

# RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta  
Tese será disponibilizado a  
partir de 25/11/2027.



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

**Marina Gaiato Monte**

**Influência da suplementação de ácidos graxos ômega 3 na  
estrutura, regulação e funcionamento vascular de ratos  
tratados cronicamente com doxorubicina**

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

Orientadora: Profa. Dra. Bertha Furlan Polegato

Coorientadora: Profa. Dra. Luana Urbano Pagan

**Botucatu  
2025**

**Marina Gaiato Monte**

Influência da suplementação de ácidos graxos ômega 3  
na estrutura, regulação e funcionamento vascular de  
ratos tratados cronicamente com doxorubicina

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

Orientadora: Profa. Dra. Bertha Furlan Polegato

Coorientadora: Profa. Dra. Luana Urbano Pagan

Botucatu  
2025

M772i Monte, Marina Gaiato

Influência da suplementação de ácidos graxos ômega 3 na estrutura, regulação e funcionamento vascular de ratos tratados cronicamente com doxorubicina / Marina Gaiato Monte. -- Botucatu, 2025

89 f. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Bertha Furlan Polegato

Coorientadora: Luana Urbano Pagan

1. Estresse oxidativo. 2. Disfunção endotelial. 3. Doxorubicina. 4. Ácidos Graxos Ômega 3. I. Título.

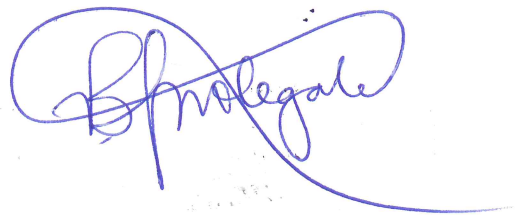
IMPACTO SOCIAL  
ESPERADO

Apesar da alta efetividade da doxorrubicina contra cânceres, essa quimioterapia pode afetar órgãos saudáveis, piorando a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. Ainda não existe tratamento eficaz para prevenir esses efeitos colaterais. Nesse estudo, avaliamos o uso do ômega-3 na atenuação das lesões causadas pela doxorrubicina nos vasos sanguíneos.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE MARINA GAIATO MONTE, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 25 de novembro de 2025, às 14h, no(a) Sala de Reuniões - Prof. Emérito José Carlos Souza Trindade, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de MARINA GAIATO MONTE, intitulada **INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3 NA ESTRUTURA, REGULAÇÃO E FUNCIONAMENTO VASCULAR DE 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, Prof. Dr. RAFAEL MENEZES DA COSTA (Participação Virtual) do(a) . / Universidade Federal de Jataí, Prof. Dr. CARLOS ALAN CANDIDO DIAS JUNIOR (Participação Presencial) do(a) Departamento de Biofísica e Farmacologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB, Profa. Dra. CRISTINA ANTONIALI SILVA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Ciências Básicas / UNESP / Câmpus de Araçatuba - FOA, Após a exposição pela doutoranda 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



DEDICATÓRIA

Dedico minha tese a Bertha por se fazer presente em cada passo dessa caminhada. Você foi muito além de uma orientadora, você foi a melhor. Obrigada pelo cuidado, amor e carinho. Amo você.

AGRADECIMENTOS

Ao André, meu esposo, por estar ao meu lado ao longo dessa caminhada. Você respeitou minhas decisões e foi abrigo quando tudo parecia desmoronar. Obrigada por tudo, te amo.

Aos meus pais, simplesmente por serem quem são. Eu não poderia ter pais melhores. O apoio infinito e amor incondicional que vocês têm por mim, é meu combustível diário. Amo vocês.

Aos meus irmãos e familiares por apoiarem e vibrarem minhas conquistas. Amo vocês.

Aos meus amigos pelo amor e carinho que temos entre nós, em especial, aos que contribuíram diretamente com este trabalho: Carol, Seiji, Nayane, Lara, Mariana, Letycia e Helena. Vocês são incríveis, pessoal.

A Luana, minha coorientadora, pelos ensinamentos sobre pesquisa e sobre a vida. Obrigada por tudo.

A Professora Suzana pela oportunidade de ampliar horizonte me permitindo aprender sobre outras áreas da pesquisa. Fazer parte da UPECLIN me trouxe muitos ensinamentos e pessoas incríveis como Luana, Skalar e Mari Gatto. Agradeço imensamente. Uma vez Upecliner, sempre Upecliner.

A Professora Marina que também contribuiu com minha permanência na UPECLIN.

A Professora Irma pelo carinho e por me dar a honra de trabalhar com ela no programa “Unesp Por Uma Geração Sem Nicotina”.

Ao Professor Sergio por seus ensinamentos, cuidado e carinho. O senhor é exemplo de ética e bondade. Obrigada, professor.

A UNIPEX e seus colaboradores, em especial, Vick, Sara, Regina, Dijon e José Georgete.

Ao laboratório de farmacologia cardiovascular (LAFACV) pela parceria para realização de análises deste trabalho. Em especial, Maria Luiza, Cristal e Professor Carlos.

Ao laboratório RedOx e Inflamação pela parceria para realização das análises de estresse oxidativo. Em especial, Núbia e Taynara.

A CAPES pelo suporte financeiro ao longo desses anos para realização deste trabalho.

Ao programa de pós-graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica e ao Departamento de Clínica Médica pelo suporte na formação dos seus alunos.

Meus sinceros agradecimentos a todos!

AGRADECIMENTO  
ESPECIAL

A minha orientadora, Bertha Furlan Polegato, por esses seis anos de trajetória. Não tenho como mensurar o tanto que você me moldou durante esse tempo. Encerro esse ciclo com a certeza de que me tornei uma profissional e uma pessoa melhor por sua influência. Como já te disse mais de uma vez, você é luz na minha vida. Sua capacidade de equilibrar autonomia e orientação, com sensibilidade e sabedoria, foi essencial para que eu desenvolvesse confiança, maturidade e crença na minha trajetória como pesquisadora. Sorte a minha foi ter você como orientadora. Obrigada por tudo!

EPÍGRAFE

“Quando aceitamos nossos limites,  
conseguimos ir além deles”.

