

Influência de diferentes dietas hipercalóricas sobre o estresse oxidativo cardíaco

Influence of different hypercaloric diets on cardiac oxidative stress

DOI:10.34117/bjdv7n3-734

Recebimento dos originais: 15/02/2021

Aceitação para publicação: 28/03/2021

Patrícia Vasconcelos Fontana Gasparini

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde
Universidade Federal do Espírito Santo
Endereço: Av. Marechal Campos, 1468 - Bairro/ Campus: Maruípe
CEP: 29047-105, Vitória, ES, Brasil
E-mail: patriciavfontana@gmail.com

Suellem Torezani Sales

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde
Universidade Federal do Espírito Santo
Endereço: Av. Marechal Campos, 1468 - Bairro/ Campus: Maruípe
CEP: 29047-105, Vitória, ES, Brasil
E-mail: suellem.torezani@hotmail.com

Amanda Martins Matias

Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde
Universidade Federal do Espírito Santo
Endereço: Av. Marechal Campos, 1468 - Bairro/ Campus: Maruípe
CEP: 29047-105, Vitória, ES, Brasil
E-mail: amanda.matias@ufes.br

Ana Paula Lima-Leopoldo

Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica
Universidade Federal do Espírito Santo
Endereço: Av. Marechal Campos, 1468 - Bairro/ Campus: Maruípe
CEP: 29047-105, Vitória, ES, Brasil
E-mail: ana.leopoldo@ufes.br

André Soares Leopoldo

Pós-Doutor pelo Programa Nacional de Pós-Doutorado Capes/Reuni/ Sesu
Universidade Federal do Espírito Santo
Endereço: Av. Marechal Campos, 1468 - Bairro/ Campus: Maruípe
CEP: 29047-105, Vitória, ES, Brasil
E-mail: andre.leopoldo@ufes.br

RESUMO

A alta ingestão de dietas hipercalóricas vem sendo mundialmente observada, acarretando aumento do tecido adiposo abdominal com concomitante quadro inflamatório sistêmico de baixo grau, desequilíbrio de citocinas, complicações metabólicas e cardiovasculares. Além disso, observa-se aumento da produção de radicais livres, que associado a diminuição das defesas antioxidantes, resultam em estresse oxidativo. Essa revisão sistemática objetiva analisar estudos que utilizam intervenções nutricionais por meio de dietas hipercalóricas e sua influência no estresse oxidativo cardíaco. A busca virtual foi realizada nas bases de dados Medline, via Pubmed e Bireme, ScienceDirect, Lilacs, e Scielo utilizando como descritores “*oxidative stress*”, “*heart*”, “*myocardial*”, “*cardiac*”, “*high-fat diet*”, “*high-carbohydrate diet*” e “*diet*”. Foram identificados 739 artigos, os quais após critérios de elegibilidade resultaram em 19 estudos. Estes foram separados em estudos experimentais envolvendo diferentes protocolos de dietas hipercalóricas ricas em gordura e/ou carboidratos. Os estudos demonstram relação entre consumo de dietas hipercalóricas e estresse oxidativo cardíaco, baseadas em gorduras saturadas ou insaturadas, acrescidas ou não de açúcar observado pelo aumento da lipoperoxidação, carbonilação proteica e elevação das espécies reativas de oxigênio *in situ*, reporta-se possível envolvimento da enzima NADPH oxidase neste processo, bem como redução das defesas antioxidantes porém há carência de informações sobre as possíveis vias sinalizadoras envolvidas nesse processo.

Palavras-chave: espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo, dieta, coração.

ABSTRACT

The high intake of hypercaloric diets has been observed worldwide, leading to increased of abdominal adipose tissue with a concomitant low-grade systemic inflammatory condition, cytokine imbalance, metabolic and cardiovascular complications. In addition, there is an increase in the production of free radicals, which associated with a decrease in antioxidant defenses, result in oxidative stress. This systematic review aims to analyze studies that use nutritional interventions through hypercaloric diets and their influence on cardiac oxidative stress. The virtual search was performed in the Medline databases, via Pubmed and Bireme, ScienceDirect, Lilacs, and Scielo using “*oxidative stress*”, “*heart*”, “*myocardial*”, “*cardiac*”, “*high-fat diet*”, “*high-carbohydrate diet*” and “*diet*”. 739 articles were identified, which after eligibility criteria resulted in 19 studies. These were separated in experimental studies involving different protocols of hypercaloric diets rich in fat and/or carbohydrates. The studies show a relationship between consumption of hypercaloric diets and cardiac oxidative stress, based on saturated or unsaturated fats, with or without added sugar, observed by the increase in lipoperoxidation, protein carbonylation and elevation of reactive oxygen species *in situ*, but there is a lack of information on the possible signaling pathways involved in this process.

Keywords: reactive oxygen species, oxidative stress, diet, heart.

1 INTRODUÇÃO

O padrão alimentar vem sendo mundialmente modificado ao longo dos últimos anos. Essas transformações envolvem a substituição de alimentos *in natura* ou minimamente processados de origem vegetal, por produtos industrializados, ricos em

gorduras e açúcares, acarretando dentre outras consequências, prejuízo na oferta de nutrientes e ingestão excessiva de calorias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Com o consumo de dietas hipercalóricas tem-se demonstrado aumento da deposição de tecido adiposo abdominal com alterações no perfil lipídico e glicídico em humanos e modelos animais (DOURMASHKIN et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2014; MATIAS et al., 2018; DONOVAN et al., 2013; MIKA e SLEDZINSKI, 2017), além de conduzir a alterações que contribuem para um quadro pró-inflamatório sistêmico de baixo grau, com concomitante desequilíbrio de citocinas que acarretam a progressão de complicações metabólicas e cardiovasculares promovem apoptose, necrose celular e aumento da produção de radicais livres (FUSTER et al., 2016; GOMES et al., 2010).

O desequilíbrio gerado pela alta produção de radicais livres superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peroxinitrito ($ONOO^{\cdot-}$) e hidroxila (OH^{\cdot}) e não radicais como peróxido de hidrogênio (H_2O_2) ou a redução na remoção destes, associado a diminuição das defesas antioxidantes, resultam no processo de estresse oxidativo (HALLIWELL e WHITEMAN, 2004), que tem sido associado a danos cardíacos, com subseqüentes disfunção endotelial, ativação do sistema simpático, neutrófilos e sistema renina angiotensina (DHALLA; TEMSAH; NETTICADAN, 2000). Assim, torna-se extremamente importante relacionar como o padrão dietético interfere no estresse oxidativo para o entendimento das alterações cardiovasculares evidenciadas em diferentes protocolos alimentares.

