R. CARRARO JUNIOR, T. DA SILVA TEIXEIRA RECH, J. S. DOS SANTOS NETO, D. ALVES, M. S. PEREIRA SOARES, L. SPOHR, R. M. SPANEVELLO, C. A. BRUNING, E C. FOLHARINI BORTOLATTO. 'Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in mice', **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 102: 109956. 2020.

GANDIN, V., P. KHALKAR, J. BRAUDE, E A. P. FERNANDES. 'Organic selenium compounds as potential chemotherapeutic agents for improved cancer treatment', **Free Radic Biol Med**, 127: 80-97. 2018.

GHIMIRE, S., B. K. BARAL, D. FENG, F. S. SY, E R. RODRIGUEZ. 'Is selenium intake associated with the presence of depressive symptoms among US adults? Findings from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2014', **Nutrition**, 62: 169-76. 2019.

GLEZER, I., T. MARCOURAKIS, M. C. W. AVELLAR, C. GORENSTEIN, E. C. SCAVONE. 'The role of the transcription factor NF- $\kappa$ B in the molecular mechanisms of action of psychoactive drugs', **Rev Bras Psiquiatr**, 22: 26-30. 2000.

GUILLIN, O. M., C. VINDRY, T. OHLMANN, E. L. CHAVATTE. 'Selenium, Selenoproteins and Viral Infection', **Nutrients**, 11. 2019.  
 HARIHARAN, S., E. S. DHARMARAJ. 'Selenium and selenoproteins: its role in regulation of inflammation', **Inflammopharmacology**, 28: 667-95. 2020.

HAGE MP, AZAR ST. The Link between Thyroid Function and Depression. **J Thyroid Res.**;2012:590648. 2012

HARRIS IS, DENICOLA GM. The Complex Interplay between Antioxidants and ROS in Cancer. **Trends Cell Biol.** 2020 Jun;30(6):440-451. Epub. PMID: 32303435. 2020.

HARITHA, C. V., SHARUN, K., & JOSE, B Ebselen, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2. **International Journal of Surgery**, 84, 53–56. 2020.

HASLER, G.. 'Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?', **World Psychiatry**, 9: 155-61. 2010.

HASSAN, W., C. E. SILVA, I. U. MOHAMMADZAI, J. B. DA ROCHA, E. L. F. J. 'Association of oxidative stress to the genesis of anxiety: implications for possible therapeutic interventions', **CurrNeuropharmacol**, 12: 120-39. 2014.

HE, X., ZHONG, M., LI, S., LI, X., LI, Y., LI, Z., ... ZHANG, Y. Synthesis and biological evaluation of organoselenium (NSAIDs-SeCN and SeCF<sub>3</sub>) derivatives as potential anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 208, 112864. 2020.

HERMAN, J. P., J. M. MCKLVEEN, M. B. SOLOMON, E. CARVALHO-NETTO, E. B. MYERS. 'Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms', **Braz J Med Biol Res**, 45: 292-8. 2012.

HU P, WANG D, ZHANG Y, CAI Z, YE T, TONG L, XU X, LU J, LIU F, LU X, HUANG C. Apoptosis-triggered decline in hippocampal microglia mediates adolescent

intermittent alcohol exposure-induced depression-like behaviors in mice. **Neuropharmacology**. 2020 Jun 15;170:108054. PMID: 32217088. 2020

HUANG, C., B. HU, M. HE, E J. DUAN. 'Organic and inorganic selenium speciation in environmental and biological samples by nanometer-sized materials packed dual-column separation/preconcentration on-line coupled with ICP-MS', **J Mass Spectrom**, 43: 336-45. 2008.

JAMIER, V., L. A. BA, E C. JACOB. 'Selenium- and tellurium-containing multifunctional redox agents as biochemical redox modulators with selective cytotoxicity', **Chemistry**, 16: 10920-8. 2010.

JESSE, C. R., E. A. WILHELM, E C. W. NOGUEIRA. 'Depression-like behavior and mechanical allodynia are reduced by bis selenide treatment in mice with chronic constriction injury: a comparison with fluoxetine, amitriptyline, and bupropion', **Psychopharmacology (Berl)**, 212: 513-22. 2010.

