REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

SUPLEMENTAÇÃO DE SELÊNIO EM ZEBRAFISH (*Danio rerio*): UMA REVISÃO INTEGRATIVA

SELENIUM SUPPLEMENTATION IN ZEBRAFISH (Danio rerio): AN INTEGRATIVE REVIEW

SUPLEMENTACIÓN DE SELENIO EN PEZ CEBRA (Danio rerio): UNA REVISIÓN INTEGRADORA

Francini Petrolli[1], Silvana Almeida[2]

e6127001
https://doi.org/10.47820/recima21.v6i12.7001

PUBLICADO: 12/2025

RESUMO

O selênio (Se) é essencial para o funcionamento celular de todos os organismos e desempenha papel protetor dos efeitos nocivos causados pelos radicais livres. O *Danio rerio* (zebrafish) é um modelo animal muito utilizado em ampla variedade de pesquisas, possui diversas vantagens como: semelhança fisiológica com mamíferos, facilidade de manipulação genética, larvas opticamente claras, além disso, são animais altamente férteis, de baixo custo e manutenção devido ao seu tamanho. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão integrativa da literatura disponível sobre o papel e a suplementação de Se em *Danio rerio*. A revisão foi realizada nas bases de dados Pubmed, BVS, Scopus, Web of Science e Periódico da Capes, realizando uma busca avançada por meio das palavras chaves selecionadas. Mais de 700 artigos foram identificados. Os artigos incluídos foram publicados em inglês, português ou espanhol, a partir do ano de 2005 até 2023, também foram considerados artigos que avaliaram o papel do Se em zebrafish, considerando o efeito à exposição, genética, comportamento e toxicidade. Selecionou-se 37 artigos experimentais e originais que se adequavam aos objetivos do trabalho. O efeito do Se no zebrafish depende muito da forma e da concentração de Se a que o animal é exposto. Os trabalhos apontam o Se com possível efeito redutor no risco de cânceres, e avaliam o seu potencial na prevenção à toxicidade ao acúmulo de metil mercúrio. Todavia, em doses altas, o selênio, além de causar toxicidade, também altera o comportamento do zebrafish, interferindo no processo de memória, natação e reconhecimento espacial.

PALAVRAS-CHAVE: Zebrafish. Selênio. Toxicidade.

ABSTRACT

Selenium (Se) is essential for the cellular functioning of all organisms and plays a protective role against the harmful effects caused by free radicals. The Danio rerio (zebrafish) is an animal model broadly used in an extensive variety of research. It has several advantages such as physiological similarity with mammals, ease of genetic manipulation, optically clear larvae, in addition, they are highly fertile animals, low cost and maintenance due to its size. The objective of this work is to carry out an integrative review of the available literature on the role and supplementation of Se in Danio rerio. The review was carried out in the Pubmed, BVS, Scopus, Web of Science and Periódico da Capes databases, performing an advanced search using the selected keywords. More than 700

[1] Graduada em Biomedicina pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), com habilitações em Análises Clínicas e Genética. Pós-graduação em Pesquisa Clínica e Pós-graduação em Gestão e Liderança em Serviço de Saúde pelo Centro Universitário Internacional (UNINTER). Bolsista em Pesquisa Clínica no Grupo de Pesquisa de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

[2] Graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, mestrado e doutorado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora titular da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

articles were identified. The articles included were published in English, Portuguese or Spanish, from the year 2005 to 2023, were also considered articles that evaluated the role of Se in zebrafish, considering the effect of exposure, genetics, behavior, and toxicity. We selected 37 experimental and original articles that suited the objectives of the work. The effect of Se on zebrafish is highly dependent on the form and concentration of Se to which the animal is exposed. The works point to Se as a potential reducer of cancer risks and evaluate its prevention of toxicity to the accumulation of methyl mercury. However, at high doses, selenium, in addition to causing toxicity, also alters zebrafish behavior, interfering with the process of memory, swimming and spatial recognition.

KEYWORDS: *Zebrafish. Selenium. Toxicity.*

RESUMEN
El selenio (Se) es un micronutriente esencial para el funcionamiento celular y actúa como protector frente al daño causado por radicales libres. El pez cebra (Danio rerio) es un modelo animal ampliamente utilizado debido a su similitud fisiológica con los mamíferos, facilidad de manipulación genética, transparencia de las larvas, alta fertilidad y bajo costo de mantenimiento. Este trabajo presenta una revisión integradora sobre el papel y la suplementación de Se en Danio rerio, basada en búsquedas avanzadas en PubMed, BVS, Scopus, Web of Science y Periódico CAPES. Se identificaron más de 700 artículos, de los cuales se seleccionaron 37 estudios experimentales que evaluaran la exposición al Se y sus efectos genéticos, conductuales y tóxicos en este modelo. Los resultados muestran que los efectos del Se en el pez cebra dependen de su forma química y de la concentración administrada. Diversos estudios indican su potencial para reducir el riesgo de cáncer y su capacidad para mitigar la toxicidad causada por la acumulación de metilmercurio, actuando como agente protector frente a daños celulares. Sin embargo, cuando se administran dosis elevadas, el Se puede generar efectos adversos significativos, incluyendo toxicidad sistémica y alteraciones conductuales. En conjunto, la literatura destaca que el Se posee un papel dual en Danio rerio: es esencial y potencialmente protector en niveles adecuados, pero tóxico cuando se exceden los límites fisiológicos. Este equilibrio refuerza la importancia de compreender las formas, dosis y contextos de exposición al Se en modelos acuáticos.

PALABRAS CLAVE*: Pez cebra. Selenio. Toxicidad.*

1. INTRODUÇÃO

Descoberto em 1817, o selênio (Se) é um oligoelemento não metal classificado como micronutriente da dieta, ele é um elemento essencial para o funcionamento de todos os organismos [1]. Presente principalmente em produtos de origem animal e vegetal, as principais fontes de Se na dieta são alimentos à base de cereais, carne, laticínios, peixes, frutos do mar, leite e a castanha do Brasil, sendo essa uma fonte muito rica de Se [2,3]. No organismo humano, ele está presente em quantidade muito pequena, os níveis séricos podem diferir entre populações e dependem de vários fatores como concentração de Se nos alimentos consumidos e a idade das pessoas, visto que, ele alcança sua concentração máxima na idade adulta e diminui progressivamente em indivíduos acima dos 60 anos [4,5].

O Se constitui uma parte integrante das selenoproteínas, proteínas específicas contendo selênio, e de algumas enzimas antioxidantes, como a glutationa peroxidase (GPx), a tiorredoxina

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

redutase (TRxR) e a iodotironina deiodinase (DIO), que protegem as células dos efeitos nocivos dos radicais livres, desempenhando um papel fundamental na proteção do organismo [6], podendo, de acordo com estudos, reduzir os riscos de câncer [6,7]. São identificadas 25 selenoproteínas no corpo humano, grande parte delas envolvidas em reações de oxidação/redução e atuando na desintoxicação, regulação redox, supressão viral e proteção do sistema imunológico [8,9]. Elas estão intimamente ligadas ao câncer e a carcinogênese, pois existem diversos relatórios epidemiológicos sobre uma correlação inversa entre a ingestão de selênio e a ocorrência de risco de câncer [8,10] visto que o selênio teria um potencial de prevenir o câncer diretamente[11], atribui-se às selenoproteínas os mecanismos para ele exercer sua função [12].

Considerado por muito tempo um elemento tóxico, atualmente compreende-se que, tanto um nível muito alto de Se, quanto sua deficiência são prejudiciais à saúde humana. A diferença entre uma dose necessária para o bom funcionamento e uma dose prejudicial é pequena [13,14]. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda uma dose diária de Se de 55µg para adultos, não devendo exceder 70 µg/dia [14]. Doses de até 400 µg/dia são seguras segundo a OMS, acima disso podem exercer ações tóxicas. O consumo estimado, com base no consumo doméstico típico, varia entre 30 e 50 µg/dia em países europeus, alguns estudos indicando chegar até 70 µg/dia [14,15,16].

A deficiência de Se leva à degeneração de muitos órgãos e tecidos, resultante da diminuição da expressão de selenoproteínas e, consequentemente, alterações nos processos biológicos[17]. Os sintomas da deficiência deste elemento afetam negativamente o sistema cardiovascular e as articulações, mas também podem aumentar o risco de infertilidade em homens, câncer de próstata, nefropatia ou risco de doenças neurológicas [7,18]. Ele também está associado às doenças endêmicas, como Keshan, onde há uma degeneração do músculo cardíaco, e Kashin-Beck, sem trata de uma osteoartrite [19]. Enquanto o excesso de Se também pode ser tóxico para o organismo, causando uma intoxicação, geralmente crônica e caracterizada por um curso agudo, em que os sintomas iniciais incluem hipotensão e taquicardia, progredindo para anemia, problemas neurológicos, alterações nas unhas, vômitos, diarreias, fadiga, lesões de pele, entre muitos outros [20]. A toxicidade do Se é determinada por diversos fatores, incluindo a forma como esse elemento é ingerido, dose consumida, condição fisiológica do organismo, bem como, a interação do Se com os outros componentes da dieta [21].

Devido às diversas formas químicas de selênio, a determinação exata de doses nocivas é de difícil estabelecimento, outro fator que deve ser considerado é que a biodisponibilidade desse elemento depende de muitos fatores [22]. A maioria dos compostos de selênio, orgânicos e inorgânicos, são facilmente absorvidos da dieta e então transportados para o fígado [23]. O organismo tende a ter uma reação mais rápida para a suplementação de selênio na forma orgânica, como a selenometionina, do que com as formas inorgânicas, como selenito e selenato [24]. A selenometionina

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

consiste em uma fonte de selênio em proteínas e seu uso é uma estratégia de prevenção de deficiência a este elemento, em contrapartida, a forma inorgânica de selenito de sódio é mais benéfica em procedimentos clínicos, como no câncer [25]. Além dessas formas, tem-se as nanopartículas de Se (SeNPS) que estão sendo exploradas para distúrbios de estresse oxidativo e inflamação [26], o disselenato de difenila que é um composto orgânico simples com efeitos neuroprotetores [27], o organoselênio disseleneto de difenil muito reconhecido como um antioxidante, entre muitos outros [28].

