

## **RESSALVA**

**Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 26/09/2026.**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE MEDICINA**

**HELENA BEATRIZ MOURA MARTINS**

**Influência da suplementação de ácidos graxos ômega-3 no  
metabolismo celular hepático em ratos tratados cronicamente com  
doxorubicina**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita  
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título  
de Mestra em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Bertha Furlan Polegato

Coorientadora: Marina Monte Gaiato

**Botucatu**  
**2026**

**HELENA BEATRIZ MOURA MARTINS**

**Influência da suplementação de ácidos graxos ômega-3 no  
metabolismo celular hepático em ratos tratados cronicamente com  
doxorrubicina**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita  
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título  
de Mestra em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Bertha Furlan Polegato  
Coorientadora: Marina Monte Gaiato

**Botucatu  
2026**

M386i

Martins, Helena Beatriz Moura

Influência da suplementação de ácidos graxos ômega-3 no metabolismo celular hepático em ratos tratados cronicamente com doxorrubicina / Helena Beatriz Moura Martins. -- Botucatu, 2026

66 f. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Bertha Furlan Polegato

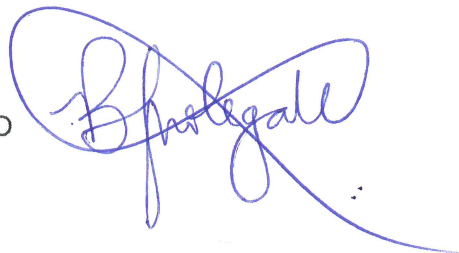
1. Hepatotoxicologia. 2. Doxorrubicina. 3. Ácidos graxos Ômega-3. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE HELENA BEATRIZ MOURA MARTINS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 27 de março de 2026, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de HELENA BEATRIZ MOURA MARTINS, intitulada " **INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3 NO METABOLISMO CELULAR HEPÁTICO EM RATOS TRATADOS CRONICAMENTE COM DOXORRUBICINA** ". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. BERTHA FURLAN POLEGATO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica Médica / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Profa. Dra. CAROLINA RODRIGUES TONON (Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica Médica / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Profa. Dra. MARIA ANGÉLICA MARTINS LOURENÇO REZENDE (Participação Virtual) do(a) Centro Universitário Sagrado Coração, Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. BERTHA FURLAN POLEGATO



**EPÍGRAFE**

“Deixemos de coisas  
Cuidemos da vida  
Se não chega a morte ou coisa parecida  
E nos arrasta moço  
Sem ter visto a vida”  
**Belchior**

**DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, Jandira e Léo, que são a base de tudo o que eu sou. Obrigada por cada renúncia silenciosa, por cada incentivo e por acreditarem em mim mesmo quando o caminho parecia difícil demais. Esse título também é de vocês.

Ao Allan, meu esposo e companheiro de vida, por caminhar comigo em cada etapa, por compreender minhas ausências, acolher meus medos e celebrar comigo cada conquista. Seu amor foi meu combustível nos momentos mais difíceis.

Às minhas irmãs, Léa e Rebeca, por serem meu apoio constante, meu abrigo e minha alegria nos dias mais desafiadores. Ter vocês ao meu lado torna qualquer jornada mais leve.

À minha tia Nézia, pelo carinho, pelas orações e por sempre torcer por mim com tanto amor.

A Antônio e Iva, pelo apoio no processo mais difícil da minha vida. O cuidado e o suporte de vocês foram essenciais para que eu conseguisse continuar.

Ao Maurício Lisboa (*in memoriam*), por todo apoio, pelas risadas compartilhadas e pelos momentos de alegria que levarei sempre comigo. Sua lembrança permanece viva em meu coração.

Às minhas amigas — Marina M. Gaiato, Mariana Ferreira, Letycia Netto, Lara Pompiane e Nayane Vieira — por compartilharem não apenas o espaço de pesquisa, mas também risadas, angústias, aprendizados e crescimento. Vocês tornaram essa trajetória mais leve, mais forte e infinitamente mais especial.