JIN, Y., COAD, J., POND, R., KIM, N., & BROUGH, L. Selenium intake and status of postpartum women and postnatal depression during the first year after childbirth in New Zealand – Mother and Infant Nutrition Investigation (MINI) study. **J of Trace Elements in Medicine and Biology**, 61, 126503. 2020.

JOHNSON, L. A., J. A. PHILLIPS, C. MAUER, M. EDWARDS, V. H. BALLDIN, J. R. HALL, R. BARBER, T. L. CONGER, E. J. HO, E S. E. O'BRYANT. 'The impact of GPX1 on the association of groundwater selenium and depression: a Project FRONTIER study', **BMC Psychiatry**, 13: 7. 2013.

KAREGE F, PERRET G, BONDOLFI G, SCHWALD M, BERTSCHY G, AUBRY JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. **Psychiatry Res**. 2002, 109: 143–148.

KEDZIERSKA, E., L. DABKOWSKA, P. OBIERZYNSKI, M. POLAKOWSKA, E. POLESZAK, P. WLAZ, K. SZEWCZYK, E J. KOTLINSKA. 'Synergistic Action of Sodium Selenite with some Antidepressants and Diazepam in Mice', **Pharmaceutics**, 10. 2018.

KEDZIERSKA, E., J. DUDKA, E. POLESZAK, E J. H. KOTLINSKA. 'Antidepressant and anxiolytic-like activity of sodium selenite after acute

treatment in mice', **Pharmacol Rep**, 69: 276-80. 2017.

KIELISZEK, M. 'Selenium(-)Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food', **Molecules**, 24. 2019.

KIELISZEK, M., & LIPINSKI, B. (*Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19)*). **Medical Hypotheses**, 143, 109878. 2020

KIL, J., LOBARINAS, E., SPANKOVICH, C., GRIFFITHS, S. K., ANTONELLI, P. J., LYNCH, E. D., & LE PRELL, C. G. Safety and efficacy of ebselen for the prevention of noise-induced hearing loss: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. **The Lancet**, 390(10098), 969–979. 2017.

KÖHRLE, J. The trace element selenium and the thyroid gland. **Biochimie**, 81(5), 527–533. 1999

KRAEUTER, A. K., P. C. GUEST, E Z. SARNYAI. 'The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior', **Methods Mol Biol**, 1916: 99-103. 2019.

LABUNSKYY, V. M., D. L. HATFIELD, E V. N. GLADYSHEV. 'Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles', **Physiol Rev**, 94: 739-77. 2014.

LANDGRAF, A. D., ALSEGANI, A. S., ALAQEL, S., THANNA, SANDEEP, SHAH, Z. A., & SUCHECK, S. J. Neuroprotective and anti-neuroinflammatory properties of ebselen derivatives and their potential to inhibit neurodegeneration. **ACS Chemical Neuroscience**. 2020.

LEE, S. Y., S. J. LEE, C. HAN, A. A. PATKAR, P. S. MASAND, E C. U. PAE. 'Oxidative/nitrosative stress and antidepressants: targets for novel antidepressants', **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 46: 224-35. 2013.

LEE, K. H., CHA, M., & LEE, B. H. Neuroprotective Effect of Antioxidants in the Brain. **International Journal of Molecular Sciences**, 21(19), 7152. 2020.

LEUNG, B. M., B. J. KAPLAN, C. J. FIELD, S. TOUGH, M. ELIASZIW, M. F. GOMEZ, L. J. MCCARGAR, L. GAGNON, E A. PrON Study Team. 'Prenatal micronutrient supplementation and postpartum depressive symptoms in a

pregnancy cohort', **BMC Pregnancy Childbirth**, 13: 2. 2013.

LIU, JH., LI, ZL., LIU, YS. *ET AL.* Astrocytic GABA<sub>B</sub> Receptors in Mouse Hippocampus Control Responses to Behavioral Challenges through Astrocytic BDNF. **Neurosci. Bull.** **36**, 705–718. 2020.

