

## Selênio, um elemento essencial à vida humana

Victor Facchinetti, Gabriel de Oliveira Costa, Letícia Barbara da Penha, Karoline Chagas Lisboa Aboud, Rafael Dantas Ribeiro, Claudia Regina Brandão Gomes, Marcus Vinícius Nora de Souza\*

Farmanguinhos/Fiocruz, R. Sizenando Nabuco, 100, Mangunhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

\*Autor correspondente, correio eletrônico: mvndesouza@gmail.com

Recebido: 12 de junho de 2021

Revisado: 15 de outubro de 2021

Aceto: 22 de outubro de 2021

### RESUMO

**Introdução:** o Selênio ao mesmo tempo em que é tóxico se ingerido em grandes quantidades, é, também, micronutriente essencial em diversos processos metabólicos de animais e humanos. A deficiência de selênio vem sendo relacionada à predisposição em desenvolver doenças como o câncer, a diabetes, doenças cardiovasculares, entre outras. Na química medicinal, o selênio vem ganhando importância a partir da descoberta do ebselen, do ethaselen e do disseleneto de difenila. **Objetivo:** essa revisão tem como objetivo compilar as principais informações disponíveis na literatura sobre a importância do selênio para a vida humana, proporcionando ao leitor uma visão geral do papel biológico desse elemento, das principais doenças relacionadas à deficiência de selênio, e da química medicinal dos três principais compostos de organoselênio. **Metodologia:** foram recuperados artigos e teses acadêmicas que contemplassem o papel do selênio na bioquímica e na química medicinal, publicados em português e inglês, utilizando-se as bases de dados SciFinder, PubMed e Google Acadêmico. **Resultados:** até o momento, foram identificadas 25 selenoproteínas que desempenham funções biológicas essenciais em animais e humanos. Sabe-se que a deficiência de selênio está diretamente relacionada à predisposição no desenvolvimento de diversas doenças. No campo da química medicinal, foi provado que é possível desenvolver moléculas bioativas, com baixa toxicidade, contendo átomos de selênio em sua estrutura. **Conclusão:** o selênio é um elemento essencial à vida, sendo o componente-chave das selenoproteínas. O entendimento dos processos bioquímicos modulados por elas é imperativo para que os químicos medicinais possam desenvolver fármacos potentes contendo átomos de selênio em sua estrutura.

*Palavras-chave:* Sistemas biológicos, química medicinal, selenoproteínas.

## SUMMARY

### Selenium, an Essential Element to Human Life

**Introduction:** Selenium is, at the same time, toxic if ingested in great amounts and an essential micronutrient to several metabolic processes in both animals and humans. Selenium deficiency is being related to an increased chance to develop diseases such as cancer, diabetes, cardiovascular diseases, among others. In medicinal chemistry, selenium has gained in importance since the discovery of ebselen, etaselen, and diphenyl diselenide. **Objectives:** This review aims to compile the main data available on the literature on the importance of selenium to human life, providing an overview of its biological role, the main diseases related to its deficiency, as well as the medicinal chemistry of the three most prominent organoselenium compounds. **Methodology:** Articles and academic thesis, published in English and Portuguese, showing the role of selenium in biochemistry and medicinal chemistry were recovered from SciFinder, PubMed, and Google Scholar. **Results:** So far, 25 selenoproteins that play a biological role in humans and animals were identified. It is known that selenium deficiency is directly related not only to a predisposition to developing some diseases but is also the main cause of illnesses such as Keshan and Kashin-Beck. In the medicinal chemistry field, the development of selenium-containing bioactive compounds with low toxicity was proved possible. **Conclusion:** Selenium is an essential element to life, being the core component of selenoproteins. The understanding of the biochemical processes modulated by those proteins is mandatory to medicinal chemists willing to develop potent organoselenium drugs.

*Keywords:* Biological systems, medicinal chemistry, selenoproteins.

## RESUMEN

### El selenio, un elemento esencial para la vida humana

**Introducción:** el selenio es tóxico si se ingiere en grandes cantidades, es también un micronutriente esencial en varios procesos metabólicos en animales y humanos. La deficiencia de selenio se ha relacionado con una predisposición a desarrollar enfermedades como cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares, entre otras. En química médica, el selenio ha ganado importancia desde el descubrimiento del ebselen, etaselen y difenil diselenide. **Objetivo:** esta revisión tiene como objetivo recopilar los principales datos disponibles en la literatura sobre la importancia del

selenio para la vida humana, y proporcionar al lector una descripción general del papel biológico de este elemento, las principales enfermedades relacionadas con la deficiencia de este elemento, así como los compuestos de organoselenio más destacados. **Metodología:** se recuperaron artículos y tesis académicas que contemplaban el papel del selenio en la bioquímica y la química médica, publicados en portugués e inglés, utilizando las bases de datos SciFinder, PubMed y Google Scholar. **Resultados:** hasta el momento, se han identificado 25 selenoproteínas que realizan funciones biológicas esenciales en animales y humanos. Se sabe que la deficiencia de selenio está directamente relacionada con la predisposición en el desarrollo de varias dolencias, y también es la principal causa de enfermedades como las de Keshan y Kashin-Beck. En el campo de la química médica se ha comprobado que es posible desarrollar moléculas bioactivas, de baja toxicidad, que contengan átomos de selenio en su estructura. **Conclusión:** el selenio es un elemento esencial en la vida, siendo un componente central de las selenoproteínas. Comprender los procesos bioquímicos modulados por ellos es imperativo para que los químicos médicos puedan desarrollar fármacos potentes que contengan átomos de selenio en su estructura.

*Palabras clave:* Sistemas biológicos, química médica, selenoproteínas.

## INTRODUÇÃO

O selênio (Se) foi descoberto em 1817 pelo químico sueco Jons Jakob Berzélius, recebendo seu nome em homenagem à deusa grega da lua Selene [1, 2]. Berzélius encontrou traços de Se enquanto buscava a origem da doença de pessoas que trabalhavam em uma fábrica de ácido sulfúrico. De fato, o selênio foi detectado nas lamas depositadas nas câmaras de chumbo da fábrica [3]. É interessante notar, porém, que Séculos antes, em 1295, durante a viagem pela rota da seda e das especiarias, Marco Polo registrou, em suas anotações, um possível caso de intoxicação por selênio. As anotações eram sobre cavalos que manifestavam sintomas, como perda de pelos e cascos, após o consumo de plantas venenosas da região do oeste da China [4]. Anos depois, após os relatos de Marco Polo, foram observados os mesmos sintomas em animais bovinos que se alimentavam das plantas nativas próximas ao Rio Missouri nos Estados Unidos [4]. Em 1928, o Dr. Kurt Franke concluiu que todos os grãos e a forragem de algumas fazendas eram extremamente tóxicos para os animais, porém, apenas em 1933 a presença de selênio foi detectada nesses alimentos [5]. Por conta do seu histórico de intoxicações, o selênio foi visto como um elemento tóxico e sem nenhuma utilidade fisiológica. Aliado a isso, a sua química foi pouco estudada, principalmente devido à dificuldade de manipulação em virtude do desagradável odor de seus compostos [6].

A partir dos experimentos de Klaus Schwarz, em 1957 [4] e da descoberta do papel bioquímico do selênio nas selenoproteínas, na década de 70, a imagem do selênio sofreu uma evolução rápida ao longo do tempo, passando de elemento tóxico para elemento com propriedades medicinais [7-10]. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera o selênio um oligoelemento essencial para o homem [11].

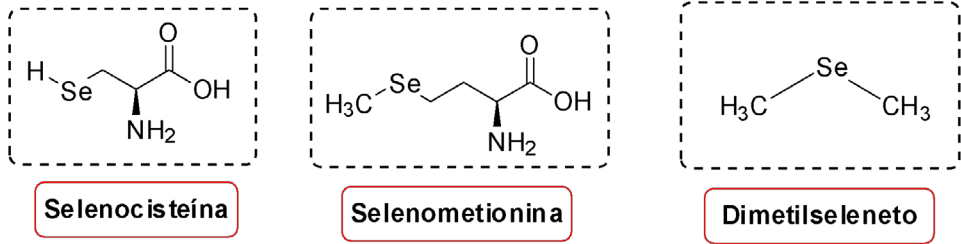
Dessa forma, o objetivo deste trabalho é fazer uma revisão narrativa, abrangente, destacando os seguintes tópicos: a importância do selênio na dieta alimentar, suas funções biológicas, principais doenças causadas pela deficiência de selênio, sua toxicologia e, por fim, o uso desse elemento em química medicinal.

## METODOLOGIA

Foram recuperados artigos e teses acadêmicas que contemplassem o papel do selênio na bioquímica e na química medicinal, publicados em português e inglês, utilizando-se descritores tais como “Selênio E Dieta”; “Selênio E Doença”; “Selenoproteína”, “Selênio E Química Medicinal”, bem como suas variações em inglês; “Selenium AND Diet”; “Selenium AND Disease”; “Selenoprotein”; “Selenium AND Medicinal Chemistry” nas bases de dados SciFinder, PubMed e Google Acadêmico. A partir da leitura dos títulos e dos resumos, foram selecionadas e incluídas referências que contemplassem o papel do selênio na bioquímica, na patogênese de doenças e na química medicinal, priorizando trabalhos publicados entre 2000 e 2021. Referências mais antigas, quando relevantes, também foram utilizadas de modo a fornecer uma visão abrangente sobre os tópicos abordados. É importante destacar que trabalhos que não puderam ser acessados integralmente foram excluídos da revisão.

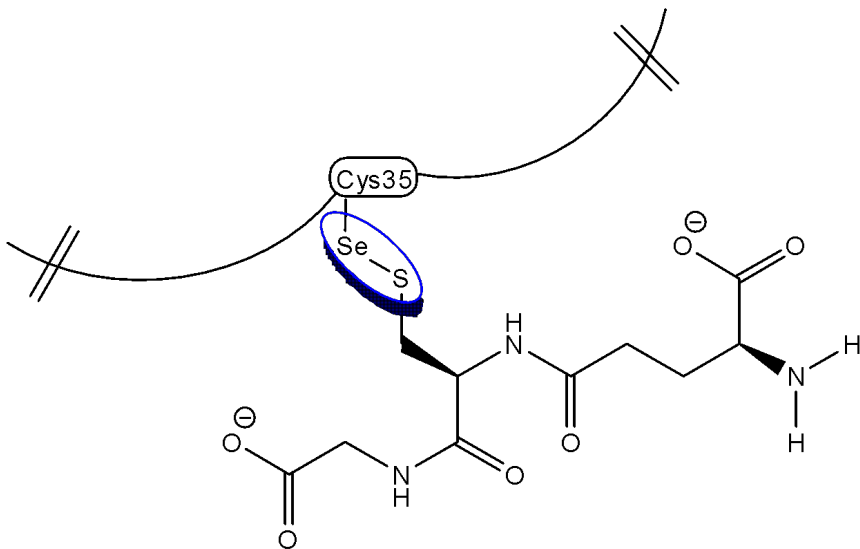
## A IMPORTÂNCIA DO SELÊNIO NA DIETA E SUAS PRINCIPAIS FUNÇÕES BIOLÓGICAS

É recomendada uma dose diária de ingestão de Se de 55  $\mu\text{g}/\text{dia}$ , sendo o limite máximo 400  $\mu\text{g}/\text{dia}$ . O consumo diário acima desse valor pode ser danoso ao organismo humano, causando intoxicação; porém, valores abaixo do recomendado podem ocasionar doenças severas [11]. Isso ocorre, pois, o selênio tem papel fundamental, de forma direta ou indireta, no funcionamento de sistemas biológicos, estando presente, principalmente em aminoácidos como a selenocisteína e a selenometionina, essenciais para a função catalítica de selenoproteínas como a enzima Glutathione Peroxidase (GPx) e, também, em outras estruturas orgânicas, como o composto dimetilseleneto (figuras 1 e 2) [6,10].



