

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Wellington Henrique Justo Neto de Matos

**Efeitos da suplementação de ômega-3 sobre marcadores de disfunção
mitocondrial em pacientes com excesso de peso: uma revisão sistemática**

**Juiz de Fora
2022**

Wellington Henrique Justo Neto de Matos

**Efeitos da suplementação de ômega-3 sobre marcadores de disfunção
mitocondrial em pacientes com excesso de peso: uma revisão sistemática**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito obrigatório para a obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Teodoro de Souza

Juiz de Fora

2022

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Matos, Wellington Henrique Justo Neto de.

Efeitos da suplementação de ômega-3 sobre marcadores de disfunção mitocondrial em pacientes com excesso de peso : uma revisão sistemática / Wellington Henrique Justo Neto de Matos. -- 2022.

55 f. : il.

Orientador: Claudio Teodoro de Souza

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2022.

1. Obesidade. 2. Ácidos graxos ômega-3. 3. Mitocôndria. 4. Estresse oxidativo. 5. Inflamação. I. Souza, Claudio Teodoro de, orient. II. Título.

Processo:

23071.942805/2022-16

Documento:

1043737

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA****PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA****ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*****PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE****Nº PROPP: 587.8122022.35-M****Nº PPG: 16/2022****AVALIAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA**

Tendo o(a) senhor(a) Presidente declarado aberta a sessão, mediante o prévio exame do referido trabalho por parte de cada membro da Banca, o(a) discente procedeu à apresentação de seu Trabalho de Conclusão de Curso de Pós-graduação *Stricto sensu* e foi submetido(a) à arguição pela Banca Examinadora que, em seguida, deliberou sobre o seguinte resultado:

APROVADO (Conceito A)

APROVADO CONDICIONALMENTE (Conceito B), mediante o atendimento das alterações sugeridas pela Banca Examinadora, constantes do campo Observações desta Ata.

REPROVADO (Conceito C), conforme parecer circunstanciado, registrado no campo Observações desta Ata e/ou em documento anexo, elaborado pela Banca Examinadora

Novo título da Dissertação/Tese (só preencher no caso de mudança de título):

--

Observações da Banca Examinadora caso:

- O discente for Aprovado Condicionalmente
- Necessidade de anotações gerais sobre a dissertação/tese e sobre a defesa, as quais

Processo:

23071.942805/2022-16

Documento:

1043737

Banca de defesa realizada de forma não presencial de acordo com a Resolução nº 10/2022 a discente participaram da sessão de Defesa e a acompanharam na sua integralidade.

Esse trabalho é inteiramente dedicado à minha mãe, que mesmo sem completar, sequer, o ensino básico, sempre cultivou em mim o interesse pelo saber, me fazendo despertar para a importância e o poder transformador do conhecimento. Essa mulher incrível, que em meio a todas as dificuldades que passamos, nunca deixou de me apoiar e me incentivar, muitas vezes abdicando de suas próprias vontades para que eu pudesse estudar e buscar minhas realizações. Graças a ela cheguei até aqui.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por manter-me firme em meu propósito, confortar-me nas adversidades, e por colocar em minha vida pessoas tão importantes, sem as quais esse trabalho não seria possível.

Ao meu orientador, que tenho como uma grande inspiração e que me ajudou a contornar todos os contratempos encontrados durante a construção desse trabalho.

Aos professores Alexandre, Sheila, Paulo e Eliana pela disponibilidade em compor a banca examinadora e pelas valorosas contribuições neste trabalho.

A meus amigos Mário e Marina, que muito me auxiliaram e sempre se dispuseram a me ajudar durante toda a pós-graduação e foram essenciais em meu processo de formação.

A meus amigos Eduardo e Iago, que sempre me incentivaram e me ampararam, e são pessoas das quais me orgulho em ter como amigos.

À Universidade Federal de Juiz de Fora pela concessão da bolsa de estudos e por colocar à minha disposição profissionais de excelência, impactando diretamente na qualidade desse trabalho.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão dessa etapa.

“O que sabemos é uma ilha em um mar desconhecido. Conforme cresce nossa ilha de conhecimento, cresce também nosso litoral de ignorância”

John Archibald Wheeler

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma das maiores preocupações da saúde pública mundial. No Brasil, sua prevalência em adultos cresceu mais de 80% entre os anos de 2006 e 2018. Atualmente, um quinto da população brasileira é acometida por algum grau de obesidade, gerando um impacto econômico anual de 1,4 bilhão de reais. Sendo a obesidade marcada pelo desequilíbrio entre consumo e dispêndio de energia, é evidente que a mitocôndria, principal reguladora do metabolismo energético, desempenha uma função central em sua patogênese. Na obesidade é observada uma marcante disfunção mitocondrial, provocando redução na oxidação de substratos, maior geração de espécies reativas de oxigênio, prejuízos na sinalização da insulina e outros problemas. Portanto, reaver a função mitocondrial é uma abordagem conveniente para essa população. Uma intervenção promissora é a suplementação com ômega-3, já conhecida pelo seu poder anti-inflamatório e pela atuação nas membranas celulares. Essa terapia ainda parece modular a sinalização da irisina, importante regulador da função mitocondrial. Dessa forma, o presente estudo teve o objetivo de revisar as interações entre a suplementação com ômega-3 e a disfunção mitocondrial, observando processos regulados por essas organelas como apoptose, inflamação e sinalização da insulina. **Métodos:** Foi adotada a metodologia proposta pelo PRISMA, explorando as bases Medline, Cochrane, Embase, BVS e Opengrey, identificando inicialmente 35 trabalhos. Na sequência foram analisados títulos, resumos, e a integralidade dos artigos, sendo incluídos 4 estudos na revisão. A estratégia PICOS foi empregada considerando adultos de ambos os sexos, suplementação com ômega-3 em qualquer dosagem e controle por placebo. Os desfechos foram parâmetros utilizados na literatura para inferir a função mitocondrial, como apoptose, balanço oxidativo e inflamação. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e controlados. **Resultados:** A suplementação com ômega-3 foi capaz de reaver a função mitocondrial otimizando processos como a fosforilação oxidativa e a regulação da apoptose, além de promover efeito antioxidante. **Conclusão:** A suplementação com ômega-3 configura uma abordagem eficaz em atenuar a disfunção mitocondrial em pacientes com excesso de peso.

Palavras-chave: Obesidade. Ácidos graxos ômega-3. Mitocôndria. Estresse oxidativo. Inflamação. Resistência à insulina.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is one of the biggest public health concerns worldwide. In Brazil, its prevalence in adults grew by more than 80% between 2006 and 2018. Currently, one fifth of the Brazilian population is affected by some degree of obesity, generating an annual economic impact of 1.4 billion reais. As obesity is marked by an imbalance between energy consumption and expenditure, it is clear that mitochondria, the main regulator of energy metabolism, play a central role in its pathogenesis. In obesity, a marked mitochondrial dysfunction is observed, causing a reduction in the oxidation of substrates, greater generation of reactive oxygen species, impaired insulin signaling and other problems. Therefore, regaining mitochondrial function is a convenient approach for this population. A promising intervention is omega-3 supplementation, already known for its anti-inflammatory power and action on cell membranes. This therapy still seems to modulate irisin signaling, an important regulator of mitochondrial function. Thus, the present study aimed to review the interactions between omega-3 supplementation and mitochondrial dysfunction, observing processes regulated by these organelles such as apoptosis, inflammation and insulin signaling. **Methods:** The methodology proposed by PRISMA was adopted, exploring Medline, Cochrane, Embase, BVS and OpenGrey databases, initially identifying 35 papers. Next, titles, abstracts, and the completeness of the articles were analyzed, including 4 studies in the review. The PICOS strategy was employed considering adults of both sexes, omega-3 supplementation at any dose and placebo control. Outcomes were parameters used in the literature to infer mitochondrial function, such as apoptosis, oxidative balance and inflammation. Randomized controlled clinical trials were included. **Results:** Supplementation with omega-3 was able to restore mitochondrial function, optimizing processes such as oxidative phosphorylation and apoptosis regulation, in addition to promoting an antioxidant effect. **Conclusion:** Omega-3 supplementation is an effective approach to attenuating mitochondrial dysfunction in overweight patients.