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Interação mercúrio e selênio

O mercúrio é um metal altamente tóxico, presente no meio ambiente na forma elementar, inorgânica e orgânica. O mercúrio inorgânico possui baixa lipossolubilidade, dessa forma, é menos absorvido pelo corpo humano, todavia ainda é capaz de gerar danos [29]. As formas orgânicas podem atravessar a barreira hematocefálica, causando importantes prejuízos à memória e ao aprendizado [30]. Ambos são absorvidos pelo trato gastrointestinal e, por essa via, afetam outros sistemas. O fígado e os rins são o principal local de metabolização do mercúrio e onde ele pode se acumular gerando danos graves. Ele também pode causar nefrotoxicidade, neurotoxicidade, doença cardíaca e hipertensão [31,32].

Tendo em vista que o selênio tem um papel protetor no organismo humano em relação ao estresse oxidativo, e que esse estresse oxidativo é algo que pode ser causado pelo mercúrio, estudos relatam que a administração de selênio pode neutralizar impactos negativos da exposição ao mercúrio inorgânico, particularmente, ao que se refere à neurotoxicidade e doenças cardiovasculares [33]. Estudos demonstram que o mercúrio interage com o metabolismo de selênio em ratos [34] e que trabalhadores e populações expostas ao vapor do mercúrio apresentam uma notável correlação entre os níveis de selênio e a retenção do mercúrio no cérebro, tireoide e hipófise [35].

Zebrafish

O zebrafish (*Danio rerio*) é um peixe de água doce nativo da Ásia, possui um corpo cilíndrico e um padrão de cores distintas, alterando listras horizontais claras e escuras (figura 1) [36]. Ele é uma opção muito considerada em aquários domésticos, devido à sua natureza resistente e surgiu como um dos principais modelos para estudar o desenvolvimento [37]. Ganhou popularidade em 1980, quando tecnologias genéticas moleculares começaram a ser utilizadas por pesquisadores, rapidamente tornou-se uma das espécies de animais de laboratório mais comuns do mundo e, atualmente, é utilizado em uma ampla variedade de pesquisas como neurociências, hematopoese e pesquisa cardiovascular [38,39]. Mais de 1.000 laboratórios, em todo o mundo, fazem uso do

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

zebrafish como modelo de pesquisa [40], estima-se que esses laboratórios abrigam em conjunto mais de 5 milhões de zebrafish [38].



Figura 1. Imagem ilustrativa do zebrafish (*Danio rerio*), *by Muséum-Aquarium* de Nancy/D. Terver, licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (BY-NC)

O zebrafish se destacou devido aos métodos genéticos e embriológicos serem facilmente aplicados a esse animal. A capacidade de realizar análises genéticas clássicas tornou-o único entre os organismos modelos de vertebrados e ainda continua sendo o grande responsável por seu poder como ferramenta para estudar a biologia dos vertebrados. No final da década de 1990, estabeleceu-se o *Zebrafish International Resource Center* (ZIRC) como um centro de estoque genético para a manutenção e distribuição de diferentes linhagens de zebrafish. Esse centro foi desenvolvido para fornecer serviços especializados em patologia diagnóstica e consultoria para a comunidade de pesquisa de zebrafish. Paralelo a esse campo, outros centros de estoques existem, como o *European Zebrafish Resource Center* (EZRC) [41].

Em 2001, no *Wellcome Trust Sanger Institute*, iniciou o projeto de sequenciamento do genoma do zebrafish [42]. O zebrafish possui 26.206 genes codificadores de proteína [43], mais do que qualquer outro vertebrado previamente sequenciado. Um estudo realizou uma comparação direta dos genes codificadores de proteínas do zebrafish e dos humanos, revelando que cerca de 70% dos genes humanos têm pelo menos um ortólogo do zebrafish [44], enquanto 69% dos genes do zebrafish tem pelo menos um ortólogo humano. Descobriu-se que muitos fenótipos deste animal se assemelhavam a doenças humanas devido a alterações nos genes ortólogos nas duas espécies. A variedade de ferramentas genéticas e o grande número de descendentes tornam essa espécie um modelo ideal para estudos genéticos de desenvolvimentos [45,46].

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Pequenos em tamanho, em torno de 4 a 5 cm, e fáceis de criar e manter em grande número, o zebrafish de laboratório são alojados em sistemas de aquaculturas específicos, mantidos a 28,5°C com um ciclo de luz/escuro controlável [47]. O zebrafish é um modelo tão acessível e proliferativo quanto a cultura celular [39], eles são altamente férteis e uma fêmea grávida pode produzir centenas de ovos, a cada semana, por meio de uma desova natural. Tanto a fertilização, quanto o desenvolvimento embrionário, ocorrem externamente à fêmea, este último é rápido e dentro de 24 horas o zigoto unicelular transforma-se em um embrião móvel e transparente. A maior parte do desenvolvimento que leva a gerar a forma do peixe é concluído em 3 dias após a fertilização, quando o embrião eclodirá do córion protetor marcando a transição do estágio embrionário para o larval. Após o quinto dia de fertilização, o sistema digestivo e a boca tornam-se funcionais. O zebrafish é considerado jovem quando desenvolve a maior parte das características adultas e adultos quando pode produzir gametas viáveis e reproduzir-se. Dentro das condições adequadas, o zebrafish criado em laboratório poderá atingir a maturidade sexual durante o terceiro mês de seu desenvolvimento [47,48].

Machos e fêmeas de zebrafish adultos podem ser diferenciados por meio de vários fenótipos sexualmente dimórficos. Existem três tipos de dimorfismos externos mais úteis para identificar o sexo: as fêmeas possuem um abdômen maior, pois os ovários são significativamente maiores que os testículos. Outro indicador é a cor dimórfica da nadadeira anal e do abdômen, pois o macho produz mais xantáforos, um tipo de célula de pigmento amarelo, que fica entre as listras de pigmento preto (melanóforos) e, dessa forma, parecem mais amarelos do que as fêmeas quando vistos sob a luz apropriada. Uma terceira característica é a aparência do poro genital, esta é a abertura pela qual os gametas são liberados. O poro genital feminino se projeta da superfície do corpo, diferente do masculino e possui sulcos longitudinais característicos [49].

Estudos podem utilizar zebrafish em sua forma adulta, assim como embriões ou larvas de peixes. A principal via de exposição ao Se em zebrafish adultos é através da dieta, porém também podem ser expostos por meio da água, e nesse caso a absorção ocorre pelas brânquias [50,51]. As larvas são expostas via transferência materna, enquanto os embriões são expostos a substâncias de interesse por meio de microplacas/placas de Petri [51].

O campo de estudo utilizando o zebrafish começou com investigações genéticas do desenvolvimento em que os desfechos experimentais que envolviam, principalmente, embriões ou larvas de peixes [41]. Além dos genes em comum com os humanos e a facilidade de manipulação genética, o zebrafish apresenta diversas outras vantagens como a semelhança morfológica e fisiológica com mamíferos, que abrange: composição celular hepática, funções, sinalizações, resposta às lesões e as fibras musculares[52,53]. É um modelo muito adequado para abordagens neurobiológicas reducionistas, pois o enorme tamanho e complexidade dos vertebrados tem sido uma grande dificuldade para essas abordagens. Também é o modelo de vertebrado com um sistema

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

nervoso mais apropriado para análises reducionais de comportamento [54]. Os zebrafish absorvem facilmente produtos químicos na água, o que facilita muito a manipulação farmacológica [55]. Eles também são animais altamente férteis e possuem um baixo custo tendo em vista a questão de espaço habitacional e manutenção devido ao seu tamanho pequeno. Possuem larvas opticamente claras, tornando possível um monitoramento de todo o corpo e observação de seus órgãos internos sem a necessidade de cirurgia [56,57,58]. Ademais, já existem protocolos laboratoriais genéticos e moleculares estabelecidos, assim como potencial para realizar ensaios de alto rendimento [53].

O Se foi considerado por muito tempo como um elemento tóxico, atualmente, compreende-se que, tanto um nível muito alto de Se, quanto sua deficiência são prejudiciais à saúde humana. Essa dicotomia da ação do Se no organismo humano, assim como, o aumento de espaço do zebrafish como modelo animal em pesquisas científicas, aponta para a importância e a necessidade de entendermos os mecanismos envolvidos e como o Se se comporta no zebrafish. Estudos em zebrafish podem ser realizados utilizando embriões, larvas ou peixes adultos. A escolha adequada depende de muitos fatores, como: o objetivo do estudo, ambiente e espaço apropriado para o experimento, forma e dose como este animal poderia ser exposto, visto que as exposições podem ocorrer por meio de dietas, aplicações na água para serem absorvidas pelas brânquias do peixe, via transferência materna ou utilizando placas/microplacas. Essas questões também são válidas em relação ao uso do Se, pois é vital saber que esse elemento apresenta diferentes formas, além de diversos modos de exposição e dose. Desse modo, o objetivo deste trabalho é caracterizar o papel e a suplementação de Se no modelo animal zebrafish da espécie *Danio rerio*.

3. MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura que consultou cinco bases de dados. A partir da seleção inicial, os trabalhos escolhidos para a leitura integral foram selecionados por dois pesquisadores, de forma independente, a partir da leitura dos *abstracts*. Nos casos de divergência, os autores definiram a inclusão ou exclusão do estudo a partir de uma observação mais detalhada e discussão sobre o trabalho. Para a selecionar os trabalhos adequados ao objetivo proposto foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão

Para a inclusão dos artigos, após a pesquisa na base de dados, foram considerados os seguintes critérios:

- Artigos publicados entre 2005 e 2023.

- Artigos resultantes da busca avançada nos termos *((“selenoprotein”)* AND *((“zebrafish”)* OR *(danio rerio”)))*; *((“seleniun”)* AND ((“zebrafish”) OR *(danio rerio”)))*; *((“selenoprotein”)* AND

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

("seleniun") AND *(("zebrafish")* OR *(danio rerio"))),* publicados em inglês, português ou espanhol e a partir do ano de 2005.

- Artigos que tenham como foco avaliar o papel do selênio em zebrafish (figura 1), considerando o efeito a exposição, desempenho genético, comportamental, toxicidade e infertilidade.

- Artigos experimentais e originais.

Critérios de exclusão

Foram excluídos dessa revisão artigos que contemplavam os seguintes critérios:

- Artigos cujo objeto e animal de estudo não fossem o selênio e o zebrafish, respectivamente. Assim como artigos que não avaliaram a ação e o papel do selênio em animais zebrafish.