Devido à ausência de revisões sistemáticas sobre a temática, o presente estudo se propôs analisar estudos que utilizam intervenções nutricionais por meio de dietas hipercalóricas e sua influência sobre o estresse oxidativo cardíaco.

2 MÉTODOS

Bases de dados e Estratégia de busca

A revisão bibliográfica concentrou-se em periódicos indexados nas bases de dados Medline, via Pubmed e Bireme, ScienceDirect, Lilacs e Scielo. Os descritores utilizados foram: “*oxidative stress*”, “*heart*”, “*myocardial*”, “*cardiac*”, “*high-fat diet*”, “*high-carbohydrate diet*” e “*diet*” aplicando-se os operadores lógicos *and* e *or*. Durante a pesquisa não foram impostas restrições quanto às datas de publicação científica. A avaliação dos critérios de elegibilidade foi elaborada de forma independente por dois revisores e em caso de divergências, um terceiro pesquisador era consultado.

Os artigos foram pré-selecionados por meio dos títulos e da leitura dos resumos, sendo analisados a partir dos seguintes critérios de inclusão: a) artigos científicos

originais nas línguas Portuguesa ou Inglesa, b) estudos experimentais envolvendo diferentes protocolos de dietas hipercalóricas ricas em gordura e/ou carboidratos com consequente análise do estresse oxidativo cardíaco. Foram excluídas revisões de literatura, bem como estudos que avaliaram os efeitos de outras intervenções dietéticas com abordagens invasivas e medicamentosas. Quando o título e o resumo não forneciam informações suficientes, realizou-se a leitura do artigo na íntegra para definição ou não de sua inclusão.

3 RESULTADOS

Na busca eletrônica, foram obtidos 739 artigos, dos quais 25 estudos foram elencados para leitura na íntegra. Contudo, 19 artigos foram selecionados de acordo com o escopo desta revisão (18 publicados na língua Inglesa e 1 na Portuguesa). Os artigos foram identificados a partir dos bancos de dados e distribuídos da seguinte forma: Pubmed n=12), ScienceDirect (n=5), Lilacs (n=2), Scielo (n=0) e Bireme (n=0). O fluxograma do processo de seleção dos artigos está exposto na Figura 1.



Figura 1 – Fluxograma de seleção e inclusão dos artigos do estudo.
Fonte: Autoria própria (2020).

O perfil científico dos artigos, incluindo os autores, ano de publicação, modelos animais, grupos experimentais, características das dietas e tempo de tratamento são apresentados na Tabela 1.

O delineamento experimental dos estudos apresentou grande variabilidade, principalmente quanto ao tempo de exposição e composição das dietas. Quanto ao tempo

de exposição, 4 estudos foram realizados com períodos inferiores a 10 semanas, 10 entre 10 e 20 semanas e 5 estudos com protocolos de intervenção nutricional acima de 20 semanas (Tabela 1). Em relação à composição das dietas observa-se predominância de estudos com dietas hipercalóricas a partir de gordura, representando 68,4%. Estudos envolvendo intervenções nutricionais formuladas com carboidratos foram 5,3% e os que utilizaram gordura acrescida de açúcar correspondem a 26,3%.

Em adição, os estudos evidenciam que as fontes, gordura e carboidrato, mais utilizadas foram banha e sacarose, respectivamente. Cabe destacar que todos os estudos selecionados apresentaram grupo controle. Os principais resultados dos estudos analisados são expostos na Tabela 2.

Tabela 1 –Estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Animais	Grupos	Dieta	Tempo de tratamento
Bhatti e Li, 2020	Camundongos C57BL/6J WT e Nox2KO	Controle WT (n=6)	13% de gordura, 58% de carboidrato	16 semanas
		Dieta rica em gordura WT (n=6)	45% de gordura, 35% de carboidrato	
		Controle Nox2KO (n=6)	13% de gordura, 58% de carboidrato	
		Dieta rica em gordura Nox2KO (n=6)	45% de gordura, 35% de carboidrato	
Pakiet et al., 2020	Camundongos C57BL/6J	Controle (n=10)	11% de gordura, 65% de carboidrato	19 semanas
		Dieta rica em gordura (n=10)	60% de gordura, 24% de carboidrato	
Apaijai et al., 2019	Ratos Wistar	Controle (n=8)	19,8% de gordura, 52% de carboidrato	24 semanas
		Dieta rica em gordura saturada (n=8)	59,28% de gordura (banha e colesterol), 14,3% de carboidrato	
		Dieta rica em gordura saturada e açúcar (n=8)	43,3% de gordura (banha e colesterol), 32,4% de carboidrato (frutose, leite condensado)	
Emelyanova et al., 2019	Camundongos C57BL/6J	Controle (n=7)	12% de gordura	10 semanas
	Dieta hipercalórica pobre em gordura (n=7)	10% de gordura (banha)		

		Dieta hipercalórica e rica em gordura (n=7)	60% de gordura (banha)	
Szúcs et al., 2019	Ratos Wistar	Controle (n=8)	Padrão	24 semanas
		Dieta rica em frutose (n=8)	60% de carboidrato (frutose)	
Ma e Xie, 2017	Camundongos C57BL/6 WT e NLRC5-KO	Controle WT (n=15)	10% de gordura	15 semanas
		Dieta rica em gordura WT (n=15)	60% de gordura (óleo de palma)	
		Controle NLRC5-KO (n=15)	10% de gordura	
		Dieta rica em gordura NLRC5-KO (n=15)	60% de gordura (óleo de palma)	
Hu e Zhang, 2017	C57BL/6J WT e TLR4 ^{-/-}	Controle WT (n=6-8)	10% de gordura	12 semanas
		Dieta rica em gordura WT (n=6-8)	60% de gordura	
		Controle TLR4 ^{-/-} (n=6-8)	10% de gordura	
		Dieta rica em gordura TLR4 ^{-/-} (n=6-8)	60% de gordura	
Hunter et al., 2017	JCR:LA-cp e Sprague-Dawley	Controle SD (n=24)	5% de gordura, 48% de carboidrato (principalmente amido)	12 semanas
		Dieta rica em gordura e açúcar SD (n=16)	35% de gordura (banha), 36% de carboidrato (principalmente sacarose)	
		Controle JCR (n=20)	5% de gordura, 48% de carboidrato (principalmente amido)	
		Dieta rica em gordura e açúcar JCR (n=20)	35% de gordura (banha), 36% de carboidrato (principalmente sacarose)	
Yu et al., 2017	Ratos Wistar	Controle (n=40)	12% de gordura	10 semanas
		Dieta rica em gordura (n=40)	45% de gordura	