Keywords: Obesity. Omega-3 fatty acids. Mitochondria. Oxidative stress. Inflammation. Insulin resistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Cascata de sinalização intracelular da insulina em condições fisiológicas	18
Figura 2 - Metabolização do ácido alfa-linolênico no retículo endoplasmático em hepatócitos. Esse ácido é obtido, majoritariamente, de fontes vegetais e é submetido a uma série de reações mediadas por elongases e dessaturases, concebendo os ácidos eicosapentanóico e decosahexaenóico	25
Figura 3 - Efeitos dos ácidos graxos ômega-3 eicosapentanóico e decosahexaenóico em macrófagos e adipócitos. Compilação das respostas provocadas pela interação de EPA e DHA com os receptores GPR120 que, promove efeito anti-inflamatório pela inibição da TAK1, e impacta positivamente na cascata de sinalização da insulina inibindo quinases de serina (JNK) e ativando a PI3K via proteína G acoplada (Gq/11)	26
Figura 4 - Fluxograma demonstrativo do processo de seleção dos estudos incluídos nesta revisão sistemática	31
Figura 5 - Compêndio dos efeitos produzidos pelos PUFAs encontrados nessa revisão	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Síntese dos estudos incluídos nessa revisão sistemática	30
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA - Ácido araquidônico
ADP - Adenosina difosfato
AG - Ácido graxo
AKT - Proteína quinase B
ALA - Ácido alfa linolênico
AMPK - Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato
AS160 - Substrato de AKT de 160 KDa
ATF-6 - Fator de transcrição ativador-6
ATP - Adenosina trifosfato
Bad - Agonista de morte celular associado a Bcl-2
Bax - Proteína X associada ao Bcl-2
Bcl-2 - Linfoma de célula B- 2
Bcl-XL - Linfoma de célula B - extragrande
BVS - Biblioteca virtual em saúde
CAT - Catalase
COVID-19 - Doença do coronavírus de 2019
DAMPs - Padrões moleculares associados à danos
DCV - Doenças cardiovasculares
DeCS - Descritores em ciências da saúde
DHA - Ácido docosahexaenóico
DM2 - Diabetes mellitus tipo 2
DNA - Ácido desoxirribonucléico
DNA_{mt} - Ácido desoxirribonucléico mitocondrial
DNM1L - Proteína semelhante à dinamina - 1
EF - Exercício físico
EO - Estresse oxidativo
EPA - Ácido eicosapentaenóico
ERK - Quinase regulada por sinal extracelular
FABPL - Proteína de ligação de ácidos graxos no fígado
Fis - Proteína de fissão mitocondrial
GDP - Guanosina difosfato

GLUT4 - Transportador de glicose - 4
gp91phox - Subunidade heme do complexo NADPH oxidase
GPR120 - Receptor 120 acoplado à proteína G
GPx - Glutaciona peroxidase
Gq/11 - Subunidade da proteína G acoplada ao GPR120
GSH - Glutaciona reduzida
GTP - Guanosina trifosfato
GTPase - Hidrolase de trifosfato de guanosina
H₂O₂ - Peróxido de hidrogênio
HOMA-IR - Modelo de avaliação da homeostase para resistência à insulina
IKK - proteína quinase indutora do κ B
IL-1 β - Interleucina 1 β
IL-6 - Interleucina 6
IMC - Índice de massa corporal
iNOS - Óxido nítrico sintase induzível
IR - Receptor de insulina
IRE-1 - Enzima requerente de inositol 1
IRS - Substrato do receptor de insulina
I κ B - molécula indutora do κ B
JNK - C-Jun N-terminal quinase
Keap-1 - Proteína tipo kelch associada a ECH - 1
M1 - Fenótipo 1 de macrófagos
MAPK - Proteína quinase ativada por mitógeno
MCP-1 - Proteínas quimiotáticas de monócitos
Mesh - Cabeçalhos de assuntos médicos
Mfn - Mitofusinas
mTORC2 - Proteína alvo d rapamicina em mamíferos - complexo 2
n - Valor amostral
n-3 - Ácido graxo ômega-3
NAD⁺ - Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADPH - Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NF- κ B - Fator nuclear κ B
NQO-1 - NADPH-quinona oxidoreductase-1

Nrf2 - Fator nuclear eritroide 2 - relacionado ao fator 2
O2 - Oxigênio
OPA1 - Proteína de atrofia óptica - 1
p110 - Subunidade catalítica da fosfatidilinositol 3-quinase
p38 - Serina/treonina quinase da família MAPK
p53 - Fosfoproteína citoplasmática de 53kDa
p85 - Subunidade regulatória da fosfatidilinositol 3-quinase
PDK1 - Proteína quinase dependente de fosfoinosítídeos
PEBP1 - Proteína de ligação à fosfatidiletanolamina - 1
PERK - Proteína quinase do retículo endoplasmático
PGC-1 α - Coativador 1- α do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma γ
PH - Domínio de homologia à plecstrina
PI3K - Fosfatidilinositol 3-quinase
PIP2 - Fosfatidilinositol difosfato
PIP3 - Fosfatidilinositol trifosfato
PPAR γ - Receptor gama ativado por proliferadores de peroxissoma
PUFA - Ácido graxo poliinsaturado
RCT - Ensaio clínico randomizado controlado
RE - Retículo endoplasmático
RI - Resistência à insulina
RM - Repetição máxima
ROS - Espécies reativas de oxigênio
Ser - Aminoácido serina
SH2 - Domínio de homologia à Src 2
SIRT-1 - Sirtuína 1
SOD - Superóxido dismutase
TA - Tecido adiposo
TAB1 - Proteína de ligação à TAK1
TAK1 - Quinase 1 ativada pelo fator de crescimento de transformação β
TBARS - Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TCD4 - Linfócito T auxiliar
TG - Triglicerídeos
Thr - Aminoácido treonina

TLR4 - Receptor tipo toll - 4

TNF-R - Receptor de fator de necrose tumoral - α

TNF- α - Fator de necrose tumoral - α

Tyr - Aminoácido tirosina

UCP - Proteína desacopladora

UPR - Resposta de proteínas mal enoveladas

UQCRC-1 - Subunidade 1 da ubiquinol-citocromo c redutase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	26
3 MÉTODOS	27
3.1 DESENHO DO ESTUDO	27
3.2 CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE	27
3.2.1 Desfechos Observados	27
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	27
3.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA	28
3.5 EXTRAÇÃO E GERENCIAMENTO DOS DADOS	29
4 RESULTADOS	31
4.1 BUSCAS NA LITERATURA	31
4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	32
4.3 SUPLEMENTAÇÃO COM ÔMEGA-3	32
4.4 ALTERAÇÕES NA (DIS) FUNÇÃO MITOCONDRIAL	32
5 DISCUSSÃO	33
5.1 LIMITAÇÕES	41
6 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	43

1. INTRODUÇÃO

A pandemia de obesidade é uma das maiores preocupações da saúde pública mundial. Acredita-se que sua prevalência aumentará em 40% ao longo da atual década ao redor de todo o planeta, com aumento ainda mais expressivo nos países em desenvolvimento (KOVESDY, 2017). Trata-se de uma doença multifatorial resultante de uma complexa interação entre fatores genéticos, socioculturais, ambientais e comportamentais que está profundamente relacionada a doenças endócrino-metabólicas, doenças cardiovasculares, doenças neurológicas, doenças musculoesqueléticas e até certos tipos de câncer (BLÜHER, 2019). As definições de obesidade geralmente têm por base o índice de massa corporal (IMC), que é calculado pela divisão do peso, em quilogramas, pelo quadrado da altura, em metros. No Brasil, a prevalência da obesidade aumentou quase 70% entre os anos de 2006 e 2018, sendo que em adultos esse crescimento superou 80%. Estima-se que atualmente 56% da população brasileira, isto é, 117 milhões de pessoas, esteja com sobrepeso, com os homens ligeiramente mais afetados. E a obesidade, por sua vez, atinge aproximadamente 20% da população adulta, afetando mais frequentemente as mulheres (ABESO, 2022; VIGITEL, 2019). Investigações acerca do impacto econômico da obesidade e comorbidades associadas sobre o sistema público de saúde do Brasil apontam gastos em torno de 1,4 bilhão de reais entre internações, medicamentos e atendimentos ambulatoriais no ano de 2018 (NILSON, 2020).

Um fator chave para o desenvolvimento da obesidade é o desequilíbrio entre consumo e gasto energético, oriundo, muitas vezes, do estilo de vida contemporâneo, envolvendo baixos níveis de atividade física e dietas tão calóricas quanto pobres em nutrientes. O estilo de vida moderno impõe rotinas conturbadas e estressantes, muitas vezes incompatíveis com hábitos saudáveis, como o preparo e consumo de alimentos mais ricos e naturais e a prática regular de exercícios físicos (EF), por exemplo. Esse quadro de estresse e ansiedade ainda produz resultados como distúrbios do sono e consumo demasiado de álcool e drogas (como medicamentos para dormir), o que agrava ainda mais as desordens endócrino-metabólicas atreladas à obesidade (BANERJEE, 2021; RAZZOLI, 2017). Esses fatores levam à configuração do chamado ambiente obesogênico, entendido como a soma de condições potencialmente promotoras de obesidade (SWINBURN, 1999). Esse cenário pode se instalar ainda na infância e afetar os hábitos pessoais por toda a vida (KACZYNSKI, 2020).

São muitos os obstáculos para o combate à obesidade, e vale destacar que a pandemia de COVID-19, declarada em 2020, se mostrou uma forte antagonista do tratamento e prevenção dessa doença. Com a situação de confinamento, grande parte da população passou a adotar um comportamento ainda mais inativo imposto pelas exigências atuais de desempenhar, em casa, todas as tarefas possíveis, de trabalho a consultas médicas. Aliado ao decréscimo nos níveis de atividade física, alguns serviços de saúde foram adiados ou suspensos, prejudicando especialmente os obesos com tratamento em andamento, pelos casos de interrupção de atendimentos ambulatoriais nos hospitais, paralisação de cirurgias bariátricas e a impossibilidade de frequentar centros de saúde e academias de ginástica. A interação entre essas pandemias pode comprometer o esforço dos últimos anos em combater a obesidade e acentuar sua gravidade, como já é notado em projeções futuras sugeridas em alguns estudos (ZAKKA, 2021; YANG, 2020; FRÜHBECK, 2020).