- Artigos de revisão

Descrição das bases de dados e fluxograma metodológico

A seleção de artigos para a construção desse trabalho de revisão integrativa da literatura foi realizada nas bases de dados *Pubmed (National Library of Medicine National Institutes of Health),* Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scopus, Web of Science e o Portal Periódicos da Capes.* Em todas as bases de dados, utilizou-se os mesmos termos de busca para poder identificar os artigos de interesse. Com base nesses resultados, foi realizada uma triagem a partir de uma leitura mais superficial e aplicou-se os critérios de inclusão e exclusão, para filtrar de uma forma mais rígida os artigos de interesse. Destes, foram selecionados e, consequentemente, incluídos no trabalho, aqueles artigos que se adequaram aos objetivos do estudo. Como pode ser observado no fluxograma (Figura 2).

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

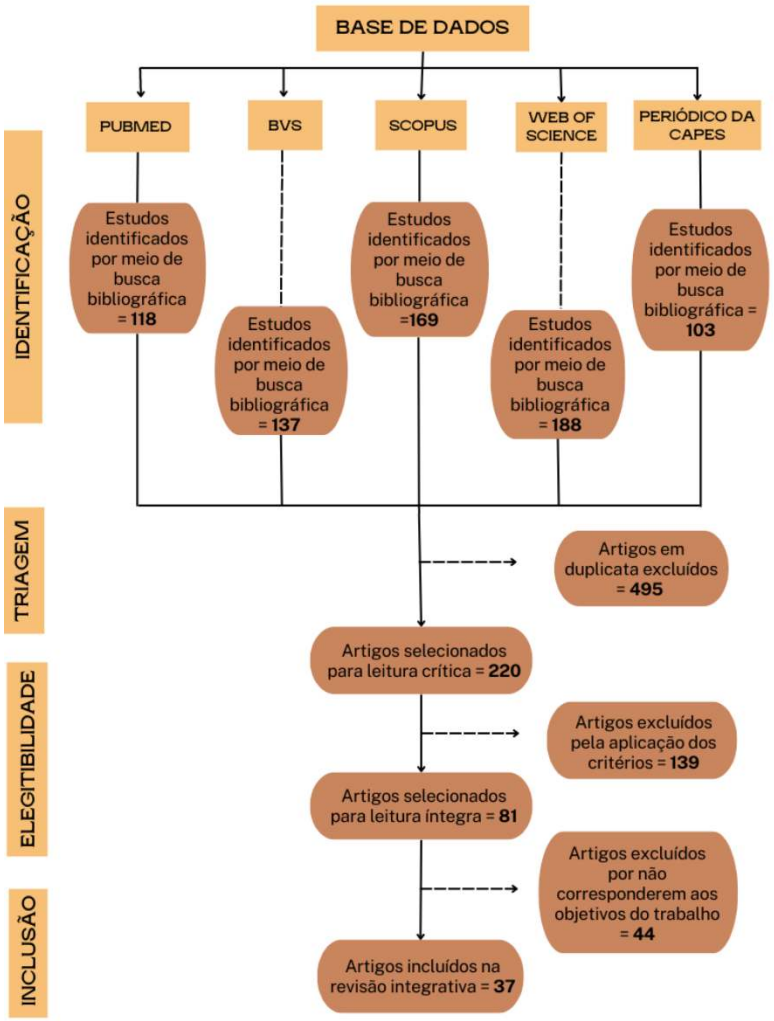

Figura 2. Fluxograma de busca e seleção dos artigos para revisão integrativa

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa, nas cinco bases de dados, resultou em 715 artigos selecionados, dos quais 495 foram excluídos porque estavam em duplicata. Dos artigos excluídos, 15 deles pertenciam a uma segunda busca por diferentes palavras chaves, como descritas na metodologia, no *Pubmed*; 125 na plataforma BVS; 132 no *Scopus*; 132 no *Web of Science* e 91 no *Periódicos da Capes*. Por meio de uma leitura crítica de títulos e resumos, fez-se uma pré-seleção dos trabalhos que se encaixavam nos critérios de inclusão, selecionando: 59 artigos da plataforma *Pubmed*; 3 da *BVS*; 10 do *Scopus*; 2 do *Web of Science* e 7 do *Periódico da Capes*, totalizando em 81 artigos selecionados e excluindo, desse modo, 139 trabalhos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Os 81 artigos elegíveis, passaram por uma leitura na íntegra, e 44 deles foram excluídos por não corresponderam aos objetivos do trabalho. Daqueles selecionados, 33 pertencem a plataforma *Pubmed*, 3 a *BVS* e 1 a *Web of Science*, totalizando assim nos 37 artigos que foram selecionados para a revisão integrativa da literatura.

Os artigos incluídos nesta revisão integrativa se encontram descritos na tabela 1:

Tabela 1. Artigos incluídos na revisão integrativa de literatura

	Titulo	Autores	Ano de Publicação	Base de Dados	Grupos
1	*Selenium prevents downregulation of antioxidant selenoprotein genes by methylmercury*	S.Penglase, K.Hamre e S.Ellingsen	2014	Pubmed	A
2	*Disruption of selenium transport and function is a major contributor to mercury toxicity in zebrafish larvae*	Natalia V Dolgova, Susan Nehzati , Tracy C Mac Donald, Kelly L ummers , Andrew M Crawford , Patrick H Krone , Graham N George, Ingrid J Pickering	2019	Pubmed	A
3	*Dietary selenium reduces retention of methyl mercury in freshwater fish*	Poul Bjerregaard, Susanne Fjordside, Maria G. Hansen e Maya B. Petrova	2011	Pubmed	A
4	*Selenoneine, a novel selenium-containing compound, mediates detoxification mechanisms against methylmercury accumulation and toxicity in zebrafish embryo*	Michiaki Yamashita , Yumiko Yamashita , Tamami Suzuki , Yoko Kani , Nanami Mizusawa , Shintaro Imamura , Kenji Takemoto , Tatsuro Hara , Md Anwar Hossain , Takeshi Yabu , Ken Touhata	2013	Pubmed	A
5	*Selenium and mercury have a synergistic negative effect on fish reproduction*	S. Penglase, K. Hamre e S. Ellingsen	2014	Pubmed	A/E
6	*Dietary selenomethionine influences the accumulation and depuration of dietary methylmercury in zebrafish (Danio rerio)*	Heidi Amlund, Anne-Katrine Lundebye, David Boyle e Ståle Ellingsen	2015	Pubmed	A
7	*Methylmercury Induced Neurotoxicity and the Influence of Selenium in the Brains of Adult Zebrafish (Danio rerio)*	Josef Daniel Rasinger , Anne-Katrine Lundebye , Samuel James Penglase ,Ståle Ellingsen e Heidi Amlund	2017	Pubmed	A

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

8	*Impact of selenium co-administration on methylmercury exposed eleutheroembryos and adult zebrafish (Danio rerio): Changes in bioaccumulation and gene expression*	Pablo Cabezas-Sánchez, Sandra Rainieri, Nadia Conlledo, Alejandro Barranco, Jon Sanz-Landaluze, Carmen Câmara e José L. Luque Garcia	2019	Pubmed	A
9	*Comparative analysis of cardiovascular effects of selenium nanoparticles and sodium selenite in zebrafish embryos*	Kalimuthu Kalishwaralal,Subhaschandrabose Jeyabharathi,Krishnan Sundar & Ashaguchamy Muthukumaran	2016	Pubmed	B
10	*A novel one-pot green synthesis of selenium nanoparticles and evaluation of its toxicity in zebrafish embryos*	Kalimuthu Kalishwaralal,Subhaschandrabose Jeyabharathi,Krishnan Sundar&Ashaguchamy Muthukumaran	2016	Pubmed	B
11	*Distribution of selenium in zebrafish larvae after exposure to organic and inorganic selenium forms*	NV Dolgova , MJ Hackett , TC MacDonald , S Nehzati , A.K. James , PH Coroa , GN George, IJ Pickering	2016	Pubmed	B
12	*Cardiac and Metabolic Effects of Dietary Selenomethionine Exposure in Adult Zebrafish*	Connor M. Pettem , Lynn P. Weber , David M. Janz	2017	Pubmed	B
13	*Toxicity assessment of artificially added zinc, selenium, and strontium in water*	Zhongchuang Liu, Boning Chen, Xiang Li, Li-ao Wang , Hongyan Xiao e Dongsheng Liu	2019	Pubmed	B
14	*l-elenomethionine induces zebrafish embryo cardiovascular defects via down-regulating expression of lrp2b*	Guang Zhao, Yuejie Zhu, Jun Hu, Meng Gao e Yijiang Hong	2022	Pubmed	B
15	*Selenomethionine alleviated fluoride-induced toxicity in zebrafish (Danio rerio) embryos by restoring oxidative balance and rebuilding inflammation homeostasis*	Xiulin Zhang, Guodong Wang, Tianyu Wang, Jianjie Chen, Cuiping Feng, Shaojun Yun, Yanfen Cheng, Feier Cheng e Jinling Cao	2022	WEB OF SCIENCE	B
16	*In ovo exposure to selenomethionine via maternal transfer increases developmental toxicities and impairs swim performance in F1 generation zebrafish (Danio rerio)*	Jith K. Thomas e David M. Janz	2014	Pubmed	C/E

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

17	*Developmental and Persistent Toxicities of Maternally Deposited Selenomethionine in Zebrafish (Danio rerio)*	Jith K. Thomas e David M. Janz	2015	Pubmed	C
18	*Embryo Microinjection of Selenomethionine Reduces Hatchability and Modifies Oxidant Responsive Gene Expression in Zebrafish*	JK Thomas e DM Janz	2016	Pubmed	B
19	*Dietary Seleno-l-Methionine Causes Alterations in Neurotransmitters, Ultrastructure of the Brain, and Behaviors in Zebrafish (Danio rerio)*	Xiao Li, Hongsong Liu, Dan Li, Haojun Lei, Xinrong Wei, Daniel Schlenk, Jingli Mu, Hongxing Chen, Bo Yan e Lingtian Xie	2021	Pubmed	C
20	*Dietary selenomethionine exposure in adult zebrafish alters swimming performance, energetics and the physiological stress response*	JK Thomas e DM Janz	2011	Pubmed	C
21	*Reduced swim performance and aerobic capacity in adult zebrafish exposed to waterborne selenite*	Anita J. Massé , Jith K. Thomas e David M. Janz	2013	Pubmed	C
22	*Acute selenium selenite exposure effects on oxidative stress biomarkers and essential metals and trace-elements in the model organism zebrafish (Danio rerio)*	RA Hauser-Davis, JAN Silva, Rafael CC Rocha, Tatiana Saint'Pierre, RL Ziolli, MAZ Arruda	2016	Pubmed	C
23	*Chronic Dietary Selenomethionine Exposure Induces Oxidative Stress, Dopaminergic Dysfunction, and Cognitive Impairment in Adult Zebrafish (Danio rerio)*	Mohammad Naderi, Arash Salahinejad, Ankur Jamwal, Douglas P. Chivers e Som Niyogi	2017	Pubmed	C
24	*Dopaminergic dysregulation and impaired associative learning behavior in zebrafish during chronic dietary exposure to selenium*	Mohammad Naderi, Arash Salahinejad, Maud CO Ferrari, Som Niyogi e Douglas P. Chivers	2018	Pubmed	C