		Dieta rica em gordura resistentes a obesidade (n=40)	45% de gordura	
Sverdlov et al., 2016	Camundongos mCAT e Camundongos WT - C57BL/6NJ	Controle WT- dieta pobre em gordura e sacarose (n=6)	10% de gordura (banha), 0% de carboidrato (sacarose)	4 meses
		Controle WT- dieta rica em gordura e sacarose (n=4)	58% de gordura (banha), 13% de carboidrato (sacarose)	
		mCAT - dieta pobre em gordura e sacarose (n=5)	10% de gordura (banha), 0% de carboidrato (sacarose)	
		mCAT - dieta rica em gordura e sacarose (n=5)	58% de gordura (banha), 13% de carboidrato (sacarose)	
Gamez-Mendez et al., 2015	Camundongos C57BL/6	Controle (n=10)	Padrão	8 semanas
		Dieta rica em gordura (n=10)	58% de gordura	
		Dieta rica em gordura + antioxidante (n=10)	58% de gordura + 2,4mg/l de apocinina - inibidor da NAPH oxidase	
Chou et al., 2014	Ratos AdipoR1 e Ratos selvagens	Controle (n=6)	18% de gordura e 58% de extrato livre de nitrogênio	24 semanas
		Dieta rica em gordura e açúcar (n=6)	23,6% de gordura e 41,2% de carboidratos	
Enos et al., 2014	Camundongos C57BL/6	Controle (n=8/9)	12,2% de gordura, 68,8% de carboidrato	16 semanas
		Controle modificado (n=8/9)	12,2% de gordura (equivalência em w6:w3), 68,7% de carboidrato	
		Dieta rica em gordura 6% (n=8/9)	40% de gordura (6% saturada), 47% de carboidrato	
		Dieta rica em gordura 12% (n=8/9)	40% de gordura (12% saturada), 47% de carboidrato	
		Dieta rica em gordura 24% (n=8/9)	40% de gordura (24% saturada), 47% de carboidrato	
Martínez-Martínez et al., 2014	Ratos Wistar	Controle (n=8)	3,5% de gordura	6 semanas
		Dieta rica em gordura (n=8)	33,5% de gordura	

Sverdlov et al., 2014	Camundongos C57BL/6J	Controle (n=4-5)	10% de gordura (banha), 0% de carboidrato (sacarose)	8 meses
		Dieta rica em gordura e açúcar (n=4-5)	58% de gordura (banha), 13% de carboidrato (sacarose)	
Noeman et al., 2011	Ratos albinos	Controle (n=30)	5% de gordura (óleo de milho) e 65% de carboidratos (amido de milho 15% e açúcar 50%)	16 semanas
		Dieta rica em gordura (n=30)	46% de gordura (óleo de milho 25.5% e gordura bovina 20.5%) e 24% de carboidratos (amido de milho 6% e açúcar 18%)	
Ballal et al., 2010	Ratos Wistar	Controle - dieta pobre em gordura (n = -)	12% de gordura, 60% de carboidrato	48 semanas
		Dieta Ocidental (n = -)	45% de gordura	
		Dieta rica em gordura (n=...-)	60% de gordura	
Pinotti et al., 2007	Ratos Wistar	Controle (n=8)	2,30% de gordura (58,52% de AGI e 41,38% de AGS)	60 dias
		Dieta rica em gordura saturada (n=8)	20,02% de gordura (37,45% de AGI – óleo de milho e 62,55% de AGS – óleo de coco).	
		Dieta rica em gordura insaturada (n=8)	19,39% de gordura (73,57% de AGI – óleo de milho e 26,43% de AGS – óleo de coco).	
Pinotti et al., 2006	Ratos Wistar	Controle (n=8)	2,3% de gordura (58,52% de AGI e 41,38% de AGS)	60 dias
		Dieta rica em gordura insaturada (n=8)	19.39% de gordura (73.57% de AGI e 26.43% de AGS)	

Tabela 2 – Resultados relacionados ao estresse oxidativo cardíaco.

Autor, ano	Animais	Grupos/Tempo	Resultados	
			Estresse Oxidativo	Efeito
Bhatti e Li, 2020	Camundongos C57BL/6J WT e Nox2KO	Dieta rica em gordura 16 semanas	+	↑ O ₂ • ⁻ dependente de NADPH ↑ Nox2 e fosforilação de Akt e ERK1/2
Pakiet et al., 2020	Camundongos C57BL/6J	Dieta rica em gordura 19 semanas	∅	
Apajjai et al., 2019	Ratos Wistar	Dieta rica em gordura saturada Dieta rica em gordura saturada e açúcar 24 semanas	+	↑ MDA ↑ EROs
Emelyanova et al., 2019	Camundongos C57BL/6J	Dieta rica em gordura 10 semanas	+	↑ MDA
Szűcs et al., 2019	Ratos Wistar	Dieta rica em frutose 24 semanas	∅	
Ma e Xie, 2017	Camundongos C57BL/6 WT e NLRC5-KO	Dieta rica em gordura 15 semanas	+	↑ MDA ↓ SOD
Hu e Zhang, 2017	C57BL/6J e TLR4 ^{-/-}	Dieta rica em gordura 12 semanas	+	↑ EROs ↓ Aconitase
Hunter et al., 2017	JCR:LA-cp e Sprague-Dawley	Dieta rica em gordura e açúcar 10 semanas	+	↑ O ₂ • ⁻
Yu et al., 2017	Ratos Wistar	Dieta rica em gordura 10 semanas	+	↑ MDA Induziu alterações dos complexos mitocondriais I, III e IV
Sverdlov et al., 2016	Camundongos mCAT e Camundongos WT - C57BL/6NJ	Dieta rica em gordura e sacarose 4 meses	+	↑ H ₂ O ₂
Gamez-Mendez et al., 2015	Camundongos C57BL/6	Dieta rica em gordura 8 semanas	+	↑ O ₂ • ⁻ ↑ ONOO• ⁻
Chou et al., 2014	Ratos AdipoR1 e Ratos selvagens	Dieta rica em gordura e açúcar 24 semanas	+	↓ SOD