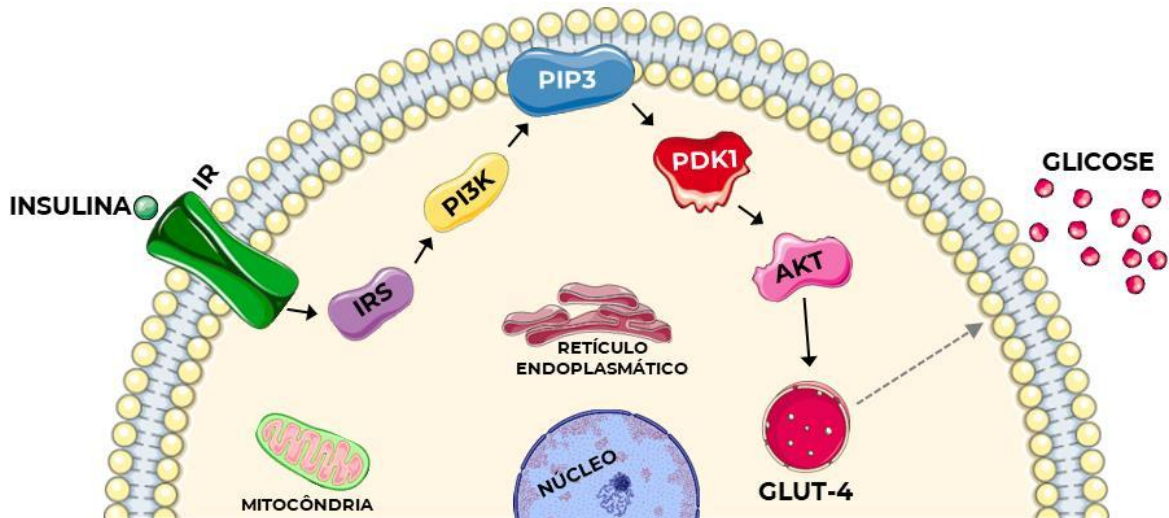
Conforme citado anteriormente, o excesso de peso representa um importante fator de risco para várias outras complicações clínicas e exerce papel central na patogênese de muitas comorbidades associadas, destacando a resistência à insulina (RI). A RI é compreendida como um estado em que os tecidos alvos respondem de maneira subnormal aos níveis circulantes de insulina, o que gera prejuízos quanto à captação e metabolismo da glicose, além da redução de outros efeitos fisiológicos induzidos por esse hormônio. A RI é considerada o principal elo entre obesidade e DM2 (ZATTERALE, 2020), no entanto, para melhor discernimento da RI, faz-se necessário, previamente, entender a sinalização celular em condições fisiológicas.

A sinalização da insulina inicia-se com a ligação desse hormônio ao seu receptor específico (insulin receptor - IR). Trata-se de um receptor de membrana da família tirosina quinase, o que quer dizer que ele depende, obrigatoriamente, da fosforilação em resíduos de tirosina (Tyr) para a continuidade da transdução do sinal. Em condições fisiológicas, a interação com a insulina promove a dimerização intracelular do receptor e, com isso, uma mudança conformacional (*loop*) que expõe os resíduos de tirosina antes alocados na região central dessa proteína heterotetramérica. Essa exposição permite que o receptor, em suas subunidades betas, promova autofosforilação e transautofosforilação, estimulando a atividade catalítica do IR. Dessa forma, o receptor transfere um grupamento fosfato do ATP para o grupo hidroxil de resíduos de tirosina em moléculas-alvo específicas que

originalmente circulam no citosol e possuem afinidade por fosfotirosina, como é o caso do substrato do receptor de insulina - IRS (KUBOTA, 2017).

A fosforilação em tirosina das proteínas IRS cria sítios de reconhecimento para moléculas que contêm domínios com homologia à *Src* (SH2). Dentre estas, se destaca a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K). A PI3K é identificada como um dímero composto de uma subunidade regulatória (p85) e uma subunidade catalítica (p110). A ligação dos sítios fosforilados das proteínas IRS ao domínio SH2 da subunidade p85 da PI3K ativa o domínio catalítico associado. Assim, a enzima catalisa a fosforilação dos fosfoinosítídeos na posição 3 do anel de inositol do fosfatidilinositol 4, 5 - bifosfato (PIP₂), gerando fosfatidilinositol 3,4,5 - trifosfato (PIP₃). Com a formação do PIP₃ ocorre atração de proteínas portadoras do domínio com homologia à pleckstrina (PH) para a membrana plasmática, como a proteína quinase dependente de fosfoinosítídeos (PDK1) e a proteína quinase B (AKT), ambas com atividade serina/treonina quinase. Na membrana, AKT é fosforilada por PDK1 no resíduo treonina (*Thr*) 308 e, simultaneamente, pelo complexo mTORC2 no resíduo serina (*Ser*) 473 (KRYCER, 2010), estando a essa altura, plenamente ativa. Atualmente são conhecidas três isoformas (AKT 1, 2 e 3) e cerca de cem moléculas-alvo, citoplasmáticas e nucleares, da AKT, o que a torna importante na regulação de diversos processos celulares como transcrição gênica, síntese proteica, sobrevivência, proliferação e metabolismo de glicose e de lipídeos. Um dos importantes alvos da AKT é a proteína AS160, ou substrato de AKT de 160 kDa, que quando fosforilada tem sua atividade GTPase inibida e, conseqüentemente, mantém a proteína Rab ligada ao GTP (maiores níveis de Rab ativa). Por fim, a proteína Rab ativa a translocação de vesículas detentoras do transportador de glicose 4 (GLUT4) para a membrana citoplasmática (MÍINEA, 2005), culminando na captação de glicose após a fusão entre as membranas vesiculares e celulares (Figura 1).

Figura 1 - Cascata de sinalização intracelular da insulina em condições fisiológicas



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Entretanto, essa sinalização pode estar prejudicada na obesidade. Isso porque o tecido adiposo (TA), além de funcionar como um estoque de energia, apresenta propriedades imunorregulatórias, atuando como um órgão endócrino. Indivíduos obesos apresentam elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa ($TNF-\alpha$) e interleucina 1 beta ($IL-1\beta$), caracterizando um quadro crônico de inflamação de baixo grau, ou inflamação subclínica. As ações biológicas induzidas pelo $TNF-\alpha$ são mediadas pela ativação de dois receptores específicos distintos: $TNFR1$ e $TNFR2$. A estimulação dessa via provoca ativação da proteína quinase indutora do κB (IKK), capaz de induzir a degradação proteossomal da molécula indutora do κB ($I\kappa B$), uma proteína de ancoragem citosólica do fator nuclear κB ($NF-\kappa B$). Com a degradação da $I\kappa B$, o $NF-\kappa B$ transloca para o núcleo celular, onde atua na transcrição gênica de fatores pró-inflamatórios como $IL-1\beta$, $IL-6$ e $TNF-\alpha$, retroalimentando esse ciclo e perpetuando a inflamação. Associado a isso, a IKK ainda pode comprometer diretamente a sinalização da insulina por sua atividade serina quinase nas proteínas IRSs, mecanismo reforçado pela ação da c-Jun N-terminal quinase (JNK) induzida por $TNF-\alpha$. A fosforilação em serina reduz drasticamente a propagação do sinal insulínico, contribuindo fortemente para a instalação e agravamento da RI (ASSUMPÇÃO, 2018; VARFOLOMEEV, 2018).

Com esse aumento das citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, de sua atividade quimiotática, ocorre maior infiltração de macrófagos no TA, levando à instalação de um ciclo vicioso. Durante a obesidade, esta população de células

imunes difere, não apenas em número, mas também em fenótipo inflamatório e localização tecidual (SOUZA, 2018). A perpetuação do quadro inflamatório é acompanhada de uma maior polarização dos macrófagos em fenótipo M1, condizente com maior produção de citocinas pró-inflamatórias. Em pacientes obesos, a hipertrofia adipocitária, especialmente no tecido adiposo visceral, gera uma condição de hipóxia local e estresse mecânico nas células adjacentes, causando necrose e resultando em uma resposta pró-inflamatória mediada por padrões moleculares associados a danos (DAMPs). O lançamento de proteínas quimiotáticas de monócitos (MCP-1) pelos adipócitos danificados induz infiltração de monócitos M1 que se instalam no tecido adiposo e secretam TNF- α , IL-1 β , IL-6 e quimiocinas que promovem o influxo de células TCD4 (CHAWLA, 2011; DEFRONZO, 2015; ODEGAARD, 2013). Essa resposta é acompanhada por uma resistência local à insulina provocada pela ativação de quinases de serina que atuam nos substratos do receptor de insulina e pela geração excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS). Então, um estado inflamatório sistêmico se segue, e, na presença de resistência à insulina, promove o acúmulo ectópico de lipídios que cronifica e agrava a resposta inflamatória (GONZALEZ-GIL, 2020).

Existem ainda outros mecanismos que contribuem para a manutenção do quadro inflamatório característico da obesidade, como o estresse do retículo endoplasmático (RE) e a disfunção mitocondrial. O RE é uma organela citosólica que atua na regulação do metabolismo de lipídios, glicose, colesterol e proteínas, além de ser o sítio de formação das gotículas de triglicerídeos (TG). O excesso de nutrientes prejudica o funcionamento do RE, ativando a resposta proteica de mau dobramento, ou *unfolded protein response* (UPR), que em conjunto com a produção de ROS, pode sinalizar inflamação. O estresse do RE e a resposta da proteína de mau dobramento estão associados às principais redes sinalizadoras de inflamação e estresse através de três proteínas encontradas na membrana do RE: a enzima requerente de inositol 1 (IRE-1), a quinase do RE (PERK) e o fator de transcrição ativador-6 (ATF-6). A ativação desses mediadores produz respostas como a atenuação da carga de trabalho celular, diminuindo a tradução proteica, a depuração e a degradação do excesso de proteínas do lúmen do RE; a promoção do reparo, induzindo uma resposta antioxidante e transcrição de chaperona para auxiliar no dobramento; e biogênese do RE, para recuperação e sobrevivência da célula. Porém, se essa condição persistir sem que o estresse do RE seja de fato solucionado, a UPR também pode induzir a

morte celular via apoptose e subsequente ativação da inflamação (MELLO, 2018; RANI, 2016; BONDIA-PONS, 2012).