- Albert Einstein

RESUMO

**Introdução:** A remodelação vascular é uma das primeiras modificações resultantes do uso da doxorubicina e é mediada por disfunção endotelial. Os ácidos graxos ômega 3 são conhecidos por seus efeitos benéficos na atenuação da inflamação, do estresse oxidativo e, conseqüentemente, diminuição da aterosclerose. Entretanto, o seu efeito na lesão vascular induzida pela doxorubicina é desconhecido. **Objetivo:** Avaliar a influência da suplementação de ácidos graxos ômega 3 na estrutura, regulação e funcionamento vascular de ratos tratados cronicamente com doxorubicina. **Material e métodos:** 72 ratos Wistar machos foram utilizados e divididos em 4 grupos: controle (C), ácidos graxos ômega 3 (O3), doxorubicina (D) e tratamento associado, doxorubicina e ácidos graxos ômega 3 (DO3). Os ácidos graxos ômega 3 (400 mg/kg/dia) foram administrados via gavagem por 6 semanas. Após 2 semanas de suplementação de ácidos graxos ômega 3, foram iniciadas as injeções de doxorubicina (4 mg/kg, ip, 1x/semana) por 4 semanas. Ao final da sexta semana, foi realizada eutanásia, análise da função vascular da aorta torácica e coleta de material biológico para as análises bioquímicas. **Resultados:** A doxorubicina induziu disfunção endotelial, evidenciada pela redução de relaxamento em resposta a acetilcolina e hipercontração em resposta à Fenilefrina. O aumento sérico de malondialdeído e carbonilação de proteínas, confirma que o estresse oxidativo tem papel central na disfunção endotelial. Além disso, a doxorubicina alterou a matriz extracelular da aorta, aumentando a quantidade de metaloproteinase da matriz -9 e reduzindo a quantidade de colágeno 1 e 3. A suplementação de ácidos graxos ômega 3 causou hipercontração em resposta ao Cloreto de Potássio, que somada ao relaxamento preservado, ao aumento da espessura da musculatura lisa vascular, bem como manutenção de estresse oxidativo basal, indicam remodelação adaptativa, mas não patológica. Entretanto, a suplementação não trouxe qualquer efeito a remodelação vascular induzida pela doxorubicina na aorta. **Conclusão:** A doxorubicina induziu remodelação vascular por meio da disfunção endotelial e alteração da matriz extracelular. A suplementação de ácidos graxos ômega 3 remodelou a aorta, com preservação de função vascular, mas esse efeito não interferiu na remodelação vascular induzida pela doxorubicina.

**Palavras-chave:** estresse oxidativo; disfunção endotelial; doxorubicina; ácidos graxos ômega 3.

ABSTRACT

**Introduction:** Vascular remodeling is among the earliest modifications induced by doxorubicin and is mediated by endothelial dysfunction. Omega-3 fatty acids are known for its beneficial effects on the attenuation of inflammation and oxidative stress, consequently reducing atherosclerosis. However, its effect on doxorubicin-induced vascular injury remains unknown. **Objective:** to evaluate the influence of supplementation with omega-3 fatty acids on vascular structure, regulation and function of rats chronically treated with doxorubicin. **Materials and methods:** 72 male Wistar rats were used and assigned to four groups: control (C), doxorubicin (D), omega-3 fatty acids (O3), and doxorubicin + omega-3 fatty acids supplementation (DO3). Omega-3 fatty acids (400 mg/kg/day) were administered by gavage for 6 weeks. After 2 weeks of omega-3 fatty acid supplementation, doxorubicin (4 mg/kg, ip, weekly) injections were initiated and continued for 4 weeks. By the end of the sixth week, euthanasia was performed, thoracic aorta vascular function was analyzed, and biological samples were collected for biochemical analyses. **Results:** doxorubicin induced endothelial dysfunction, evidenced by reduced relaxation in response to acetylcholine and hypercontraction in response to phenylephrine. The increased serum levels of malondialdehyde and protein carbonylation confirm that oxidative stress plays a central role in endothelial dysfunction. Furthermore, doxorubicin altered the extracellular matrix of the aorta, increasing the amount of matrix metalloproteinase-9 and reducing the levels of collagen types I and III. Omega-3 fatty acids supplementation caused hypercontraction in response to Potassium Chloride, combined with preserved relaxation, increased vascular smooth muscle thickness, and maintenance of basal oxidative stress, indicates adaptive, rather than pathological, remodeling. However, the supplementation had no effect on doxorubicin-induced vascular remodeling in the aorta. **Conclusion:** Doxorubicin induced vascular remodeling through endothelial dysfunction and alterations in the extracellular matrix. Omega-3 fatty acids supplementation remodeled the aorta with vascular function preservation, but this effect did not interfere with doxorubicin-induced vascular remodeling.

**Keywords:** oxidative stress; endothelial dysfunction; doxorubicin; omega-3 fatty acids.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ach	Acetilcolina
Akt	Proteína quinase B
ALA	Ácido $\alpha$ -linolênico
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
APS	Persulfato de Amônio
AUC	Área soba curva
Bcl-2	Linfoma de Células B-2
BSA	Albumina Sérica Bovina
C	grupo Controle
CaCl <sub>2</sub>	Cloreto de Cálcio
CAT	Catalase
CBO	Carbonilação de proteínas
CO <sub>2</sub>	Gás carbogênio
COL 1	Proteína Colágeno tipo 1
COL 3	Proteína Colágeno tipo 3
D	grupo Doxorrubicina
DHA	Ácido Docosaheptaenóico
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DNPH	2,4-dinitrofenilhidrazina
DO3	grupo Doxorrubicina + Ácidos Graxos Ômega 3
E1F	Esfingosina-1-Fosfatase
E1FR1	Esfingosina-1-Fosfatase Receptor 1
E1FR3	Esfingosina-1-Fosfatase Receptor 3
EC50	Concentração de fármaco necessária para atingir 50% do efeito máximo
Emáx	Contração ou relaxamento máximo
e-NOS	NO-sintase endotelial
EPA	Ácido Eicosapentaenóico
ET-1	Endotelina-1
GLM	Modelo Linear Generalizado
gv	Gavagem
HCl	Ácido Clorídrico
HE	Hematoxilina-Eosina
Hsp90	Proteína de choque térmico 90
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular-1
i-NOS	NO-sintase Induzível
ip	Intraperitoneal
KCl	Cloreto de Potássio
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Fosfato Monopotássico
L-NAME	N $\omega$ - nitro-L-arginina
Mar1	Maresina 1
Mar2	Maresina 2

MDA	Malondialdeído
MEC	Matriz Extracelular
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de Magnésio
MMP	Metaloproteinases de matriz
MMP-2	Metaloproteinase 2
MMP-9	Metaloproteinase 9
NaCl	Cloreto de Sódio
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de Sódio
NED	Dicloridrato de Naftiletlenodiamina
NF-kB	Fator Nuclear Kappa Beta
NO	óxido Nítrico
O <sub>2</sub>	Óxigênio
O <sub>3</sub>	grupo Ácidos Graxos Ômega 3
pD	Valor de p para o fator doxorrubicina
PD1	Protectina 1
pDxO <sub>3</sub>	Valor de p da interação entre doxorrubicina e ácidos graxos ômega 3
PE	Fenilefrina
PKA	Proteína quinase A
PKCδ	proteína quinase C δ
p-NF-kB	Fator Nuclear Kappa Beta Fosforilado
pO <sub>3</sub>	Valor de p para o fator ácidos graxos ômega 3
RIPA	Tampão para Ensaio de Radioimunoprecipitação
RvD1	Resolvina D1
RvD2	Resolvina D2
RvE1	Resolvina E1
RvE2	Resolvina E2
SOD	Superóxido dismutase
SPMs	Mediadores Pró-resolutivos Especializados
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
Temed	Tetrametiletlenodiamina
TGF-β	Fator de crescimento transformador beta
TIMP-2	Inibidor Tecidual da Metaloproteinase 2
TIMP-4	Inibidor Tecidual da Metaloproteinase 4
VCAM-1	Molécula de Adesão Celular Vascular-1
VCl <sub>3</sub>	Cloreto de Vanádio
VEGF-1	Receptor-1 do Fator de Crescimento Endotelial Vascular

# SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>21</b>
<b>HIPÓTESE</b> .....	<b>29</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>31</b>
<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>33</b>
<b>MANUSCRITO</b> .....	<b>42</b>
INTRODUCTION .....	46
MATERIALS AND METHODS .....	47
RESULTS.....	52
DISCUSSION.....	61
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>68</b>
<b>APÊNDICE</b> .....	<b>78</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>88</b>

INTRODUÇÃO

O câncer está entre as principais causas de morte no mundo. Anualmente, são contabilizadas quase 10 milhões de mortes atribuídas à doença (1). O diagnóstico de câncer leva à comprometimento físico, emocional e financeiro aos indivíduos, famílias, comunidades e sistemas de saúde (2). Muitos são os avanços terapêuticos no tratamento da doença, entretanto, as complicações ainda são muito comuns nesses casos (3).

A doxorubicina é um quimioterápico da classe das antracilinas amplamente utilizado no tratamento de diversos tipos de cânceres desde a década de 60. Ela é um antibiótico produzido a partir da espécie *Streptomyces peucetius* e seu mecanismo de ação envolve a interação com o Ácido Desoxirribonucleico (DNA) que resulta em um complexo genotóxico DNA-doxorubicina, que inibe a enzima topozimerase 2 e gera morte celular. A efetividade do tratamento da doença com esse tipo de medicamento é bem estabelecida, porém sua ação sistêmica resulta em diversos efeitos colaterais como a cardiotoxicidade, considerado o mais grave deles (4).

A cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina pode provocar arritmia, cardiomiopatia, disfunção ventricular esquerda e evoluir para quadro clínico de insuficiência cardíaca. Seu desenvolvimento é dose-dependente e por isso o aumento da incidência é diretamente proporcional ao aumento da dose cumulativa. Com o objetivo de reduzir ao máximo os danos ao coração, foi determinado que 450 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal é a dose limite para seu uso clínico em adultos (4,5).

Embora a cardiotoxicidade seja o efeito colateral mais estudado devido a sua gravidade, alterações importantes no fígado, rins, cérebro, testículos e vasculatura periférica também têm sido observadas (6–10).

Quanto às alterações vasculares, queda do fluxo sanguíneo para ovários, testículos e artéria femoral e alteração na estrutura dos vasos sanguíneos foram observadas poucos minutos após a administração da doxorubicina em camundongos (11). Em estudo com ratos e cardiotoxicidade aguda induzida pela doxorubicina, a perda de peso abrupta dos animais também sugeriu queda da volemia e possível vasoconstrição para manutenção da perfusão orgânica (10). Sabendo que esses fatores podem contribuir para o agravamento da insuficiência cardíaca nos pacientes em tratamento com o quimioterápico, a compreensão mais profunda dos mecanismos de regulação e agressão vascular envolvidos na toxicidade induzida pela doxorubicina é importante.

A remodelação vascular é definida como alterações estruturais dos vasos sanguíneos decorrentes de mudanças que acontecem em todas as camadas vasculares (túnica íntima, túnica média e túnica adventícia). É um mecanismo fisiológico que promove adaptação dos vasos sanguíneos com objetivo de garantir perfusão adequada aos tecidos e manter a homeostase vascular. A remodelação pode ser interna ou externa a depender da alteração causada no calibre do vaso. A remodelação interna apresenta vaso não dilatado e mais rígido, com presença de células musculares lisas vasculares e matriz extracelular rearranjada em volta de um lúmen estreitado. A remodelação externa descreve mudanças na camada média direcionada para fora que resulta na dilatação do vaso e de seu lúmen. Ambas podem apresentar hipotrofia, eutrofia ou hipertrofia da parede dos vasos (12).

O modelo mecânico-biológico proposto na literatura sobre a remodelação vascular, defende o papel direto e indireto que as forças mecânicas desempenham nesse processo. É caracterizado por mudanças dinâmicas e coordenadas no fenótipo contrátil celular, montagem do citoesqueleto, adesões celulares e organização da Matriz Extracelular (MEC) com o objetivo de manter a homeostase tensional (13).

Resumidamente, a remodelação vascular ocorre em três estágios: 1) Por forças externas, como tensão de cisalhamento, pressão arterial alterada, mudanças na rigidez da MEC derivadas de inflamação ou outras condições 2) Alterações vasomotoras, que se associam à ligeira proliferação celular, migração e reorganização da MEC para suporte precoce do reestabelecimento da homeostase tensional; 3) Remodelação do citoesqueleto, da MEC e adesão celular para reestabelecimento da homeostase tensional e criação de nova estrutura de vasos (14).

O Óxido Nítrico (NO) é um importante vasodilatador presente na manutenção da homeostase tensional. É responsável por modular o tônus vascular basal e estimulá-lo, bem como modular o fluxo e a pressão sanguínea (15). É produzido por meio da ativação da enzima NO-sintase endotelial (e-NOS) em resposta ao cisalhamento. A eNOS pode ser fosforilada pela via Akt (proteína quinase B), AMPK (Proteína quinase ativada por AMP), PKA (proteína quinase A) ou de regulação negativa PKC $\delta$  (proteína quinase C  $\delta$ ). A proteína de choque térmico 90 (Hsp90) também estimula a ativação da e-NOS e contribui para liberação de NO (16,17).

Em condições de baixos níveis ou níveis oscilatórios de tensão de cisalhamento arterial pode ser observado efeito modulador no eixo NO-superóxido, que é considerado uma via de modulação da homeostase tensional. Além do eixo NO-

superóxido, existem outros fatores envolvidos na regulação desse sistema e ainda não se sabe qual desempenha papel mais importante. Apesar disso, é indiscutível o papel central que o endotélio desempenha, sendo parte fundamental da remodelação vascular tanto fisiológica como patológica (18).

O endotélio é uma camada única e contínua de células que separa o sangue da parede vascular. É responsável pela manutenção do tônus vascular e homeostase dos vasos, uma vez que é responsável pela conservação do fluxo sanguíneo laminar, preservação da fluidez da membrana plasmática, criação de mecanismos anticoagulantes, inibição da proliferação e migração celular e controle da resposta inflamatória (19).

Além do NO, o endotélio produz outros fatores vasodilatadores como o fator de hiperpolarização derivado do endotélio, prostaciclina e cininas e alguns vasoconstritores como angiotensina II e endotelina-1 (ET-1). Em conjunto, esses fatores mantêm o fluxo sanguíneo laminar, a integridade do vaso e evitam o desenvolvimento da aterosclerose (19).