Este trabalho carrega um pedaço de cada um de vocês.

**Amo demais vocês!**

## **AGRADECIMIENTO ESPECIAL**

À **Profa. Dra. Bertha Furlan Polegato**, minha orientadora, minha profunda e sincera gratidão. Obrigada por acreditar em mim, pela orientação segura, pela exigência que me fez crescer e pela confiança ao longo de toda essa jornada. Sua dedicação à ciência e à formação de pesquisadores é inspiradora, e sou imensamente grata por cada ensinamento.

À minha coorientadora e amiga, **Dra. Marina Gaiato Monte**, agradeço não apenas pela contribuição científica essencial para este trabalho, mas também pelo apoio constante, pelas conversas, pelos conselhos e pela amizade construída ao longo desse caminho. Sua presença tornou os desafios mais leves e as conquistas ainda mais significativas.

## **AGRADECIMENTOS**

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo financiamento da minha bolsa de mestrado.

Aos docentes do grupo Remodelação Cardíaca e Nutrição (RECAN), Prof. Dr. Leonardo A. M. Zornoff, Prof. Dr. Marcos F. Minicucci, Profa. Dra. Paula S. A. Gaiolla, Prof. Dr. Sergio A. R. de Paiva e Prof. Dra. Carolina Rodrigues Tonon pela contribuição científica e pelas valiosas discussões que enriqueceram este trabalho.

Aos integrantes e ex-integrantes do RECAN pela parceria e amizade que desenvolvemos durante esse tempo. Vocês foram essenciais para realização desse estudo.

Aos funcionários da Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPLEX), em especial, Paulo C. Geogerte e Sara R. S. Sampaio pelo suporte.

Aos funcionários da pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB).

**Muito obrigada!**

## SUMÁRIO

|                         |      |
|-------------------------|------|
| INTRODUÇÃO .....        | 17   |
| HIPÓTESE.....           | 24   |
| OBJETIVO.....           | 26   |
| MATERIAL E MÉTODOS..... | 28   |
| RESULTADOS .....        | 37   |
| DISCUSSÃO .....         | 4646 |
| CONCLUSÃO .....         | 53   |
| REFERÊNCIAS.....        | 55   |
| ANEXOS .....            | 61   |