Enos et al., 2014	Camundongos C57BL/6	Dieta rica em gordura 6% Dieta rica em gordura 12% Dieta rica em gordura 24% 16 semanas	∅	
Martínez-Martínez et al., 2014	Ratos Wistar	Dieta rica em gordura 4 semanas	+	↑ O ₂ • ⁻
Sverdlov et al., 2014	Camundongos C57BL/6J	Dieta rica em gordura e açúcar 8 meses	+	↑ H ₂ O ₂ com substratos dos complexos mitocondriais I e II ↓ Proporção GSH/GSSG
Noeman et al., 2011	Ratos albinos	Dieta rica em gordura 16 semanas	+	↑ MDA ↑ Proteína carbonilada ↑ GSH ↓ Glutathione s-transferase, GPX e paraoxinase-1
Ballal et al., 2010	Ratos Wistar	Dieta ocidental rica em gordura 48 semanas	+	↓ SOD-2 ↓ GPX ↓ HO-1
Pinotti et al., 2007	Ratos Wistar	Dieta rica em gordura saturada Dieta rica em gordura insaturada 60 dias	+	↑ Hidroperóxido lipídico ↓ Atividade total dos antioxidantes ↓ SOD ↓ CAT (insaturada) ↓ GPX (saturada)
Pinotti et al., 2006	Ratos Wistar	Dieta rica em gordura insaturada	+	↑ Hidroperóxido lipídico ↓ Atividade total dos antioxidantes ↓ SOD ↓ CAT (insaturada)

+: presença de estresse oxidativo. ∅: ausência de estresse oxidativo. O₂ •⁻: Superóxido. NADPH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato. NOX2: NADPH Oxidase 2. Akt: Proteína Quinase B. ERK1/2: Proteína Quinase Regulada por Sinal Extracelular. MDA: Malondialdeído. EROs: Espécies Reativas de Oxigênio. SOD: Superóxido Dismutase. H₂O₂: Peróxido de Hidrogênio. ONOO•⁻: Peroxinitrito CAT: Catalase. GSH: Glutathione Reduzida. GSSG: Glutathione Oxidada. GPX: Glutathione Peroxidase. HO-1: Hemeoxigenase 1.

Dieta hipercalórica rica em gordura

No estudo de Bhatti e Li (2020), a intervenção nutricional a partir de gordura acarretou elevação significativa na produção de O₂•⁻, da expressão de adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidase (Nox 2) e da fosforilação da proteína quinase B (Akt) e proteína quinase regulada por sinal extracelular (ERK1/2) em camundongos C57BL/6J WT que receberam dieta rica em gordura (HFD). Corroborando com os autores, alguns estudos também apresentaram aumento de O₂•⁻ com a intervenção

nutricional (MARTÍNEZ-MARTÍNEZ et al., 2014; GAMEZ-MENDEZ et al., 2015). Além disso, outros autores relatam maior produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (HU E ZHANG, 2017), ONOO⁻ (GAMEZ-MENDEZ et al., 2015) e hidroperóxido lipídico (PINOTTI et al., 2005; PINOTTI et al., 2006). Contudo, Yu e colaboradores (2017) não encontraram diferença no nível de EROs entre os grupos controle e HFD.

Os resultados apontam que os níveis de proteína carbonilada foram maiores no tecido cardíaco do grupo com dieta rica em gordura (NOEMAN et al., 2011). Em adição, pesquisadores também observaram elevação dos níveis de malondialdeído (MDA) após essa intervenção nutricional (NOEMAN et al., 2011; EMELYANOVA et al. 2019; MA e XIE, 2017; YU et al., 2017). Os estudos apontam que a dieta induziu alterações mitocondriais cardíacas complexas e dano oxidativo, especialmente nos complexos mitocondriais I, III e IV (YU et al., 2017). No entanto, Pakiet et al. (2020) mostraram que não houve diferença significativa nos níveis de proteína carbonilada e MDA entre os grupos controle e intervenção HFD; Enos e colaboradores (2014) não observaram aumento na concentração do produto de peroxidação de ácidos graxos polinsaturados, 4-hidroxinonenal (4-HNE).

Considerando as respostas referentes às defesas antioxidantes, a atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) foi reduzida em camundongos C57BL6 WT e ratos *Wistar* (PINOTTI et al., 2005; PINOTTI et al., 2006; BALLAL et al., 2010; MA e XIE, 2017). Contudo, os resultados para a atividade da catalase (CAT) são discrepantes, enquanto alguns estudos não apresentaram diferença estatística entre os tratamentos (NOEMAN et al., 2011; BALLAL et al., 2010) em outros, a intervenção suprimiu a atividade enzimática (PINOTTI et al., 2006; PINOTTI et al., 2005). Além disso, foi observada diminuição significativa na atividade das enzimas glutathione s-transferase, paraoxinase-1 (NOEMAN et al., 2011) e glutathione peroxidase (GPX) (BALLAL et al., 2010; NOEMAN et al., 2011; PINOTTI et al., 2006) e redução da atividade da aconitase (HU e ZHANG, 2017) e hemoxigenase-1 (HO-1) (BALLAL et al., 2010). Em adição, Noeman et al. (2011) observaram aumento da glutathione reduzida (GSH) no tecido cardíaco do grupo com dieta rica em gordura.

Dieta hipercalórica rica em carboidratos

A intervenção com dieta rica em frutose não demonstrou diferença estatística nos níveis de MDA quando comparada ao grupo controle, porém, acarretou diminuição da

SOD. Ademais, os autores encontraram aumento da atividade das enzimas anti-oxidantes alfa-aminoadípico semialdeído desidrogenase e peroxiredoxina-6 (SZÚCS et al., 2019).