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

25	*Maternal Exposure to Dietary Selenium Causes Dopaminergic Hyperfunction and Cognitive Impairment in Zebrafish Offspring*	Mohammad Naderi, Maud CO Ferrari, Douglas P. Chivers, e Som Niyogi	2018	Pubmed	C
26	*Chronic exposure to dietary selenomethionine dysregulates the genes involved in serotonergic neurotransmission and alters social and antipredator behaviours in zebrafish (Danio rerio)*	Anoosha Attaran, Arash Salahinejad, Adam L. Crane, Som Niyogi e Douglas P. Chivers	2019	Pubmed	C
27	*Effects of chronic exposure to selenomethionine on social learning outcomes in zebrafish (Danio rerio): serotonergic dysregulation and oxidative stress in the brain*	Anoosha Attaran, Arash Salahinejad, Mohammad Naderi, Adam L. Crane, Som Niyogi e Douglas P. Chivers	2020	Pubmed	C
28	*Anxiolytic effects of diphenyl diselenide on adult zebrafish in a novelty paradigm*	Ibrahim, Mohammad; Mussulini, Ben Hur M; Moro, Luana; de Assis, Adriano M; Rosemberg, Denis B; de Oliveira, Diogo L; Rocha, Joao B T; Schwab, Ricardo S; Schneider, Paulo Henrique; Souza, Diogo O; Rico, Eduardo P.	2014	BVS	C
29	*Zebrafish exposure to diphenyl diselenide-loaded polymeric nanocapsules caused no behavioral impairments and brain oxidative stress*	Luana Mota Ferreira, Luiz Vinícius Costa da Rosa,Talise Ellwanger Müller, Charlene Cavalheiro de Menezes, Marcel Henrique Marcondes Sari, Vania Lucia Loro, Cristina Wayne Nogueira, Denis Broock Rosemberg e Letícia Cruz	2019	BVS	C
30	*Effects of chronic dietary selenomethionine exposure on repeat swimming performance, aerobic metabolism and methionine catabolism in adult zebrafish (Danio rerio)*	Jith K. Thomas, Steve Wiseman, John P. Giesy e David M. Janz	2013	BVS	C
31	*Zebrafish (Danio rerio) vary by strain and sex in their behavioral and transcriptional responses to selenium supplementation*	Maia J. Benner, Robert E. Drew, Ronald W. Hardy, and Barrie D. Robison	2010	Pubmed	C/D

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

32	*Antioxidant Rescue of Selenomethionine-Induced Teratogenesis in Zebrafish Embryos*	MC Arnold ,J. E. Forte , J. S. Osterberg , e RT Di Giulio	2016	Pubmed	C/D
33	*Transgenerational effects of selenomethionine on behaviour, social cognition, and the expression of genes in the serotonergic pathway in zebrafish*	Anoosha Attaran, Arash Salahinejad, Mohammad Naderi, Adam L. Crane, Douglas P.Chivers e Som Niyogi	2021	Pubmed	C/E
34	*Sex-specific transcriptional responses of the zebrafish (Danio rerio) brain selenoproteome to acute sodium selenite supplementation*	Maia J. Benner , Matt L. Settles , Gordon K. Murdoch , Ronald W. Hardy , e Barrie D. Robison	2013	Pubmed	D
35	*Selenium status affects selenoprotein expression, reproduction, and F_1 generation locomotor activity in zebrafish (Danio rerio)*	Sam Penglase , Kristin Hamre , Josef D Rasinger e Staale Ellingsen	2014	Pubmed	D/E
36	*Hyperglycemia elicits anxiety-like behaviors in zebrafish: Protective role of dietary diphenyl diselenide*	Matheus M. dos Santos, Gabriel T. de Macedo, Alessandro S. Prestes, Vânia L. Loro , Graciela M. Heidrich , Rochele S. Picoloto, Denis B. Rosemberge Nilda V. Barbosa	2018	Pubmed	F
37	*Modulation of redox and insulin signaling underlie the anti-hyperglycemic and antioxidant effects of diphenyl diselenide in zebrafish*	Matheus M.dos Santos, Gabriel T.de Macedo, Alessandro S.Prestes, Assis Ecker, Talise E.Müller, Jossiele Leitemperger, Bárbara D.Fontana, Daniel M.P.Ardisson-Araújo, Denis B.Rosemberg e Nilda V.Barbosa	2020	Pubmed	F

Legenda: Grupo A: Selênio X Mercúrio; Grupo B: Toxicidade; Grupo C: Exposição/ Análise Comportamental; Grupo D: Expressão Gênica; Grupo E: Reprodução/Prole; Grupo F: Selênio e Hiperglicemia

Selênio x mercúrio

O papel do selênio e das selenoproteínas na intoxicação pela exposição ao mercúrio tem sido estudado por diversos pesquisadores. O envolvimento da selenoneína e da proteína responsável pelo transporte de íons sódio e ergotioneína para dentro das células (OCTN1) na desintoxicação do metil mercúrio, usando o modelo de embrião de zebrafish e cultivo celular e

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

interferência por morpholino oligonucleotide. A selenoneína reduziu o acúmulo e a toxicidade de metil mercúrio, em um modelo de toxicidade em embrião de peixe-zebra, mostrando assim que a OCTN1 regula a absorção de selenoneína e o metabolismo de Se em tecidos animais. A exposição ao metil mercúrio foi letal para embriões deficientes em OCTN1, independente da presença de selenoneína, eles mostraram um acúmulo excessivo desse elemento e um aumento da sensibilidade à exposição ao mesmo [59]. Outro estudo demonstrou que a exposição de selênio, na forma de selenito, nos alimentos, reduziu a retenção de mercúrio orgânico (metil mercúrio), porém não do mercúrio inorgânico [60]. Ao realizar a caracterização da assimilação e depuração do metil mercúrio, assim como, investigar a influência do Se, na forma de selenometionina, na bioacumulação do metil mercúrio em zebrafish, Amlund e cols.[61] demonstraram que o metil mercúrio acumulou no músculo, fígado e cérebro do animal e que a eliminação do metil mercúrio no músculo foi lenta. Quando o zebrafish recebeu suplementação de 5 µg Se/g, por 4 semanas, na dieta, constatou-se que o selênio suplementado reduziu o acúmulo de metil mercúrio e melhorou sua eliminação no músculo do zebrafish [61].

Dois estudos diferentes, publicados no mesmo ano e realizados pelo mesmo grupo de autores, trouxeram propostas semelhantes, em relação aos efeitos do selênio na presença de metil mercúrio. Em um dos trabalhos, os efeitos da interação entre metil mercúrio e selenometionina, no zebrafish, foram avaliados utilizando uma dieta base de 0,7 mg Se/kg até níveis mais elevados como 10 mg Se/kg. Eles constataram que a concentração de selenometionina elevada reduziu os níveis de mercúrio, em todo o peixe, e que a atividade da glutationa peroxidase (Gpx) foi reduzida, tanto pela deficiência de Se, quanto pelo aumento do mercúrio e, em ambos os casos, é melhorada com a suplementação adicional de Se. Na mesma direção, a selenometionina na concentração de 10 mg Se/kg restaurou, parcialmente, a atividade da Gpx, impedindo os efeitos negativos dos níveis elevados de metil mercúrio no crescimento e sobrevivência dos peixes[62]. No segundo estudo, foi investigada a influência da interação entre o Se e o metil mercúrio na expressão de mRNA de genes de selenoproteínas em embriões de zebrafish. Os genes analisados correspondiam, em sua maioria, à família de selenoproteínas, glutationa peroxidase (GPX), tiorredoxina redutase, iodotironina deiodinase e metionina sulfóxido redutase, juntamente, com selenofosfato sintetase 2 e selenoproteínas H, JP, T, W, sep15, fep15, e fam213aa. Aproximadamente, um quarto dos genes analisados foram regulados negativamente pelo metil mercúrio, quando este metal estava em níveis elevados. Os autores concluíram que, de maneira geral, houve regulação dos genes de selenoproteínas por metil mercúrio e o resgate, subsequente, por níveis elevados de Se, sugerindo que a deficiência de selênio foi um fator que contribui para a toxicidade do metil mercúrio [63].

Os efeitos do metil mercúrio e do Se, sob a forma de selenometionina, no proteoma cerebral de peixes zebras. Eles compararam os efeitos do metil mercúrio na presença ou ausência de Se e concluíram três pontos importantes: (1) a exposição ao metil mercúrio ocasionou regulação

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

diferencial de proteínas, que estavam associadas a mecanismos moleculares já conhecidos e subjacentes à neurotoxicidade do metil mercúrio no cérebro do zebra; (2) a exposição à selenometionina causou maiores mudanças na expressão de proteínas cerebrais do que a exposição ao metil mercúrio; (3) a coexposição à selenometionina e ao metil mercúrio reduziu o acúmulo de mercúrio no cérebro e alterou o proteoma cerebral em menor grau do que a exposição a metil mercúrio ou selenometionina isoladamente [64].

Os dados apresentados anteriormente, indicaram que o Se tende a contribuir, positivamente, reduzindo os danos causados pela exposição ao metil mercúrio. No entanto, dois estudos apresentaram resultados em outra direção, Cabezas-Sanchez e cols.[65] avaliaram o potencial efeito protetor do Se contra a toxicidade induzida por metil mercúrio, através da mensuração de bioacumulação de metil mercúrio, em embriões e no fígado, cérebro, intestino e tecido muscular de peixes adultos, expostos ao selênio e ao metil mercúrio simultaneamente. O selênio foi capaz de reduzir significativamente a concentração de metil mercúrio no tecido muscular e no intestino, entretanto, ocasionou aumento no cérebro e no fígado. Desta forma, o selênio teve ações díspares em diferentes tecidos[65].