## Lista de tabelas

**Tabela 1.** Marcadores do dano oxidativo e atividade das enzimas antioxidantes .....44

**Tabela 2.** Análise da atividade das enzimas do metabolismo energético celular .....44

## Lista de figuras

**Figura 1.** Delineamento do estudo.....31

**Figura 2.** Consumo de ração e evolução de peso corporal.....38

**Figura 3.** Peso absoluto do fígado e peso hepático normalizado pelo peso corporal dos animais estudados.....39

**Figura 4.** Análise histológica do tecido hepático.....40

**Figura 5.** Expressão dos complexos I, II, III e V do coquetel OXPHOS e da proteína CPT-1. ....41

**Figura 6.** Lipídeos séricos e glicemia. ....42

**Figura 7.** TGO e TGP séricos.....43

## Lista de quadros

**Quadro 1.** Composição do ácido graxo ômega 3 .....29

**RESUMO**

**Introdução:** A doxorrubicina é um quimioterápico altamente efetivo contra diversos tipos de câncer, porém apresenta efeitos colaterais sistêmicos graves, como a hepatotoxicidade. Um dos mecanismos envolvidos na lesão hepática é a disfunção mitocondrial, que é acompanhada de aumento do estresse oxidativo, dislipidemia e hiperglicemia. Os ácidos graxos ômega-3 são capazes de reduzir a deposição de gordura no fígado e possuem efeitos anti-inflamatórios, o que poderia contribuir para a prevenção da doença hepática. Entretanto, é desconhecido o seu efeito no metabolismo celular e na biogênese mitocondrial hepática em animais tratados com doxorrubicina. **Objetivo:** Avaliar a influência da suplementação de ácidos graxos ômega-3 na hepatotoxicidade induzida pela doxorrubicina em ratos. **Material e Métodos:** Foram utilizados ratos Wistar machos (n=48); alocados em 4 grupos: controle (C), administração de ácidos graxos ômega-3 (W), administração de doxorrubicina (D) e administração de doxorrubicina + ácidos graxos ômega-3 (DW). Os ácidos graxos ômega-3 (400 mg/kg/dia) foram administrados via gavagem por 6 semanas. Após 2 semanas do início da administração de ácidos graxos ômega-3, foi iniciada administração de doxorrubicina (4 mg/kg, ip, 1x/semana) por 4 semanas. Foi realizada eutanásia dos animais para coleta de material biológico, utilizado para dosagem de perfil lipídico e glicemia séricos, western blot do tecido hepático para as proteínas envolvidas na dinâmica e no funcionamento mitocondrial e atividade das enzimas envolvidas no metabolismo glicídico e lipídico no fígado. A análise estatística foi feita por *GLM (Generalized Linear Model)* com distribuição gama e considerado  $p < 5\%$  para todas as análises. **Resultados:** A doxorrubicina causou perda de peso corporal, aumento do estresse oxidativo, alterações no metabolismo energético e piora no perfil lipídico e glicêmico, além de alterar as enzimas TGO e TGP. A suplementação de ácidos graxos ômega-3 atenuou parcialmente o estresse oxidativo e modulou a atividade das enzimas aldolase, citrato quinase e piruvato quinase no metabolismo energético, mas não foi capaz de reverter as alterações bioquímicas séricas. Esses achados sugerem que os ácidos graxos ômega-3 exercem efeitos protetores parciais no fígado de animais tratados com doxorrubicina. **Conclusão:** A suplementação de ácidos graxos ômega-3 atenuou parcialmente os efeitos hepatotóxicos induzidos pela doxorrubicina, promovendo redução dos marcadores de estresse oxidativo e modulação da atividade de enzimas relacionadas ao metabolismo energético hepático. Contudo, não foi capaz de reverter as alterações bioquímicas séricas nem de restaurar completamente a função mitocondrial comprometida, indicando efeito protetor parcial frente à hepatotoxicidade induzida pelo quimioterápico.

**Palavras-chave:** hepatotoxicidade; doxorrubicina; ácidos graxos ômega-3; mitocôndria; dislipidemia; hiperglicemia.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Doxorubicin is a highly effective chemotherapeutic agent against various types of cancer; however, it presents serious systemic side effects, such as hepatotoxicity. One of the mechanisms involved in liver injury is mitochondrial dysfunction, which is accompanied by increased oxidative stress, dyslipidemia, and hyperglycemia. Omega-3 fatty acids can reduce fat deposition in the liver and have anti-inflammatory effects, which could contribute to the prevention of liver disease. However, the effects of these compounds on cellular metabolism and hepatic mitochondrial biogenesis in animals treated with doxorubicin remain unknown. **Objective:** to evaluate the influence of omega-3 fatty acid supplementation on doxorubicin-induced hepatotoxicity in rats. **Material and methods:** Forty-eight male Wistar rats were used and allocated into four groups: control (C), omega-3 administration (W), doxorubicin administration (D), and doxorubicin + omega-3 administration (DW). Omega-3 (400 mg/kg/day) was administered by gavage for six weeks. Two weeks after starting omega-3 administration, doxorubicin (4 mg/kg, intraperitoneally, once a week) was administered for four weeks. Animals were euthanized to collect biological samples, which were used to measure serum lipid profiles and glucose levels. These samples were also used to perform western blotting on liver tissue to identify proteins involved in mitochondrial dynamics and function, and to assess the activity of enzymes involved in hepatic glucose and lipid metabolism. Statistical analysis was performed using a Generalized Linear Model (GLM) with a gamma distribution, and significance was considered at  $p < 0.05$ . **Results:** Doxorubicin treatment resulted in body weight loss, increased oxidative stress, alterations in energy metabolism, worsening of lipid and glycemic profiles, and changes in ALT and AST enzyme levels. Omega-3 fatty acid supplementation partially attenuated oxidative stress and modulated the activity of aldolase, citrate kinase, and pyruvate kinase in energy metabolism; however, it did not reverse the serum biochemical alterations. These findings suggest that omega-3 fatty acids exert partial protective effects on the liver of doxorubicin-treated animals. **Conclusion:** Omega-3 fatty acid supplementation partially attenuated doxorubicin-induced hepatotoxic effects by reducing oxidative stress markers and modulating the activity of enzymes related to hepatic energy metabolism. However, it was not able to reverse serum biochemical alterations nor fully restore mitochondrial function, indicating a partial protective effect against chemotherapeutic-induced hepatotoxicity.