Considerando o desequilíbrio entre consumo e dispêndio de energia como um ponto-chave da obesidade, é evidente que a organela mais importante na regulação do metabolismo energético desempenha uma função central na patogênese dessa doença, no caso, a mitocôndria. As mitocôndrias têm por função primordial a produção de energia no formato de ATP a partir de substratos advindos da dieta (carboidratos, lipídeos e proteínas). Além disso, a cadeia respiratória é a principal fonte geradora de ROS, fazendo da mitocôndria um importante agente na produção e neutralização desses inevitáveis subprodutos do metabolismo aeróbio. Em condições fisiológicas, a produção de ROS é naturalmente regulada pelo sistema de defesa antioxidante, evitando a ocorrência de efeitos deletérios. Sistema esse dividido entre enzimático e não enzimático, sendo o primeiro composto por enzimas como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx), e o segundo formado por substratos orgânicos como a vitamina C, vitamina E, carotenoides e polifenóis (MELLO, 2018; UGWOKÉ, 2022). Estudos atuais têm mostrado que a manutenção de um nível basal de ROS é fundamental para diversos processos biológicos básicos como proliferação e diferenciação celular, interação entre proteínas, regulação de atividade enzimática, resposta imune e controle do ciclo circadiano (SANTOS, 2018). Algumas pesquisas já mostraram, inclusive, que a administração de ROS potencializa a captação de glicose em adipócitos, e que a anulação dessas moléculas produz o efeito contrário e prejudica a sinalização da insulina nos tecidos hepático e muscular por reduzir a fosforilação da AKT (ARGAEV-FRENKEL, 2022). Entretanto, em condições patológicas há uma produção desmedida de ROS, superando a capacidade de defesa antioxidante e instaurando o quadro de estresse oxidativo (EO), afetando negativamente a sensibilidade à insulina, à leptina e exacerbando a resposta inflamatória (LEFRANC, 2018).

Na obesidade é percebida uma marcante alteração da função mitocondrial, envolvendo redução na biogênese, desarranjos no ciclo mitofagia-autofagia, perda de conteúdo proteico mitocondrial e atividade enzimática atenuada (MONTGOMERY, 2015). A mitocôndria é uma organela sensível e ajustável à demanda de trabalho que lhe é imposta, e todas as alterações provocadas são, de alguma forma, articuladas pelos processos - cíclicos e contínuos - de fusão e fissão mitocondrial. São esses processos, respectivamente, os responsáveis pelo equilíbrio entre a produção de

novas mitocôndrias (fusão) e a eliminação das organelas danificadas (fissão), impactando diretamente na qualidade mitocondrial, transporte de íons, síntese de ATP, potencial de membrana, geração de subprodutos metabólicos, e na oxidação de substratos (AXELROD, 2018). A fusão ocorre quando o aumento no tamanho da organela e de seu conteúdo deixa de ser suficiente para responder ao estresse aplicado. Então ocorre uma regulação positiva das mitofusinas Mfn1 e Mfn2 e da GTPase OPA1 que induzem, respectivamente, fusão da membrana externa e da membrana interna da mitocôndria. Assim, o conteúdo interno é agregado na organela recém-formada e os componentes da matriz são difundidos por toda nova mitocôndria. A fissão, por outro lado, consiste na eliminação de conteúdos indesejáveis e resolução de danos irreversíveis antes que atinjam a organela como um todo. Nesse processo, a proteína citoplasmática DNM1L é recrutada para a membrana, onde, aparentemente, se liga ao receptor Fis1, formando um complexo oligomérico que envolve e constringe túbulos mitocondriais causando divisão da organela via hidrólise (YOULE, 2012; CHAN, 2020; LEWIS, 1914; CERVENY, 2007).

Por conta dessa complexa interação entre os muitos fatores que contribuem para sua instalação e agravamento, a disfunção mitocondrial pode ser caracterizada de maneiras diversas. Alguns pesquisadores se baseiam na redução da atividade da fosforilação oxidativa, outros se orientam pelo número de mitocôndrias em comparação com indivíduos controle, e alguns ainda se concentram na maior geração de ROS (DAS, 2021). Atualmente a disfunção mitocondrial é percebida como um traço marcante de doenças metabólicas, cardiovasculares, inflamatórias, renais, reprodutivas, neurodegenerativas, musculares e câncer (VAFAl, 2012). Estudos robustos em humanos vêm confirmando a existência da disfunção mitocondrial em pacientes obesos. Esses indivíduos apresentam menor atividade enzimática oxidativa e comprometimento do metabolismo lipídico no músculo quando comparados a seus controles eutróficos (KOROLCHUK, 2017; DOLLERUP, 2020).

Em pacientes obesos, o aporte calórico exacerbado provoca respostas como o estresse de RE, relacionado à síntese de lipídeos, e a hiperatividade mitocondrial devido à grande disponibilidade de substratos, especialmente gorduras saturadas. Esse tipo de ácido graxo (AG) é profundamente relacionado à instalação e manutenção do quadro inflamatório, bem como à impactos negativos na sinalização da insulina e no balanço oxidativo, envolvendo maior translocação do NF- κ B e amplificando a atividade da via p38 MAPK (BOSQUET, 2018). Soma-se a isso, a

hiperatividade mitocondrial, o que implica em prejuízos na oxidação dos substratos consumidos por redução na atividade de enzimas importantes nesse processo. Nessa condição é percebida uma diminuição na respiração mitocondrial, menor geração de ATP, menor densidade mitocondrial e maior produção de ROS; e, paralelamente, a capacidade de defesa antioxidante é suprimida pela diminuição na atividade das enzimas SOD, CAT e GPx, consolidando o quadro de EO. Quando há esse desequilíbrio, as espécies reativas são capazes de sinalizar diretamente NF- κ B e JNK, além de reduzir a atividade de moléculas envolvidas na sinalização da insulina como os substratos 1 e 2 do IR e a AKT, indicando o impacto da disfunção mitocondrial e da demasiada produção de ROS sobre a inflamação e a sensibilidade à insulina (SOUZA, 2018; BHATTI, 2017; FURUKAWA, 2004).

Assim, reestabelecer a função mitocondrial em sua plenitude se torna uma abordagem necessária e efetiva para o controle da obesidade e doenças associadas. Um dos agentes envolvidos na regulação da (dis) função mitocondrial é a irisina. A irisina é um hormônio, descrito inicialmente em 2012, que atua como um mediador dos efeitos do tecido adiposo branco sobre o metabolismo e regula o escurecimento desse tecido. Esse escurecimento pode ser explicado pelo aumento na expressão de proteínas desacopladoras (UCP), ocasionando um maior extravasamento de prótons do espaço intermembrana para a matriz mitocondrial, reduzindo assim, a eficiência metabólica e aumentando a termogênese. No contexto da obesidade, a irisina é vista como um potencial alvo terapêutico pelas suas propriedades anti-inflamatórias, caracterizadas pelo decréscimo na expressão dos receptores TLR4 e pela redução de genes pró-inflamatórios via inibição de p38 MAPK/NF- κ B (ZHANG, 2014; BOSTRÖM, 2012; LEAL, 2018; CATALÁN, 2018).

Em modelos *in vitro*, a irisina foi capaz de recuperar a produção normal de ATP reajustando a fosforilação oxidativa mesmo na presença de um quadro inflamatório. Esse mesmo trabalho constatou que a irisina foi eficaz em reduzir a produção de ROS e, simultaneamente, ampliar a capacidade de defesa antioxidante por aumentar a atividade das enzimas SOD, GPx e glutathiona reduzida (GSH), um tripeptídeo contendo um grupo tiol em sua cisteína que, entre outras ações, participa da síntese de proteínas e ácidos nucleicos (JIANG, 2021). Já em modelos experimentais, animais *knockout* para irisina apresentaram uma importante disfunção mitocondrial caracterizada pela menor produção de ATP e pela redução na atividade dos

complexos respiratórios I, III e V, e essas desordens eram corrigidas pela administração do hormônio. Ainda foi descrito que a irisina participava diretamente do ciclo de vida celular regulando positivamente marcadores pró-sobrevivência como Bcl-2 e survivina, e negativamente parâmetros pró-apoptóticos como Bax e caspase 9, via AMPK (FAN, 2019; XIN, 2020).

Desde sua descoberta em 2012, sabe-se da estreita relação entre a irisina e PGC-1 α , um co-ativador do fator de transcrição PPAR γ (receptor gama ativado por proliferadores de peroxissoma), que é considerado o principal regulador da biogênese mitocondrial. Em condições como a obesidade, ocorrem prejuízos na ação do PGC-1 α que resultam em menor expressão de proteínas desacopladoras e maior produção de ROS causando danos oxidativos no DNA mitocondrial (DNA_{mt}), culminando em disfunção mitocondrial e, conseqüentemente, produção energética comprometida e morte celular desordenada (BI, 2019). Ainda não existe uma relação causal bem estabelecida, mas muitos estudos já confirmaram que há uma correlação diretamente proporcional entre os níveis de irisina e a ativação de PGC-1 α , sendo que alguns trabalhos sugerem até a existência de um ciclo virtuoso indicando que esses dois agentes se estimulam concomitantemente (SUNDARRAJAN, 2021; FLORI, 2021).