Dolgova e cols.[66] trataram larvas de peixe zebra com selenometionina, antes e depois de exporem esses animais ao cloreto de mercúrio ou cloreto de metil mercúrio, de modo a avaliar um pré e um pós tratamento de selênio ao mercúrio. O trabalho mostrou que o pré-tratamento com selênio levou a efeitos diferentes, dependendo do tipo de mercúrio exposto, a exposição a cloreto de mercúrio, por exemplo, apresentou uma toxicidade reduzida. Os autores indicam que isso pode ser devido a uma ligação mercúrio-selênio, ainda pouco compreendida, quando ambos elementos se ligam, ocorre uma diminuição em suas quantidades livres e, por consequência, resulta em efeitos menos tóxicos. Em contrapartida, no pós tratamento, os animais tiveram um aumento na toxicidade ao mercúrio, o metil mercúrio interferiu no transporte de Se para fora das células. O Se não foi apenas esgotado dos tecidos como resultado da exposição a qualquer forma de mercúrio, mas seu nível não foi restaurado pela adição de Se, pois o mercúrio bloqueou os transportadores de Se no cérebro e em outros tecidos, o que causou os efeitos prejudiciais cumulativos de mercúrio e Se.

Em resumo, os resultados deste estudo demonstraram que o Se apresentou resultado positivo quanto à toxicidade no pré-tratamento, porém, no pós-tratamento, o uso de selenometionina combinado com a exposição ao metil mercúrio do peixe-zebra levou ao agravamento dos efeitos tóxicos, em comparação, com o metil mercúrio sozinho. Estes dados indicaram que o Se não apenas não teve efeito na diminuição do metil mercúrio, como também contribuiu para aumentar sua toxicidade [66].

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Toxicidade do selênio

Ao investigar os mecanismos de toxicidade do Se no desenvolvimento do zebrafish, Thomas & Janz [67] expuseram zebrafish em estágios iniciais de vida à selenometionina por meio de uma microinjeção. Foram utilizados 8, 16 e 32 µg Se/g de selenometionina diluídas em solução Danieau e injetadas em um volume constante de 3,14 nL/injeção na região da gema dos embriões. Os resultados desse estudo sugeriram que a deposição de maiores concentrações de selenometionina, nos ovos, ocasionou maior mortalidade, ao invés, de deformidades nos estágios iniciais da vida dos peixes. A porcentagem de mortalidade no grupo controle foi em média de 7,5%, enquanto, nos grupos de peixes com suplementação de selenometionina a taxa de mortalidade foi de 32,8 a 89,8%. Da mesma forma, as deformidades totais aumentaram de 7,1%, no grupo controle, para 20,2 a 61,7% nos grupos expostos à selenometionina. As malformações comumente observadas foram curvaturas esqueléticas, como escoliose, lordose e cifose, deformidades das nadadeiras e craniofaciais, edema do saco vitelino e edema do pericárdio. Os resultados revelaram que as toxicidades de desenvolvimento, nos zebrafish expostos à selenometionina podem ter sido causadas por estresse oxidativo ou prejuízo à metilação, ou uma combinação de ambos os mecanismos [67].

Utilizando o zebrafish em estágio larval, como organismo modelo, Dolgova e cols.[68] compararam a distribuição nos tecidos e a toxicidade de quatro formas químicas diferentes de selênio. Os resultados mostraram que a toxicidade varia conforme a forma de selênio. As formas orgânicas de selênio apresentaram uma maior toxicidade do que as formas inorgânicas. O tratamento revelou uma correlação entre toxicidade e bioacumulação: a L-selenometionina e o Se-metil-L-selenocisteína, que são as formas orgânicas mais tóxicas, se acumularam em concentrações mais altas nas larvas de peixes, em comparação com as formas inorgânicas menos tóxicas, o selenato e selenito [68]. Ao avaliar a toxicidade de selênio, em uma concentração de 120 µg/L, a qual pode representar risco à saúde humana, concluiu-se que a alteração da concentração de Se teve o efeito significativo tanto sobre a mortalidade do peixe adulto, quanto dos embriões. No entanto, não foram relatados danos no fígado e toxicidade hepática [69].

Ao avaliar concentrações de 0,25 , 0,5 e 1 µg Se/L foi demonstrado que baixos níveis de selenometionina reduziram o dano oxidativo induzido pelo flúor, a apoptose e a inflamação, diminuindo as alterações ocasionadas pelo flúor no desenvolvimento dos embriões de zebrafish. No entanto, o tratamento com selenometionina sozinho apresentou certos efeitos adversos em embriões de zebrafish. A exposição a 1 µg Se/L de selenometionina resultou em leve degeneração vacuolar dos hepatócitos. Os baixos níveis de selenometionina desempenharam um papel importante na prevenção de danos oxidativos induzidos por flúor e inflamação em embriões de peixe-zebra, embora isoladamente o Se tenha tido um certo efeito tóxico [70].

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Dois trabalhos do mesmo grupo de pesquisa descreveram informações complementares, além de trazerem pontos muito semelhantes, em relação, à cardiotoxicidade do selênio. Nanopartículas de selênio (SeNPs) e selenito de sódio foram utilizadas, em concentrações de 5–25 µg/mL, como um possível agente terapêutico em doenças cardiovasculares, avaliando-se, paralelamente, a toxicidade nos peixes. As SeNPs apresentaram maior toxicidade do que o selenito de sódio, a exposição às altas doses de SeNPs ocasionou alguns defeitos cardíacos, podendo levar à insuficiência cardíaca, algo que a exposição ao selenito de sódio não evidenciou [71]. Embora não tenha havido mortalidade observada por cardiotoxicidade, em concentrações mais baixas de SeNP, que variaram de 5 a 10 µg/mL, as concentrações mais altas (20 e 25 µg/mL) resultaram tanto em edema pericárdico moderado, que é uma característica precoce da disfunção cardíaca, quanto em malformação, além de apresentarem uma porcentagem significativa de mortalidade em comparação com o grupo controle [72].

Com o objetivo de investigar ainda mais os mecanismos subletais da toxicidade do Se em zebrafish adulto, com foco em potenciais implicações cardiovasculares e metabólicas subjacentes da exposição crônica às concentrações ambientalmente relevantes de selenometionina na dieta, pesquisadores demonstraram que a exposição às concentrações de selenometionina, detectadas no meio ambiente, pode causar cardiotoxicidade significativa e prejuízo na homeostase energética. Esta exposição causou aumentos significativos na ecodensidade, que foi consistente com fibrose ao redor da válvula atrioventricular, reduções concomitantes no volume sistólico e no débito cardíaco. No geral, esses efeitos prejudicariam a capacidade aeróbica dos peixes e teriam potenciais consequências ecológicas na aptidão geral [73].

Embriões expostos a 0,5 µM de Se exibiram anormalidades cardíacas e que este elemento causou mortalidade e deformidades, durante a embriogênese, de forma dose-dependente. O excesso de Se prejudicou a integridade das estruturas e a função do sistema cardiovascular do zebrafish. Ele induziu defeitos nas câmaras atriais e ventriculares e, assim como, no estudo anterior, foi demonstrada uma mudança na morfologia da câmara, que poderia explicar a redução da frequência cardíaca nos embriões. Para explicar o mecanismo pelo qual o excesso de selênio induziu a cardiotoxicidade, os níveis de expressão de genes codificadores de proteínas com papel, no sistema cardiovascular, foram examinados por qRT-PCR e constatou-se que o *lrp2b* pode ser o gene chave que regularia os defeitos induzidos pelo Se [74].

Efeito à exposição de selênio e análise comportamental do zebrafish

Três estudos diferentes, elaborados pelos mesmos autores, buscaram investigar os potenciais efeitos adversos da exposição a concentrações elevadas de selenometionina no desempenho da natação do zebrafish. Thomas e Janz [75] realizaram essa exposição por meio de transferência materna in ovo durante o ciclo de vida do zebrafish da geração F1.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

As larvas de zebrafish tiveram uma maior incidência de mortalidade e anormalidades de desenvolvimento, enquanto os animais adultos, da geração F1, tiveram um desempenho de natação prejudicado [75]. A exposição materna ao excesso de selenometionina aumentou a incidência de mortalidade e deformidades nos estágios iniciais da vida do zebrafish de forma dependente da concentração, o que corrobora os achados dos mesmos autores no ano anterior. Além de ocasionar prejuízos no desempenho de natação, na taxa metabólica padrão e na taxa de consumo de oxigênio [76]. No mesmo sentido, em um estudo anterior, os mesmos pesquisadores, investigando os efeitos da exposição crônica subletal à selenometionina, na dieta, sobre o desempenho de natação, consumo de oxigênio, resposta fisiológica ao estresse e estado bioenergético em zebrafish adultos, já haviam descrito que concentrações acima de 3 µg Se/g prejudicaram a velocidade crítica de natação e aumentariam os estoques de energia [50].

Thomas e cols. [77] investigaram os efeitos da exposição crônica à selenometionina no desempenho de natação e acúmulo de energia armazenada em zebrafish. Neste estudo, foi observada uma mortalidade significativamente maior nos animais alimentados com a maior concentração de selenometionina (27,5 µg Se/g de massa seca), sugerindo um metabolismo aeróbico alterado. Embora o zebrafish exposto à selenometionina tivesse concentrações de triglicerídeos maiores, eles aparentavam não utilizar essa fonte de energia durante a natação de forma tão eficiente, desse modo, o metabolismo aeróbico prejudicado poderia ser o responsável por pior desempenho na natação. O acúmulo de triglicerídeos no fígado pode ter sido ocasionado pela menor β-oxidação hepática de ácidos graxos e catabolismo de metionina, estes dados indicam que, possivelmente, a selenometionina na dieta causa efeitos nos níveis de organização celular e do organismo [77]. Buscando avaliar o desempenho de natação, consumo de oxigênio, capacidade metabólica e estado bioenergético do zebrafish adulto, outro estudo, diferentemente dos anteriores, focou nos efeitos potenciais do selenito e observou que a exposição a este composto diminuiu significativamente o desempenho de natação e a capacidade aeróbica [78].

Quando foram avaliadas diversas questões neurológicas, relacionadas ao aprendizado e a memória, alguns artigos demonstraram que a exposição do zebrafish a determinadas formas de selênio trouxe efeito negativo aos diversos tipos de aprendizado, memória, orientação espacial e navegação [79,80,81]. O excesso de selenometionina, provavelmente, interfere com os sistemas defensivos antioxidantes nos cérebros dos peixes, por diferentes vias, indicando que ela pode levar à perda de memória de reconhecimento espacial nesses animais. Uma exposição superior à 25 µg Se/g por peixe, por mais de dois meses, alterou alguns comportamentos, incluindo aprendizado associativo e social, natação e memória de reconhecimento espacial. Nos resultados dos testes comportamentais foi observado que o excesso de selênio pode induzir à disfunção do sistema nervoso, provavelmente, explicada pela diminuição dos níveis dos neurotransmissores [81].