**Figura 1.** Estruturas das fontes orgânicas de selênio.

As selenoproteínas (tabela 1) – proteínas que possuem indispensavelmente o átomo de selênio em sua estrutura – possuem ação antioxidante, atividade sobre o metabolismo tireoidiano, papel na regulação do crescimento e viabilidade celular, funções sobre o sistema imune e sistema reprodutor. O que explica a quantidade significativa de contribuições desse elemento ao corpo humano, é a sua presença em pelo menos 25 proteínas [12].



**Figura 2.** Representação do aminoácido selenocisteína presente no sítio ativo da GPx e a ligação Se-S com a glutationa [10].

**Tabela 1.** Algumas selenoproteínas, suas abreviações e funções biológicas [13].

Selenoproteínas	Abreviações	Funções biológicas
Glutationa peroxidase	cGPX, GPx GSH-Px GPx2, GI-GPx GPx3, pGPx GPx4, PHGPx GPx6	Reduz os peróxidos lipídicos formados durante a ingestão dos alimentos no trato alimentar. Ação protetora contra peroxidação de lipídios, que são incorporados às membranas biológicas e lipoproteínas. Ação protetora ao organismo contra o estresse oxidativo.
Tioreduxina redutase	TrxR1, TrxR2, TrxR3	Redução de nucleotídeos durante a síntese do DNA. Mantém a homeostase redox intracelular. Participa da prevenção e reparação de danos causados pelo estresse oxidativo de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .
Iodotironina deiodinase	DIO-1, DI1 5'IDI, 5'IDII, DIO-2, DI2, DIO-3, DI3, 5-IDIII	Participa da produção e inativação dos hormônios tireoidianos ativos. Determina o metabolismo normal dos hormônios tireoidianos
Selenoproteína P	SelP, Selpp1	Proteção contra radicais livres. Previne a necrose hepática e a oxidação de lipídeos. Transporte de Se para outros tecidos. Atividade sobre o metabolismo do Se
Selenoproteína W	SelW	Meio de transporte intracelular do Se. Prevenção na oxidação excessiva.
Selenofostato sintetase	SPS2	Catalisa a reação de síntese de selenofostato.
Selenoproteína K	SelK	Possui propriedades antioxidantes.
Selenoproteína R	SelR	Possui propriedades antioxidantes.

### Atividade antioxidante

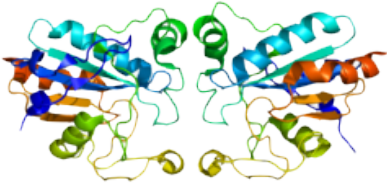

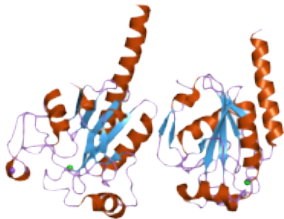
Em condições fisiológicas normais, o corpo humano consegue equilibrar, de forma efetiva, a atividade protetora dos antioxidantes e a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). No entanto, quando por algum motivo isso não acontece, ocorre estresse oxidativo, condição que pode ocasionar danos funcionais e estruturais à célula, comprometendo sua integridade. O estresse oxidativo pode afetar biomoléculas como o DNA, os lipídios e as proteínas, estando relacionado à mutagênese, peroxidação lipídica, fragmentação proteica, carcinogênese, entre outros [14].

Existem defesas antioxidantes não enzimáticas, como as vitaminas C, E, glutatona reduzida (GSH), e as enzimáticas, como a superóxido dismutase (SOD), a catalase


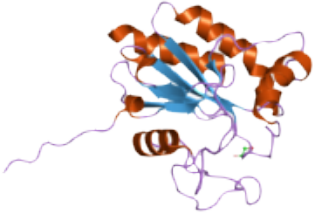
(CAT), a glutatona peroxidase (GPx), a glutatona redutase (GR), e a glutatona *S*-transferase (GST). Essas enzimas protegem o tecido do estresse oxidativo causado pelas EROs [15]. As principais espécies químicas vinculadas ao estresse oxidativo são o radical ânion superóxido ( $O_2^-$ ), o radical hidroxil (OH), o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), o óxido nítrico (NO) e o peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) [16].

É importante destacar que além das defesas anteriormente citadas, grande parte das 25 selenoproteínas humanas possuem atividade antioxidante, com destaque para as GPx. As GPx são enzimas dependentes de Se, e estão presentes em todos os tecidos de mamíferos onde ocorrem processos oxidativos. Elas podem prevenir a produção de EROs, e, dessa forma, contribuir para a proteção de biomoléculas contra a oxidação. Essas enzimas possuem diferentes estruturas químicas e atuam como antioxidante em diferentes locais do organismo (tabela 2) [17].

**Tabela 2.** Enzimas GPx, seus locais de ação antioxidante e suas estruturas 3D

Nome	Local de ação antioxidante	Estrutura tridimensional
Glutationa peroxidase 1 (GPx1)	Todas as células, porém, em altos níveis nos eritrócitos, fígado, rins e pulmões	
Glutationa peroxidase 2 (GPx2)	Tecidos gastrointestinais e fígado humano	
Glutationa peroxidase 3 (GPx3)	Túbulos proximais renais, membranas basais das células epiteliais, epidídimo, brônquios, pulmões e pneumócitos tipo II	

(*Continue*)

Nome	Local de ação antioxidante	Estrutura tridimensional
Glutaciona peroxidase 4 (GPx4)	Testículos	
Glutaciona peroxidase 5 (GPx5)	Epidídimo e trato reprodutivo masculino	

Fonte: Protein Data Bank in Europe (<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/>).

### Atividade sobre o metabolismo tireoidiano

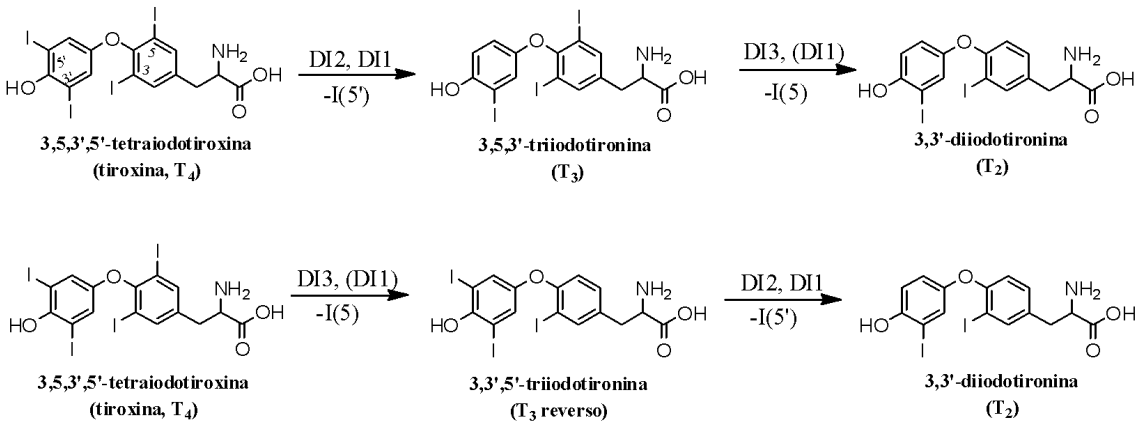
Os hormônios tireoidianos, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), são essenciais para a manutenção da qualidade de vida, pois são eles os responsáveis pelo desenvolvimento e crescimento de diversos órgãos e tecidos nos vertebrados. A glândula tireóide secreta majoritariamente T4, e após desiodação, grande parte desse T4 se transforma em T3 circulante. O T3 apresenta atividade biológica pelo menos 5 vezes maior do que o T4, e por esse motivo sua biossíntese deve ocorrer de forma adequada, para que haja a homeostase corporal [18].

Os hormônios tireoidianos são ativados e inativados por enzimas da família iodotironinas deiodinase (DI1, DI2 e DI3) através do processo de desiodação (**Esquema 1**) [19].

Nas últimas décadas, foi identificada a presença de selenocisteína nos sítios ativos destas três enzimas, evidenciando a importância do selênio no metabolismo tireoidiano [20].

Além de expressarem enzimas da família iodotironinas deiodinase, os tireócitos também expressam outras selenoproteínas que podem possuir atividades importantes para sua homeostase, são elas a Selenoproteína de 15kDa (Sep 15), Glutaciona Peroxidase 1 (GPx1), Glutaciona Peroxidase 3 (GPx3), Tio-redoxina Redutase (TrxR), Selenoproteína P (SePP) e Selenoproteína W (SeW) [20].





**Esquema 1.** Produtos da desiodinação do T<sub>4</sub>.

### Atividade sobre o sistema imune

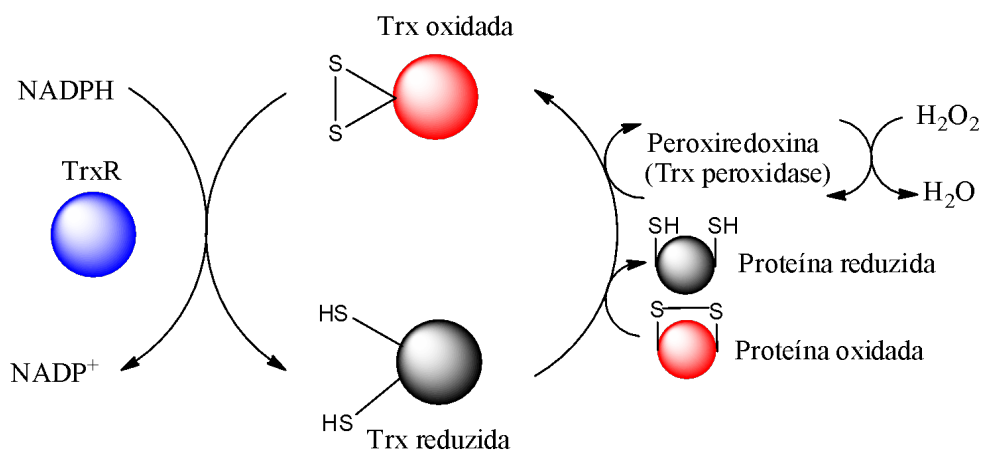
O sistema imune, também chamado de sistema imunológico ou imunitário, é constituído de uma diversidade de moléculas, células e órgãos, e tem como finalidade principal manter a homeostase corporal, através do combate às agressões em geral [21]. A função imunológica é dividida em imunidade inata, que segundo Medzhitov & Janeway representa uma resposta ligeira e padronizada a um número grande, porém limitado, de estímulos [22], e imunidade adaptativa (adquirida), que segundo Delves & Roitt [23] apresenta algumas peculiaridades, entre elas: especificidade, diversidade de reconhecimento, especialização da resposta e memória imunológica [23]. A suplementação de Se, em níveis adequados, demonstra-se importante para atividade do sistema imune [24-27].