Quando há sobreposição dos efeitos vasoconstritores sob os vasodilatadores ocorre disfunção endotelial. Isso geralmente acontece pela baixa biodisponibilidade de NO associada à perda da função vasculo-protetora, que determinará o tamanho final do vaso sanguíneo (18).

A disfunção endotelial gerada pela doxorrubicina tem sido explorada como fator importante no entendimento das alterações vasculares e surgimento da cardiotoxicidade. Assim como na cardiotoxicidade, o estresse oxidativo parece apresentar papel central na lesão dos vasos sanguíneos (20,21). A doxorrubicina é convertida em radical semiquinona, que é transformado em superóxido por meio de vias catalíticas (NADPH-desidrogenase, xantina oxidase citosólica, citocromo reticular endoplasmático p450, NADPH-redutase ou óxido nítrico sintase) ou do complexo doxorrubicina-ferro. O superóxido reage ao óxido nítrico e forma peroxinitrito que é uma espécie reativa de nitrogênio. Quando as enzimas antioxidantes catalase e glutathione peroxidase não conseguem mais suprir a demanda de sequestrar as espécies reativas, elas se acumulam nas células endoteliais (22). Em decorrência, são observados danos estruturais e metabólicos ao endotélio. O dano ao DNA mitocondrial resulta na ativação de via apoptótica por meio da liberação de citocromo c, ativação da via das caspases e diminuição na expressão da proteína anti-apoptótica Bcl-2 (21,23).

Também podemos observar prejuízo na secreção parácrina das células endoteliais após a administração de doxorubicina. As moléculas parácrinas derivadas das células endoteliais atuam na saúde do miocárdio, cuidando da função, sobrevivência e adaptação a agentes estressores. Entre as moléculas parácrinas desreguladas pela doxorubicina estão ET-1, NO, prostaglandina I<sub>2</sub> e neuregulina (24).

A ET-1 é um vasoconstritor que atua na liberação de cálcio no retículo sarcoplasmático por meio da ativação da proteína G<sub>q</sub> que estimula a contratilidade miocárdica (25). O NO também modula a contratilidade miocárdica por meio da via guanilato ciclase (26). Estudo evidencia que a diminuição de NO está associada ao aumento da rigidez vascular em pacientes tratados com doxorubicina (27).

A produção de NO pelo endotélio também é controlada por moléculas lipídicas pertencentes à família das esfingosina-1-fosfatase (E1F). A esfingosina-1-fosfatase do receptor 1 (E1FR1) é reguladora do fluxo e pressão sanguínea. Foi verificado que o uso de antagonista funcional da E1FR1 (FTY720) levou a efeitos colaterais cardiovasculares (28). A E1FR1 é ativada de forma autócrina/parácrina pela E1F liberada pelo endotélio quando há aumento do fluxo sanguíneo, promovendo a produção de NO e vasodilatação. Ao contrário, a E1FR3 atua principalmente na regulação do tônus da camada de músculo liso em resposta a E1P, que é sinalizada após aumento da pressão intraluminal, porém não apresenta efeito sobre a pressão arterial sistêmica (29).

Além das alterações endoteliais, a administração de doxorubicina desorganizou a estrutura do músculo liso vascular da aorta de ratos, provocou regulação negativa de adrenorreceptores  $\alpha_1$  e diminuiu a circulação de óxido nítrico independente do endotélio. Todos esses são fatores contribuintes para redução das respostas contráteis e relaxantes da vasculatura (30).

Outro fator crucial na remodelação vascular é a regulação dinâmica da MEC, caracterizada pelo equilíbrio relativo entre síntese, montagem e secreção das proteínas constituintes da MEC e sua degradação. Além do papel estrutural da MEC, que protege as células da parede dos vasos contra a força de cisalhamento, ela auxilia as células musculares lisas vasculares na manutenção da elasticidade e contratilidade dos vasos. Além disso, a MEC regula a migração das células endoteliais, essencial para a remodelação dos vasos (31).

A dinâmica da MEC é dependente da ação de enzimas denominadas metaloproteinases de matriz (MMP). As MMP são uma família de 25 enzimas proteolíticas que tem como alvo diversos componentes da matriz, como o colágeno. O aumento da atividade de MMP faz com que ocorra degradação da MEC e mudança de sua constituição. As MMP-2 e -9 predominam tanto no coração como no tecido vascular. Elas são denominadas gelatinases e já se sabe que alterações nessas enzimas se relacionam à remodelação vascular (32–34). Em estudos prévios foi observado que a doxorrubicina aumenta a atividade de MMP-2 no coração, entretanto, não há estudos que verificaram se isso ocorre nos vasos sanguíneos nessa condição (35,36).

A MEC também é afetada pela via NO/S-nitrosilação, que leva à diminuição da migração de células musculares lisas vasculares, mudanças na produção de fatores de crescimento e ativação das MMPs pelo aumento do estresse oxidativo provocada por essa via. Há ainda outros fatores envolvidos na regulação da MEC, como a produção de superóxidos derivados da Nox (complexo enzimático da NADPH oxidase), que é a maior fonte de espécies reativas na vasculatura. Esses derivados interferem com componentes intrínsecos da MEC, como fibrilina-1, colágeno e elastina. A Nox1 estimulou a secreção de colágeno I após lesão vascular e a Nox4 regulou a expressão de fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ) em diferentes modelos de doenças associadas a remodelação vascular e MEC (37).

Alguns estudos têm mostrado efeitos positivos de algumas terapêuticas que tem como alvo a redução do dano vascular provocado pela doxorrubicina (38–42). Entretanto, não há terapêuticas adjuvantes totalmente desenvolvidas e eficazes para mitigar tais efeitos deletérios. Por isso, a investigação de novos compostos com potencial preventivo se faz importante.

Os ácidos graxos ômega 3 são uma família de ácidos graxos poli-insaturados dos quais o ácido  $\alpha$ -linolênico (ALA; 18: 3  $\omega$ -3), ácido eicosapentaenóico (EPA; 20: 5  $\omega$ -3) e ácido docosahexaenóico (DHA; 22: 6  $\omega$ -3) são os mais estudados. O ALA pode ser encontrado em nozes, sementes e óleos vegetais. Ele é precursor de EPA e DHA, entretanto essa conversão é muito baixa e por isso são considerados ácidos graxos essenciais, ou seja, que devem ser adquiridos por meio da dieta. Por isso, o consumo de peixes com maior concentração de EPA e DHA como cavala, truta, salmão, arenque, atum branco e sardinha, é muito incentivado (43).

Muitos efeitos benéficos são atribuídos à ingestão de ácidos graxos ômega 3. Entre eles, podemos citar sua influência na composição lipídica da membrana, atuando na biossíntese de eicosanoides, cascatas de sinalização celular e expressão gênica de proteínas ligadas ao desenvolvimento da aterosclerose e estímulo de vias de inflamação, como a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) (44–46). Além disso, os ácidos graxos ômega 3 são capazes de melhorar o perfil lipídico e há evidência de que possam atuar de modo positivo em doenças cardiovasculares, diabetes, câncer e doenças mentais (47–49).