**Keywords:** hepatotoxicity; doxorubicin; omega-3 fatty acids; mitochondria; dyslipidemia; hyperglycemia.

## INTRODUÇÃO

O câncer está entre as principais causas de morte no mundo. Estimativas do Global Cancer Observatory indicam que, em 2020, ocorreram aproximadamente 19,3 milhões de novos casos de câncer e cerca de 10 milhões de óbitos pela doença no mundo, configurando-se como um importante problema de saúde pública mundial. Projeções apontam que o número de novos casos pode ultrapassar 28 milhões até 2040, impulsionado principalmente pelo envelhecimento populacional e pelo aumento da exposição a fatores de risco modificáveis (2). No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), são estimados cerca de 704 mil novos casos de câncer para o triênio 2023–2025, com maior incidência dos cânceres de pele não melanoma, mama, próstata, colorretal, pulmão e estômago, reforçando a relevância epidemiológica da doença no contexto nacional (3).

A quimioterapia está entre os tratamentos oncológicos mais utilizados. A doxorrubicina é um quimioterápico da classe das antraciclinas amplamente utilizado desde a década de 60. Ela é produzida a partir da espécie *Streptomyces peucetius* e seu mecanismo de ação envolve a interação com o DNA que resulta em um complexo genotóxico DNA-doxorrubicina, que inibe a enzima topoisomerase 2 e gera morte celular. Clinicamente, a doxorrubicina é empregada no tratamento de neoplasias sólidas e hematológicas, incluindo câncer de mama, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, leucemias, sarcomas de partes moles e ósseos, câncer de pulmão, ovário, bexiga e tumores pediátricos, sendo frequentemente utilizada em esquemas quimioterápicos combinados devido à sua elevada eficácia antitumoral (4). Apesar disso, sua ação sistêmica resulta em diversos efeitos colaterais como cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e a hepatotoxicidade (5,6).

A hepatotoxicidade induzida pela doxorrubicina é caracterizada por alterações histopatológicas como aumento do infiltrado mononuclear, congestão vascular, lesão hepatocelular e necrose (7). Esses efeitos decorrem de diversos mecanismos fisiopatológicos, entre os quais se destaca a geração excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs) durante o metabolismo da droga. A produção aumentada dessas espécies reativas promove estresse oxidativo que resulta na disfunção mitocondrial, alteração do metabolismo energético celular e, consequentemente, no dano hepatocelular (7,8).

As mitocôndrias são organelas altamente específicas, responsáveis pelo controle, principalmente, do metabolismo energético celular. Sob estímulos

fisiológicos, como exercício físico e mudanças dietéticas, as mitocôndrias podem aumentar em número e tamanho, processo denominado biogênese mitocondrial.

Por ser uma organela dinâmica, a mitocôndria apresenta ciclos de fusão e fissão. Esses processos desempenham papel fundamental na manutenção da qualidade e da integridade mitocondrial, estando diretamente envolvidos na regulação da atividade mitocondrial, apoptose, homeostase do cálcio intracelular e sobrevivência celular (10,11). O processo de fusão é ativado em condições de déficit energético ou situações de estresse celular. A proteína Atrofia Ótica I (OPA1) é responsável por mediar a fusão da membrana interna da mitocôndria, enquanto as proteínas Mitofusina I (Mfn1) e Mitofusina II (Mfn2) medeiam a fusão da membrana externa da organela. Esse processo gera mitocôndrias com maiores dimensões e capacidade metabólica superior às mitocôndrias convencionais, o que favorece a redução da produção de EROs (11,12). De modo oposto, a fissão ocorre quando a célula é exposta a ambiente com excesso de nutrientes. A interação entre a Proteína 1 Relacionada com a Dinamina (Drp1) e Proteína de Fissão 1 (Fis1) promove a divisão mitocondrial, processo que contribui para a remoção de mitocôndrias danificadas por meio de mecanismos de controle de qualidade mitocondrial (11, 13).