LIU L, CHEN D, YU B, LUO Y, HUANG Z, ZHENG P, MAO X, YU J, LUO J, YAN H, HE J. Influences of Selenium-Enriched Yeast on Growth Performance, Immune Function, and Antioxidant Capacity in Weaned Pigs Exposure to Oxidative Stress. **Biomed Res Int.** 2021

LU, J., E A. HOLMGREN. 'The thioredoxin antioxidant system', **Free Radic Biol Med**, 66: 75-87. 2014.

MAES, M., P. GALECKI, Y. S. CHANG, E M. BERK. 'A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness', **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 35: 676-92. 2011.

MAGRINELLI, A.B. 'Neurobiological Bases of Anxiety', **Topics in Clinical Neuroscience.** 2014.

MARTINOWICH, K., H. MANJI, E B. LU. 'New insights into BDNF function in depression and anxiety', **Nat Neurosci**, 10: 1089-93. 2007.

MECKLENBURG, S., S. SHAABAN, L. A. BA, T. BURKHOLZ, T. SCHNEIDER, B. DIESEL, A. K. KIEMER, A. ROSELER, K. BECKER, J. REICHRATH, A. STARK, W. TILGEN, M. ABBAS, L. A. WESSJOHANN, F. SASSE, E C. JACOB. 'Exploring synthetic avenues for the effective synthesis of selenium- and tellurium-containing multifunctional redox agents', **Org Biomol Chem**, 7: 4753-62. 2009.

MEHDI, Y., J. L. HORNICK, L. ISTASSE, E I. DUFRASNE. 'Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions', **Molecules**, 18: 3292-311. 2013.

MILLER, B. J., L. MURRAY, M. M. BECKMANN, T. KENT, E B. MACFARLANE. 'Dietary supplements for preventing postnatal depression', **Cochrane Database Syst Rev**: CD009104. 2013.

MITCHELL, N. D., E G. B. BAKER. 'An update on the role of glutamate in the pathophysiology of depression', **Acta Psychiatr Scand**, 122: 192-210. 2010.

MURAKAMI, M. '**Deiodinase and Brain Development**': 23-31. 2016.

MURPHY, D. L., E K. P. LESCH. 'Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology', **Nat Rev Neurosci**, 9: 85-96. 2008.

NARAJJI, C., M.D. KARVEKAR, E A.K. DAS. 'Biological importance of organoselenium compounds', **Indian J. Pharm.:** 344-51. 2007.

NICIU, M. J., D. F. IONESCU, E. M. RICHARDS, E C. A. ZARATE, JR. 'Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder', **J Neural Transm (Vienna)**, 121: 907-24. 2014.

NITA M, GRZYBOWSKI A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. **Oxid Med Cell Longev**. 2016;2016:3164734.

NUSS, P. 'Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation', **Neuropsychiatr Dis Treat**, 11: 165-75. 2015.

OLIVEIRA, C. E. S., M. H. M. MARCONDES SARI, V. A. ZBOROWSKI, V. C. PRADO, C. W. NOGUEIRA, E G. ZENI. 'Pain-depression dyad induced by reserpine is relieved by p,p'-methoxyl-diphenyl diselenide in rats', **Eur J Pharmacol**, 791: 794-802. 2016.

PAPP, L. V., A. HOLMGREN, E K. K. KHANNA. 'Selenium and selenoproteins in health and disease', **Antioxid Redox Signal**, 12: 793-5. 2010.

PASCO, J. A., F. N. JACKA, L. J. WILLIAMS, M. EVANS-CLEVERDON, S. L. BRENNAN, M. A. KOTOWICZ, G. C. NICHOLSON, M. J. BALL, E M. BERK. 'Dietary selenium and major depression: a nested case-control study', **Complement Ther Med**, 20: 119-23. 2012.

penglase, s., hamre, k., & ellingsen, s. (2014). Selenium and mercury have a synergistic negative effect on fish reproduction. **Aquatic Toxicology**, 149, 16–24. doi:10.1016/j.aquatox.2014.01.020

PHADNIS P.P. Synthesis Strategies for Organoselenium Compounds and Their

Potential Applications in Human Life. In: Tyagi A.K., Ningthoujam R.S. (eds) **Handbook on Synthesis Strategies for Advanced Materials**. Indian Institute of Metals Series. Springer, Singapore. 2021.