Diversas células que compõem a imunidade inata demonstram ser afetadas pelo nível de Se. Por exemplo, o Se e as selenoproteínas, em níveis adequados, regulam a função de migração e a fagocitose em macrófagos [24]. Experimentos realizados com macrófago de hamster sírio dourado e *Staphylococcus aureus* mostraram que altos níveis de Se nos meios de cultura propiciaram aumentos significativos na atividade fagocítica do macrófago [28]. As células Natural Killer (NK) também são afetadas pelo Se de forma direta ou indireta. A título de exemplificação, Ravaglia *et al.* reportaram que a concentração de Se no soro foi positivamente associada às células CD16 + NK periféricas em pessoas com 90 anos ou mais [29]. Por fim, um estudo realizado com camundongos observou que a associação do Se com antioxidantes pode aumentar a imunidade inata, evidenciando a importância desse oligoelemento para essa função imunológica [30]. Além disso, células que compõem a imunidade adaptativa também são afetadas pelo nível de

Se no organismo. O Se demonstra efeito positivo sobre a proliferação e diferenciação de células T auxiliares (Th, do inglês *T helper*) do grupamento de diferenciação CD4+ [24]. Um estudo demonstrou que a administração de nanopartículas de Se induziu um padrão robusto de citocinas Th1 após uma vacinação com antígenos de superfície da hepatite B em camundongos [31]. Estudo realizado com seres humanos, envolvendo a suplementação de Se, demonstrou uma atividade aumentada das selenoenzimas GPx1 e GPx4 em linfócitos, enzimas responsáveis por evitar o estresse oxidativo nessa importante célula do sistema imune [32].

### Atividade sobre a regulação do crescimento e viabilidade celular

As selenoproteínas podem afetar de forma significativa diversos processos celulares. A Tioredoxina Redutase (TrxR) é uma selenoenzima homodimérica que contém FAD, que juntamente com a Tioredoxina (Trx) como substrato e NADPH, como cofator, forma um poderoso sistema dissulfeto de ditiol oxirredutase, conhecido como TrxR\Trx (esquema 1). Esse sistema é associado a regulação do crescimento celular e inibição do processo de apoptose. Três isoformas da TrxR são encontradas nos seres humanos: Tioredoxina Redutase 1 (TrxR1, citosólica), tioredoxina redutase 2 (TrxR2, mitocondrial) e tioredoxina redutase 3 (TrxR3, testículos) [33, 34]. Nesse contexto, as selenoproteínas vão afetar de forma indireta o crescimento celular através dos efeitos da TrxR sobre o ribonucleotídeo redutase. Trx é reduzida por TrxR, e Trx reduzida leva a ativação da ribonucleotídeo redutase, enzima essencial para a síntese de nucleotídeos, o que leva a síntese do DNA. Além disso, a Trx pode aumentar a resposta da célula a outros fatores de crescimento, e isso é evidenciado em células tumorais por sua secreção



**Esquema 2.** Sistema antioxidante ligado a Trx<sup>[34]</sup>.

em grande quantidade. Além disso, conforme discutido anteriormente, compostos contendo Se podem, ainda, promover a sobrevivência da célula contra a morte induzida por estresse oxidativo, advindo de compostos que geram radicais livres [34].

### Atividade sobre o sistema reprodutor

O Se é um elemento essencial para o sistema reprodutor masculino e feminino, pois age no desenvolvimento das gônadas, fertilização e gametogênese. No sistema reprodutor masculino, a manutenção de níveis adequados de Se parece ser essencial para o desenvolvimento normal dos testículos, espermatogênese, função e motilidade espermática [35]. Estudos em modelos animais machos levantam a hipótese de que a deficiência de Se afeta a capacidade reprodutiva do homem via estresse oxidativo, e que a reposição de Se é benéfica para os testículos [36].

Brown & Burk (1973) avaliaram a retenção de Se radiomarcado injetado ( $^{75}\text{Se}$ ) na forma de  $\text{H}_2\text{SeO}_3$ , em diferentes tecidos de ratos machos e fêmeas, demonstraram que o tecido testicular retém grande quantidade de Se. Os autores observaram que 3 semanas após a injeção, o complexo testículo epidídimo possuía 41,8% do  $^{75}\text{Se}$  administrado, enquanto que a maior taxa de retenção nos ovários foi de 0,3%, aproximadamente [37].

Estudos conduzidos por Kehr, Malinowski e Finney (2009), usando microscopia de fluorescência raios-x para entender melhor a distribuição celular e subcelular de Se em testículo de camundongo, demonstraram que ele está especificamente concentrado nas espermátides. Evidenciou-se também que o enriquecimento de Se na peça intermediária dos espermatozoides ocorre graças a presença da forma mitocondrial da enzima GPx4, responsável pela absorção de Se no tecido reprodutivo [38]. Um outro estudo realizado por Sahu, *et al.* indicou a redução do dano provocado pelo diabetes tipo I nas células do epidídimo de ratos suplementados com zinco e selênio [39].

No sistema reprodutor feminino o Se encontra papel na regulação de foliculogênese, segundo Grazul-Bilska, *et al.* [40]. Experimentos conduzidos por Basini & Tamanini [41], realizados com animais, demonstraram que o Se pode regular o crescimento das células granulosas e a biossíntese do  $17\beta$  estradiol em ovários adultos *in vitro*. Além da sua provável influência no desenvolvimento embrionário, o Se pode proteger a reprodução feminina do estresse oxidativo, causador de diversas patologias importantes [40]. Na gravidez, estudos demonstram que a deficiência de Se possui grande impacto nas complicações obstétricas, especialmente nas gestações que apresentam complicações [42]. Além disso, o esgotamento de Se está associado ao aborto espontâneo [43].

## SUSCEPTIBILIDADE A DOENÇAS DEVIDO À DEFICIÊNCIA DE SELÊNIO.

Há evidências de que a deficiência do oligoelemento Se pode ter consequências adversas para a suscetibilidade a doenças e a manutenção de uma saúde ideal. O baixo nível de Se pode contribuir para etiologia do processo da doença, e em alguns casos, o baixo nível de Se pode ser um resultado da própria condição e pode exacerbar a progressão da doença, como no caso da infecção por HIV (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*) [2]. A deficiência de Se contribui de maneira expressiva para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, câncer, infecções virais, diabetes mellitus, doença de Alzheimer, entre outras.

Além disso, regiões que possuem o solo pobre em Se, como regiões da África Central, China, Nova Zelândia, parte da Europa Oriental e Rússia, demonstram ser áreas endêmicas de doenças causadas por sua deficiência, como a doença de Keshan, uma cardiomiopatia que foi observada pela primeira vez na província de Keshan, na China, e a doença de Kashin-Beck, osteoartropatia encontrada em áreas rurais da China, Tibete e Sibéria [2].

### Doenças cardiovasculares

Diversos estudos evidenciam a correlação entre o baixo nível de Se sérico e as doenças cardiovasculares. Por exemplo, Estudos clínicos conduzidos em três países, Alemanha, Finlândia e Suécia, demonstraram que pacientes que tiveram infarto agudo do miocárdio (IAM) tinham concentrações subnormais de Se sérico. Além disso, foi relatado nos Estados Unidos (EUA) e na Alemanha, que pacientes com Arteriosclerose Coronariana também possuíam baixas concentrações de Se sérico [44]. Outro estudo, realizado na Noruega por Salomen e colaboradores, reportou que indivíduos com concentrações séricas de 35g Se/L ou inferior, possuem risco de morte por doença isquêmica cardíaca 6,9 vezes maior quando comparados a indivíduos com concentrações séricas iguais ou maiores a 45g Se/L [45]. Além disso, Navarro-Alacon & Lopez-Martínez [46] definem que o Se é um oligoelemento de suma importância na prevenção das doenças cardiovasculares, tendo em vista que a baixa concentração de Se está associada a diferentes cardiopatias ao facilitar a formação de hidroperóxidos lipídicos que causam danos ao endotélio vascular [46]. Por fim, um estudo de metanálise realizado por Kuria *et al.* demonstrou que a suplementação de Se em níveis elevados está associada à diminuição da incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares [47].

Estudos realizados em animais também evidenciam que o Se possui atividade protetora contra substâncias cardiotóxicas, xenobióticos e infecções virais que atingem o coração.

Sua deficiência pode ser um fator secundário de hipertensão e isquemia miocárdica [44].

### Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus é uma desordem metabólica crônica, com elevados índices glicêmicos devido à insuficiência da secreção e ação da insulina endógena, dislipidemias e disfunção endotelial. Essas alterações contribuem para o surgimento de danos na membrana plasmática das células e estrutura do DNA [48]. A evolução dessa disfunção está diretamente relacionada ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e peroxidação lipídica [49,50,12], além da ativação de fatores de transcrição, produção intracelular de precursores dos produtos de glicação avançada (AGE, do inglês *Advanced Glycation End-products*) e ativação da proteína quinase C (PKC, do inglês *Protein Kinase C*).

O aumento intracelular de AGE, que ao se ligar aos seus receptores inativam estruturas e desestabilizam funções enzimáticas, leva ao aumento da produção de espécies reativas e estimula o fator de transcrição NF- $\kappa$ B (fator nuclear kappa B), aumentando a transcrição de óxido nítrico, que parece ser um mediador do dano da célula beta pancreática. Estudos demonstram que o aumento nos níveis celulares de selênio reduz a atividade do NF- $\kappa$ B em macrófagos e, por participar do sítio ativo de selenoenzimas antioxidantes, como a glutatona peroxidase, a ação do Se na diabetes está relacionada a redução dos danos causados pelo estresse oxidativo, melhorando o quadro inflamatório, que ocorre após o NF- $\kappa$ B estimular a transcrição de citocinas inflamatórias, como a IL-1, IGF-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  [51].

Um ensaio clínico randomizado reportado por Farrokhian e colaboradores (2016), apontou uma redução significativa nos níveis plasmáticos de insulina em pacientes portadores de diabetes tipo 2 que receberam suplementação com 200  $\mu$ g/dia de selênio, quando comparados ao grupo que recebeu placebo. Também foi observado o aumento da sensibilidade à insulina nesses pacientes [52]. Por outro lado, alguns autores alertam para um maior risco do desenvolvimento de diabetes tipo 2 associado a altos níveis de selênio plasmático [52, 53]. Por exemplo, um estudo recente (2019) conduzido por Zhang *et al.* demonstrou que pacientes hipertensos com concentrações plasmáticas de selênio acima de 94,8  $\mu$ g/L tiveram maior chance de desenvolver diabetes tipo 2 [55]. De qualquer maneira, os resultados reportados sugerem a importância do selênio também na homeostase da glicose [56], sendo possível, nesse caso, que tanto a deficiência quanto o excesso de selênio no plasma sejam relevantes para a fisiopatologia da doença, o que explicaria os resultados aparentemente divergentes encontrados nesses estudos.

## Sistema nervoso central e doença de Alzheimer

A fisiopatologia da doença de Alzheimer (DA) está associada ao estresse oxidativo e a outras desordens neurodegenerativas. Esse estresse é originado do desequilíbrio entre substâncias oxidativas, como radicais livres e as defesas antioxidantes do organismo. É imprescindível manter o organismo com baixas concentrações de radicais livres para que o sistema imune funcione adequadamente. De acordo com estudos, o aumento na peroxidação lipídica está relacionado às desordens neurodegenerativas, sendo a primeira ação que ocorre antes do aparecimento da DA. O selênio evita o estresse oxidativo das células, inclusive dos neurônios, além de ser essencial para as atividades do sistema nervoso central (SNC), sua deficiência apresenta relação com o declínio cognitivo [57]. Nesse contexto, o selênio atua através das selenoproteínas, destacando-se as glutatona peroxidase 1 (GPX-1) e 4 (GPX-4), que são expressas abundantemente no cérebro e exercem atividade antioxidante [58]. Em 2020, Zhang *et al.* investigou os efeitos da selenometionina em modelo murino triplo transgênico de DA (3xTg-DA). Os autores observaram melhora da plasticidade sináptica através da modulação do influxo de  $Ca^{+2}$  mediado pelos receptores de *N*-Metil-*D*-Aspartato (NMDA) sinápticos e extra-sinápticos dos animais estudados que receberam selenometionina. Também foi observado que o desequilíbrio sináptico encontrado na DA era similar ao encontrado em ratos incapazes de expressar a selenoproteína K. Dessa forma, foi possível relacionar o tratamento com selenometionina ao aumento dos níveis de selenoproteína K e a melhor modulação das sinapses pelos receptores NMDAs [59].