Os ácidos graxos ômega 3 também são responsáveis pela formação de moléculas conhecidas como mediadores pró-resolutivos especializados (SPMs), que são as resolvinas, protectinas e maresinas. Elas atuam na fase de resolução da inflamação por meio do bloqueio de influxo de células inflamatórias, promoção da saída de células inflamatórias do local lesionado, modulação da resposta inflamatória das células T, eliminação de patógenos e eferocitose (50).

As resolvinas estão entre os SPMs mais estudados atualmente. São divididas em série E e D devido aos seus diferentes precursores. As resolvinas E são metabólitos do EPA e as resolvinas D são metabólitos do DHA. A resolvina E1 (RvE1) limitou a inflamação mediada por neutrófilos em modelo de aterosclerose experimental, reduziu o estresse oxidativo e a formação de núcleo necrótico em macrófagos *in vitro* devido diminuição da captação de lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada (51). A resolvida D2 (RvD2) é responsável por inibir a ativação do inflamossoma, complexo multiproteico que é ativado quando há acúmulo de lipídios derivados de lipoproteínas em macrófagos ou células dendríticas. Quando ativo, o inflamossoma libera citocinas pró-inflamatórias como, interleucina-1 $\beta$  e interleucina-18, que irão liberar cascata de citocinas (52). Os SPMs RvE2, RvD1, PD1, Mar1 e Mar2 atuam na proteção de órgãos e regeneração tecidual (53).

Quanto às doenças cardiovasculares, as pesquisas relacionadas aos ácidos graxos ômega 3 se iniciaram em 1920, mas ganharam destaque nos anos 70, quando o dinamarquês Dyerberg associou a baixíssima ocorrência de doenças cardíacas coronarianas com a ingestão de dieta a base de peixes oleosos e rica em ácidos graxos ômega 3 na tribo “Inuit” (esquimós) que habitavam regiões da Groelândia e Alaska (54). Desde então, muitos estudos associaram a ingestão de ácidos graxos ômega 3 com melhores repercussões clínicas no infarto agudo do miocárdio, na insuficiência cardíaca, na aterosclerose subclínica, na doença coronariana, no

acidente vascular encefálico e na doença arterial periférica (48). Em estudo prévio do nosso grupo (55), a administração de ácidos graxos ômega 3 atenuou a disfunção cardíaca sistólica e diastólica induzida pela doxorubicina e diminuiu o dano oxidativo ao DNA em modelo de cardiotoxicidade crônica em ratos. Entretanto, os efeitos benéficos dos ácidos graxos ômega 3 na saúde cardiovascular continuam controversos.

Em relação à saúde dos vasos sanguíneos, há duas revisões de literatura que descrevem o impacto positivo dos ácidos graxos ômega 3 na disfunção endotelial (56,57). Foi observado aumento da síntese de NO em células bovinas endoteliais aórticas e em camundongos deficientes de e-NOS tratados com EPA. O EPA parece ter estimulado a AMPK e induzido aumento de atividade da e-NOS (58). Também foi relatado que o DHA promove a interação entre e-NOS e Hsp90 (59).

A administração de ácidos graxos ômega 3 também apresentou efeito antioxidante e anti-inflamatório em cultura de células endoteliais humanas. Foi visto diminuição da formação de espécies reativas de oxigênio, da peroxidação lipídica e aumento da atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase. Também observaram diminuição na inflamação sistêmica caracterizada pela baixa atividade da via do Fator Nuclear kappa Beta (NF- $\kappa$ B), aumento de adiponectina e diminuição de citocinas inflamatórias como interleucina 6 e interleucina 1 $\beta$  (60).

Adicionalmente, estudo verificou que a suplementação de EPA atenuou o aneurisma da aorta abdominal em camundongos, se mostrando menos inflamada e com diâmetro significativamente menor que a aorta do grupo controle (61). Observaram também diminuição de MMP-2 e -9 nas aortas tratadas com EPA, concordando com estudo que verificou redução dessas enzimas em plasma humano após 6 meses de suplementação com ácidos graxos ômega 3 (62).

Apesar do potencial efeito benéfico da suplementação de ácidos graxos ômega 3 na remodelação vascular conforme exposto acima, não identificamos estudos prévios que tenham avaliado o efeito da suplementação de ômega 3 no controle endotelial ou na remodelação vascular induzida pela doxorubicina.

REFERÊNCIAS

1. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cited 17 Jul. 2024]. GBD Cancer Compare. Available in: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/cancer>
2. Alzehr A, Hulme C, Spencer A, Morgan-Trimmer S. The economic impact of cancer diagnosis to individuals and their families: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2022;30(8):6385–404.
3. Kaur R, Bhardwaj A, Gupta S. Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers. *Mol Biol Rep*. 1 Nov. 2023;50(11):9663–76.
4. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomed Pharmacother Biomedicine Pharmacother*. Jul. 2021;139:111708.
5. Renu K, V.g. A, P.b. TP, Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy – An update. *Eur J Pharmacol*. 5 Jan. 2018;818:241–53.
6. Costa Godinho LRL, Cella PS, Guimarães TAS, Palma GHD, Nunes JHC, Deminice R. Creatine Supplementation Potentiates Exercise Protective Effects against Doxorubicin-Induced Hepatotoxicity in Mice. *Antioxid Basel Switz*. 28 Mar. 2023;12(4):823.
7. Kamińska K, Cudnoch-Jędrzejewska A. A Review on the Neurotoxic Effects of Doxorubicin. *Neurotox Res*. Oct. 2023;41(5):383–97.
8. Chang WT, Wu CC, Liao IC, Lin YW, Chen YC, Ho CH, et al. Dapagliflozin protects against doxorubicin-induced nephrotoxicity associated with nitric oxide pathway-A translational study. *Free Radic Biol Med*. 1 Nov. 2023;208:103–11.
9. Prasanna PL, Renu K, Valsala Gopalakrishnan A. New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sci*. 1 Jun. 2020;250:117599.
10. Mathias LMBS, Alegre PHC, Dos Santos I de OF, Bachiega T, Figueiredo AM, Chiuso-Minicucci F, et al. Euterpe oleracea Mart. (Açai) Supplementation Attenuates Acute Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2019;53(2):388–99.
11. Bar-Joseph H, Ben-Aharon I, Tzabari M, Tsarfaty G, Stemmer SM, Shalgi R. In vivo bioimaging as a novel strategy to detect doxorubicin-induced damage to gonadal blood vessels. *PLoS One*. 2011;6(9):e23492.
12. Tiezzi M, Deng H, Baeyens N. Endothelial mechanosensing: A forgotten target to treat vascular remodeling in hypertension? *Biochem Pharmacol*. 1 Dez. 2022;206:115290.
13. Jaminon A, Reesink K, Kroon A, Schurgers L. The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in Arterial Remodeling: Focus on Calcification-Related Processes. *Int J Mol Sci*. Jan. 2019;20(22):5694.

14. Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 5 Set. 2000;102(10):1186–91.
15. Luu AZ, Chowdhury B, Al-Omran M, Teoh H, Hess DA, Verma S. Role of Endothelium in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci*. Dez. 2018;3(6):861–70.
16. Cunningham RP, Sheldon RD, Rector RS. The Emerging Role of Hepatocellular eNOS in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Development. *Front Physiol*. 3 Jul. 2020;11:767.
17. Averna M, Stifanese R, De Tullio R, Passalacqua M, Salamino F, Pontremoli S, et al. Functional role of HSP90 complexes with endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) and calpain on nitric oxide generation in endothelial cells. *J Biol Chem*. 24 Oct. 2008;283(43):29069–76.
18. Tanaka LY, Laurindo FRM. Vascular remodeling: A redox-modulated mechanism of vessel caliber regulation. *Free Radic Biol Med*. Aug. 2017;109:11–21.
19. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 21 Nov. 2002;90(10C):40L–48L.
20. Kotamraju S, Konorev EA, Joseph J, Kalyanaraman B. Doxorubicin-induced apoptosis in endothelial cells and cardiomyocytes is ameliorated by nitron spin traps and ebselen. Role of reactive oxygen and nitrogen species. *J Biol Chem*. 27 Oct. 2000;275(43):33585–92.
21. Luo W, Zou X, Wang Y, Dong Z, Weng X, Pei Z, et al. Critical Role of the cGAS-STING Pathway in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Circ Res*. 26 May. 2023;132(11):e223–42.
22. Yarana C, St Clair DK. Chemotherapy-Induced Tissue Injury: An Insight into the Role of Extracellular Vesicles-Mediated Oxidative Stress Responses. *Antioxid Basel Switz*. 28 Sep. 2017;6(4):75.
23. Kannan K, Jain SK. Oxidative stress and apoptosis. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol*. Sep. 2000;7(3):153–63.
24. Podyacheva E, Danilchuk M, Toropova Y. Molecular mechanisms of endothelial remodeling under doxorubicin treatment. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. Jun. 2023;162:114576.
25. Kedzierski RM, Grayburn PA, Kisanuki YY, Williams CS, Hammer RE, Richardson JA, et al. Cardiomyocyte-Specific Endothelin A Receptor Knockout Mice Have Normal Cardiac Function and an Unaltered Hypertrophic Response to Angiotensin II and Isoproterenol. *Mol Cell Biol*. Nov. 2003;23(22):8226–32.
26. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. Apr. 2012;33(7):829–37, 837a–837d.

27. Chaosuwannakit N, D'Agostino R, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J, et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 Jan. 2010;28(1):166–72.
28. Cantalupo A, Zhang Y, Kothiya M, Galvani S, Obinata H, Bucci M, et al. Nogo-B regulates endothelial sphingolipid homeostasis to control vascular function and blood pressure. *Nat Med*. Set. 2015;21(9):1028–37.
29. Cantalupo A, Gargiulo A, Dautaj E, Liu C, Zhang Y, Hla T, et al. S1PR1 signaling regulates blood flow and pressure. *Hypertens Dallas Tex 1979*. Aug. 2017;70(2):426–34.
30. Gibson NM, Greufe SE, Hydock DS, Hayward R. Doxorubicin-induced vascular dysfunction and its attenuation by exercise preconditioning. *J Cardiovasc Pharmacol*. Oct. 2013;62(4):355–60.
31. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Dez. 2014;15(12):802–12.
32. Zhang HJ, Zhao W, Venkataraman S, Robbins MEC, Buettner GR, Kregel KC, et al. Activation of matrix metalloproteinase-2 by overexpression of manganese superoxide dismutase in human breast cancer MCF-7 cells involves reactive oxygen species. *J Biol Chem*. 7 Jun. 2002;277(23):20919–26.
33. O'Sullivan S, Medina C, Ledwidge M, Radomski MW, Gilmer JF. Nitric oxide-matrix metalloproteinase-9 interactions: biological and pharmacological significance--NO and MMP-9 interactions. *Biochim Biophys Acta*. Mar. 2014;1843(3):603–17.
34. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol San Diego Calif*. 2018;81:241–330.
35. Carvalho PB de, Gonçalves A de F, Alegre PHC, Azevedo PS, Roscani MG, Bergamasco CM, et al. Pamidronate Attenuates Oxidative Stress and Energetic Metabolism Changes but Worsens Functional Outcomes in Acute Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Cell Physiol Biochem*. 25 Nov. 2016;40(3–4):431–42.
36. Polegato BF, Minicucci MF, Azevedo PS, Carvalho RF, Chiuso-Minicucci F, Pereira EJ, et al. Acute doxorubicin-induced cardiotoxicity is associated with matrix metalloproteinase-2 alterations in rats. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2015;35(5):1924–33.
37. Liu XH, Zhang QY, Pan LL, Liu SY, Xu P, Luo XL, et al. NADPH oxidase 4 contributes to connective tissue growth factor expression through Smad3-dependent signaling pathway. *Free Radic Biol Med*. May 2016;94:174–84.
38. Tsai TH, Lin CJ, Hang CL, Chen WY. Calcitriol Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiac Dysfunction and Inhibits Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Mice. *Cells*. 9 Aug. 2019;8(8):865.

39. Yang B, Li H, Qiao Y, Zhou Q, Chen S, Yin D, et al. Tetramethylpyrazine Attenuates the Endotheliotoxicity and the Mitochondrial Dysfunction by Doxorubicin via 14-3-3 $\gamma$ /Bcl-2. *Oxid Med Cell Longev*. 3 Dez. 2019;2019:5820415.
40. Li X, Gu J, Zhang Y, Feng S, Huang X, Jiang Y, et al. L-arginine alleviates doxorubicin-induced endothelium-dependent dysfunction by promoting nitric oxide generation and inhibiting apoptosis. *Toxicology*. 1 Jul. 2019;423:105–11.
41. Olukman M, Can C, Erol A, Oktem G, Oral O, Cinar MG. Reversal of doxorubicin-induced vascular dysfunction by resveratrol in rat thoracic aorta: Is there a possible role of nitric oxide synthase inhibition? *Anadolu Kardiyol Derg AKD Anatol J Cardiol*. Aug. 2009;9(4):260–6.
42. Pan JA, Zhang H, Lin H, Gao L, Zhang HL, Zhang JF, et al. Irisin ameliorates doxorubicin-induced cardiac perivascular fibrosis through inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition by regulating ROS accumulation and autophagy disorder in endothelial cells. *Redox Biol*. Oct. 2021;46:102120.
43. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol*. 25 Mar. 2018;9:345–81.
44. Feuchtnner G, Langer C, Barbieri F, Beyer C, Dichtl W, Friedrich G, et al. The effect of omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis quantified by coronary computed tomography angiography. *Clin Nutr Edinb Scotl*. Mar. 2021;40(3):1123–9.
45. Pisaniello AD, Psaltis PJ, King PM, Liu G, Gibson RA, Tan JT, et al. Omega-3 fatty acids ameliorate vascular inflammation: A rationale for their atheroprotective effects. *Atherosclerosis*. 1<sup>o</sup> May. 2021;324:27–37.
46. Bae JH, Lim H, Lim S. The Potential Cardiometabolic Effects of Long-Chain  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids: Recent Updates and Controversies. *Adv Nutr*. 1 Jul. 2023;14(4):612–28.
47. 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*. Jan. 2011;15(1):25–31.
48. O’Keefe EL, Harris WS, DiNicolantonio JJ, Elagizi A, Milani RV, Lavie CJ, et al. Sea Change for Marine Omega-3s: Randomized Trials Show Fish Oil Reduces Cardiovascular Events. *Mayo Clin Proc*. 1 Dez. 2019;94(12):2524–33.
49. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 3 Jan. 2019;380(1):11–22.
50. Bäck M, Yurdagul A, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. Jul. 2019;16(7):389–406.