PILLAI, R., J. H. UYEHARA-LOCK, E F. P. BELLINGER. 'Selenium and selenoprotein function in brain disorders', **IUBMB Life**, 66: 229-39. 2014.

PLANO, D., Y. BAQUEDANO, E. IBANEZ, I. JIMENEZ, J. A. PALOP, J. E. SPALLHOLZ, E C. SANMARTIN. 'Antioxidant-prooxidant properties of a new organoselenium compound library', **Molecules**, 15: 7292-312. 2010.

RAMOUTAR, R. '**Understanding the antioxidant mechanism of inorganic selenium, oxo-sulfur, and polyphenol compounds, and the biological implications of functionalized nanoparticles**'. Dissertação (Dissertação em Filosofia Química). 2009.

RAYMAN, M., A. THOMPSON, M. WARREN-PERRY, R. GALASSINI, J. CATTERICK, E. HALL, D. LAWRENCE, E J. BLISS. 'Impact of selenium on mood and quality of life: a randomized, controlled trial', **Biol Psychiatry**, 59: 147-54. 2006.

REDDY, V. S., S. BUKKE, N. DUTT, P. RANA, E A. K. PANDEY. 'A systematic review and meta-analysis of the circulatory, erythrocellular and CSF selenium levels in Alzheimer's disease: A metal meta-analysis (AMMA study-I)', **J Trace Elem Med Biol**, 42: 68-75. 2017.

REN, X., L. ZOU, X. ZHANG, V. BRANCO, J. WANG, C. CARVALHO, A. HOLMGREN, E J. LU. 'Redox Signaling Mediated by Thioredoxin and Glutathione Systems in the Central Nervous System', **Antioxid Redox Signal**, 27: 989-1010. 2017.

ROHN, I., T. A. MARSCHALL, N. KROEPFL, K. B. JENSEN, M. ASCHNER, S. TUCK, D. KUEHNELT, T. SCHWERDTLE, E J. BORNHORST. 'Selenium species-dependent toxicity, bioavailability and metabolic transformations in *Caenorhabditis elegans*', **Metallomics**, 10: 818-27. 2018.

SAITO, Y. 'Selenoprotein P as an in vivo redox regulator: disorders related to its deficiency and excess', **J Clin Biochem Nutr**, 66: 1-7. 2020.

SALEHI-ABARGOUEI, A., A. ESMAILLZADEH, L. AZADBAKHT, A. H. KESHTELI, H. AFSHAR, A. FEIZI, C. FEINLE-BISSET, E P. ADIBI. 'Do patterns of nutrient intake predict self-reported anxiety, depression and psychological distress in adults? SEPAHAN study', **Clin Nutr**, 38: 940-47. 2019.

SANTOS, D. B., V. P. SCHIAR, M. C. RIBEIRO, R. S. SCHWAB, D. F. MEINERZ, J. ALLEBRANDT, J. B. ROCHA, C. W. NOGUEIRA, M. ASCHNER, E N. B. BARBOSA. 'Genotoxicity of organoselenium compounds in human leukocytes in vitro', **Mutat Res**, 676: 21-6. 2009.

SCHOMBURG, L., E D. J. HUGHES. 'The missing link? The potential role of selenium in the development of liver cancer and significance for the general population', **Expert Rev Gastroenterol Hepatol**, 11: 707-09. 2017.

SCHOSSLER GARCIA, C., GARCIA, P.R., DA SILVA ESPÍNDOLA, C.N. ET AL. Effect of m-Trifluoromethyl-diphenyl diselenide on the Pain–Depression Dyad Induced by Reserpine: Insights on Oxidative Stress, Apoptotic, and Glucocorticoid Receptor Modulation. **Mol Neurobiol** 58, 5078–5089. 2021.

SCOTT, B. H. '**The Effect of Selenium Supplementation on the Mood of Chronic Fatigue Syndrome and Healthy Control Subjects**'. Dissertação (Dissertação em Psicologia) University de Canterbury (New Zealand). 1993.