A alta afinidade da doxorrubicina pela mitocôndria se dá pela presença abundante da cardiolipina, um fosfolípido da membrana interna dessa organela. A ligação do quimioterápico com a cardiolipina bloqueia a ligação e a ativação de enzimas essenciais para produção de ATP. Na mitocôndria, a doxorrubicina pode ser reduzida ao reagir com o complexo I da cadeia fosforilativa, gerando a semiquinona que, posteriormente, reage com oxigênio ( $O_2$ ), dando origem às EROs, com destaque para superóxido ( $O_2^{\cdot -}$ ) e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ). (14). O desbalanço entre a formação das EROs e a capacidade antioxidante endógena gera um estado celular pró-oxidativo, que leva à lesão de proteínas celulares, DNA e lipídeos de membrana, situação denominada estresse oxidativo.

Nessas situações de estresse oxidativo exacerbado, ocorre intensificação da peroxidação lipídica das membranas celulares, com maior formação de malondialdeído (MDA), maior incorporação de radicais carbonil às proteínas, alterando suas conformações, além da redução dos agentes antioxidantes endógenos (15). Além disso, as EROs podem ativar fatores de transcrição, como o fator nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) via IKK, resultando em maior expressão de citocinas pró-inflamatórias (16,17).

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer - Estimativa – 2023 Incidência de Câncer no Brasil, 2023. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa 2023.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa%2023.pdf))
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). *Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2022.
4. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004;56(2):185–229. doi:10.1124/pr.56.2.6.
5. Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *J Can Res Ther.* 2014;10(4):853.
6. Al-malky HS, Al Harthi SE, Osman AMM. Major obstacles to doxorubicin therapy: Cardiotoxicity and drug resistance. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(2):434–44.
7. Demir M, Altinoz E, Koca O, Elbe H, Onal MO, Bicer Y, et al. Antioxidant and antiinflammatory potential of crocin on the doxorubicin mediated hepatotoxicity in Wistar rats. *Tissue and Cell.* 2023; 84:102182.
8. Prasanna PL, Renu K, Valsala Gopalakrishnan A. New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sciences.* 2020; 250:117599.
9. Halling JF, Pilegaard H. PGC-1 $\alpha$ -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020;45(9):927–36.
10. Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocrine Connections.* março de 2015;4(1):R1–15.
11. Rovira-Llopis S, Bañuls C, Diaz-Morales N, Hernandez-Mijares A, Rocha M, Victor VM. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications. *Redox Biology.* 2017; 11:637–45.
12. Fujimaki S, Kuwabara T. Diabetes-Induced Dysfunction of Mitochondria and Stem Cells in Skeletal Muscle and the Nervous System. *IJMS.* 2017;18(10):2147.
13. Hesselink MKC, Schrauwen-Hinderling V, Schrauwen P. Skeletal muscle mitochondria as a target to prevent or treat type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(11):633–45.