Dieta hipercalórica rica em gordura e carboidratos

A intervenção nutricional baseada em gordura e açúcar associou-se a maior expressão cardíaca de $O_2^{\cdot-}$ (HUNTER et al., 2017) e H_2O_2 mitocondrial (SVERDLOV et al., 2016, 2014), em especial nos substratos dos complexos I e II (SVERDLOV et al., 2014). Em ratos *Wistar*, tanto a intervenção com dieta rica em gordura saturada (HFD) quanto a rica em gordura acrescida de açúcar (HFHS) apresentaram concentrações de EROs mitocondriais e MDA, plasmáticas e cardíacas aumentadas, mostrando-se mais expressivas na dieta HFHS (APAIJAI et al., 2019).

A dieta HFHS também foi capaz de inibir a atividade da SOD (CHOU et al., 2014) e diminuir a proporção miocárdica total e mitocondrial de glutathiona reduzida/glutathiona oxidada (GSH/GSSG) em camundongos, ratificando o aumento no estresse oxidativo (SVERDLOV et al., 2014).

4 DISCUSSÃO

A literatura tem reportado a relação entre ingestão de dietas hipercalóricas e o estresse oxidativo cardíaco, apresentando poucos resultados contrapostos. Essa associação pode ser desencadeada pela alta versatilidade da rede metabólica miocárdica, que apesar de utilizar os ácidos graxos como principal combustível, é altamente flexível na utilização de outros substratos, quando eles se tornam abundantemente disponíveis (KOLWICZ JR; PUROHIT; TIAN, 2013).

Dessa forma, em situações em que há oferta aumentada de lipídios em detrimento da capacidade de oxidá-los, ocorre em conjunto a elevação dos níveis de triglicerídeos no coração, o que contribui para o aumento geral do conteúdo de metabólitos lipídicos tóxicos e a desregulação do metabolismo lipídico e das vias de sinalização, impactando negativamente na função cardíaca (D'SOUZA; NZIRORERA; KIENESBERGER, 2016). Somado a isto, a liberação excessiva de ácidos graxos pelo tecido adiposo afeta a sensibilidade à ação da insulina no tecido cardíaco, levando à utilização deficiente de glicose, a qual pode acentuar a absorção de ácidos graxos com conseqüente acúmulo de espécies lipídicas tóxicas (GRAY e KIM, 2011). Assim, corroborando essas informações, Pinotti e colaboradores (2007, 2006) encontraram aumento de hidroperóxidos lipídicos

no tecido cardíaco em animais alimentados tanto com dieta rica em ácidos graxos saturados quanto insaturados.

Outros estudos recentes também reforçam esses resultados, relatando aumento nas concentrações plasmáticas e cardíacas de MDA, produto secundário da lipoperoxidação, ao ofertar dieta rica em gordura e/ou açúcar; os autores destacam ainda conteúdo deste metabólito significativamente maior quando as calorias são provenientes de gordura (APAIJAI et al., 2019; EMELYANOVA et al., 2019). Noeman et al. (2011), além de ratificarem elevação do MDA, observaram aumento das proteínas carboniladas, também utilizadas como marcadores de estresse oxidativo. Além da maior produção cardíaca de $O_2^{\cdot-}$ em animais que recebem dieta obesogênica rica em gordura, alguns autores mostraram redução da atividade da aconitase. Essa enzima é importante no metabolismo celular, a qual converte o citrato a isocitrato, sendo sua atividade sensivelmente alterada pelas EROs e, comprometendo a reserva energética do cardiomiócito (MARTÍNEZ-MARTÍNEZ et al., 2014; HU e ZHANG, 2017).

Apesar de diversos estudos apresentarem a relação entre o consumo de dieta obesogênica, tanto rica em gorduras como carboidratos, e o aumento nas concentrações de EROs e produtos da oxidação lipídica e proteica no coração, alguns autores não identificaram os mesmos resultados. Enquanto Hunter e colaboradores (2017) evidenciaram aumento das EROs apenas em ratos JCR, modelo de obesidade exacerbada e síndrome metabólica, atribuída ao maior grau de inflamação desses animais, outros autores não relataram aumento nos níveis de proteína carbonilada (PAKIET et al., 2020), MDA (PAKIET et al., 2020; SZÚCS et al., 2019) e 4-HNE (ENOS et al., 2014), marcadores de dano oxidativo. Os autores sugerem que a ausência de estresse oxidativo possa ser devido à composição da ração utilizada ou duração do protocolo experimental (PAKIET et al., 2020), à ausência de acúmulo ectópico de lipídeos ou de sinalização inflamatória no tecido cardíaco (ENOS et al., 2014) e também ao controle por respostas adaptativas como a elevação da alfa-aminoxidase semialdeído desidrogenase que protege as células, metabolizando aldeídos derivados da peroxidação lipídica, e da peroxiredoxina-6 que catalisa a redução de H_2O_2 em hidroperóxidos orgânicos de cadeia curta, ácidos graxos e fosfolipídios desempenhando um papel na homeostase e proteção celular contra o estresse oxidativo (SZÚCS et al., 2019).

Outro aspecto importante na geração de EROs advindos do elevado consumo calórico, o envolvimento da atividade mitocondrial, responsável por desempenhar papel central nas vias metabólicas, tem se destacado no controle da regulação do estado redox

celular (MARTINEZ, 2006). Yu et al. (2017), ao avaliarem a exposição à dieta rica em gordura evidenciaram indução de dano oxidativo mitocondrial, assim como Sverdlov et al. (2016, 2014), que ao submeterem os animais a dieta rica em gordura e açúcar encontraram produção de H_2O_2 aumentada na mitocôndria cardíaca. Em adição, estudo também destaca que dieta rica em gordura e/ou acrescida de açúcar promove maior produção de EROs mitocondrial (APAIJAI et al., 2019). Essas alterações na mitocôndria estão relacionadas ao excesso de glicose no interior das células que pode gerar maior oxidação durante o ciclo do ácido tricarboxílico, levando ao aumento de doadores de elétrons na cadeia de transporte mitocondrial com consequente produção de $O_2^{\cdot-}$ que é dismutado em H_2O_2 . Da mesma maneira, o excesso de ácidos graxos livres aumenta a oxidação mitocondrial e a oxidação de acetil-CoA derivada de ácidos graxos, gerando os mesmos doadores de elétrons que a oxidação de glicose, resultando em superprodução mitocondrial de EROs (BROWNLEE, 2005).