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Nanderi e cols. [79-80,82] avaliaram a aprendizagem e memória em zebrafish adultos, com exposição ao selênio, em diferentes abordagens. Em uma das investigações, foi avaliado o efeito da exposição crônica ao Se da dieta, na aprendizagem e na memória em zebrafish adultos, os resultados indicaram que a exposição crônica causou efeitos neurocomportamentais adversos, mediados pelo estresse oxidativo e interrupção da neurotransmissão dopaminérgica no cérebro [80].

Em 2018, um estudo foi realizado para explorar ainda mais os efeitos neurocomportamentais do Se dietético e investigar como a exposição crônica influencia no aprendizado. Os pesquisadores demonstraram que o selênio dietético prejudicou o aprendizado associativo [82]. O mesmo grupo de pesquisa, por meio de outro estudo, demonstrou que a exposição crônica a esse elemento induziu estresse oxidativo no cérebro do animal, que, posteriormente, teve a integridade do sistema dopaminérgico alterada [79].

De acordo com os autores, um desequilíbrio nos níveis de dopamina e a expressão alterada de seus receptores, no cérebro, poderiam estar relacionados com o déficit de aprendizado e uma regulação negativa na formação da memória. A exposição materna à selenometionina prejudicou o desempenho de aprendizado latente na geração F1 de zebrafish adultos.

Os animais expostos ao selênio apresentaram alteração em sua orientação espacial e navegação, o que compromete sua capacidade de responder adequadamente às suas necessidades ambientais [79].

A exposição crônica à selenometionina pode prejudicar os comportamentos sociais e antipredadores do zebrafish. Os mesmos autores, um ano depois, exploraram os impactos da exposição alimentar crônica de 3,6; 12,8 e 34,1 µg Se/g de selenometionina, por 90 dias, na aprendizagem social, com foco na neurotransmissão serotoninérgica e estresse oxidativo [83]. Attaran e cols. [84] detectaram que a exposição à maior concentração de selênio ocasionou percursos de fuga menos precisos e mais lentos, além de dano oxidativo no cérebro dos animais, que poderia causar comprometimento neurológico. A exposição à selenometionina afetou o sistema serotoninérgico, o que, consequentemente, poderia impactar tanto o comportamento social quanto o aprendizado e a memória [84].

No ano seguinte, Attaran e cols. [85] investigaram como as concentrações de selenometionina, na dieta materna, poderiam influenciar os comportamentos e o sistema serotoninérgico da prole. O teste de aprendizagem social aplicado mostrou que a exposição materna à selenometionina prejudicou os resultados de aprendizagem da prole, corroborando os achados de estudos anteriores. A exposição também afetou o sistema serotoninérgico, no cérebro, que é provavelmente um dos principais mecanismos subjacentes a esses comprometimentos comportamentais e cognitivos [85]. Enquanto, os zebrafish alimentados com Se apresentam uma resposta comportamental diferente do grupo controle, em que os zebrafish são alimentados com uma dieta padrão, o que foi confirmado por estudos mais recentes [86].

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Ao investigar o papel do estresse oxidativo em deformidades embrionárias de zebrafish, induzidas por selênio, observou-se taxas elevadas de deformidades para selenometionina orgânica, mas não para o selenato ou o selenito inorgânico. A selenometionina resultou em 56% de mortalidade e 74% dos animais que permaneceram vivos apresentaram deformidades severas, com anormalidades craniofaciais, curvatura espinhal pronunciada e/ou edema pericárdico extremo. Também aponta-se que a exposição aquosa a selenometionina causou estresse oxidativo em embriões de zebrafish, resultando em defeitos de desenvolvimento não observados com exposição a selenato ou selenito [87]. Ao investigar os efeitos da exposição ao selênio sobre concentrações reduzidas de glutationa (GSH), um biomarcador de estresse oxidativo, e metalotioneína (MT), um biomarcador de exposição a metais sobre o zebrafish, foi demonstrado que a exposição ao selênio foi responsável pela desregulação da homeostase de vários metais essenciais e oligoelementos, o que pode ser o primeiro passo no mecanismo de ação da toxicidade do selênio, como ocorre em certas fisiopatologias humanas importantes [88].

Dois artigos trouxeram como foco o selênio na forma de disseleneto de difenila $(PhSe)^2$, Ibrahim[27] avaliaram os potenciais efeitos ansiolíticos desse composto orgânico sobre o comportamento de zebrafish adulto sob estresse induzido pela novidade. Animais expostos às concentrações de 0,1 µM e 0,25 µM de $(PhSe)^2$ mostraram baixa ansiedade, o Se evocou um comportamento ansiolítico no zebrafish de maneira gradual [27]. Um outro trabalho que avaliou os efeitos oxidativos comportamentais e cerebrais, após a exposição do zebrafish ao $(PhSe)^2$, eles utilizaram esse composto na forma livre e encapsulada, observaram-se que ambas as formas provocaram efeitos ansiolíticos em zebrafish. No entanto, enquanto o composto livre apresentou tal efeito em 0,25 µM, a nanocápsula desencadeou efeitos semelhantes a ansiolíticos, apenas com concentração de 2,0 µM [89].

Suplementação de selênio e análises de expressão gênica em zebrafish

Um estudo testou se a suplementação de Se provoca alterações transcricionais de genes de selenoproteínas no cérebro de zebrafish. Foi utilizado o Se na forma de controle (1,4 ppm Se), selenometionina (7,1 ppm Se) e selenito de sódio (5,6 ppm Se), e analisou-se a expressão dos genes *sepp1a*, *gpx3*, *dio2*, *txnrd1* e *secp43*. A suplementação de Se aumentou a expressão dos genes *sepp1a*, *secp43*, *dio2* e *txnrd1,* no cérebro, enquanto a *gpx3* não teve alteração na sua expressão. Os pesquisadores acreditam que isso pode ter ocorrido devido a uma hierarquia entre as selenoproteínas, em relação ao suprimento de Se, sendo possível que as *sepp1a* , *secp43* , *dio2* e *txnrd1* tenham uma prioridade no cérebro, fazendo com que elas respondam primeiro [86]. Os mesmos autores, alguns anos depois, avaliaram a resposta transcricional do selenoproteoma cerebral à suplementação de selenito de sódio, em uma dosagem 5,6 ppm de Se.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A fim de determinar o curso temporal dessas mudanças transcricionais, os peixes foram alimentados com dieta experimental por 1, 7 e 14 dias. Alguns genes de selenoproteínas estudados tiveram um aumento na sua expressão, comparado à suplementação da dieta controle, como *sepp1a, dio2, gpx3* e *secp43* e outros como *sepp1b* e *txnrd1* não responderam à suplementação de Se, corroborando os dados do estudo anterior. As respostas transcricionais de certas selenoproteínas, no cérebro, foi dependente do sexo do animal e/ou do tempo de suplementação. Um possível mecanismo subjacente para essa resposta específica do sexo ao Se, poderia ser a variação entre os sexos no status de Se ou a distribuição de Se após a absorção [90].

Um estudo investigou como o estado de Se afeta a atividade de glutationa peroxidase (GPX) e a expressão de mRNA de *gpx1a*, *gpx1b*, *sepp1a* e *sepp1b.* Os níveis de mRNA de *gpx1* diminuíram à medida que o nível de Se dietético aumentou, seguindo um padrão semelhante ao da atividade de GPX, este achado está de acordo com outros estudos. Além deste achado, observou-se que a suplementação de Se aumentou a expressão de mRNA de *sepp1a,* mas não *sepp1b* no cérebro de zebrafish [91].

Para investigar o papel do estresse oxidativo em deformidades embrionárias de zebrafish induzidas por Se, na forma de selenato, selenito e selenometionina, foi realizada a análise da expressão gênica de vários genes envolvidos na resposta ao estresse oxidativo, como *gpx1*, *gclc*, *gstp2* e *sod2.* Análises de expressão de genes responsivos ao estresse oxidativo, em embriões expostos a 30 µg/L de selenito, mostraram um aumento de 7 vezes na expressão de *gstp2* em comparação com controles. A expressão dos genes *sod2*, *gpx1* e *gclc,* por outro lado, não foi alterada. Embriões de zebrafish expostos a 30 µg/L de selenato não apresentaram alterações na expressão de nenhum dos genes analisados. O gene *sod2* mostrou uma pequena, mas significativa diminuição de sua expressão, quando exposto a 50 µg/L de selenometionina. A expressão de *gclc* foi aumentada em resposta à exposição de selenometionina [87].

Efeito do selênio na reprodução e na prole do zebrafish

Com o objetivo de avaliar a existência de relação entre a ingestão de Se e a fertilidade, e entre a atividade da prole e a ingestão de Se pelos genitores, um estudo realizou um experimento no qual os animais foram alimentados com dietas que continham níveis de Se variando de 0,09 a 30 mg/kg de massa seca. A dieta de 30 mg Se/kg induziu toxicidade crônica em zebrafish, reduzindo o índice somático das gônadas masculinas, o que foi associado à redução do sucesso de acasalamento, demonstrando que a toxicidade de Se pode afetar negativamente a fertilidade masculina.

No entanto, outros resultados relacionados à reprodução, como número de ovos, sobrevivência do embrião em 24 h e atividade larval, não foram afetados pela ingestão da dieta de 30 mg Se/kg pelos genitores [91]. Em outro estudo, foi demonstrado que os níveis elevados de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

selenometionina e metil mercúrio teriam um efeito sinérgico negativo em todos os aspectos da reprodução e sobrevivência do embrião de zebrafish. A selenometionina elevada na dieta diminuiu os níveis de metilmercúrio no corpo todo dos peixes adultos, porém, como ela está em proporções maiores, na dieta, do que o metilmercúrio acaba gerando o efeito principal. Desse modo, constatou-se que a selenometionina é responsável pela maior parte do efeito negativo na reprodução dos peixes, assim como afetou negativamente a fecundidade, a sobrevivência do embrião e o sucesso reprodutivo [62].

Thomas e Janz [75] também avaliaram o desempenho reprodutivo do zebrafish, após a exposição do animal, às concentrações de selênio de 3, 10 ou 30 µg/g na forma de selenometionina. Neste estudo, eles detectaram ausência de comprometimento reprodutivo em zebrafish adultos da geração F1 expostos, via transferência materna in ovo, a maiores concentrações de Se, sugere-se que a exposição ao excesso de Se, no desenvolvimento, pode não causar efeitos de uma geração para outra. No entanto, os potenciais efeitos transgeracionais, após a exposição crônica ao Se, na dieta, ao longo do ciclo de vida dos peixes não foram investigados no estudo relato [75].