Outros experimentos também demonstram a essencialidade do selênio para a atividade do sistema nervoso central. Animais alimentados com dietas deficientes em selênio mantiveram níveis relativamente elevados em seus cérebros, enquanto em outros órgãos, como fígado e rim, esse mineral foi severamente esgotado. Outra evidência é que, quando o selênio foi administrado para animais com déficit de selênio, uma grande parte foi rapidamente direcionada para o cérebro [60].

## Câncer

O selênio possui efeito antimutagênico, como demonstrado por diversos estudos. Índícios apontam que normalmente ocorrem distúrbios metabólicos em células tumorais, devido a um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), levando ao estresse oxidativo. Em altas concentrações, as EROs geram danos irreversíveis nos lipídios, proteínas e no DNA. Suspeita-se que essas alterações estejam ligadas ao desenvolvimento do câncer. Foram separados dois mecanismos para explicar os possíveis efeitos do selênio nas células: 1) a presença do selênio nas selenoenzimas que tem ação antioxidante poderia interferir na formação do câncer e, 2) a atuação dos metabólitos do Se sobre o processo de carcinogênese e durante a progressão do câncer [61].

Por exemplo, em 2019 Narod *et al.* reportou um estudo de caso-controle aninhado realizado na Polônia a partir da análise de um banco biológico da clínica *Cancer Genetics Outpatient*, em Szczecin. Nesse estudo, 97 pacientes mulheres com diagnóstico de câncer e 184 mulheres não afetadas pela doença tiveram seus níveis de selênio sérico avaliados. Cabe ressaltar que dos 97 casos incidentes de câncer analisados, 53 eram de câncer de mama. Os resultados reportados pelos autores sugerem que o baixo nível de selênio sérico ( $\leq 70 \mu\text{g/mL}$ ) está associado a um risco duas vezes maior de desenvolvimento de câncer. Os resultados foram similares em uma análise restrita ao surgimento de câncer de mama nas pacientes estudadas. Os autores também sugeriram o maior risco de desenvolvimento de câncer em mulheres com níveis de selênio sérico maiores que  $90 \mu\text{g/mL}$ , porém os resultados obtidos, nesse caso, não foram estatisticamente significativos [62]. De fato, diversos estudos parecem apontar para um comportamento em U entre os níveis de selênio sérico e o risco de desenvolvimento de câncer, de forma similar ao que ocorre no caso do diabetes mellitus [63, 64].

A nível celular e molecular é notável a possível atuação do selênio e de seus metabólitos em diversos processos metabólicos que regulam a carcinogênese. A título de exemplificação, foi demonstrado que a selenometionina (SeMet) pode ativar a proteína P53, supressora de tumor, dependente da proteína Ref-1, que atua no reparo do DNA e tem atividade redox; [65]. Além disso, especula-se que o selênio, por sua potente ação antioxidante, poderia ser um micronutriente importante na prevenção de síndromes relacionadas ao desenvolvimento do câncer, tais como a cachexia. Essa síndrome é causada, principalmente, pela ação pró-inflamatória gerada por espécies reativas de oxigênio, através da ativação do complexo proteico NF- $\kappa$ B (Fator nuclear kappa B). Porém, a verdade é que, até o momento, nenhum ensaio clínico foi capaz de verificar benefícios da suplementação de selênio em pacientes com câncer [66].

### **HIV e outras infecções virais**

A deficiência de micronutrientes é associada a uma progressão mais rápida do HIV e à maior mortalidade dos pacientes. Além disso, alguns estudos indicam que a suplementação de micronutrientes, como o selênio, atrasam a progressão para SIDA, aumentando a expectativa de vida [67]. Ellwagner, *et al.* (2011) afirma que a associação entre selênio sérico baixo (não obrigatoriamente deficiente), baixas contagens de células CD4+ e elevada carga viral também podem ser relacionados ao baixo nível de albumina sérica, encontrado de forma recorrente em indivíduos que apresentam estado mais avançado na infecção por HIV [68].

Em 2006, Jones *et al.* demonstraram o aumento dos níveis plasmáticos de selênio em pacientes submetidos à terapia antirretroviral [69]. Recentemente, em 2015, um estudo publicado por Hileman e seus colaboradores procurou avaliar se as concentrações plas-

máticas de selênio em um coorte de adultos residentes dos EUA, portadores do vírus HIV, em terapia antirretroviral, se relacionava à marcadores de inflamação sistêmica, a ativação imune e a doença vascular subclínica. Os autores também procuraram avaliar os efeitos da rosuvastatina nos níveis de selênio plasmático em 24 e 48 semanas. O estudo reportou maiores níveis de selênio sérico em pacientes caucasianos, com maior proporção de células T CD8+CD38+HLA-DR+ e menor índice de massa corpórea, porém não foi encontrada associação entre a dosagem de selênio com a presença subclínica de doenças cardiovasculares ou outros marcadores de inflamação. O uso da rosuvastatina provocou um aumento nos níveis de selênio dos pacientes ao longo de 48 semanas, porém os resultados foram inconclusivos e mais estudos são necessários [70].

O déficit de Se também induz a uma prejudicada imunocompetência do hospedeiro humano e permite que variantes benignas de vírus de RNA rapidamente sofram mutações, tornando-as virulentas devido ao estresse oxidativo metabólico [2]. Em um modelo *in vitro* de deficiência de Se foram investigadas as respostas do vírus do Nilo Ocidental (WNV, do inglês *West Nile Virus*) à suplementação de Se e foi observado que os baixos níveis de Se não afetam a cinética de replicação do vírus, mas a suplementação com Se presumivelmente protege as células infectadas pelo WNV da morte celular [71].

É provável, também, que a deficiência de Se modifique a morfologia e a função das células epiteliais brônquicas (BECs, do inglês *Bronchial epithelial cells*), aumentando a suscetibilidade à infecção viral. Num sistema *in vitro*, os BECs deficientes de Se apresentaram atividade normal da enzima superóxido dismutase (SOD), mas a atividade de GPX-1 diminuiu e ocorreu uma maior produção de IL-6 (Interleucina 6) induzida pelo vírus da influenza do que nos BECs com níveis suficientes de Se. Além disso, a apoptose induzida pelo vírus influenza foi maior quando havia deficiência de Se quando comparada aos BECs suficientes. Esses resultados mostram que a falta de Se afeta a morfologia das células epiteliais das vias aéreas humanas e a resposta de defesa do hospedeiro ao vírus da influenza [72].

### **Doença de Keshan**

Em 1935, um surto de cardiomiopatia relativamente rápida, progressiva e fatal foi relatado pela primeira vez em Keshan e nos países vizinhos na província de Heilongjiang, no nordeste da China. Inicialmente, acreditavam que se tratava de um processo infeccioso agudo [73]. No ano de 1958, Muth *et al.* demonstraram que a adição de Se na dieta fornece proteção contra o desenvolvimento da doença do músculo branco em ovelhas, doença que acomete rebanhos criados em terras com baixos níveis de Se e que se caracteriza pelo aspecto calcário deixado nos músculos dos animais, consequência da fibrose e da deposição anormal de cálcio [74]. Em 1960, após o reaparecimento de



quadros de miocardite (Keshan), nas províncias de Sichuan e Yunnan, no sudoeste da China, concluiu-se que existiam semelhanças morfológicas, tais como fibrose irregular, necrose e miocitólise, entre essa doença e a doença do músculo branco [75]. Partido dessa premissa, estudos epidemiológicos demonstraram que áreas endêmicas da doença de Keshan possuíam baixos níveis de Se no solo e em alimentos, quando comparadas com outras áreas da China. Após a realização de Ensaios-piloto de reposição de Se, estudos epidemiológicos relacionaram a eficácia do tratamento com selenito de sódio com a prevenção da doença de Keshan e o alívio das manifestações clínicas [73, 76, 77]. Estudos publicados em 2020 e 2021 ainda relacionam a presença de baixos níveis de selênio sérico e capilar detectados com as áreas endêmicas da doença de keshan [78, 79].

### Doença de Kashin-Beck

A doença de Kashin-Beck (KBD, *do inglês Kashin-Beck disease*) é uma doença osteocondral crônica endêmica que apresenta alta morbidade e prevalência em algumas regiões da China, Rússia e Coreia do Norte [80], porém as taxas de incidência na Rússia e na Coreia do Norte vem decrescendo com o desenvolvimento sócio-econômico desses locais, de acordo com dados do Kashin-Beck Disease Fund [81]. Por outro lado, estima-se que na China de 2 a 3 milhões de pessoas apresentem algum grau de sintoma da doença [81].

Indivíduos acometidos pela KBD, apresentam como principal característica baixa estatura, além de deformações nas articulações, pés, pernas e dedos, que começam a aparecer a partir dos 5 anos de idade, ou até antes. A baixa estatura, causada pela KBD, ocorre devido a necroses focais nas placas de crescimento, que não estão presentes na placa de crescimento de indivíduos não acometidos. À medida que a KBD progride, é possível observar diferenças entre a cartilagem normal, pois os aglomerados de condrócitos, as áreas necróticas e os núcleos comprimidos tornam-se cada vez mais abundantes. A KBD não só lesa a cartilagem, mas também pode lesar os músculos esqueléticos, o coração, a parede dos vasos sanguíneos, os nervos periféricos, o estômago, as glândulas endócrinas e a medula óssea. Pode ainda ocorrer perturbações no metabolismo do enxofre e do selênio, peroxidação lipídica e metabolismo da cartilagem [80, 82].

Como previamente discutido, sabe-se que o selênio é importante para a biossíntese de selenoproteínas, que por sua vez estão envolvidas em reações redox, na peroxidação lipídica e protegem contra o estresse oxidativo. Nesse contexto, a deficiência de Se diminuirá o processo antioxidante do corpo. Além disso, o Se também é um elemento presente nas enzimas tireoidiana deiodinase e, uma deficiência de selênio, semelhante à deficiência de iodo, influenciará a síntese, a secreção e o uso do hormônio tireoidiano e, portanto, o desenvolvimento dos ossos e da placa de crescimento [82]. Nesse contexto, em uma meta-análise publicada em 2016, foi demonstrado que os níveis de selê-

nio sérico, sanguíneo, urinário e capilar de pacientes com KBD era significativamente menor do que em indivíduos saudáveis, porém não foi encontrada diferença nos níveis de iodeto plasmático ou urinário entre os grupos [83], provando a importância da deficiência de selênio no curso da patologia.

Em outro estudo, foi demonstrado que a supressão completa, em modelo murino, do gene *Trsp*, que codifica o RNAt do aminoácido selenocisteína, causa a morte ainda em estágio embrionário, ratificando a importância desse aminoácido [84]. Engenhosamente, Downey *et al.* promoveu a deleção direcionada do gene *Trsp* apenas em células osteocondroprogenitoras, observando sintomas semelhantes a KBD em modelo animal (murino), porém os camundongos evoluíram para morte prematura. Apesar do estudo evidenciar a importância do selênio para o desenvolvimento dos sintomas da KBD, não é clara a importância do gene *Trsp* na patogênese da doença [85].