Ademais, é importante salientar que a membrana plasmática contém NADPH oxidase, complexo enzimático que converte oxigênio molecular em seu radical $O_2^{\cdot-}$ e parece estar envolvido na geração de EROs envolvendo nutrientes. Assim, ácidos graxos livres, especialmente palmitato, podem estimular a síntese de diacilgliceróis e ativar a PKC que leva à ativação de NADPH oxidase nas células adiposas ou, remotamente, em outras células, induzindo ou agravando a produção de EROs (INOBUCHI et al., 2000; MATSUDA e SHIMOMURA, 2013).

O envolvimento da NADPH oxidase na superprodução de EROs e consequente estresse oxidativo pode ser confirmado por Bhatti e Li (2020) que relataram maior produção de $O_2^{\cdot-}$ dependente desta enzima, bem como maior expressão de Nox2 e fosforilação de Akt e ERK1/2, as quais estão envolvidas nos processos de hipertrofia em camundongos C57BL/6J WT que receberam dieta rica em gordura; essas alterações são significativamente reduzidas ou ausentes nos animais Nox2 nocaute.

Gamez-Mendez e colaboradores (2015) também evidenciaram aumento das EROs, H_2O_2 e $O_2^{\cdot-}$ em camundongos com dieta rica em gordura, contudo, ao ofertarem a mesma dieta acrescida de apocinina, antioxidante inibidor da NADPH oxidase, observaram que a geração vascular de H_2O_2 e $O_2^{\cdot-}$ foi significativamente menor. Os autores sugeriram que apocinina resultou na prevenção do desenvolvimento da obesidade, restaurou parcialmente o comprometimento vascular coronariano; reduziu a constrição induzida por acetilcolina e resposta vasodilatadora dependente de acetilcolina, aumentou os níveis de óxido nítrico *in situ*, evitou a geração vascular de $O_2^{\cdot-}$ e $ONOO^{\cdot-}$ e aumentou

a expressão da proteína *óxido nítrico sintase endotelial* (eNOS), no entanto o mecanismo exato pelo qual a apocinina previne essas alterações metabólicas e bioquímicas ainda não é claro.

A maior linha de defesa antioxidante enzimática é composta pela SOD, CAT e GPX que atuam para suprimir ou prevenir a formação de radicais livres ou espécies reativas nas células (VINCENT e TAYLOR, 2006). O radical $O_2^{\cdot-}$ gerado nos tecidos é cataliticamente convertido em H_2O_2 e oxigênio molecular (O_2) pela SOD. O H_2O_2 quando acumulado é tóxico para os tecidos corporais ou células e ainda, na presença de ferro é convertido em hidroxila através da reação de Fenton. Para prevenir este fenômeno, a CAT, enzima encontrada nos peroxissomos e em menores níveis no citosol, decompõe H_2O_2 em água e O_2 , conseqüentemente diminuindo os danos induzidos pelos radicais livres (IGHODARO e AKINLOYE, 2018). A GPX compete com a CAT pelo substrato H_2O_2 , no entanto, a GPX possui maior capacidade em reagir efetivamente com lipídios e outros hidroperóxidos orgânicos (MATÉS; PÉREZ-GÓMEZ; DE CASTRO, 1999). Pinotti et al. (2006, 2007) destacam em seus estudos a partir de intervenções nutricionais com dietas ricas em gordura, redução das substâncias antioxidantes totais, CAT, SOD e GPX, associadas ao aumento do estresse oxidativo. No entanto, em estudo realizado com camundongos transgênicos (mCAT) que expressam a catalase na mitocôndria, os efeitos da dieta rica em gordura acrescida de açúcar que aumentaram os níveis de H_2O_2 foram suprimidos, demonstrando o papel fundamental da enzima no equilíbrio oxidativo (SVERDLOV, et al., 2016).

Diante desse contexto e considerando o papel das defesas antioxidantes no tecido cardíaco, Ballal et al. (2010) observaram que dieta ocidental com 45% de lipídios promoveu lesão oxidativa nos corações, sugerindo que esse prejuízo foi decorrente dos níveis reduzidos das enzimas antioxidantes superóxido dismutase – 2 (SOD-2), GPX e HO-1. Outros estudos relataram também redução de antioxidantes, como GPX e SOD em intervenções nutricionais com dieta rica em gordura, frutose e gordura acrescida de açúcar (SZÚCS et al., 2019; MA e XIE, 2017; CHOU et al., 2014; NOEMAN et al., 2011;). Salienta-se que Szúcs e colaboradores (2019) não observaram dano oxidativo cardíaco, apesar da redução da SOD, relataram aumento da atividade de outras enzimas antioxidantes, as quais possivelmente atuaram como fator protetor das células ao estresse oxidativo.

Assim, a literatura sugere que o excesso de nutrientes, como glicose e ácidos graxos livres e, as calorias provenientes da dieta, concomitantes ao desenvolvimento da

obesidade, ativam a NADPH oxidase, por meio de receptor de membrana acoplado a proteína G, a qual acarreta aumento da produção de íons O_2^- (CAI; GRIENGLING; HARRISON, 2003). Estes íons podem ser convertidos, pela ação da SOD, à H_2O_2 , que por sua vez podem reagir com o ferro e formar conseqüentemente íons hidroxila. A estabilização do H_2O_2 é realizada por meio das enzimas antioxidantes CAT e GPX. Além disso, as EROs resultantes da atividade da NADPH oxidase podem entrar na mitocôndria, tornando-a disfuncional, simultaneamente a organela está produzindo mais EROs devido ao aumento nos processos de oxidação de nutrientes. O desequilíbrio entre a elevada produção de EROs e a redução e/ou ineficiência das defesas anti-oxidantes resulta em estresse oxidativo, levando a lipoperoxidação e carbonilação proteica que podem contribuir para o aparecimento de alterações cardiovasculares (Figura 2).