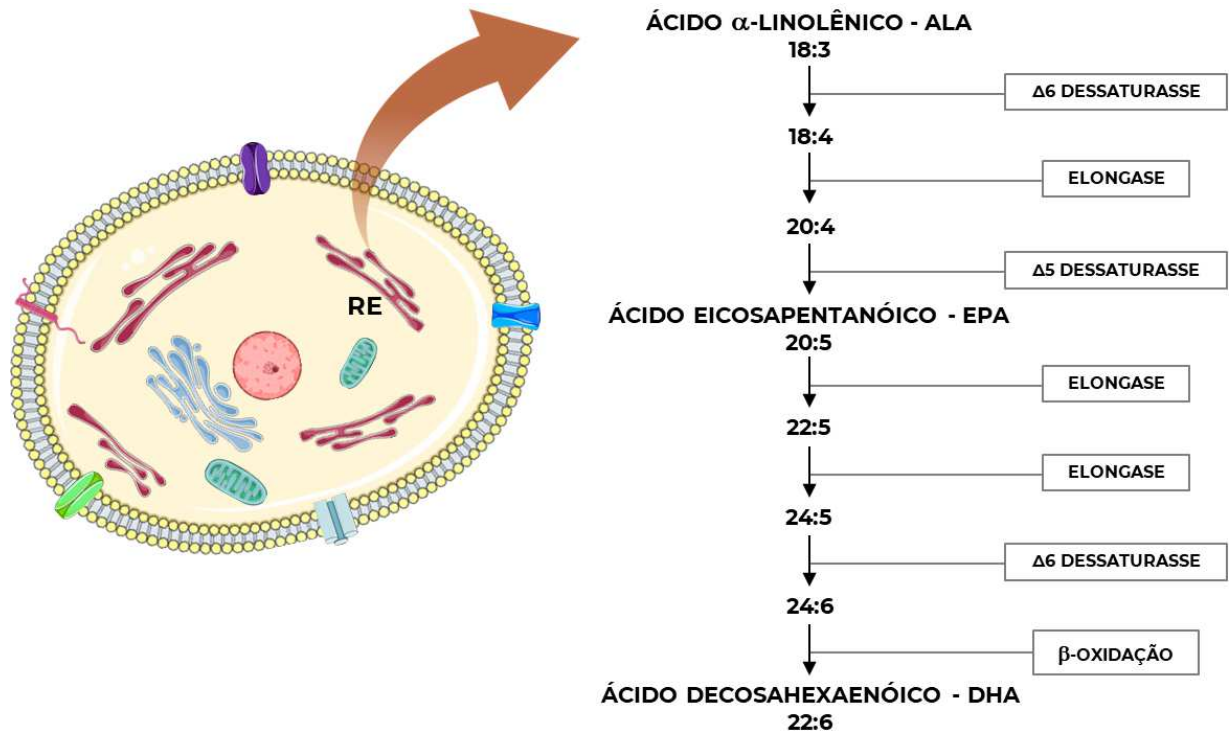
Já há algum tempo, a irisina vem sendo amplamente explorada pela sua relação com doenças metabólicas. Porém, muitos achados observados em animais e culturas de células não se refletem em humanos, e, dessa forma, os estudos sobre os efeitos da irisina ainda são inconsistentes e necessitam de maiores elucidações. O que já é percebido com mais clareza é que o impacto da irisina sobre o funcionamento das mitocôndrias é, de fato, muito marcante. Essa relação pode ser ilustrada pela mitigação do EO em diabéticos através da contensão da produção de superóxido e peroxinitrito, óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e subunidade de ligação heme da NADPH oxidase geradora de superóxido (gp91phox), além do aumento na produção das enzimas GPx, SOD e CAT (ZHU, 2015). Outro processo celular regulado pelas mitocôndrias, a apoptose, também sofre impacto da irisina. Tem sido relatado que esse hormônio atua reduzindo a expressão de marcadores apoptóticos induzidos por glicose, como Bad, Bax e as caspases 3 e 9, enquanto aumenta a expressão de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 e Bcl-xl (SONG, 2014; ASKARI, 2018).

Sendo assim, encontrar abordagens terapêuticas capazes de modular positivamente a função mitocondrial se torna uma ação de grande valia para a saúde

pública no que tange o controle das doenças metabólicas, impactando sobre a saúde, funcionalidade e qualidade de vida desses pacientes. Uma estratégia já conhecida nesse sentido é a prática de exercícios físicos que, em alguns casos, pode modular as concentrações séricas de irisina de maneira equivalente à administração exógena (QIN, 2022; MURAWSKA-CIALOWICZ, 2020). Uma outra intervenção interessante e potencialmente capaz de modular os níveis de irisina, é a suplementação com ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) ômega-3. O ômega-3 ganhou notoriedade a partir dos anos 1970 com a divulgação de estudos observacionais com esquimós groenlandeses. Esses achados atribuíram a baixa ocorrência de DCV percebida nessa população à sua alimentação rica em peixes e outros animais marinhos que são fontes desse ácido graxo essencial (DYERBERG, 1975). Trata-se de uma família de ácidos carboxílicos com uma dupla ligação no terceiro carbono que compreende três ácidos graxos: ácido eicosapentaenóico C20:5 (EPA), ácido docosahexaenóico C22:6 (DHA) e o ácido alfa linolênico C18:3 (ALA) que é precursor dos dois anteriores.

Ao ser ingerido, o ALA, que é encontrado em fontes como oleaginosas e óleos vegetais, é metabolizado no RE, especialmente em hepatócitos (Figura 2). Nesse momento ocorrem ações de dessaturação e alongamento, viabilizando a formação dos ácidos EPA e DHA, que são os responsáveis por produzir as respostas provocadas pelo consumo de ômega-3 atualmente conhecidas (LEPRETTI, 2018). EPA e DHA ainda podem ser obtidos diretamente via fontes animais como peixes de água fria (salmão, atum e sardinha, por exemplo) e outros animais marinhos (NGUYEN, 2019). O mecanismo mais explorado e aceito ao explicar os efeitos desses ácidos é a ativação do receptor GPR120 em macrófagos e, mutuamente, em adipócitos. Quando ativado, esse receptor atrai para a membrana a β -arrestina 2, uma proteína adaptadora responsável pela ancoragem da TAB1, que, nesse estágio, fica incapacitada de interagir com a proteína TAK1, interrompendo a continuidade dessa cascata, disparada pelos receptores TLR4 e TNF-R, que viria a resultar na transcrição de citocinas inflamatórias como o TNF- α (Figura 3). Ademais, já é sabido que os ácidos graxos ômega-3 atuam na resolução da inflamação estimulando a produção de resolvinas, e na sensibilidade à insulina estimulando PI3K e inibindo serinas quinase como a JNK (TALUKDAR, 2010; GASPAR, 2019; GUTIÉRREZ, 2019).

Figura 2 - Metabolização do ácido alfa-linolênico no retículo endoplasmático em hepatócitos. Esse ácido é obtido, majoritariamente, de fontes vegetais e é submetido a uma série de reações mediadas por elongases e dessaturases, concebendo os ácidos eicosapentanoico e decosaheptaenóico



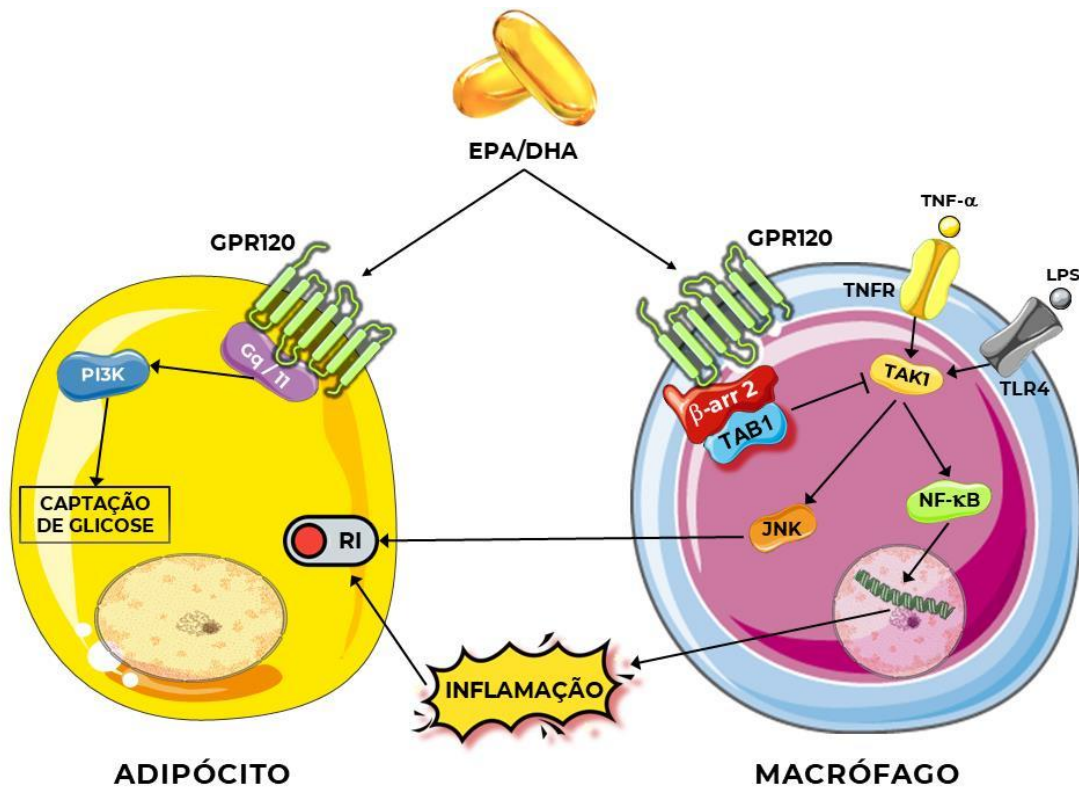
Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

Outro efeito, ainda pouco explorado, da suplementação com n-3 é o potencial aumento na concentração e na ação da irisina, o que seria bastante válido para pacientes obesos. Embora esses pacientes apresentem níveis séricos elevados de irisina, isso parece refletir um quadro de resistência à ação desse hormônio, análogo ao que acontece com a insulina e a leptina, seguida de uma superprodução compensatória, ou ainda uma participação do TA na secreção da irisina, sendo não apenas uma miocina, mas também uma adipocina, como a IL-6 (SHOUKRY, 2016). No que tange a concentração, o consumo de ômega-3 em dosagens a partir de 1200 mg (720 mg de EPA e 480 mg de DHA), alterou os níveis séricos de irisina em pacientes com sobrepeso, gerando um aumento significativo (AGH, 2017; ANSARI, 2017). Esse aumento, teoricamente, desencadearia as modificações positivas sobre a disfunção mitocondrial, mas não foi possível confirmar se esse aumento nos níveis de irisina foi de fato suficiente para modular a ação hormonal e a dinâmica mitocondrial, já que não foram feitas análises que possibilitassem tal compreensão.