SEWELL, MARGARET C., KATHY J. GOGGIN, JUDITH G. RABKIN, STEPHEN J. FERRANDO, MARTIN C. MCELHINEY, E SUSAN EVANS. 'Anxiety Syndromes and Symptoms Among Men With AIDS: A Longitudinal Controlled Study', **Psychosomatics**, 41: 294-300. 2000.

SHAABAN, S., VERVANDIER-FASSEUR, D., ANDREOLETTI, P., ZARROUK, A., RICHARD, P., NEGM, A., ... CHERKAOUI-MALKI, M. Cytoprotective and antioxidant properties of organic selenides for the myelin-forming cells, oligodendrocytes. **Bioorganic Chemistry**, 80, 43–56. 2018.

SHER, L. 'Role of selenium depletion in the etiopathogenesis of depression in patients with alcoholism [corrected]', **Med Hypotheses**, 59: 330-3. 2002.

SHER, L.. 'Depression and suicidal behavior in alcohol abusing adolescents: possible role of selenium deficiency', **Minerva Pediatr**, 60: 201-9. 2008.

SHETTY, S., J. R. MARSICANO, E P. R. COPELAND. 'Uptake and Utilization of Selenium from Selenoprotein P', **Biol Trace Elem Res**, 181: 54-61. 2018.

SHOR-POSNER, G., R. LECUSAY, M. J. MIGUEZ, G. MORENO-BLACK, G. ZHANG, N. RODRIGUEZ, X. BURBANO, M. BAUM, E F. WILKIE. 'Psychological burden in the era of HAART: impact of selenium therapy', **Int J Psychiatry Med**, 33: 55-69. 2003.

SILVA-ADAYA, D., M. E. GONSEBATT, E J. GUEVARA. 'Thioredoxin system regulation in the central nervous system: experimental models and clinical evidence', **Oxid Med Cell Longev**, 2014: 590808. 2014.

SIES, H., & PARNHAM, M. J. Potential therapeutic use of ebselen for COVID-19 and other respiratory viral infections. **Free Radical Biology and Medicine**. 2020.

SRINIVAS, U. S., TAN, B. W. Q., VELLAYAPPAN, B. A., & JEYASEKHARAN, A. D. ROS and the DNA damage response in cancer. **Redox Biology**, 25, 101084. 2019.

STEINBRENNER, H., B. SPECKMANN, E L. O. KLOTZ. 'Selenoproteins: Antioxidant selenoenzymes and beyond', **Arch BiochemBiophys**, 595: 113-9. 2016.

STOHN, J. P., M. E. MARTINEZ, D. L. ST GERMAIN, E A. HERNANDEZ. 'Adult onset of type 3 deiodinase deficiency in mice alters brain gene expression and increases locomotor activity', **Psychoneuroendocrinology**, 110: 104439. 2019.

STOLWIJK JM, GARJE R, SIEREN JC, BUETTNER GR, ZAKHARIA Y. Understanding the Redox Biology of Selenium in the Search of Targeted Cancer Therapies. **Antioxidants (Basel)**.;9(5):420. 2020.

STRÖHLE, A., GENSICHEN, J., & DOMSCHKE, K. Diagnostik und Therapie von Angsterkrankungen. **Deutsches Aerzteblatt Online**. 2018.

TOMLINSON, A., O. EFTHIMIOU, K. BOADEN, E. NEW, S. MATHER, G. SALANTI, H. IMAI, Y. OGAWA, A. TAJIKA, S. KISHIMOTO, S. KIKUCHI, A. CHEVANCE, T. A. FURUKAWA, E A. CIPRIANI. 'Side effect profile and

comparative tolerability of 21 antidepressants in the acute treatment of major depression in adults: protocol for a network meta-analysis', **Evid Based Ment Health**, 22: 61-66. 2019.

THOMSON, C. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. **Eur J Clin Nutr** 58, 391–402. 2004.