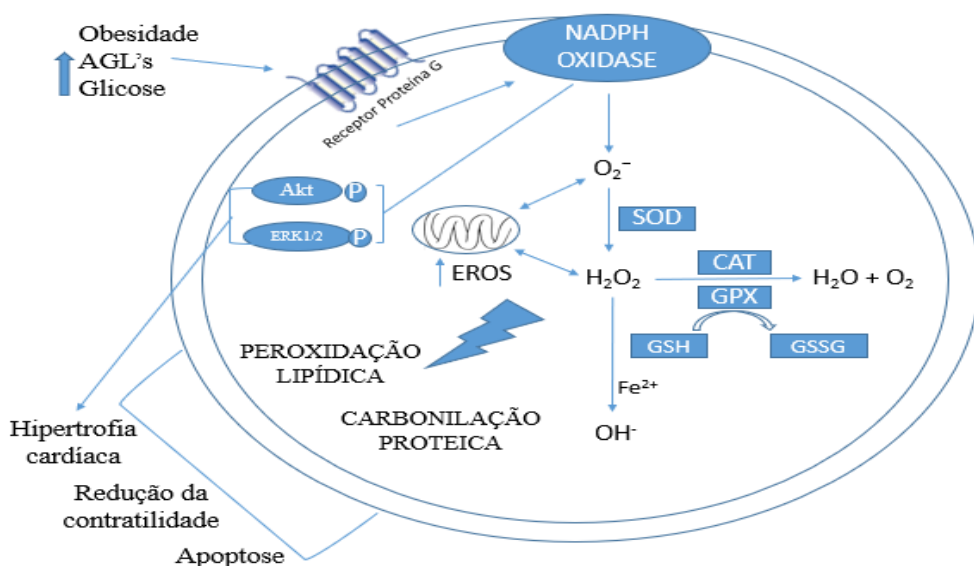


Figura 2 – Mecanismos envolvidos no estresse oxidativo cardíaco.

AGLs: Ácidos Graxos Livres. NADPH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato. O_2^- : Superóxido. SOD: Superóxido Dismutase. H_2O_2 : Peróxido de Hidrogênio. Fe^{2+} : ferro $^{2+}$. OH^- : Hidroxila. CAT: Catalase. GPX: Glutathiona Peroxidase. GSH: glutathiona reduzida. GSSG: glutathiona oxidada; H_2O : Água. O_2 : Oxigênio molecular. EROS: Espécies Reativas de Oxigênio. Akt: Proteína Quinase B. ERK1/2: Proteína Quinase Regulada por Sinal Extracelular. P: Fosfato.

Fonte: Autoria própria (2020).

Em suma, apesar da variação metodológica apresentada pelos artigos analisados contribuir para as divergências de resultados, os estudos indicam que as intervenções dietéticas baseadas na oferta elevada de macronutrientes, principalmente gordura, podem acarretar prejuízos cardiovasculares, norteados possivelmente pelo processo de estresse oxidativo. Desse modo, a injúria cardíaca relaciona-se à superprodução de EROs, decorrente de fontes enzimáticas, como a NADPH oxidase, associada à diminuição das

defesas enzimáticas antioxidantes, acarretando maior oxidação lipídica e proteica e alterações mitocondriais, as quais resultam em disfunção celular.

5 CONCLUSÃO

A maioria dos estudos aponta para a ocorrência de estresse oxidativo cardíaco a partir do consumo de dietas hipercalóricas, sejam elas formuladas e baseadas em gorduras saturadas ou insaturadas, acrescidas ou não de açúcar. No entanto, há carência de informações a partir de metodologias e resultados consistentes sobre as possíveis vias sinalizadoras envolvidas nesse processo.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia alimentar para a população brasileira. Brasília:2^a ed; 2014. Disponível em:<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf>.

Dourmashkin JT, Chang GQ, Gayles EC, Hill JO, Fried SK, Julien C, et al. Different forms of obesity as a function of diet composition. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(11):1368-78. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/0803017>>.

Oliveira LS, Santos DA, Barbosa-da-Silva S, Mandarin-de-Lacerda CA, Aguila MB. The inflammatory profile and liver damage of a sucrose-rich diet in mice. *J Nutr Biochem*. 2014;25(2):193-200. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955286313002313?via%3Dihub>>.

Matias AM, Estevam WM, Coelho PM, Haese D, Kobi JBBS, Lima-Leopoldo AP, et al. Differential effects of high sugar, high lard or a combination of both on nutritional, hormonal and cardiovascular metabolic profiles of rodents. *Nutrients*. 2018;10(8):1071. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/10/8/1071>>.

Donovan EL, Pettine SM, Hickey MS, Hamilton KL, Miller BF. Lipidomic analysis of human plasma reveals ether-linked lipids that are elevated in morbidly obese humans compared to lean. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):24. Disponível em: <<https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-5-24>>.

Mika A, Sledzinski T. Alterations of specific lipid groups in serum of obese humans: a review. *Obes Rev*. 2017;18(2):247-272. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/obr.12475>>.

Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1786-807. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.115.306885?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed>.

Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CV Jr. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arq. Bras. Cardiol*. 2010;94(2):273-279. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2010000200021&script=sci_abstract&tlng=pt>.

Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol*. 2004;142(2):231-55. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1574951/>>.

Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens*. 2000;18(6):655-73. Disponível em: <

https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2000/18060/Role_of_oxidative_stress_in_cardiovascular.2.aspx.

Bhatti SN, Li JM. Nox2 dependent redox-regulation of Akt and ERK1/2 to promote left ventricular hypertrophy in dietary obesity of mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;528(3):506-13. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X20310998>>.

Pakiet A, Jakubiak A, Mierzejewska P, Zwara A, Liakh I, Sledzinski T, et al. The effect of a high-fat diet on the fatty acid composition in the hearts of mice. *Nutrients.* 2020;12(3):824. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/824>>.

Apaijai N, Arinno A, Palee S, Pratchayasakul W, Kerdphoo S, Jaiwongkam T, et al. High-saturated fat high-sugar diet accelerates left-ventricular dysfunction faster than high-saturated fat diet alone via increasing oxidative stress and apoptosis in obese-insulin resistant rats. *Mol Nutr Food Res.* 2019;63(2):e1800729. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mnfr.201800729>>.

Emelyanova L, Boukatina A, Myers C, Oyarzo J, Lustgarten J, Shi Y, et al. High calories but not fat content of lard-based diet contribute to impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in C57BL/6J mice heart. *PLoS One.* 2019;14(7):e0217045. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0217045>>.