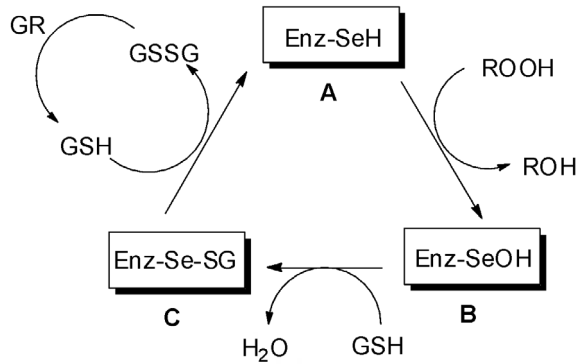
Por fim, um estudo de intervenção, realizado com crianças normais em área endêmica da China, mostrou que a incidência de KBD em 9.343 crianças com suplementação de Se na dieta (0,45%) foi inferior ao de 2.963 crianças que não tiveram a suplementação de Se incorporada à dieta (1,9%). Além disso, em 2.197 pacientes com KBD, observou-se uma taxa de reparo das alterações patológicas da metafase (64,8%), além de baixa taxa de agravamento da doença (2,8%) após suplementação com selênio, enquanto que no grupo que não recebeu suplementação as taxas foram de 19,9% e 11,3%, respectivamente [86]. Porém, em estudo mais recente, Guo *et al.* [80] afirmaram que a suplementação com Se não pode prevenir totalmente a incidência de KBD, que também pode diminuir sem qualquer alteração no *status* do Se ambiental. Sendo assim, apesar de diversas hipóteses terem sido consideradas, e da doença ser conhecida há mais de 150 anos, sua etiologia ainda não foi bem compreendida.

## USO DO SELÊNIO NA QUÍMICA MEDICINAL

Em 1998, a União Internacional de Química Pura e Aplicada - IUPAC (do inglês, *International Union of Pure and Applied Chemistry*) definiu Química Medicinal como sendo “uma disciplina baseada em química, que envolve, também, conhecimentos das ciências biológicas, médica e farmacêutica e que tem por finalidade a invenção, descoberta, planejamento, identificação e preparação de moléculas biologicamente ativas, o estudo do metabolismo, a interpretação a nível molecular do mecanismo de ação e a construção de relações entre a estrutura molecular e a atividade biológica” [87].

Conforme discutido anteriormente, o átomo de selênio está presente no aminoácido selenocisteína (figura 1), componente-chave do sítio ativo de muitas selenoenzimas, como por exemplo, as enzimas da família das glutationas peroxidases (GPxs) [88]. A

GPx, juntamente com outras enzimas, atua no sistema de defesa antioxidante, convertendo as espécies reativas de oxigênio, danosas aos organismos, em metabólitos inócuos [89]. No mecanismo de ação da enzima glutatona peroxidase, primeiramente é proposto que a enzima, na sua forma ativa selenol (Enz-SeH, **A**), reage com um equivalente de peróxido, reduzindo-o à água ou álcool, dependendo da estrutura do peróxido, e formando o ácido selênico (Enz-SeOH, **B**). Então, **B** é atacado por um equivalente da glutatona reduzida (GSH) formando o sulfeto de selenenila (Enz-Se-SG, **C**) e água. Na última etapa, o selenosulfeto **C** reage com um segundo equivalente de GSH regenerando a forma ativa da enzima e produzindo, simultaneamente, a glutatona oxidada (GSSG). Por fim, a GSH é regenerada a partir da GSSG com o auxílio de outra enzima, a glutatona redutase (GR) (esquema 3) [90].



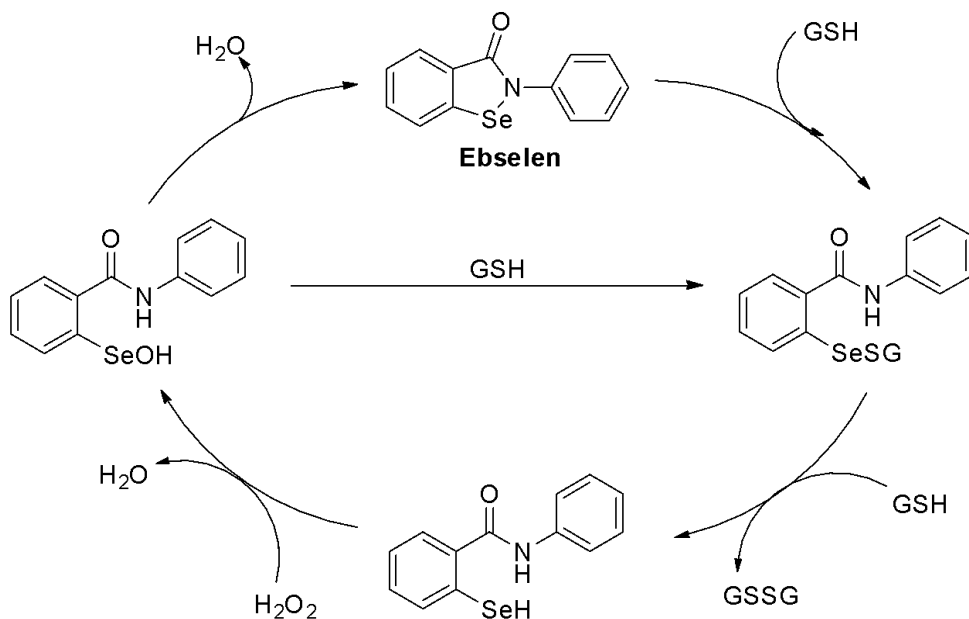
**Esquema 3.** Mecanismo de ação simplificado da enzima glutatona peroxidase.

Com o avanço do conhecimento bioquímico acerca dos diversos mecanismos de ação das selenoenzimas e de outras enzimas importantes na patogênese de diversas doenças, tornou-se possível planejar de maneira racional a estrutura de compostos de organoselênio, moléculas que apresentam em sua estrutura uma ou mais ligações do tipo carbono-selênio. Esse tipo de molécula vem ganhando grande importância em química medicinal [91], não só pela capacidade que algumas estruturas apresentam de mimetizar, *in vitro* e *in vivo*, com baixa toxicidade, a ação antioxidante de enzimas tais como a GPx [92], como também pelo potencial de alguns selenaheterociclos de interagir com macromoléculas biológicas. Dentre os diversos derivados de organoselênio bioativos reportados na literatura recente destacam-se o ebselen, o disseleneto de difenila e o ethaselen.

### Ebselen

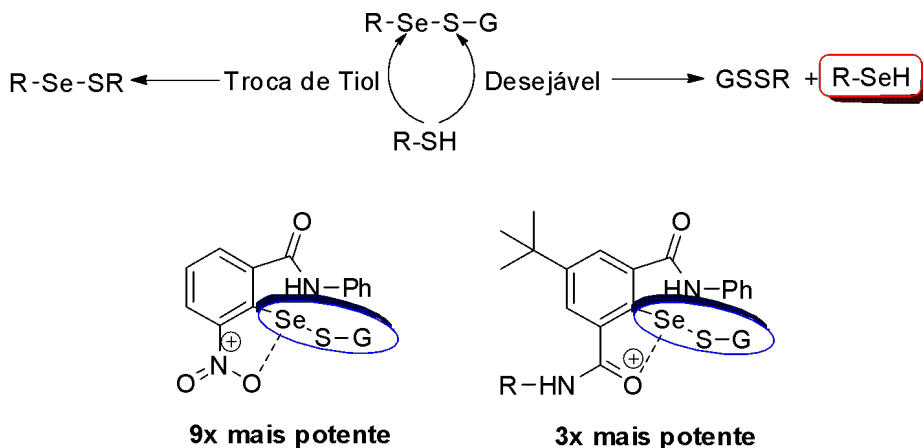
O 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2*H*)-ona, também chamado de Ebselen, é um selenaheterociclo sintético e lipossolúvel [93], que apresenta baixa toxicidade [94], boa

biodisponibilidade e boa permeabilidade pela barreira hematoencefálica [95], capaz de modular processos inflamatórios ao mimetizar a atividade catalítica da enzima glutathione peroxidase (GPx) [96], (esquema 4). A baixa toxicidade do Ebselen pode ser explicada pelo fato do átomo de selênio não ser liberado da molécula durante as bio-transformações, devido à estabilização do mesmo por ciclização intramolecular [97,98].



**Esquema 4.** Estrutura do ebselen e um mecanismo de ação proposto [96].

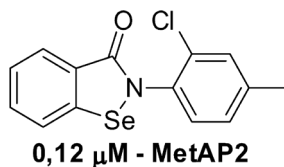
Diversos análogos do ebselen foram sintetizados através da modificação da estrutura básica do mesmo, ou incorporando algumas características estruturais da enzima nativa. Estas transformações são realizadas no intuito de aumentar a potência, melhorar os parâmetros farmacocinéticos, ou facilitar a síntese. Os substituintes, tanto no anel benzisoselenazolona quanto ligados ao átomo de nitrogênio, têm um efeito significativo sobre a atividade antioxidante destes compostos. Como exemplificação, demonstrou-se que a substituição de um átomo de hidrogênio por um grupo nitro ou por uma amida, na posição orto ao selênio (esquema 5), resulta em um aumento de nove e três vezes, respectivamente, na atividade GPx-like dos compostos quando comparados ao Ebselen. Este comportamento é caracterizado pela interação intramolecular entre o oxigênio e o átomo de selênio, que é estabilizado, prevenindo a reação de troca de tiol, que impede a formação do selenol ativo [97, 99, 100].



**Esquema 5.** Reação de troca de tiol e estabilização intramolecular do átomo de selênio em alguns derivados do ebselen.

O ebselen vem sendo amplamente estudado, também, como neuroprotetor [95], além de possuir notável atividade contra isquemias [101] e acidentes vasculares cerebrais [102]. Essa molécula também ganhou atenção por sua possível aplicação no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 [103], bem como por sua atividade contra o antígeno 85 do *Mycobacterium tuberculosis* [104, 105].

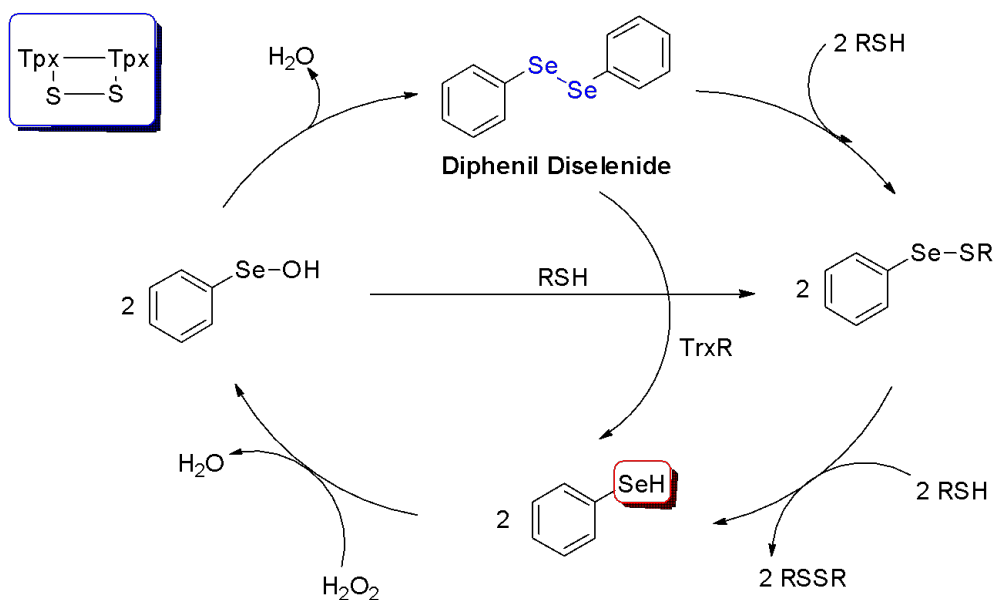
O ebselen também tem despertado interesse na pesquisa contra o câncer. Como exemplo, em 2017, alguns derivados de ebselen foram descritos como inibidores da atividade da enzima metionina aminopeptidase-2 humana (MetAP2), que é essencial para o avanço de diversas doenças, incluindo tumores sólidos. O derivado mais potente apresentou  $IC_{50}$  de 0,12  $\mu\text{M}$  (figura 3) e todos os outros derivados da série demonstraram atividade inibitória sobre a enzima alvo, com  $IC_{50}$  variando entre 0,32-24,3  $\mu\text{M}$ . O composto A832234 foi usado como referência no teste enzimático ( $IC_{50} = 0,01 \mu\text{M}$ ) [96].