14. Tokarska-Schlattner M, Dolder M, Gerber I, Speer O, Wallimann T, Schlattner U. Reduced creatine-stimulated respiration in doxorubicin challenged mitochondria: Particular sensitivity of the heart. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. 2007;1767(11):1276–84.
15. Gawel S, Wardas M, Niedworok E, Wardas P. [Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker]. *Wiad Lek*. 2004;57(9–10):453–5.
16. Park M, Hong J. Roles of NF- $\kappa$ B in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*. 2016;5(2):15.
17. Lingappan K. NF- $\kappa$ B in oxidative stress. *Current Opinion in Toxicology*. fevereiro de 2018; 7:81–6.
18. Daosukho C, Chen Y, Noel T, Sompol P, Nithipongvanitch R, Velez JM, et al. Phenylbutyrate, a histone deacetylase inhibitor, protects against Adriamycin-induced cardiac injury. *Free Radical Biology and Medicine*. 2007;42(12):1818–25.
19. Pawłowska J, Tarasiuk J, Wolf CR, Paine MJ, Borowski E. Differential Ability of Cytostatics From Anthraquinone Group to Generate Free Radicals in Three Enzymatic Systems: NADH Dehydrogenase, NADPH Cytochrome P450 Reductase, and Xanthine Oxidase. *oncol res*. 2003;13(5):245–52.
20. Kassner N, Huse K, Martin HJ, Gödtel-Armbrust U, Metzger A, Meineke I, et al. Carbonyl Reductase 1 Is a Predominant Doxorubicin Reductase in the Human Liver. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(10):2113–20.
21. Štěrbá M, Popelová O, Vávrová A, Jirkovský E, Kovaříková P, Geršl V, et al. Oxidative Stress, Redox Signaling, and Metal Chelation in Anthracycline Cardiotoxicity and Pharmacological Cardioprotection. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013;18(8):899– 929.
22. Ifeanchio MO, Ikewuchi JC, Ikewuchi CC, Nweke PC, Okere R, Nwate TLB. Prevention of doxorubicin-induced dyslipidaemia, plasma oxidative stress and electrolytes imbalance in Wistar rats by aqueous leaf-extracts of *Chromolaena odorata* and *Tridax procumbens*. *Scientific African*. 2021;11: e00636.
23. Renu K, Vinayagam S, Madhyastha H, Madhyastha R, Maruyama M, Suman S, et al. Exploring the Pattern of Metabolic Alterations Causing Energy Imbalance via PPAR $\alpha$  Dysregulation in Cardiac Muscle During Doxorubicin Treatment. *Cardiovasc Toxicol*. 2022;22(5):436–61.
24. Zámbo V, Simon-Szabó L, Szelényi P, Kereszturi É, Bánhegyi G, Csala M. Lipotoxicity in the liver. *WJH*. 2013;5(10):550.
25. Arunachalam S, Tirupathi Pichiah PB, Achiraman S. Doxorubicin treatment inhibits PPAR $\gamma$  and may induce lipotoxicity by mimicking a type 2 diabetes-like condition in rodent models. *FEBS Letters*. 2013;587(2):105–10.

26. Renu K, K.B. S, Parthiban S, S. S, George A, P.B. TP, et al. Elevated lipolysis in adipose tissue by doxorubicin via PPAR $\alpha$  activation associated with hepatic steatosis and insulin resistance. *European Journal of Pharmacology*. 2019; 843:162–76.
27. Sharma M, Tuaine J, McLaren B, Waters DL, Black K, Jones LM, et al. Chemotherapy Agents Alter Plasma Lipids in Breast Cancer Patients and Show Differential Effects on Lipid Metabolism Genes in Liver Cells. Calabresi L, organizador. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0148049.
28. De Lima Junior EA, Yamashita AS, Pimentel GD, De Sousa LGO, Santos RVT, Gonçalves CL, et al. Doxorubicin caused severe hyperglycaemia and insulin resistance, mediated by inhibition in AMPk signalling in skeletal muscle: Doxorubicin caused severe hyperglycaemia and insulin resistance. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2016;7(5):615–25.
29. Biondo LA, Lima Junior EA, Souza CO, Cruz MM, Cunha RDC, Alonso-Vale MI, et al. Impact of Doxorubicin Treatment on the Physiological Functions of White Adipose Tissue. Peterson J, organizador. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151548.
30. Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ, Stryer L. *Biochemistry*. 8th ed. New York: W.H. Freeman; 2015.
31. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry*. 7th ed. New York: W.H. Freeman; 2017.
32. McGarry JD, Brown NF. The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system. *Eur J Biochem*. 1997;244(1):1–14.
33. Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes. *Biochem J*. 1992;281(Pt 1):21–40.
34. Saad SY, Najjar TA, Alashari M. Doxorubicin-induced hepatotoxicity and oxidative stress: protective effect of antioxidants. *Pharmacol Res*. 2001;43(4):321–328.
35. Kumar D, Kirshenbaum LA, Li T, Danelisen I, Singal PK. Doxorubicin-induced oxidative stress and toxicity in rat liver. *Toxicology*. 2012;299(2–3):94–102.
36. El-Sayed EM, Mansour AM, El-Sawy WS. Protective effect of natural antioxidants against doxorubicin-induced hepatotoxicity. *J Biochem Mol Toxicol*. 2016;30(2):61–70.
37. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2018;9(1):345–81.