Considerando que a irisina é capaz de regular a funcionalidade das mitocôndrias, é plausível teorizar que terapias intervenientes na produção, secreção

e ação desse hormônio sejam propícias em mitigar a disfunção mitocondrial, podendo culminar em melhorias na sinalização da insulina, no balanço oxidativo, e, portanto, nas respostas celulares decorrentes desses eventos. E sendo o consumo de ômega-3 uma abordagem consideravelmente eficaz em atenuar o estado inflamatório e o EO, é razoável atribuir esses efeitos, ainda que parcialmente, às modulações na dinâmica mitocondrial, tendo possivelmente a irisina como agente mediador.

Figura 3 - Efeitos dos ácidos graxos ômega-3 eicosapentanoico e decosaheptaenóico em macrófagos e adipócitos. Compilação das respostas provocadas pela interação de EPA e DHA com os receptores GPR120 que, promove efeito anti-inflamatório pela inibição da TAK1, e impacta positivamente na cascata de sinalização da insulina inibindo quinases de serina (JNK) e ativando a PI3K via proteína G acoplada (Gq/11)



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

2. OBJETIVOS

O presente estudo tem por objetivo revisar e sistematizar as possíveis interações entre a suplementação de ácidos graxos ômega-3 e a disfunção mitocondrial, bem como elucidar o impacto dessas eventuais alterações em respostas fisiológicas inerentes à obesidade e demais doenças metabólicas associadas.

3. MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Para o desenvolvimento desta revisão sistemática, foram seguidas as diretrizes propostas pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). O presente estudo foi devidamente protocolado na plataforma PROSPERO sob o registro CRD42022346138.

3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados e controlados conduzidos com adultos fisicamente inativos, de ambos os sexos e classificados com excesso de peso pelo índice de massa corpórea ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$). A intervenção considerada para a inclusão dos estudos foi a suplementação de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 contendo, ao menos, os ácidos graxos eicosapentaenóico (EPA, 20:5 ω -3) e docosahexaenóico (DHA, 22:6 ω -3).

3.2.1 Desfechos Observados

Para a construção desse estudo de revisão, os desfechos adotados foram balizados por parâmetros relacionados à funcionalidade das mitocôndrias, incluindo avaliações por biópsias e análises de expressão gênica. Foram observados processos descritos pela literatura como marcadores de disfunção mitocondrial, como balanço oxidativo, sinalização da insulina e apoptose.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os estudos com indivíduos fisicamente ativos ou atletas, com o intuito de eliminar um eventual fator confundidor materializado pela prática de exercícios físicos. Além disso, também foram excluídos os trabalhos desenvolvidos com crianças e adolescentes (idade inferior a 18 anos), e com portadores de doenças neurológicas.

3.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As bases de dados exploradas para a elaboração desta revisão foram: Medline, Cochrane, Embase e BVS. Os termos Mesh foram devidamente consultados ao embasar a construção da estratégia de busca que viria a ser empregada. Assim, nas bases Medline, Cochrane e Embase, a busca foi realizada, inicialmente, utilizando os termos Mesh “Mitochondria” e “Omega-3 fatty acids” conectados pelo operador lógico booleano “and”. Como não existiam termos Mesh específicos para caracterizar a disfunção mitocondrial (objeto de estudo deste trabalho), indicando tratar-se de um tema ainda pouco explorado, e devido ao pequeno número de trabalhos encontrados, foi performada, adicionalmente, uma pesquisa simples. Nesse momento foram adotados os termos “mitochondrial dysfunction and omega-3 fatty acids”, “mitochondrial function and omega-3 fatty acids” e “mitochondrial dynamics and omega-3 fatty acids”.

Para as buscas efetuadas na base Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foram consultados os termos do dicionário DeCS (descritores em ciências da saúde) e foi realizada uma pesquisa com os termos “mitocôndrias” e “ácidos graxos ômega-3” associados pelo operador “and”. A exemplo do que foi feito nas outras bases de dados, também foi desenvolvida uma busca complementar na BVS. Aqui foram adotados os vocábulos “disfunção mitocondrial e ácidos graxos ômega-3”, “função mitocondrial e ácidos graxos ômega-3” e “dinâmica mitocondrial e ácidos graxos ômega-3”. Essas pesquisas foram triplamente executadas adotando os filtros de “título, resumo e assunto”, “descriptor de assunto” e “assunto principal”.

A literatura cinzenta também foi consultada por meio da base OpenGrey, explorada por uma pesquisa simples a partir das expressões “mitochondria and omega-3 fatty acids”, “mitochondrial dysfunction and omega-3 fatty acids”, “mitochondrial function and omega-3 fatty acids” e “mitochondrial dynamics and omega-3 fatty acids”. Foram selecionados apenas trabalhos sob o formato de artigo.

Os trabalhos não foram discriminados por idioma e os filtros aplicados foram quanto à limitação temporal de 10 anos e quanto à espécie estudada (humanos). As buscas foram realizadas entre os meses de abril e maio do ano de 2022, selecionando apenas ensaios clínicos randomizados.

3.5 EXTRAÇÃO E GERENCIAMENTO DOS DADOS

Dois pesquisadores selecionaram os estudos de forma independente e as discordâncias foram debatidas com outros dois autores da revisão até que fosse atingido um consenso. Na sequência, os seguintes dados foram extraídos de cada trabalho: autores, ano de publicação, caracterização e quantificação da amostra, período de duração da intervenção, dosagem da suplementação, principais resultados e parâmetros utilizados ao mensurar a disfunção mitocondrial e suas possíveis alterações (Tabela 1).

Tabela 1 - Síntese dos estudos incluídos nessa revisão sistemática

Autores	Amostra	Duração da intervenção	Dosagem da suplementação	Principais resultados	Avaliação da disfunção mitocondrial
OKADA, Lívia Samara, et al., 2018	n = 60; 28 placebo e 32 n-3; idade 18 a 75 anos; Com obesidade e esteatohepatite não alcoólica.	6 meses	0,945g ao dia (64% ALA, 21% EPA, e 15% DHA); divididos em 3 cápsulas	↑ Defesa antioxidante (SOD, CAT); ↑ Transporte intracelular de lipídeos; ↑ Fosforilação oxidativa	Estresse de RE e proteínas das vias de interação com a mitocôndria; proteínas envolvidas na respiração celular, transporte e oxidação dos AG - biópsia hepática
LALIA, Antígoni, et al., 2015	n = 25 (8h / 23m); 11 placebo e 14 n-3; Com obesidade e RI.	6 meses	2,7g EPA e 1,2g DHA ao dia. Total de 4 cápsulas diárias, sendo 2 pela manhã e 2 a noite	Sem alterações na maquinaria mitocondrial	Razão de controle respiratório e taxas de fosforilação oxidativa - biópsia muscular
ANDERSON, Ethan, et al., 2014	n = 24 (16h / 8m); 12 controle e 12 n-3; Com sobrepeso e obesidade.	2 a 3 semanas; média 17 dias	1,86g EPA e 1,5g DHA ao dia, divididos em 4 cápsulas	↑ GPx1 e GPx4; ↑ NADPH-quinona oxidoreductase-1 (NQO-1); ↑ PPAR γ	expressão de genes ativadores de PPAR e taxas de consumo de O ₂ /geração de ATP - biópsia muscular cardíaca
YOSHINO, Jun, et al., 2016	n = 20; 10 placebo e 10 n-3; Com sobrepeso.	6 meses	1,86g EPA e 1,5g DHA ao dia, divididos em 4 cápsulas	↑ UQCRC1; ↑ UCP-3	Proteínas CTE e fosforilação oxidativa; expressão gênica - biópsia muscular