Selênio e hiperglicemia

Buscando estudar a relação da suplementação de selênio e a hiperglicemia, Matheus e cols.[92] utilizaram como modelo alternativo o zebrafish, para verificar a relação entre hiperglicemia e início de ansiedade ocasionada por esta condição, e se a dieta de difenil disseleneto poderia ser útil nessas condições.

A suplementação com difenil disseleneto foi realizada nas concentrações de 1,0; 2,0 e 3,0 mg/Kg. A ingestão crônica dessa substância aumentou os níveis de Se no cérebro e reduziu o comportamento de ansiedade associado à hiperglicemia, mostrando efeitos positivos. O estudo indicou que em uma perspectiva farmacológica, o aumento de Se no cérebro poderia contribuir para os efeitos hipoglicêmicos e ansiolíticos proporcionados pela suplementação de difenil disseleneto [92]. Dois anos depois, o mesmo autor também publicou outro estudo experimental envolvendo o difenil disseleneto em zebrafish, com o objetivo de investigar se a modulação da sinalização redox e da insulina poderia desempenhar um papel nos efeitos benéficos de difenil disseleneto em zebrafish submetidos a um estado hiperglicêmico. Utilizando uma dieta de 3,0 mg/Kg, observaram que os níveis de transcrição dos genes *sod1, sod2e gpx3a* foram diminuídos no cérebro do zebrafish expostos a glicose, esse efeito foi reduzido e normalizado pelo difenil disseleneto.

A hiperglicemia e difenil disseleneto não alteraram os níveis relativos de transcrição de insulina e genes de receptores de insulina *irs1 , irs2 , irs4*. O efeito anti-hiperglicêmico do difenil disseleneto foi associado a uma regulação positiva dos receptores de insulina e glicose impulsionados pelo produto de genes *FoxO*. Além disso, o produto de ambos os genes regulados por *FoxO* e *Nrf2* poderia estar subjacente ao papel antioxidante do composto nas células [28].

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

5. CONSIDERAÇÕES

Avaliando o conjunto de dados já publicados na literatura científica, é possível constatar que o selênio pode ter um papel tanto benéfico quanto prejudicial para o zebrafish e, por consequência, em qualquer organismo humano. A distinção entre os efeitos benéficos e prejudiciais provêm de diversos fatores, como: modo de exposição ao elemento, a forma química em que o selênio é disponibilizado ao animal e, principalmente, a dose na qual ele é aplicado.

O zebrafish adulto foi o principal estágio de desenvolvimento utilizado nos estudos selecionados e, na maioria dos trabalhos, a exposição ocorreu por meio da dieta, embora ela também pudesse ter acontecido pela adição diretamente na água. Doses variadas foram testadas, porém, de uma forma geral, com 30 µg/g de Se, na dieta, já se observa efeitos tóxicos ao organismo do peixe, visto que, muitos artigos corroboram essa informação. A partir dos dados publicados, conclui-se que concentrações de 10 µg/g ou menores poderiam ser utilizadas em estudos de suplementação, deste elemento no zebrafish, porém, alguns artigos descreveram efeitos negativos já com 10 µg/g.

Apresentando um papel protetor, o selênio age combatendo o estresse oxidativo e protegendo as células dos efeitos nocivos dos radicais livres. Os trabalhos indicaram que esse elemento tem um potencial redutor do acúmulo de metilmercúrio, podendo ser preventivo para a toxicidade dele, entretanto, a literatura ainda apresenta algumas divergências nos resultados.

Em doses altas, o selênio além de causar toxicidade, também altera o comportamento do zebrafish, interferindo no processo de memória, natação e reconhecimento espacial. Ademais, os estudos mostram que o selênio impacta negativamente na fertilidade masculina, diminuindo o sucesso de acasalamento, e é responsável por muitos efeitos negativos na fecundidade, reprodução dos peixes, sobrevivência do embrião e o sucesso reprodutivo das fêmeas. Estudos também apontam uma das formas de selênio, o difenil disseleneto, como um anti-hiperglicêmico, pois evidenciou efeitos positivos em relação à hiperglicemia ao reduzir o comportamento de ansiedade.

Estudos que avaliem, de forma sistemática, como as diferentes formas de suplementação do selênio, as vias de administração e as dosagens impactam na fisiologia deste animal, poderiam acrescentar informações relevantes e auxiliar na padronização de novos estudos sobre esta temática. A padronização, destas informações, auxiliaria na análise em conjunto de diferentes estudos o que ampliaria o conhecimento nesta área.

REFERÊNCIAS

1. Davis CD, Tsuji PA, Milner JA. Selenoproteins and Cancer Prevention. Annu Rev Nutr. 2012;32(1):73–95.

2. Darvesh A, Bishayee A. Selenium in the Prevention and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Anticancer Agents Med Chem. 2012;10(4):338–45.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3. Kieliszek M. Selenium–fascinating microelement, properties and sources in food. Molecules. 2019;24(7).

4. Tamari Y, Kim ES. Longitudinal study of the dietary selenium intake of exclusively breast-fed infants during early lactation in Korea and Japan. J Trace Elem Med Biol. 1999;13(3):129–33.

5. Post M, Lubiński W, Lubiński J, Krzystolik K, Baszuk P, Muszyńska M, et al. Serum selenium levels are associated with age-related cataract. Ann Agric Environ Med. 2018;25(3):443–8.

6. Kieliszek M, Błazejak S. Current knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: A review. Molecules. 2016;21(5).

7. Shahid NM, Niazi NK, Khalid S, Murtaza B, Bibi I, et al. A critical review of selenium biogeochemical behavior in soil-plant system with an inference to human health. Environ Pollut. 2018;234:915–34.

8. Méplan C, Hesketh J. The influence of selenium and selenoprotein gene variants on colorectal cancer risk. Mutagenesis. 2012;27(2):177–86.

9. Bellinger FP, Raman AV, Reeves MA, Berry MJ. Regulation and function of selenoproteins in human disease. Biochem J. 2009;422(1):11–22.

10. Lu J, Holmgren A. Selenoproteins. J Biol Chem. 2009;284(2):723–7.

11. Abdulah R, Miyazaki K, Nakazawa M, Koyama H. Chemical forms of selenium for cancer prevention. J Trace Elem Med Biol. 2005;19(2–3):141–50.

12. El-Bayoumy K, Sinha R. Molecular chemoprevention by selenium: A genomic approach. Mutat Res. 2005;591(1–2):224–36.

13. Fraczek A, Pasternak K. Selen w medycynie i lecznictwie. J Elem. 2013;18(1):145–63.

14. Kieliszek M, Błazejak S. Selenium: Significance, and outlook for supplementation. Nutrition. 2013;29(5):713–8.

15. Rayman MP. The influence of Selenium on human health. Lancet. 2000;356(9225):233–41.

16. Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: A review. Sci Total Environ. 2008;400(1–3):115–41.

17. Pedrero Z, Madrid Y. Novel approaches for selenium speciation in foodstuffs and biological specimens: A review. Anal Chim Acta. 2009;634(2):135–52.

18. Kryczyk J, Zagrodzki P. Selen w chorobie Gravesa-Basedowa. Postepy Hig Med Dosw. 2013;67:491–8.

19. Oropeza-Moe M, Wisløff H, Bernhoft A. Selenium deficiency associated porcine and human cardiomyopathies. J Trace Elem Med Biol. 2015;31:148–56.

20. Song M, Kumaran MN, Gounder M, Gibbon DG, Nieves-Neira W, Vaidya A, et al. Phase I trial of selenium plus chemotherapy in gynecologic cancers. Gynecol Oncol. 2018;150(3):478–86.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

21. Fernández-Martínez A, Charlet L. Selenium environmental cycling and bioavailability: A structural chemist point of view. Rev Environ Sci Biotechnol. 2009;8(1):81–110.

22. Nuttall KL. Evaluating selenium poisoning. Ann Clin Lab Sci. 2006;36(4):409–20.

23. Wallenberg M, Misra S, Björnstedt M. Selenium cytotoxicity in cancer. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014;114(5):377–86.

24. Pérez-Corona MT, Sánchez-Martínez M, Valderrama MJ, Rodríguez ME, Cámara C, Madrid Y. Selenium biotransformation by Saccharomyces cerevisiae and Saccharomyces bayanus during white wine manufacture: Laboratory-scale experiments. Food Chem. 2011;124(3):1050–5.

25. Pillai R, Uyehara-Lock JH, Bellinger FP. Selenium and selenoprotein function in brain disorders. IUBMB Life. 2014;66(4):229–39.

26. Khurana A, Tekula S, Saifi MA, Venkatesh P, Godugu C. Therapeutic applications of selenium nanoparticles. Biomed Pharmacother. 2019;111:802–12.

27. Ibrahim M, Mussulini BHM, Moro L, de Assis AM, Rosemberg DB, de Oliveira DL, et al. Anxiolytic effects of diphenyl diselenide on adult zebrafish. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014;54:187–94.

28. dos Santos MM, de Macedo GT, Prestes AS, Ecker A, Müller TE, Leitemperger J, et al. Modulation of redox and insulin signaling underlie anti-hyperglycemic and antioxidant effects of diphenyl diselenide in zebrafish. Free Radic Biol Med. 2020;158:20–31.

29. Said ES, Ahmed RM, Mohammed RA, Morsi EM, Elmahdi MH, Elsayed HS, et al. Ameliorating effect of melatonin on mercuric chloride-induced neurotoxicity in rats. Heliyon. 2021;7(7):e07485.

30. Wu J, Cheng G, Lu Z, Wang M, Tian J, Bi Y. Effects of methyl mercury chloride on rat hippocampus structure. Biol Trace Elem Res. 2016;171(1):124–30.

31. Rao MV, Purohit A, Patel T. Melatonin protection on mercury-exerted brain toxicity in the rat. Drug Chem Toxicol. 2010;33(2):209–16.

32. Sabir S, Saleem U, Akash MSH, Qasim M, Chauhdary Z. Thymoquinone induces Nrf2 mediated adaptive homeostasis: Implication for mercuric chloride-induced nephrotoxicity. ACS Omega. 2022;7(8):7370–9.

33. Berlin M. Interaction between selenium and inorganic mercury. Environ Health Perspect. 1978;25:67–9.

34. Parizek J, Ostdalova I, Kalouskova J, Babicky A, Pavlik L, Bibr B. Maternal transmission of selenium in the pregnant and lactating rat. 1970.

35. Kosta L, Byrne AR, Zelenko V. Correlation between selenium and mercury in man following exposure to inorganic mercury. Nat Publ Gr. 1975.