TSIGOS, C., I. KYROU, E. KASSI, E G. P. CHROUSOS. 'Stress: endocrine physiology and pathophysiology.' IN K. R. FEINGOLD, B. ANAWALT, A. BOYCE, G. CHROUSOS, W. W. DE HERDER, K. DUNGAN, A. GROSSMAN, J. M. HERSHMAN, H. J. HOFLAND, G. KALTSAS, C. KOCH, P. KOPP, M. KORBONITS, R. MCLACHLAN, J. E. MORLEY, M. NEW, J. PURNELL, F. SINGER, C. A. STRATAKIS, D. L. TRENCE E D. P. **Wilson (eds.)**, **Endotext** (South Dartmouth (MA)). 2000.

TURAN, E., E O. KARAASLAN. 'The Relationship between Iodine and Selenium Levels with Anxiety and Depression in Patients with Euthyroid Nodular Goiter', **Oman Med J**, 35: e161. 2020.

VAN DER JEUGD, A., A. PARRA-DAMAS, R. BAETA-CORRAL, C. M. SOTO-FAGUAS, T. AHMED, F. M. LAFERLA, L. GIMENEZ-LLORT, R. D'HOOGHE, E C. A. SAURA 'Reversal of memory and neuropsychiatric symptoms and reduced tau pathology by selenium in 3xTg-AD mice', **Sci Rep**, 8: 6431. . 2018.

VAN EERSEL, J., Y. D. KE, X. LIU, F. DELERUE, J. J. KRIL, J. GOTZ, E L. M. ITTNER. 'Sodium selenate mitigates tau pathology, neurodegeneration, and functional deficits in Alzheimer's disease models', **Proc Natl Acad Sci U S A**, 107: 13888-93. 2010.

VINCETI M, WEI ET, MALAGOLI C, BERGOMI M, VIVOLI G. Adverse health effects of selenium in humans. **Rev Environ Health**.16(4):233-51. 2001

VINCETI, M., B. BURLINGAME, T. FILIPPINI, A. NASKA, A. BARGELLINI, E P. BORELLA. 'The Epidemiology of Selenium and Human Health. **Adv Cancer Res**. 365-76. 2016.

WALF, A. A., E C. A. FRYE. 'The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents', **Nat Protoc**, 2: 322-8. 2007.

WANG J, UM P, DICKERMAN BA, LIU J. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. **Nutrients**. 2018;10(5):584. 2018.

WEEKS, B. S., M. S. HANNA, E D. Cooperstein. 'Dietary selenium and selenoprotein function', **Med Sci Monit**, 18: RA127-32. 2012.

WHO. 2020. 'WHO STUDY GROUP ON INTEGRATION ON HEALTH CARE '.

XIA, C. Y., Z. Z. WANG, T. YAMAKUNI, E N. H. CHEN. 'A novel mechanism of depression: role for connexins', **Eur Neuropsychopharmacol**, 28: 483-98. 2018.

YANKELEVITCH-YAHAV, R., M. FRANKO, A. HULY, E R. DORON. 'The forced swim test as a model of depressive-like behavior', **J Vis Exp**. 2015.

YUE, C., SHAN, Z., TAN, Y., YAO, C., LIU, Y., LIU, Q. DU, X. His-Rich Domain of Selenoprotein P Ameliorates Neuropathology and Cognitive Deficits by Regulating TrkB Pathway and Zinc Homeostasis in an Alzheimer Model of Mice. **ACS Chemical Neuroscience**. 2020.

ZHANG, Y., Y. J. ROH, S. J. HAN, I. PARK, H. M. LEE, Y. S. OK, B. C. LEE, E S. R. LEE. 'Role of Selenoproteins in Redox Regulation of Signaling and the Antioxidant System: **A Review**', **Antioxidants** (Basel), 9. 2020.

ZHANG J, SAAD R, TAYLOR EW, RAYMAN MP. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. **Redox Biol**. Oct;37:101715. 2020.

ZHANG, Y., CHENG, L., LIU, Y., WU, Z., & WENG, P.. The Intestinal Microbiota Links Tea Polyphenols with the Regulation of Mood and Sleep to Improve Immunity. **Food Reviews International**, 1–14. 2021

ZOROV, D. B., M. JUHASZOVA, E S. J. SOLLITT. 'Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release', **Physiol Rev**, 94: 909-50. 2014.

NIH. 'National Institutes of Health. Office of dietary supplements', **National Academies Press** (US). 2000.