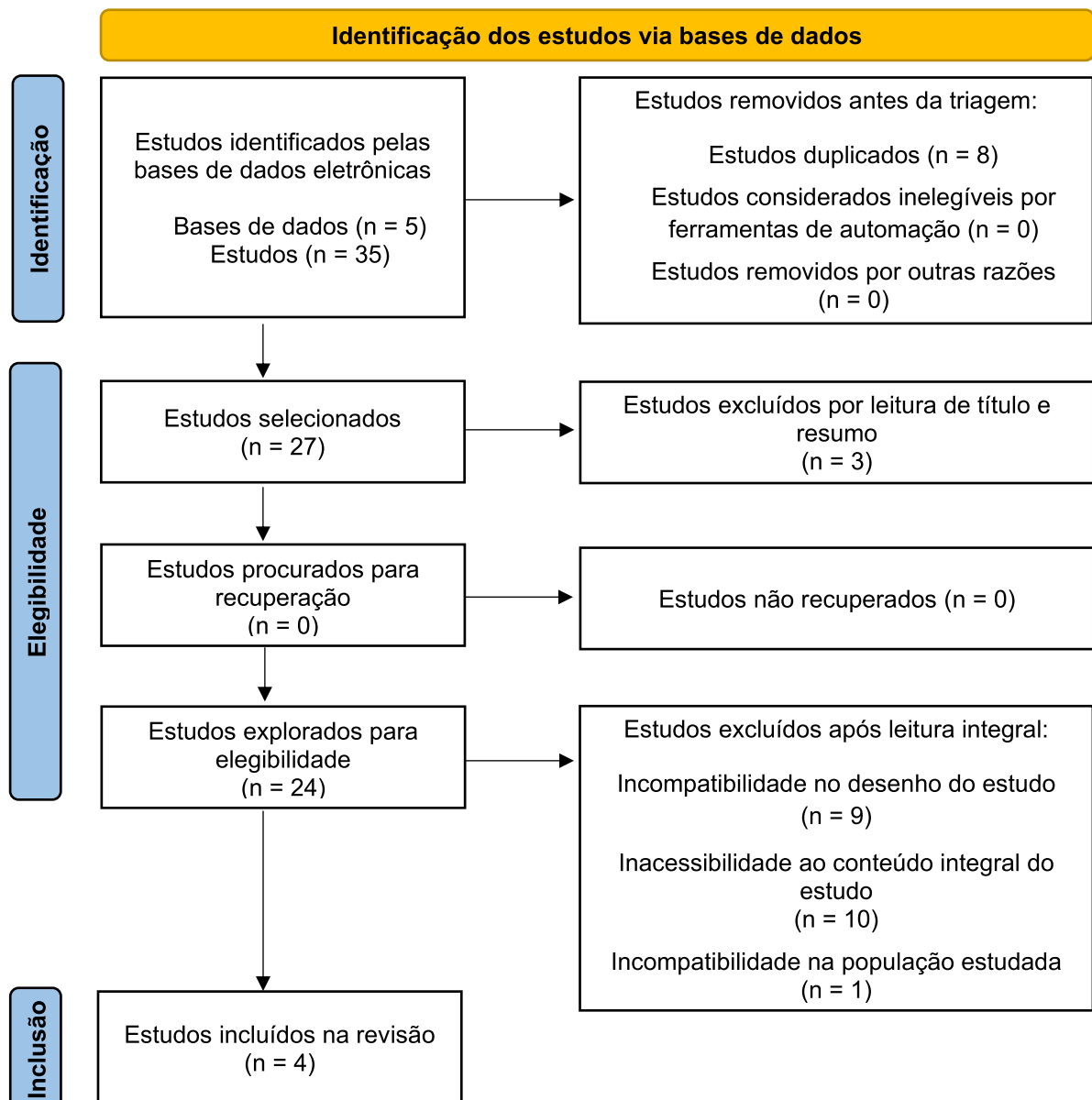
Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

4. RESULTADOS

4.1 BUSCAS NA LITERATURA

As pesquisas identificaram 35 estudos entre todas as bases de dados utilizadas, sendo: 5 pela Medline, 4 pela Cochrane, 11 pelo banco de dados Embase, 3 pela BVS e 10 pela plataforma Opengrey. Após a remoção de artigos duplicados e trabalhos irrelevantes para a construção desta revisão sistemática, 24 estudos foram lidos e analisados integralmente, sendo 4 desses incluídos na revisão (Figura 4).

Figura 4 - Fluxograma demonstrativo do processo de seleção dos estudos incluídos



Fonte: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalyses - PRISMA (PAGE, 2021)

4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Foram incluídos 4 estudos na revisão sistemática, e a tabela 1 apresenta uma síntese das informações extraídas desses trabalhos. O tempo médio de intervenção foi de aproximadamente 4 meses e meio, mas variando entre 2 semanas e 6 meses de suplementação. Todos os pacientes tinham obesidade ou sobrepeso, e alguns ainda eram acometidos por outras condições metabólicas patológicas como resistência à insulina, doença hepática gordurosa não alcoólica e alterações na glicemia de jejum e colesterol HDL.

4.3 SUPLEMENTAÇÃO COM ÔMEGA-3

A dosagem da suplementação variou de 0,945g a 3,9g de ômega-3 ao dia, sendo sempre fracionada em 3 ou 4 pílulas diariamente. Apenas um estudo utilizou doses substanciais de ALA, enquanto nos outros três trabalhos, a suplementação era basicamente composta por EPA e DHA, indicando diferentes fontes de extração do óleo. Três dos estudos empregaram algum tipo de placebo como controle da intervenção aplicada, sendo que o estudo de Okada e colegas (OKADA, 2017) utilizou óleo mineral, Lalia (LALIA, 2015) fez uso de etil oleato e Yoshino (YOSHINO, 2016) adotou o óleo de milho, enquanto Anderson (ANDERSON, 2014) não dispôs de grupo placebo em seu RCT.

4.4 ALTERAÇÕES NA (DIS) FUNÇÃO MITOCONDRIAL

Excetuando o estudo de Lalia, os outros três trabalhos encontraram diferenças significativas em resposta à suplementação de ômega-3. Okada evidenciou uma maior mobilização dos lipídeos no meio intracelular, resultando em aumento no transporte e na oxidação desses substratos, além de constatar ampliação do sistema de defesa antioxidante materializada pelo aumento na atividade das enzimas SOD e CAT. Anderson também verificou melhora do sistema de defesa antioxidante, mas aqui, isso foi notado pelo aumento na atividade das glutathione peroxidases 1 e 4, e da NADPH-quinona oxidoreductase-1 (NQO-1). Além disso, nessa pesquisa, o consumo

de ômega-3 foi capaz de aumentar a expressão de PPAR γ , que desempenha uma função central na regulação da dinâmica mitocondrial. Na pesquisa conduzida por Yoshino, foi observado um aumento na expressão da subunidade 1 da ubiquinol-citocromo c redutase (UQCRC1), uma subunidade central conservada evolutivamente do complexo III da cadeia respiratória mitocondrial. Essa proteína é responsável por mediar importantes respostas produzidas pelas mitocôndrias, como a regulação da apoptose via inibição das caspases. Outro achado interessante desse estudo foi o acréscimo na expressão da proteína desacopladora 3 (UCP-3), uma proteína carreadora mitocondrial, presente especialmente no tecido muscular, que desempenha uma função fundamental na termogênese adaptativa por dissipar energia em forma de calor ao passo em que reduz a síntese de ATP e estimula a oxidação de substratos, além de atuar na geração de ROS. Ainda nesse trabalho, a suplementação com ômega-3 melhorou a capacidade funcional dos pacientes aumentando a força muscular medida por testes de 1RM e por *handgrip*, e ainda promoveu, simultaneamente, aumento do volume muscular e redução do conteúdo de gordura intramuscular.

5. DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática investigou os efeitos dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 sobre parâmetros de disfunção mitocondrial em pacientes com excesso de peso, afetados ou não por outros fatores de risco metabólico. A maior parte dos estudos incluídos aponta efeitos positivos dessa intervenção, que além de mitigar a disfunção mitocondrial, ainda repercutiu em respostas adicionais, e relacionadas, como o fortalecimento do sistema de defesa antioxidante. Essas respostas podem ser observadas já a partir de duas semanas de suplementação, indicando que essa abordagem pode contribuir para o tratamento da obesidade e demais doenças associadas, que tenham a disfunção mitocondrial como agente patogênico.

Um dos efeitos percebidos após o consumo do ômega-3 foi o aumento na atividade de enzimas antioxidantes como a SOD, o que foi constatado também no estudo clínico de Musazadeh e colaboradores (2021). Esses pesquisadores avaliaram os efeitos de um óleo vegetal rico em ácidos graxos poliinsaturados n-3 em pacientes obesos e mostrou que o aumento da SOD refletiu em ampliação da capacidade

antioxidante total. Além disso, os participantes submetidos a essa intervenção tiveram reduções significativas na secreção de insulina e no índice HOMA-IR (MUSAZADEH, 2021). Na mitocôndria, os ácidos n-3, especialmente o DHA, atuam em diversas vias importantes para o balanço oxidativo. Entre essas ações destacam-se a redução na atividade da citocromo c oxidase (complexo IV), o aumento na atividade da SOD e a inibição do processo de peroxidação da membrana expressa pela diminuição dos produtos do ácido tiobarbitúrico (TBARS). Em adição, o consumo de ômega-3 parece se relacionar inversamente com os níveis de Keap1 (proteína tipo Kelch associada a ECH - 1), uma proteína que regula negativamente o fator nuclear Nrf2 (fator nuclear eritroide 2 - relacionado ao fator 2), que, por sua vez, participa de uma das principais vias de aumento da defesa antioxidante (LI, 2019; SAKAI, 2017).

Uma ação antioxidante adicional dos ácidos graxos ômega-3 já relatada pela literatura é a sua capacidade de reduzir a sensibilidade dos miócitos às espécies reativas de oxigênio induzidas por isquemia, mecanismo que reforça o efeito cardioprotetor, já amplamente relatado, desse bioativo (OPPEDISANO, 2020). Existem divergências sobre os mecanismos envolvidos na relação entre ômega-3 e EO, e alguns autores defendem que essas respostas sejam baseadas na imunomodulação promovida por esses ácidos graxos. Nesse cenário ocorre uma redução na ativação de células imunes e uma consequente contenção na produção de citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF- α , que são bem conhecidas por fomentar a produção de ROS nas mitocôndrias (FERGUSON, 2018; YANG, 2007). Considerando que a geração de ROS impacta negativamente no estado inflamatório, ficamos diante de um ciclo vicioso que pode ser combatido com o consumo de n-3. Além disso, alguns autores vêm propondo que o número de insaturações é diretamente proporcional à magnitude do efeito antioxidante produzido pelo ácido graxo, e que EPA e DHA podem substituir o ácido araquidônico (AA) na membrana, um precursor de F2- isoprostanos, que, por sua vez, é um marcador de EO e peroxidação lipídica notadamente elevado na obesidade (YANG, 2019; LI, 2022).