36. Spence R, Gerlach G, Lawrence C, Smith C. The behaviour and ecology of the zebrafish. Biol Rev. 2008;83(1):13–34.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

37. Kinth P, Mahesh G, Panwar Y. Mapping of zebrafish research: A global outlook. Zebrafish. 2013;10(4):510–7.

38. Lidster K, Readman GD, Prescott MJ, Owen SF. International survey on the use and welfare of zebrafish. J Fish Biol. 2017;90(5):1891–905.

39. Hörstgen-Schwark G. Production of homozygous diploid zebra fish. Aquaculture. 1993;112(1):25–37.

40. Aleström P, D'Angelo L, Midtlyng PJ, Schorderet DF, Schulte-Merker S, Sohm F, et al. Zebrafish: Housing and husbandry recommendations. Lab Anim. 2020;54(3):213–24.

41. Grunwald DJ, Eisen J. Headwaters of the zebrafish. Nat Rev Genet. 2002;3(9):711–7.

42. Howe K, Clark MD, Torroja CF, Torrance J, Berthelot C, Muffato M, et al. The zebrafish reference genome. Nature. 2013;496(7446):498–503.

43. Collins JE, White S, Searle SMJ, Stemple DL. Incorporating RNA-seq data into the zebrafish ensembl genebuild. Genome Res. 2012;22(10):2067–78.

44. Isenberg HD. Pathogenicity and virulence: another view. Clin Microbiol Rev. 1988;1(1):40–53.

45. Chu J, Sadler KC. New school in liver development: Lessons from zebrafish. Hepatology. 2009;50(5):1656–63.

46. Astell KR, Sieger D. Zebrafish in vivo models of cancer and metastasis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2020;10(8):1–17.

47. Kimmel CB, Ballard WW, Kimmel SR, Ullmann B, Schilling TF. Stages of embryonic development of the zebrafish. Dev Dyn. 1995;203(3):253–310.

48. Seiler-Hausmann JD, Liedtke C, von Weizsäcker EU. Introduction. Eco-efficiency Beyond. 2017;238(12):9–12.

49. Menke AL, Spitsbergen JM, Wolterbeek APM, Woutersen RA. Normal anatomy and histology of the adult zebrafish. Toxicol Pathol. 2011;39(5):759–75.

50. Thomas JK, Janz DM. Dietary selenomethionine exposure in adult zebrafish. Aquat Toxicol. 2011;102(1–2):79–86.

51. Janz DM, DeForest DK, Brooks ML, Chapman PM, Gilron G, Hoff D, et al. Selenium toxicity to aquatic organisms. Ecol Assess Selenium Aquat Environ. 2010:141–231.

52. Goessling W, Sadler KC. Zebrafish: An Important Tool for Liver Disease Research. Gastroenterology. 2015;149(6):1361–77.

53. Lieschke GJ, Currie PD. Animal models of human disease: Zebrafish swim into view. Nat Rev Genet. 2007;8(5):353–67.

54. Roberts AC, Bill BR, Glanzman DL. Learning and memory in zebrafish larvae. Front Neural Circuits. 2013;7:1–11.

55. Goldsmith P. Zebrafish as a pharmacological tool. Curr Opin Pharmacol. 2004;4(5):504–12.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

56. Asaoka Y, Terai S, Sakaida I, Nishina H. Role of fish models in NAFLD. Dis Model Mech. 2014;7(3):409.

57. Willebrords J, Veloso I, Pereira A, Maes M, Yanguas SC, Colle I, et al. Strategies, models and biomarkers in NAFLD research. Prog Lipid Res. 2015;59:106–25.

58. Yin H, Wang S, Zhang Y, Wu M, Wang JW, Ma Y. Zuogui Pill improves dexamethasone-induced osteoporosis in zebrafish. Biomed Pharmacother. 2018;97:995–9.

59. Yamashita M, Yamashita Y, Suzuki T, Kani Y, Mizusawa N, Imamura S, et al. Selenoneine mediates detox mechanisms against methylmercury. Mar Biotechnol. 2013;15(5):559–70.

60. Bjerregaard P, Fjordside S, Hansen MG, Petrova MB. Dietary selenium reduces retention of methyl mercury in fish. Environ Sci Technol. 2011;45(22):9793–8.

61. Amlund H, Lundebye AK, Boyle D, Ellingsen S. Dietary selenomethionine influences methylmercury accumulation in zebrafish. Aquat Toxicol. 2015;158:211–7.

62. Penglase S, Hamre K, Ellingsen S. Selenium and mercury have synergistic negative effects on fish reproduction. Aquat Toxicol. 2014;149:16–24.

63. Penglase S, Hamre K, Ellingsen S. Selenium prevents downregulation of antioxidant genes by methylmercury. Free Radic Biol Med. 2014;75:95–104.

64. Rasinger JD, Lundebye AK, Penglase SJ, Ellingsen S, Amlund H. Methylmercury neurotoxicity and selenium in zebrafish. Int J Mol Sci. 2017;18(4).

65. Cabezas-Sanchez P, Rainieri S, Conlledo N, Barranco A, Sanz-Landaluze J, Camara C, et al. Impact of selenium on methylmercury exposed zebrafish. Chemosphere. 2019;236:124295.

66. Dolgova NV, Nehzati S, Macdonald TC, Summers KL, Crawford AM, Krone PH, et al. Disruption of selenium transport contributes to mercury toxicity. Metallomics. 2019;11(3):621–31.

67. Thomas JK, Janz DM. Embryo microinjection of selenomethionine reduces hatchability. Sci Rep. 2016;6:26520.

68. Dolgova NV, Hackett MJ, MacDonald TC, Nehzati S, James AK, Krone PH, et al. Distribution of selenium in zebrafish larvae. Metallomics. 2016;8(3):305–12.

69. Liu Z, Chen B, Li X, Wang La, Xiao H, Liu D. Toxicity assessment of zinc, selenium, and strontium. Sci Total Environ. 2019;670:433–8.

70. Zhang X, Wang G, Wang T, Chen J, Feng C, Yun S, et al. Selenomethionine alleviates fluoride toxicity. Aquat Toxicol. 2022;242:106019.

71. Kalishwaralal K, Jeyabharathi S, Sundar K, Muthukumaran A. Cardiovascular effects of selenium nanoparticles in zebrafish. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2016;44(3):990–6.

72. Kalishwaralal K, Jeyabharathi S, Sundar K, Muthukumaran A. Green synthesis of selenium nanoparticles. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2016;44(2):471–7.

73. Pettem CM, Weber LP, Janz DM. Cardiac and metabolic effects of dietary selenomethionine. Toxicol Sci. 2017;159(2):449–60.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

74. Zhao G, Zhu Y, Hu J, Gao M, Hong Y. L-selenomethionine induces cardiovascular defects in zebrafish embryos. Chemosphere. 2022;290:133351.

75. Thomas JK, Janz DM. Maternal transfer of selenomethionine increases developmental toxicities. Aquat Toxicol. 2014;152:20–9.

76. Thomas JK, Janz DM. Developmental and persistent toxicities of selenomethionine. Environ Sci Technol. 2015;49(16):10182–9.

77. Thomas JK, Wiseman S, Giesy JP, Janz DM. Chronic dietary exposure to selenomethionine impairs swim performance. Aquat Toxicol. 2013;130–131:112–22.

78. Massé AJ, Thomas JK, Janz DM. Reduced swim performance after waterborne selenite. Comp Biochem Physiol C. 2013;157(3):266–71.

79. Naderi M, Ferrari MCO, Chivers DP, Niyogi S. Maternal selenium causes dopaminergic hyperfunction in zebrafish offspring. Environ Sci Technol. 2018;52(22):13574–83.

80. Naderi M, Salahinejad A, Jamwal A, Chivers DP, Niyogi S. Chronic selenium exposure induces oxidative stress in zebrafish. Environ Sci Technol. 2017;51(21):12879–88.

81. Li X, Liu H, Li D, Lei H, Wei X, Schlenk D, et al. Dietary selenomethionine alters brain neurotransmitters in zebrafish. Environ Sci Technol. 2021;55(17):11894–905.

82. Naderi M, Salahinejad A, Ferrari MCO, Niyogi S, Chivers DP. Dopaminergic dysregulation during selenium exposure. Environ Pollut. 2018;237:174–85.

83. Attaran A, Salahinejad A, Crane AL, Niyogi S, Chivers DP. Selenium alters social and antipredator behavior. Environ Pollut. 2019;246:837–44.

84. Attaran A, Salahinejad A, Naderi M, Crane AL, Niyogi S, Chivers DP. Chronic selenium exposure affects social learning. Chemosphere. 2020;247:125898.

85. Attaran A, Salahinejad A, Naderi M, Crane AL, Chivers DP, Niyogi S. Transgenerational effects of selenium on behavior. Environ Pollut. 2021;286:117289.

86. Benner MJ, Drew RE, Hardy RW, Robison BD. Zebrafish vary in behavioral responses to selenium. Comp Biochem Physiol A. 2010;157(4):310–8.

87. Arnold MC, Forte JE, Osterberg JS, Di Giulio RT. Antioxidant rescue of selenomethionine teratogenesis. Arch Environ Contam Toxicol. 2016;70(2):311–20.

88. Hauser-Davis RA, Silva JAN, Rocha RCC, Saint'Pierre T, Ziolli RL, Arruda MAZ. Acute selenium exposure in zebrafish. J Trace Elem Med Biol. 2016;33:68–72.

89. Ferreira LM, da Rosa LVC, Müller TE, de Menezes CC, Marcondes Sari MH, Loro VL, et al. Zebrafish exposure to diphenyl diselenide-loaded polymeric nanocapsules caused no behavioral impairments and brain oxidative stress. J Trace Elem Med Biol. 2019;53:62–8.

90. Benner MJ, Settles ML, Murdoch GK, Hardy RW, Robison BD. Sex-specific transcriptional responses of the zebrafish (Danio rerio) brain selenoproteome to acute sodium selenite supplementation. Physiol Genomics. 2013;45(15):653–66.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

91. Penglase S, Hamre K, Rasinger JD, Ellingsen S. Selenium status affects selenoprotein expression, reproduction, and F1 generation locomotor activity in zebrafish (Danio rerio). Br J Nutr. 2014;111(11):1918–31.

92. Matheus M, Macedo GT de, Prestes AS, Loro VL. Hyperglycemia elicits anxiety-like behaviors in zebrafish: Protective role of dietary diphenyl diselenide. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018;85:128–35.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.