**Figura 3.** Derivado de Ebselen com atividade inibitória sobre a enzima MetAP2.

### Disseleneto de difenila

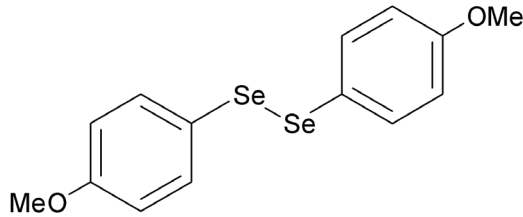
O 1,2-difenil disseleneto, também conhecido como disseleneto de difenila (figura 5), é um composto orgânico de selênio que possui coloração alaranjada e apresenta efeitos anti-ulcerosos, antiinflamatórios, hepatoprotetor [106] e antioxidante em alguns modelos experimentais para a avaliação de estresse oxidativo [107]. O mecanismo de ação antioxidante do disseleneto de difenila pode ser explicado pela capacidade intrínseca dessa molécula de mimetizar a ligação S-S presente no sítio ativo de enzimas da família das tiol peroxidases (Tpx). Dessa forma, a ligação Se-Se pode ser reduzida, com o consumo de moléculas contendo o grupo tiol, ou pela enzima TrxR [108], formando um selenol, de forma análoga à observada para o Ebselen (esquema 6) [109].



**Esquema 6.** Estrutura do disseleneto de difenila e um mecanismo de ação proposto.

Existe intenso debate acerca dos possíveis efeitos tóxicos provocados pelo disseleneto de difenila e por seus análogos [108]. Alguns autores, defendem que a introdução de grupos funcionais tais como o trifluorometil, metóxi e cloro ao anel aromático da fenila provoca a redução de alguns efeitos colaterais observados em camundongos, enquanto outros autores reportam um aumento de toxidez para esses mesmos compostos [110, 111]. Além disso, alguns derivados de disseleneto, como o disseleneto de 4,4-bismetoxidifenila (figura 4), parecem demonstrar atividades biológicas *in vivo* relacionadas

com sua capacidade de modular receptores biológicos, e não com uma possível atividade antioxidante mimetizando a ação de enzimas da família das Tpx [112, 113].

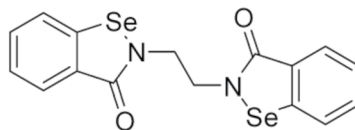


**Figura 4.** Estrutura do disseleneto de 4,4-bismetoxidifenila

### Ethaselen

O 1,2-[bis(1,2-benzisoselenazol-3(2*H*)-ona)]etano (figura 5), também conhecido como ethaselen é um novo composto orgânico de selênio, que demonstrou uma atividade antitumoral relevante e se tornou um protótipo anticâncer com baixa toxicidade e poucos efeitos adversos [114]. Diversos estudos apontam a capacidade do ethaselen em inibir a enzima TrxR, hiperexpressa em alguns tipos de carcinomas humanos, que conforme discutido anteriormente (esquema 2) é componente essencial de diversos sistemas de oxirredução, sendo capaz de comandar a maturação celular e inibir a apoptose [115, 116].

Infelizmente, o ethaselen é pouco solúvel em água e sua biodisponibilidade oral, por consequência, é consideravelmente baixa, criando diversos obstáculos para o desenvolvimento de formulações e para que a quimioterapia com essa molécula seja bem-sucedida. Desenvolver um sistema de entrega de ethaselen que promova maior seletividade e solubilidade, para que ele chegue ao tecido-alvo provocando um mínimo de reações adversas é desafiador, porém Liu *et al.* [117] reportou em 2010 o desenvolvimento de micelas a partir de copolímeros, que levaram à uma melhora nos parâmetros farmacocinéticos e a maior concentração da substância nos tumores. O ethaselen está atualmente em estudos clínicos de fase 1 contra carcinoma de células não pequenas [118, 119].



**Ethaselen** - atividade anticâncer (TrxR)

**Figura 5.** Estrutura do ethaselen.

## CONCLUSÃO

Nas últimas décadas o selênio deixou de ser visto como um átomo tóxico e sem importância fisiológica. Com o avanço da biologia, foram identificadas 25 selenoproteínas que desempenham funções biológicas essenciais em animais e humanos. Hoje, sabe-se que a deficiência de selênio está diretamente relacionada à predisposição no desenvolvimento de algumas doenças, como o câncer, por exemplo, e é, também, a principal causa de enfermidades como as doenças de Keshan e Kashin-Beck. No campo da química medicinal, foi provado que é possível desenvolver moléculas bioativas, com baixa toxicidade, contendo átomos de selênio em sua estrutura. Com a maior compreensão dos processos bioquímicos modulados pelas diversas selenoproteínas, os químicos medicinais poderão sintetizar compostos de organoselênio mais potentes, com menor citotoxicidade e melhores parâmetros farmacocinéticos, viabilizando, então, a comercialização de fármacos contendo selênio em suas estruturas.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não relatam nenhum conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. D.A. Martens, Selenium, em: B.A. Stewart, A. Terry (editors), *Encyclopedia of Water Science*, Marcel Dekker, Inc., New York, 2003, pp. 840-842.
2. M.P. Rayman, The argument for increasing selenium intake, *Proc. Nutr. Soc.*, **61**(2), 203-215 (2002).
3. P.T. Nóbrega, *Selênio e a importância para o organismo humano - benefícios e controvérsias*, Tese de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, 2015, 70 p.
4. M. Farina, Selênio: funções biológicas e efeitos tóxicos, *Ciência e Natura*, **22**, 59-81 (2000).
5. E.P. Painter, The chemistry and toxicity of selenium compounds, with special reference to the selenium problem, *Chem. Rev.*, **28**(2), 179-213 (1941).
6. V. Nascimento, *Síntese e avaliação do potencial antioxidante de compostos biologicamente importantes contendo selênio*, Tese de Doutorado em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 2015, 233 p.



7. C.C. Calvert, M.C. Nesheim, M.L. Scott, Effectiveness of selenium in prevention of nutritional muscular dystrophy in the chick, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **109**, 16-18 (1962).
8. M.E. Wastell, *The role of vitamin E and selenium in the nutrition of the pig*, Tese de Doutorado, Iowa State University, Ames, Iowa, 1970, 145 p.
9. W.J. Hartley, A.B. Grant, A review of selenium-responsive diseases of New Zealand livestock, *Fed. Proc.*, **20**, 679-688 (1961).
10. P.C. Huber, W.P. Almeida, Â. Fátima, Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos, *Quím. Nova*, **31**(5), 1170-1179 (2008).
11. R. Thót, J. Csapó, The role of selenium in nutrition – A review, *Acta Univ. Sapientiae Aliment.*, **11**, 128-144 (2018).
12. M.P. Rayman, Selenium and human health, *Lancet*, **379**, 1256-1268 (2012).
13. M. Kieliszek, S. Błażejczak, Selenium: significance, and outlook for supplementation, *Nutrition*, **29**(5), 713-718 (2013).
14. E. Zoidis, I. Seremelis, N. Kontopoulos, G.P. Danezis, Selenium-dependent antioxidant enzymes: actions and properties of selenoproteins, *Antioxidants (Basel)*, **7**, 66 (2018).
15. B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine*, 4th ed., Oxford University Press, New York, 2007.
16. H. Sies, Oxidative stress: oxidants and antioxidants, *Exp. Physiol.*, **82** (2), 291-295, (1997).
17. I.P.C. Rolo, *A importância do selênio na saúde humana*, Tese de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2015, 77 p.
18. M.T. Nunes, Hormônios tireoidianos: mecanismo de ação e importância biológica, *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, **47**(6), 639-643 (2003).
19. E.L.S. Meyer, M.S. Wagner, A.L. Maia, Expressão das iodotironinas desiodadas nas neoplasias tireoidianas, *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, **51** (5), 690-700 (2007).

20. J. Kohrle, Selenium and the control of thyroid hormone metabolism, *Thyroid*, **15**(8), 841-853 (2005).
21. W.M. Cruvinel, D. Mesquita, J.A.P. Araújo, T.T.T. Catelan, A.W.S. Souza, N.P. Silva, L.E.C. Andrade, Sistema imunitário: parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória, *Rev. Bras. Reumatol.*, **50**(4), 434-447 (2010).
22. R. Medzhitov, C. Janeway, Jr., Innate immunity, *N. Engl. J. Med.*, **343**(5), 338-344 (2000).
23. P.J. Delves, D. Roitt, The immune system – First of two parts, *N. Engl. J. Med.*, **343**(1), 37-49 (2000).
24. J.C. Avery, P.R. Hoffmann, Selenium, selenoproteins, and immunity, *Nutrients*, **10**(9), 1203 (2018).
25. K.L. Bentley-Hewitt, R.K-Y. Chen, R.E. Lill, D.I. Hedderley, T.D. Herath, A.J. Matich, M.J. McKenzie, Consumption of selenium-enriched broccoli increases cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells stimulated ex vivo, a preliminary human intervention study, *Mol. Nutr. Food Res.*, **58**, 2350-2357 (2014).
26. C.S. Broome, F. McArdle, J.A.M. Kyle, F. Andrews, N.M. Lowe, C.A. Hart, J.R. Arthur, M.J. Jackson, An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status, *Am. J. Clin. Nutr.*, **80**(1), 154-162 (2004).
27. A. Mahmoodpoor, H. Hamishehkar, K. Shadvar, Z. Ostadi, S. Sanaie, S.H. Saghaleini, N.D. Nader, The effect of intravenous selenium on oxidative stress in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome, *Immunol. Investig.*, **48**(2), 147-159 (2018).
28. N. Safir, A. Wendel, R. Saile, L. Chabraoui, The effect of selenium on immune functions of J774.1 cells, *Clin. Chem. Lab. Med.*, **41**(8), 1005-1011 (2003).
29. G. Ravaglia, P. Forti, F. Maioli, L. Bastagli, A. Facchini, E. Mariani, L. Savarino, S. Sassi, D. Cucinotta, G. Lenaz, Effect of micronutrient status on natural killer cell immune function in healthy free-living subjects aged  $\geq 90$  y, *Am. J. Clin. Nutr.*, **71**(2), 590-598 (2000).
30. C. Alvarado, P. Alvarez, L. Jiménez, M. De La Fuente, Improvement of leukocyte functions in young prematurely aging mice after a 5-week ingestion of a diet