38. Lopez LB, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. High dietary and plasma levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with decreased dementia risk: the rancho bernardo study. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(1):25–31.
39. Chang CL, Deckelbaum RJ. Omega-3 fatty acids: mechanisms underlying 'protective effects' in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2013;24(4):345–50.
40. Vell MS, Creasy KT, Scorletti E, Seeling KS, Hehl L, Rendel MD, et al. Omega-3 intake is associated with liver disease protection. *Front Public Health*. 2023; 11:1192099.
41. Jump DB, Depner CM, Tripathy S. Omega-3 fatty acid supplementation and nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem*. 2015;26(12):1261-1270.
42. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega 3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2012;56(4):944–51.
43. Moussa F, Abd El-gawad H, Mahmoud S, Mahboub F, Abdelseyd S. Protective effect of omega-3 on Doxorubicin-induced hepatotoxicity in male albino rats. *Journal of Bioscience and Applied Research*. 2020;0(0):0–0.
44. Espírito Santo, S. G. et al. Protective Effects of Omega-3 Supplementation against Doxorubicin-Induced Deleterious Effects on the Liver and Kidneys of Rats. *Molecules*, Basel, v. 29, n. 7, p. 3004, 2024.
45. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(5):1105–1115.
46. Öztürk HN, Türker PF. Effect of omega 3 supplementation during pregnancy and lactation on cognitive functions in rat offspring. *PLoS One*. 2025;20(9):e0319457. doi:10.1371/journal.pone.0319457.
47. Pessayre D, Fromenty B. Doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction and metabolic alterations in liver. *Mitochondrion*. 2019;46:1–10.
48. Santos-Alves E, Marques-Aleixo I, Rizo-Roca D, Torrella JR, Oliveira PJ, Magalhães J, et al. Exercise modulates doxorubicin-induced hepatic mitochondrial dysfunction. *Mitochondrion*. 2019;47:1–9.
49. Wallace KB. Doxorubicin-induced cardiac mitochondrionopathy. *Pharmacol Toxicol*. 2003;93(3):105–115.
50. Davies KJ, Doroshov JH. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. *J Biol Chem*. 1986;261(7):3060–3067.

51. Carvalho FS, Burgeiro A, Garcia R, Moreno AJ, Carvalho RA, Oliveira PJ. Doxorubicin-induced hepatotoxicity: role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;239(2):146–158.
52. Lenaz G, Genova ML. Structural and functional organization of the mitochondrial respiratory chain: a dynamic super-assembly. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(10):1750-72.
53. Schägger H, Pfeiffer K. Supercomplexes in the respiratory chains of yeast and mammalian mitochondria. *EMBO J*. 2000;19(8):1777–1783.
54. Mitchell P. Chemiosmotic coupling in oxidative and photosynthetic phosphorylation. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 1966;41(3):445-502.
55. Walker JE. The ATP synthase: the understood, the uncertain and the unknown. *Biochem Soc Trans*. 2013;41(1):1-16.
56. Doroshow JH. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Res*. 1983;43(2):460-472.
57. Chomyn A, Attardi G. MtDNA mutations in aging and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;304(3):519–529.
58. McGarry JD, Brown NF. The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system. From concept to molecular analysis. *Eur J Biochem*. 1997;244(1):1-14.
59. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta*. 2006;329(1-2):23–38.
60. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem*. 2006;52(4):601-623.
61. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47-95.