51. Laguna-Fernandez A, Checa A, Carracedo M, Artiach G, Petri MH, Baumgartner R, et al. ERV1/ChemR23 Signaling Protects Against Atherosclerosis by Modifying Oxidized Low-Density Lipoprotein Uptake and Phagocytosis in Macrophages. *Circulation*. 16 Oct. 2018;138(16):1693–705.
52. Lopategi A, Flores-Costa R, Rius B, López-Vicario C, Alcaraz-Quiles J, Titos E, et al. Frontline Science: Specialized proresolving lipid mediators inhibit the priming and activation of the macrophage NLRP3 inflammasome. *J Leukoc Biol*. Jan. 2019;105(1):25–36.
53. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 5 Jun. 2014;510(7503):92–101.
54. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr*. Sep. 1975;28(9):958–66.
55. Monte MG, Tonon CR, Fujimori AS, Ribeiro APD, Zanati SG, Okoshi K, et al. Omega-3 supplementation attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity but is not related to the ceramide pathway. *Food Sci Nutr*. Nov. 2024;12(11):9198–211.
56. Zehr KR, Walker MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. Jan. 2018;134:131–40.
57. Wu Y, Zhang C, Dong Y, Wang S, Song P, Viollet B, et al. Activation of the AMP-Activated Protein Kinase by Eicosapentaenoic Acid (EPA, 20:5 n-3) Improves Endothelial Function In Vivo. *PLoS ONE*. 19 Apr. 2012;7(4):e35508.
58. Omura M, Kobayashi S, Mizukami Y, Mogami K, Todoroki-Ikeda N, Miyake T, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca<sup>2+</sup>-independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium-dependent vasorelaxation. *FEBS Lett*. 5 Jan. 2001;487(3):361–6.
59. Stebbins CL, Stice JP, Hart CM, Mbai FN, Knowlton AA. Effects of dietary decosahexaenoic acid (DHA) on eNOS in human coronary artery endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. Dez. 2008;13(4):261–8.
60. Bo L, Jiang S, Xie Y, Kan H, Song W, Zhao J. Effect of Vitamin E and Omega-3 Fatty Acids on Protecting Ambient PM<sub>2.5</sub>-Induced Inflammatory Response and Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells. *PloS One*. 2016;11(3):e0152216.
61. Wang JH, Eguchi K, Matsumoto S, Fujiu K, Komuro I, Nagai R, et al. The  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acid, Eicosapentaenoic Acid, Attenuates Abdominal Aortic Aneurysm Development via Suppression of Tissue Remodeling. *PLoS ONE*. 5 May. 2014;9(5):e96286.
62. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, Salvadeo S a. T, Ferrari I, Fogari E, et al. Effects of long chain omega-3 fatty acids on metalloproteinases and their inhibitors in combined dyslipidemia patients. *Expert Opin Pharmacother*. Jun. 2009;10(8):1239–47.

63. Lazzarin T, Martins D, Ballarin RS, Monte MG, Minicucci MF, Polegato BF, et al. The Role of Omega-3 in Attenuating Cardiac Remodeling and Heart Failure through the Oxidative Stress and Inflammation Pathways. *Antioxid Basel Switz*. 1 Dez. 2023;12(12):2067.
64. Espírito Santo SG, Monte MG, Polegato BF, Barbisan LF, Romualdo GR. Protective Effects of Omega-3 Supplementation against Doxorubicin-Induced Deleterious Effects on the Liver and Kidneys of Rats. *Molecules*. Jan. 2023;28(7):3004.
65. Zanetti M, Grillo A, Losurdo P, Panizon E, Mearelli F, Cattin L, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Structural and Functional Effects on the Vascular Wall. *BioMed Res Int*. 2015;2015:791978.
66. Arabi SM, Bahari H, Chambari M, Bahrami LS, Mohaildeen Gubari MI, Watts GF, et al. Omega-3 fatty acids and endothelial function: A GRADE-assessed systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. Feb. 2024;54(2):e14109.
67. Cella PS, Matos RLN de, Marinello PC, Costa JC da, Moura FA, Bracarense APFRL, et al. Doxorubicin causes cachexia, sarcopenia, and frailty characteristics in mice. *PloS One*. 2024;19(4):e0301379.
68. Todorova VK, Wei JY, Makhoul I. Subclinical doxorubicin-induced cardiotoxicity update: role of neutrophils and endothelium. *Am J Cancer Res*. 15 Sep. 2021;11(9):4070–91.
69. Wolf MB, Baynes JW. The anti-cancer drug, doxorubicin, causes oxidant stress-induced endothelial dysfunction. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj*. 1 Feb. 2006;1760(2):267–71.
70. Wiest EF, Walsh-Wilcox MT, Walker MK. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Protect Against Cigarette Smoke-Induced Oxidative Stress and Vascular Dysfunction. [citado 4 de novembro de 2025]; Available in: <https://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfw255>
71. Khorshidi M, Sayyari A, Aryaeian N, Olang B, Alaei M, Khalili M, et al. Effects of omega-3 supplementation on endothelial function, vascular structure, and metabolic parameters in adolescents with type 1 diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *Front Nutr*. 2022;9:962773.
72. John S. Kim MD. Randomization to Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Endothelial Function in COPD: The COD-Fish Randomized Controlled Trial. *Chronic Obstr Pulm Dis COPD Found*. 8(1):41–53.
73. Buonocore D, Verri M, Giolitto A, Doria E, Ghitti M, Dossena M. Effect of 8-week n-3 fatty-acid supplementation on oxidative stress and inflammation in middle- and long-distance running athletes: a pilot study. *J Int Soc Sports Nutr*. 11 Nov. 2020;17(1):55.
74. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 13 Mar. 2007;115(10):1285–95.