- supplemented with biscuits enriched in antioxidants, *Antioxid. Redox Signal.*, **7**(9-10), 1203-1210 (2005).
31. M. Mahdavi, F. Mavandadnejad, M.H. Yazdi, E. Faghfuri, H. Hashemi, S. Homayouni- Oreh, R. Farhoudi, A.R. Shahverdi, Oral administration of synthetic selenium nanoparticles induced robust Th1 cytokine pattern after HBs antigen vaccination in mouse model, *J. Infect. Public Health*, **10**(1), 102-109 (2017).
  32. Z. Huang, A.H. Rose, P.R. Hoffmann, The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities, *Antioxid. Redox Signal.*, **16**(7), 705-743 (2012).
  33. M. Conrad, C. Jakupoglu, S.G. Moreno, S. Lippl, A. Banjac, M. Schneider, H.Beck, A.K. Hatzopoulos, U. Just, F. Sinowatz, W. Schmahl, K.R. Chien, W. Wurst, G.W. Bornkamm, M. Brielmeier, Essential role for mitochondrial thioredoxin reductase in hematopoiesis, heart development, and heart function, *Mol. Cell. Biol.*, **24**(21), 9414-9423 (2004).
  34. R.C. Mckenzie, J.R. Arthur, G.J. Beckett, Selenium and the regulation of cell signaling, growth, and survival: Molecular and mechanistic aspects, *Antioxid. Redox Signal.*, **4**(2), 339-351 (2002).
  35. M. Mirone, E. Giannetta, Selenium and reproductive function. A systematic review, *J. Endocrinol. Invest.*, **36**(10 Suppl), 28-36 (2013).
  36. M. Sanchez-Gutierrez, E.A. García-Montalvo, J.A. Izquierdo-Vega, L.M. Del Razo, Effect of dietary selenium deficiency on the in vitro fertilizing ability of mice spermatozoa, *Cell Biol. Toxicol.*, **24**(4), 321-329 (2008).
  37. D.G. Brown, R.F. Burk, Selenium retention in tissues and sperm of rats fed a Torula yeast diet, *J. Nutr.*, **103**(1), 102-108 (1973).
  38. S. Kehr, M. Malinouski, L. Finney, S. Vogt, V.M. Labunskyy, M.V. Kasaikina, B. A. Carlson, Y. Zhou, D.L. Hatfield, V.N. Gladyshev, X-ray fluorescence microscopy reveals the role of selenium in spermatogenesis, *J. Mol. Biol.*, **389**(5), 808-818 (2009).
  39. C. Sahu, D.K. Dwivedi, G.B. Jena, Zinc and selenium combination treatment protected diabetes-induced testicular and epididymal damage in rat, *Hum. Exp. Toxicol.*, **39**(9), 1235-1256 (2020).
  40. A.T. Grazul- Bilaska, J.S. Caton, W. Arndt, K. Burchill, C. Thorson, E. Borowczyk, J.J. Bilski, D.A. Redmer, L.P. Reynolds, K.A. Vonnahme, Cellular proliferation

- and vascularization in ovine fetal ovaries: effects of undernutrition and selenium in maternal diet, *Reproduction*, **137**(4), 699-707 (2009).
41. G. Basini, C. Tamanini, Selenium stimulates estradiol production in bovine granulosa cells: possible involvement of nitric oxide, *Domest. Anim. Endocrinol.*, **18**(1), 1-17 (2000).
  42. W.C. Hawkes, Z. Alkan, K. Lang, J.C. King, Plasma selenium decrease during pregnancy is associated with glucose intolerance, *Biol. Trace Elem. Res.*, **100**(1), 19-29 (2004).
  43. A. Agarwal, A. Aponte-Mellado, B.J. Premkumar, A. Shaman, S. Gupta, The effects of oxidative stress on female reproduction: a review, *Reprod. Biol. Endocrinol.*, **10**, 49 (2012).
  44. O. Oster, W. Prellwitz, Selenium and cardiovascular disease, *Biol. Trace Elem. Res.*, **24**, 91-103 (1990).
  45. J. Salonen, G. Alfthan, J. K. Huttunen, J. Pikkarainen, P. Puska, Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study, *Lancet*, **2**(8291), 175-179 (1982).
  46. M. Navarro-Alarcon, M.C. López-Martinez, Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases, *Sci. Total Environ.*, **249**(1-3), 347-371 (2000).
  47. A. Kuria, H. Tian, M. Li, Y. Wang, J.O. Aaseth, J. Zang, Y. Cao, Selenium status in the body and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **61**(21), 3616-3625 (2021).
  48. K.C.P. McLellan, S.M. Barbalho, M. Cattalini, A.C. Lerario, Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida, *Rev. Nutr.*, **20**(5), 515-524 (2007).
  49. D. Behne, H. Weiler, A. Kyriakopoulos, Effects of selenium deficiency on testicular morphology and function in rats, *J. Reprod. Fertil.*, **106**(2), 291-297 (1996).
  50. L.H. Duntas, S. Benvenga, Selenium: an element for life, *Endocrine*, **48**(3), 756-775 (2015).
  51. L.L. Alencar, *A suplementação de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com castanha-do-brasil, pode alterar o estado nutricional relativo ao selênio, o grau de inflamação e a microbiota intestinal*, Tese de Doutorado em Nutrição Experiment-

- tal, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2019, 130 p.
52. A. Farrokhian, F. Bahmani, M. Taghizadeh, S.M. Mirhashemi, M.H. Aarabi, F. Raygan, E. Aghadavod, Z. Asemi, Selenium supplementation affects insulin resistance and serum hs-CRP in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease, *Horm. Metab. Res.*, **48**(4), 263-268 (2016).
  53. S. Stranges, J.R. Marshall, R. Natarajan, R.P. Donahue, M. Trevisan, G.F. Combs, F.P. Cappuccio, A. Ceriello, M.E. Reid, Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial, *Ann. Intern. Med.*, **147**(4), 217-223 (2007).
  54. M. Vinceti, T. Filippini, K.J. Rothman, Selenium exposure and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis, *Eur. J. Epidemiol.*, **33**(9), 789-810 (2018).
  55. Y. Zhang, H. Li, T. Lin, H. Guo, C. Jiang, L. Xie, Y. Li, Z. Zhou, Y. Song, B. Wang, C. Liu, L. Liu, J. Li, Y. Zhang, G. Wang, M. Liang, Y. Cui, Y. Huo, Y. Yang, W. Ling, J. Yang, X. Wang, H. Zhang, X. Qin, X. Xu, Plasma selenium levels and risk of new-onset diabetes in hypertensive adults, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, **56**, 6-12 (2019).
  56. C.R. Silva, *Avaliação do estado nutricional relativo ao selênio de pré-escolares institucionalizados*, Tese de Mestrado em Nutrição e Alimentos, Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006, 135 p.
  57. B.C.P. Bigueti, J.Z. De Lellis, J.C.R. Dias, Essential nutrients in the prevention of Alzheimer's disease, *Revista Ciências Nutricionais Online*, **2**(2), 18-25 (2018).
  58. B.R. Cardoso, *Efeitos do consumo de castanha-do-Brasil (Bertholetia excelsa H.B.K) sobre o estresse oxidativo em pacientes com comprometimento cognitivo leve e a relação com variações em genes de selenoproteínas*, Tese de Doutorado em Ciências dos alimentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2014, 112 p.
  59. Z.H. Zhang, C. Chen, S.Z. Jia, X.C. Cao, M. Liu, J. Tian, P.R. Hoffmann, H.X. Xu, J.Z. Ni, G.L. Song, Selenium restores synaptic deficits by modulating NMDA receptors and selenoprotein K in an Alzheimer's disease model, *Antioxid. Redox Signal.*, **35**(11), 863-884 (2021).

60. T.J. Rocha, *Aspectos nutrigenéticos da memória: influência do micronutriente selênio e de polimorfismos em selenoproteínas*, Tese de Doutorado em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, 2018, 112 p.
61. J.F. Silva, Selênio, atividade biológica e sua relação com o câncer: uma revisão de literatura, *Nutrivisa – Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde*, **2**(1), 33-40 (2015).
62. S.A. Narod, T. Huzarski, A. Jakubowska, J. Gronwald, C. Cybulski, O. Oszurek, T. Dębniak, K. Jaworska-Bieniek, M. Lener, K. Białkowska, G. Sukiennicki, M. Muszyńska, W. Marciniak, P. Sun, J. Kotsopoulos, J. Lubiński, Serum selenium level and cancer risk: A nested case-control study, *Hered. Cancer Clin. Pract.*, **7**, 33 (2019).
63. S.M. Lippman, E.A. Klein, P.J. Goodman, M.S. Lucia, I.M. Thompson, L.G. Ford, H.L. Parnes, L.M. Minasian, J.M. Gaziano, J.A. Hartline, J.K. Parsons, J.D. Bearden 3rd, E.D. Crawford, G.E. Goodman, J. Claudio, E. Winqvist, E.D. Cook, D.D Karp, P. Walther, M.M. Lieber, A.R. Kristal, A.K. Darke, K.B. Arnold, P.A. Ganz, R.M. Santella, D. Albanes, P.R. Taylor, J.L. Probstfield, T.J. Jagpal, J.J. Crowley, F.L. Meyskens Jr., L.H. Baker, C.A. Coltman Jr., Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the selenium and vitamin E Cancer prevention trial (SELECT), *JAMA*, **301**, 39-51 (2009).
64. A.R. Kristal, A.K. Darke, J.S. Morris, C.M. Tangen, P.J. Goodman, I.M. Thompson, F.L. Meyskens Jr., G.E. Goodman, L.M. Minasian, H.L. Parnes, S.M. Lippman, E.A. Klein, Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk, *J. Natl. Cancer Inst.*, **106**, djt456 (2014).
65. Y.R. Seo, M.R. Kelley, M.L. Smith, Selenomethionine regulation of p53 by a ref1-dependent redox mechanism, *An. Acad. Nac. Ciênc.*, **99**(22), 14548-14553 (2002).
66. G. Bjørklund, M. Dadar, J. Aaseth, S. Chirumbolo, J.J. Pen. Cancer-associated cachexia, reactive oxygen species and nutrition therapy, *Curr. Med. Chem.*, **26**(31), 5728-5744 (2019).
67. P.K. Drain, J.M. Baeten, J.Overbaugh, M.H. Wener, D.D. Bankson, L. Lavreys, K. Mandaliya, J.O. Ndinya-Achola, R.S. McClelland, Low serum albumin and the acute phase response predict low serum selenium in HIV-1 infected women, *BMC Infect. Dis.*, **6**, 85 (2006).

68. J.H. Ellwanger, D. Prá, A. Rieger, S.I.R. Franke, Influência do estado nutricional de selênio sobre a progressão da infecção pelo HIV, *J. Braz. Soc. Food Nutr.*, **36**(2), 109-122 (2011).
69. C.Y. Jones, A.M. Tang, J.E. Forrester, J. Huang, K.M. Hendricks, T.A. Knox, D. Spiegelman, R.D. Semba, M.N. Woods, Micronutrient levels and HIV disease status in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy in the Nutrition for Healthy Living cohort, *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **43**, 475-482 (2006).
70. C.O. Hileman, S. Dirajlal-Fargo, S.K. Lam, J. Kumar, C. Lacher, G.F. Combs Jr, G.A. McComsey, Plasma selenium concentrations are sufficient and associated with protease inhibitor use in treated HIV-infected adults, *J. Nutr.*, **145**(10), 2293-2299 (2015).
71. S. Verma, Y. Molina, Y.Y. Lo, B. Cropp, C. Nakano, R. Yanagihara, V.R. Nerurkar, *In vitro* effects of selenium deficiency on West Nile virus replication and cytopathogenicity, *Virol. J.*, **5**, 66 (2008).
72. I. Jaspers, W. Zhang, L.E. Brighton, J.L. Carson, M. Styblo, M.A. Beck, Selenium deficiency alters epithelial cell morphology and responses to influenza, *Free Radic. Biol. Med.*, **42**(12), 1826-1837 (2007).
73. J. Loscalzo, Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome, *N. Engl. J. Med.*, **370**(18), 1756-1760 (2014).
74. O.H. Muth, J.E. Oldfield, L.F. Remmert, J.R. Schubert, Effects of selenium and vitamin E on white muscle disease, *Science*, **128**(3331), 1090 (1958).
75. G.Q. Yang, J.S. Chen, Z.M. Wen, K.Y. Ge, L.Z. Zhu, X.C. Chen, X.S. Chen, The role of selenium in Keshan disease, *Adv. Nutr. Res.*, **6**, 203-231 (1984).
76. J. Chen, An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease), *Asia Pacif. J. Clin. Nutr.*, **21**(3), 320-332 (2012).
77. G.L. Xu, S.C. Wang, B.Q. Gu, Y.X. Yang, H.B. Song, W.L. Xue, W.S. Liang, P.Y. Zhang, Further investigation on the role of selenium deficiency in the aetiology and pathogenesis of Keshan disease, *Biomed. Environ. Sci.*, **10**(2-3), 316-326 (1997).
78. X. Liu, Y. Wang, S. Han, Y. Zhang, Y. Zou, S. Su, H. Zhou, X. Zhang, H. Liang, J. Hou, T. Wang, A spatial ecological study on serum selenium and Keshan