Szűcs G, Sója A, Péter M, Sárközy M, Bruszel B, Siska A, et al. Prediabetes induced by fructose-enriched diet influences cardiac lipidome and proteome and leads to deterioration of cardiac function prior to the development of excessive oxidative stress and cell damage. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;3218275. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/3218275/>>.

Ma SR, Xie XW. NLRC5 deficiency promotes myocardial damage induced by high fat diet in mice through activating TLR4/NF-Kb. *Biomed Pharmacother.* 2017;91(7):755-766. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332216329900>>.

Hu N, Zhang Y. TLR4 knockout attenuated high fat diet-induced cardiac dysfunction via NF-κB/JNK-dependent activation of autophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(8):2001-2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443917300157?via%3Dihub>>.

Hunter I, Soler A, Joseph G, Hutcheson B, Bradford C, Zhang FF, et al. Cardiovascular function in male and female JCR:LA-cp rats: effect of high-fat/high-sucrose diet. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312(4):H742-H751. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.00535.2016?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org>.

Yu HT, Fu XY, Liang B, Wang S, Liu JK, Wang SR, et al. Oxidative damage of mitochondrial respiratory chain in different organs of a rat model of diet-induced obesity. *Eur J Nutr.* 2017;57(5):1957-1967. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00394-017-1477-0>>.

Sverdlov AL, Elezaby A, Qin F, Behring JB, Luptak I, Calamaras TD, et al. Mitochondrial Reactive Oxygen Species Mediate Cardiac Structural, Functional, and Mitochondrial Consequences of Diet-Induced Metabolic Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 2016;11;5(1):e002555. Disponível em:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.115.002555?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed>.

Gamez-Mendez AM, Vargas-Robles H, Ríos A, Escalante B. Oxidative stress-dependent coronary endothelial dysfunction in obese mice. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138609. Disponível em:

<<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0138609>>.

Chou IP, Chiu YP, Ding ST, Liu BH, Lin YY, Chen CY. Adiponectin receptor 1 overexpression reduces lipid accumulation and hypertrophy in the heart of diet-induced obese mice--possible involvement of oxidative stress and autophagy. *Endocr Res.* 2014;39(4):173-9. Disponível em:

<<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07435800.2013.879165?journalCode=ierc20/>>.

Enos RT, Velázquez KT, Murphy EA. Insight into the impact of dietary saturated fat on tissue-specific cellular processes underlying obesity-related diseases. *J Nutr Biochem.* 2014;25(6):600-12. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955286314000394?via%3Dihub>>.

Martínez-Martínez E, Jurado-López R, Valero-Muñoz M, Bartolomé MV, Ballesteros S, Luaces M, et al. Leptin induces cardiac fibrosis through galectin-3, mTOR and oxidative stress: potential role in obesity. *J Hypertens.* 2014;32(5):1104-14. Disponível em: <https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2014/05000/Leptin_induces_cardiac_fibrosis_through.25.aspx>.

Sverdlov AL, Elezaby A, Behring JB, Bachschmid MM, Luptak I, Tu VH, et al. High fat, high sucrose diet causes cardiac mitochondrial dysfunction due in part to oxidative post-translational modification of mitochondrial complex II. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;78:165-73. Disponível em: <[https://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828\(14\)00244-2/fulltext](https://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828(14)00244-2/fulltext)>.

Noeman SA, Hamooda HE, Baalash AA. Biochemical study of oxidative stress markers in the liver, kidney and heart of high fat diet induced obesity in rats. *Diabetol Metab Syndr.* 2011;3(1):17. Disponível em:

<<https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-3-17>>.

Ballal K, Wilson CR, Harmancey R, Taegtmeier H. Obesogenic high fat western diet induces oxidative stress and apoptosis in rat heart. *Mol Cell Biochem.* 2010;344(1-2):221-30. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11010-010-0546-y>>.

Pinotti MF, Silva MD, Sugizaki MM, Novelli YSD, Sant'ana LS, Aragon FF, et al. Influências de dietas ricas em ácidos graxos saturados e insaturados sobre o miocárdio de

ratos. *Arq. Bras. Cardiol.* 2007;88(3):346-53. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/239491059_Influencias_de_dietas_ricas_em_acidos_graxos_saturados_e_insaturados_sobre_o_miocardio_de_ratos>.

Pinotti MF, Silva MD, Sugizaki MM, Diniz YS, Sant'Ana LS, Aragon FF, et al. Effect of unsaturated fatty acids on myocardial performance, metabolism and morphology. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(2):305-12. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/51373109_Effect_of_unsaturated_fatty_acids_on_myocardial_performance_metabolism_and_morphology>.

Kolwicz SC Jr, Purohit S, Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res.* 2013;113(5):603-16. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.113.302095>>.

D'Souza K, Nzirorera C, Kienesberger PC. Lipid metabolism and signaling in cardiac lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1861(10):1513-24. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1388198116300439?via%3Dihub>>.

Gray S, Kim JK. New insights into insulin resistance in the diabetic heart. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(10):394-403. Disponível em: <[https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760\(11\)00073-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276011000737%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760(11)00073-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276011000737%3Fshowall%3Dtrue)>.

Martínez JA. Mitochondrial oxidative stress and inflammation: an slalom to obesity and insulin resistance. *J Physiol Biochem.* 2006;62(4):303-6. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/BF03165759>>.

Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615-25. Disponível em: <<https://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/6/1615.long>>.

Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes.* 2000;49(11):1939-45. Disponível em: <<https://diabetes.diabetesjournals.org/content/49/11/1939.long>>.

Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract.* 2013;7(5):e330-41. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871403X13000434>>.

Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(3):400-18. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/0803177>>.

Ighodaro OM, Akinloye AO. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *J Med.* 2018;54(4):287-93. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090506817301550>>.

Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* 1999;32(8):595-603. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912099000752?via%3Dihub>>.

Cai H, Griendling KK, Harrison DG. The vascular NAD(P)H oxidases as therapeutic targets in cardiovascular diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2003;24(9):471-8. Disponível em: <[https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147\(03\)002335?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0165614703002335%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147(03)002335?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0165614703002335%3Fshowall%3Dtrue)>.