75. Sayed-Ahmed MM, Khattab MM, Gad MZ, Osman AMM. Increased Plasma Endothelin-1 and Cardiac Nitric Oxide during Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Pharmacol Toxicol.* 2001;89(3):140–4.
76. Guerra J, De Jesus A, Santiago-Borrero P, Roman-Franco A, Rodríguez E, Crespo MJ. Plasma nitric oxide levels used as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Hematol J.* 2005;5(7):584–8.
77. Clayton ZS, Hutton DA, Mahoney SA, Seals DR. Anthracycline chemotherapy-mediated vascular dysfunction as a model of accelerated vascular aging. *Aging Cancer.* Jun. 2021;2(1–2):45–69.
78. Bosman M, Favere K, Neutel CHG, Jacobs G, De Meyer GRY, Martinet W, et al. Doxorubicin induces arterial stiffness: A comprehensive in vivo and ex vivo evaluation of vascular toxicity in mice. *Toxicol. Lett.* 1 Aug. 2021;346:23–33.
79. Yin Z, Zhao Y, Li H, Yan M, Zhou L, Chen C, et al. miR-320a mediates doxorubicin-induced cardiotoxicity by targeting VEGF signal pathway. *Aging.* 30 Jan. 2016;8(1):192–207.
80. Kalivendi SV, Kotamraju S, Zhao H, Joseph J, Kalyanaraman B. Doxorubicin-induced apoptosis is associated with increased transcription of endothelial nitric-oxide synthase. Effect of antiapoptotic antioxidants and calcium. *J Biol Chem.* 14 Dez. 2001;276(50):47266–76.
81. Abdelgawad IY, Agostinucci K, Sadaf B, Grant MKO, Zordoky BN. Metformin mitigates SASP secretion and LPS-triggered hyper-inflammation in Doxorubicin-induced senescent endothelial cells. *Front Aging.* 2023;4:1170434.
82. Abdeahad H, Moreno DG, Bloom SI, Norman L, Lesniewski LA, Donato AJ. MitoQ reduces senescence burden in doxorubicin-treated endothelial cells by reducing mitochondrial ROS and DNA damage. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* novembro de 2025;329(5):H1154–61.
83. Yu J, Qi HL, Zhang H, Zhao ZY, Jing-Zhao, Nie ZY. Morin Inhibits Dox-Induced Vascular Inflammation By Regulating PTEN/AKT/NF- $\kappa$ B Pathway. *Inflammation.* 1 Dez. 2022;45(6):2406–18.
84. Mišúth S, Uhrinová M, Klimas J, Vavrinová-Yaghi D, Vavrinec P. Vildagliptin improves vascular smooth muscle relaxation and decreases cellular senescence in the aorta of doxorubicin-treated rats. *Vascul Pharmacol.* 1 Jun. 2021;138:106855.
85. Bosman M, Krüger DN, Favere K, Wesley CD, Neutel CHG, Van Asbroeck B, et al. Doxorubicin Impairs Smooth Muscle Cell Contraction: Novel Insights in Vascular Toxicity. *Int J Mol Sci.* Jan. 2021;22(23):12812.
86. Shen B, Ye C ling, Ye K he, Zhuang L, Jiang J hua. Doxorubicin-induced vasomotion and  $[Ca^{2+}]_i$  elevation in vascular smooth muscle cells from C57BL/6 mice. *Acta Pharmacol Sin.* Nov. 2009;30(11):1488–95.

87. Lee SH, Kwon SC, Ok SH, Ahn SH, Bae SI, Hwang Y, et al. Linolenic acid enhances contraction induced by phenylephrine in isolated rat aorta. *Eur J Pharmacol.* 5 Jan. 2021;890:173662.
88. Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment. *Hypertens Dallas Tex* 1979. Feb. 2012;59(2):367–74.
89. Díaz del Campo LS, Rodrigues-Díez R, Salaices M, Briones AM, García-Redondo AB. Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators: New Therapeutic Approaches for Vascular Remodeling. *Int J Mol Sci.* 25 Mar. 2022;23(7):3592.
90. Lai L hong, Wang R xing, Jiang W ping, Yang X jun, Song J ping, Li X rong, et al. Effects of docosahexaenoic acid on large-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels and voltage-dependent  $K^{+}$  channels in rat coronary artery smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin.* Mar. 2009;30(3):314–20.
91. Limbu R, Cottrell GS, McNeish AJ. Characterisation of the vasodilation effects of DHA and EPA, n-3 PUFAs (fish oils), in rat aorta and mesenteric resistance arteries. *PLOS ONE.* 2 Feb. 2018;13(2):e0192484.
92. Machida T, Onoguchi A, Iizuka K, Ishibashi S, Yutani M, Hirafuji M. Effect of Docosahexaenoic Acid on Voltage-Independent  $Ca^{2+}$  Entry Pathways in Cultured Vascular Smooth Muscle Cells Stimulated with 5-Hydroxytryptamine. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(6):916–21.
93. Wu B, Mottola G, Schaller M, Upchurch GR, Conte MS. Resolution of vascular injury: Specialized lipid mediators and their evolving therapeutic implications. *Mol Aspects Med.* Dec. 2017;58:72–82.
94. Wei C, Zhang J, Peng S, Liu J, Xu Y, Zhao M, et al. Resolvin D1 attenuates Ang II-induced hypertension in mice by inhibiting the proliferation, migration and phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells by blocking the RhoA/mitogen-activated protein kinase pathway. *J Hypertens.* 1 Mar. 2024;42(3):420–31.
95. Zhang J, Yin Z, Xu Y, Wei C, Peng S, Zhao M, et al. Resolvin E1/ChemR23 Protects Against Hypertension and Vascular Remodeling in Angiotensin II-Induced Hypertensive Mice. *Hypertension.* Dec. 2023;80(12):2650–64.
96. Chen Q, Jin M, Yang F, Zhu J, Xiao Q, Zhang L. Matrix Metalloproteinases: Inflammatory Regulators of Cell Behaviors in Vascular Formation and Remodeling. *Mediators Inflamm.* 2013;2013(1):928315.
97. Whatling C, McPheat W, Hurt-Camejo E. Matrix Management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Jan. 2004;24(1):10–1.
98. Yasmin, Wallace S, McEniery CM, Dakham Z, Pusalkar P, Maki-Petaja K, et al. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and Serum Elastase Activity Are Associated With Systolic Hypertension and Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Feb. 2005;25(2):372–8.

99. Rabkin SW. Differential expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP proteins in thoracic aortic aneurysm – comparison with and without bicuspid aortic valve: a meta-analysis. *Vasa*. Nov. 2014;43(6):433–42.
100. Rodríguez-Pla A, Bosch-Gil JA, Rosselló-Urgell J, Huguet-Redecilla P, Stone JH, Vilardell-Tarres M. Metalloproteinase-2 and -9 in Giant Cell Arteritis. *Circulation*. 12 Jul. 2005;112(2):264–9.