- disease in Heilongjiang province, China, *Biol. Trace Elem. Res.*, **199**(9), 3253-3261 (2021).
79. Y. Zou, X. Liu, T. Wang, Y. Wang, S. Han, Y. Zhang, S. Su, H. Zhou, X. Zhang, H. Liang, Y. Jia, L. Qi, Y. Wang, R. Wang, A spatial ecological study on hair selenium level of residents in Keshan disease endemic and non-endemic areas in Heilongjiang province, China, *Biol. Trace Elem. Res.*, **199**(12), 4546-4554 (2021).
80. X. Guo, W-J. Ma, F. Zhang, C-J. Qu, M.J. Lammi, Recent advances in the research of an endemic osteochondropathy in China: Kashin-Beck disease, *Osteoarthr. Cartil.*, **22**(11), 1774-1783 (2014).
81. Kashin-Beck Disease Fund, *Kashin-Beck Disease*, URL: <http://www.kbdfund.org/kashin-beck-disease.html>, Consultado em março de 2021.
82. Y. Yunfeng, P. Fuxing, K. Pengde, Selenium, iodine, and the relation with Kashin-Beck disease, *Nutrition*, **27**(11-12), 1095-1100 (2011).
83. L. Yang, G.H. Zhao, F.F. Yu, R.Q. Zhang, X. Guo, Selenium and iodine levels in subjects with Kashin-Beck disease: A meta-analysis, *Biol. Trace Elem. Res.*, **170**(1), 43-54 (2016).
84. M.R. Bosl, K. Takaku, M. Oshima, S. Nishimura, M.M. Taketo, Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse selenocysteine tRNA gene (*Trsp*), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 5531-5534 (1997).
85. C.M. Downey, C.R. Horton, B.A. Carlson, T.E. Parsons, D.L. Hatfield, B. Hallgrímsson, F.R. Jirik, Osteo-chondroprogenitor-specific deletion of the selenocysteine tRNA gene, *Trsp*, leads to chondronecrosis and abnormal skeletal development: A putative model for Kashin-Beck disease, *PLoS Genet.*, **5**(8), e1000616 (2009).
86. D.X. Mo, Study on relationship between selenium and Kashin-Beck disease in 20 years, *Chin. J. Contr. Endem. Dis.*, **12**, 18-21 (1997).
87. C.G. Wermuth, C.R. Ganellin, P. Lindberg, L.A. Mitscher, Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998), *Pure Appl. Chem.*, **70**(5), 1129-1143 (1998).
88. B.A. Corrêa, *Síntese e avaliação do potencial antioxidante de cumarinas funcionalizadas com selênio*, Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015, 48 p.



89. M. Laguerre, J. Lecomte, P. Villeneuve, Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: Existing methods, new trends and challenges, *Progr. Lipid Res.*, **46**(5), 244-282 (2007).
90. F. Ursini, M. Maiorino, R. Brigelius-Flohé, K.D. Aumann, U. Roveri, D. Schomburg, L. Flohé, Diversity of glutathione peroxidases, *Method. Enzymol.*, **252**, 38-48 (1995).
91. C. Santi, C. Tidei, C. Scalera, M. Piroddi, F. Galli, Selenium containing compounds from poison to drug candidates: A review on the GPx-like activity, *Curr. Chem. Biol.*, **7**(1), 25-36 (2013).
92. D. Mustacich, G. Powis, Thioredoxin reductase, *Biochem. J.*, **346**(Pt 1), 1-8 (2000).
93. M. Arakawa, Y. Ito, N-acetylcysteine and neurodegenerative diseases: basic and clinical pharmacology, *Cerebellum*, **6**(4), 308-314 (2007).
94. F.C. Meotti, V.C. Borges, G. Zeni, J.B.T. Rocha, C.W. Nogueira, Potential renal and hepatic toxicity of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and Ebselen for rats and mice, *Toxicol. Lett.*, **143**(1), 9-16 (2003).
95. T. Takasago, E.E. Peters, D.I. Graham, H. Masayasu, I.M. Macrae, Neuroprotective efficacy of ebselen, an anti-oxidant with anti-inflammatory actions, in a rodent model of permanent middle cerebral artery occlusion, *Br. J. Pharmacol.*, **122**(6), 1251-1256 (1997).
96. E. Węglarz-Tomczak, M. Burda-Grabowska, M. Giurrg, A. Murcha, Identification of methionine aminopeptidase 2 as a molecular target of the organoselenium drug ebselen and its derivatives/analogues: Synthesis, inhibitory activity and molecular modeling study, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **26**(21), 5254-5259 (2016).
97. V. Nascimento, P.S. Cordeiro, R.C. Silva, Ebselen: Uma breve revisão sobre sua capacidade antioxidante e aplicações biológicas, *Rev. Virtual Quim.*, **11**(6), 1894-1907 (2019).
98. A. Welter, L. Christiaens, W-P. Ferdinand, New benziisoselenazolones, process for producing the same and pharmaceutical preparations containing the same, Eur. Pat. Appl. EP 44453, (1982) [Chem. Abstr., 1982, **96**, 199699v].
99. M.J. Parnham, Structure activity relationships of a series of antiinflammatory benziisoselenazolones (BISAs), *Agents Actions*, **27**(3-4), 306-308 (1989).

100. S.S. Zade, S. Panda, S.K. Tripathi, H.B. Singh, G. Wolmershauser, Convenient synthesis, characterization and GPx like catalytic activity of novel ebselen derivatives, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**(18), 3857-3864 (2004).
101. T. Yamaguchi, K. Sano, K. Takakura, E. Saito, Y. Shinohara, T. Asano, H. Yasuhara, Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen study group, *Stroke*, **29**(1), 2-17 (1998).
102. K. Yamagata, S. Ichinose, A. Miyashita, M. Tagami, Protective effects of ebselen, a seleno-organic antioxidant on neurodegeneration induced by hypoxia and reperfusion in stroke-prone spontaneously hypertensive rat, *Neuroscience*, **153**(2), 428-425 (2008).
103. J. Mahadevan, S. Parazzoli, E. Oseid, A.V. Hertzler, D.A. Bernlohr, S.N. Vallerie, C. Liu, M. Lopez, J.S. Harmon, R.P. Robertson, Ebselen treatment prevents islet apoptosis, maintains intranuclear Pdx-1 and MafA levels, and preserves  $\beta$ -cell mass and function in ZDF rats, *Diabetes*, **62**(10), 3582-3588 (2013).
104. L. Favrot, A.E. Grzegorzewicz, D.H. Lajiness, R.K. Marvin, J. Boucau, D. Isailovic, M. Jackson, D.R. Ronning, Mechanism of inhibition of Mycobacterium tuberculosis antigen 85 by ebselen, *Nat. Commun.*, **4**, 2748 (2013).
105. S. Thanna, C.M. Goins, S.E. Knudson, R.A. Slayden, D.R. Ronning, S.J. Sucheck, Thermal and photoinduced copper-promoted C–Se bond Formation: synthesis of 2-Alkyl-1,2-benzisoseleazol-3(2H)-ones and evaluation against *Mycobacterium tuberculosis*, *J. Org. Chem.*, **82**(7), 3844-3854 (2017).
106. L.P. Borges, C.W. Nogueira, R.B. Panatieri, J.B.T. Rocha, G. Zeni, Acute liver damage induced by 2-nitropropane in rats: effect of diphenyl diselenide on antioxidant defenses, *Chem. Biol. Interact.*, **160**(2), 99-107 (2006).
107. C.W. Nogueira, E.B. Quinhones, E.A.C. Jung, G. Zeni, J.B.T. Rocha, Anti-inflammatory and antinociceptive activity of diphenyl diselenide, *Inflamm. Res.*, **52**(2), 56-63 (2003).
108. A.S. Freitas, *Avaliação do disseleneto de difenila e análogos como substratos da tioredoxina redutase*, Tese de Doutorado em Bioquímica Toxicológica, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, 2011, 84 p.
109. V. Glaser, B. Moritz, A. Schmitz, A.L. Dafré, E.M. Nazari, Y.M.R. Muller, L. Feksa, M.R. Straliootaa, A.F. De Bem, M. Farina, J.B.T. Rocha, A. Latini, Protec-

- tive effects of diphenyl diselenide in a mouse model of brain toxicity, *Chem.-Biol. Interact.*, **206**(1), 18-26 (2013).
110. M.S. Machado, I.V. Villela, D.J. Moura, R.M. Rosa, M.Salvador, N.P. Lopes, A.L. Braga, R. Roesler, J. Saffi, J.A.P. Henriques, 3,3-ditrifluorometyldiphenyl diselenide: A new organoselenium compound with interesting antigenotoxic activities, *Mut. Res.*, **673**(2), 133-140 (2009).
  111. E.A. Wilhelm, C.R. Jesse, C.W. Nogueira, L. Savegnago, Introduction of trifluoromethyl diphenyl diselenide molecule alters its toxicity and protective effect against damage induced by 2-nitropropane in rats, *Exp. Toxicol. Pathol.*, **61**(6), 197-203 (2009).
  112. C.R. Jesse, J.B.T. Rocha, C.W. Nogueira, L. Savegnago, Further analysis of the antinociceptive action caused by p-methoxyl diphenyl diselenide mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **91**(4), 573-580 (2009).
  113. S. Pinton, J.T. da Rocha, G. Zeni, C.W. Nogueira, Organoselenium improves memory decline in mice: Involvement of acetylcholinesterase activity, *Neurosci. Lett.*, **472**(1), 56-60 (2010).
  114. C. Shi, H. Zeng, H. Li, F. Yang, X. Wu, L. Yu, Induction of apoptosis in prostate cancer cell line PC-3 by BBSKE, a novel organoselenium compound, and its effect *in vivo*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **209**(3), 578-583 (2003).
  115. L. Wang, Z. Yang, J. Fu, H. Yin, K. Xiong, Q. Tan, H. Jin, J. Li, T. Wang, W. Tang, J. Yin, G. Cai, M. Liu, S. Kehr, K. Becker, H. Zeng, Ethaselen: A potent mammalian thioredoxin reductase 1 inhibitor and novel organoselenium anticancer agent, *Free Radic. Biol. Med.*, **52**(5), 898-908 (2012).
  116. M. Liu, J. Fu, J. Li, L. Wang, Q. Tan, X. Ren, Z. Peng, H. Zeng, Preparation of tri-block copolymer micelles loading novel organoselenium anticancer drug BBSKE and study of tissue distribution of copolymer micelles by imaging *in vivo* method, *Int. J. Pharm.*, **391**(1-2), 292-304 (2010).
  117. S. Ye, J. Li, S. Ji, H. Zeng, W. Lu, Dose-biomarker-response modeling of the anticancer effect of ethaselen in a human non-small cell lung cancer xenograft mouse model, *Acta Pharm. Sin.*, **38**(2), 223-232 (2017).
  118. V. Gandin, P. Khalkar, J. Braude, A.P. Fernandes, Organic selenium compounds as potential chemotherapeutic agents for improved cancer treatment, *Free Rad. Bio. Med.*, **127**(1), 80-97 (2018).

## COMO CITAR ESTE ARTIGO

V. Facchinetti, G. da Oliveira-Costa, L.B. da Penha, K.C. Lisboa-Aboud, R. Dantas-Ribeiro, C.R. Brandão-Gomes, M.V. Nora de Souza, Selênio, um elemento essencial à vida humana, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **51**(2), 589-624 (2022). <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n2.105102>