Outra alteração promovida pelo consumo de ácidos graxos ômega-3 encontrada nessa revisão foi o aumento na atividade da CAT, convergindo com os achados de Benharrat (2022) que avaliou os efeitos da referida suplementação, em doses diárias de 300 mg, sendo 180 mg de EPA e 120 mg de DHA, e encontrou esse aumento a partir da terceira semana de intervenção em pacientes com excesso de peso. Em estudos experimentais já foi possível observar que a atividade da CAT é

prejudicada pela obesidade induzida por dieta, e que a suplementação com ômega-3 pode reaver esse dano e reestabelecer a condição de normalidade (HUNSCHE, 2018). Essa enzima é expressa principalmente no peroxissomo e cumpre seu papel antioxidante através da neutralização do peróxido de hidrogênio (H_2O_2), reduzindo esse composto a oxigênio e água, impedindo assim que ocorram reações danosas dentro da célula. Tendo em vista que o H_2O_2 se difunde facilmente entre as membranas celulares, nucleares e das organelas, podendo causar efeitos nocivos graves como danos ao DNA, recuperar a atividade da catalase é uma resposta extremamente benéfica. Cabe destacar que alguns estudos relataram que aumentos na expressão da CAT melhoram a função mitocondrial, o que, aparentemente, ocasionou uma significativa redução da RI e da apoptose induzida por ROS (SHIN, 2019; LEE, 2010). Portanto, o envolvimento da CAT na preservação da função mitocondrial deve ser considerado.

Outras enzimas antioxidantes impactadas positivamente pela ingestão de n-3 são as GPx1 e GPx4. Essas proteínas atuam na remoção do H_2O_2 utilizando-o como substrato para a oxidação da GSH (LUBOS, 2011). A GPx4 é uma peroxidase de hidroperóxido fosfolipídico, possuindo a capacidade de reduzir não apenas H_2O_2 e peróxidos orgânicos sintéticos, mas também ácidos graxos e hidroperóxidos de colesterol esterificados. Assim, a GPx4 pode agir sobre resíduos de ácidos graxos peroxidados dentro de membranas e lipoproteínas, reduzindo-os a álcool. Ela é menos específica para GSH que as outras e pode reduzir também hidroperóxido de timina, um produto oriundo do ataque de ROS ao DNA. Sua atividade, é mais visível nos testículos, onde ela parece desempenhar um papel fundamental na maturação dos espermatozoides (LINN, 2021), e no fígado onde exerce papel protetor contra inflamação e RI (SCHWÄRZLER, 2022; ZHANG, 2022).

A NQO-1 também foi estimulada pelo consumo de ômega-3 e apresentou uma expressão acentuada em resposta à suplementação. Essa enzima usa a proteína flavina para reduzir quinonas a fenóis, e, além de suas propriedades antioxidantes já bem relatadas (ROSS, 2017), exerce funções metabólicas significativas, conferindo proteção contra obesidade, hipertensão, estenose arterial, lesão renal e distúrbios neurodegenerativos. Alguns estudos mecanicistas já demonstraram o envolvimento dessa enzima na mediação dos efeitos benéficos da restrição calórica na obesidade e ainda apontam para uma correlação negativa entre os níveis de NQO-1 e a inflamação subclínica (CHHETRI, 2017; DIAZ-RUIZ, 2018). Em estudos *in vitro* e em

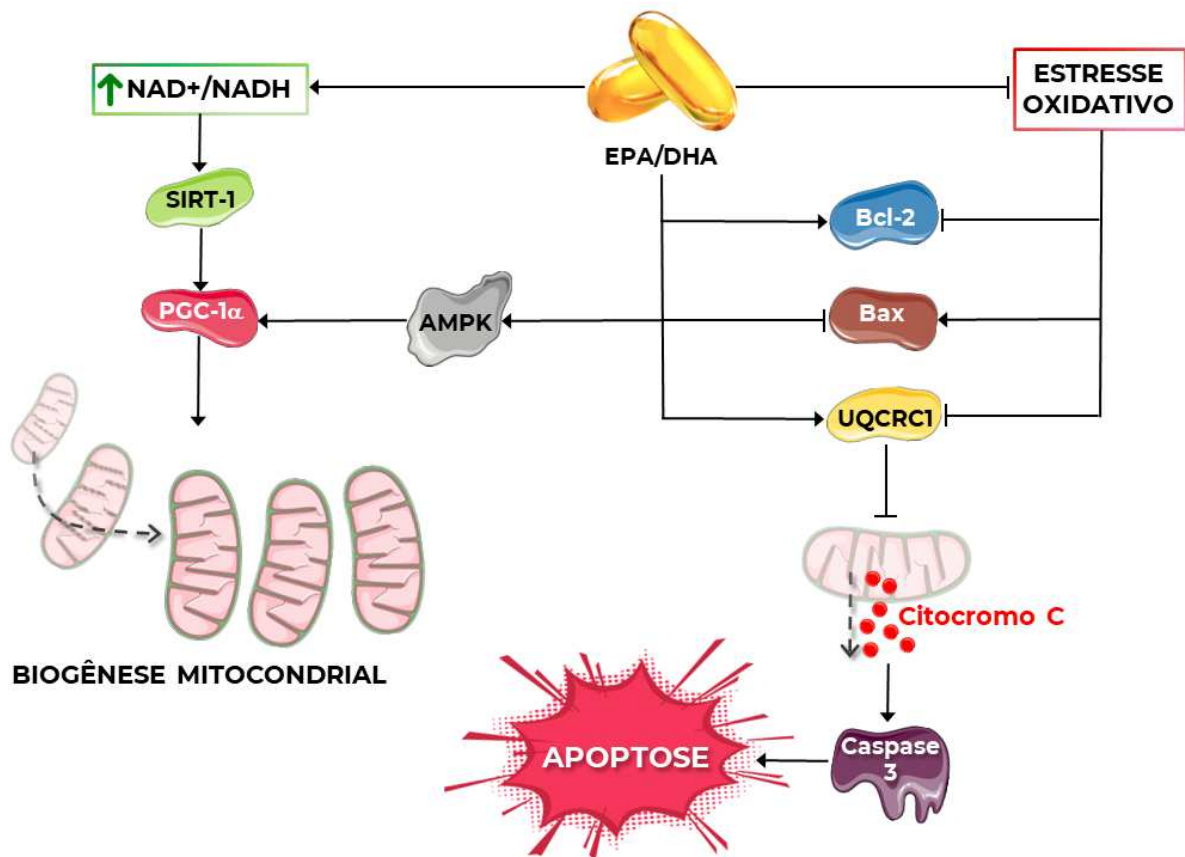
modelos experimentais de dieta hiperlipídica, o aumento, tanto em expressão quanto em atividade, da NQO-1 potencializou a atividade mitocondrial e inibiu a produção de ROS por regular a relação NAD^+/NADH , suscitando a atividade da sirtuína 1 (SIRT-1), enzima conhecida por aumentar a sensibilidade à insulina, estimular o PGC-1 α , e combater a obesidade e a SM. Outra notável repercussão do aumento nos níveis de NQO-1 é a sua ação protetora contra a degradação proteossomal da p53, uma importante supressora tumoral que regula a codificação genômica (WU, 2022; ROSS, 2021; YU, 2022; CANTÓ, 2012). (Figura 5)

Ainda no estudo de Anderson e colegas, foi encontrado um aumento considerável na atividade do PPAR γ em resposta ao consumo de ômega-3, o que é descrito pelos autores como a provável explicação molecular para os efeitos benéficos da terapia com PUFA sobre o tecido muscular cardíaco. O PPAR γ desempenha uma função fundamental na patogênese da obesidade, sendo considerado o regulador mestre da adipogênese; e prejuízos na atividade desse receptor contribuem para a edificação e agravamento da RI, DM2 e lipodistrofia (WAFER, 2017; FAGHFOURI, 2021). A ativação do PPAR γ é alvo terapêutico de drogas como a pioglitazona e, quando estimulado por PUFA, tem sua atividade positivamente correlacionada com os níveis plasmáticos de EPA e é responsável por potencializar a β -oxidação e a biogênese mitocondrial. Os receptores PPAR γ podem, aparentemente, ser estimulados tanto por EPA quanto por DHA, e, além dos efeitos sobre a maquinaria mitocondrial e a metabolização de lipídeos, ainda apresentam efeito anti-inflamatório por inibir a via do NF- κ B, contribuindo no combate à inflamação subclínica (DE NUCCIO, 2020).

Nessa revisão foi evidenciado que a intervenção com ácidos graxos ômega-3 pode aumentar a expressão do gene UQCRC1, tendo como produto gênico a subunidade 1 de uma proteína da cadeia respiratória, a ubiquinol-citocromo c redutase. Esse achado converge com os resultados de Dave e Pillai que mostraram aumento na expressão gênica do UQCRC1, culminando em aumento na atividade do complexo III mitocondrial em células nervosas com prejuízos na função mitocondrial tratadas com DHA (DAVE, 2022). Em recente pesquisa acerca da funcionalidade dessa proteína, foi indicado que deficiências na UQCRC1 estão relacionadas com o aumento do citocromo c no citoplasma, estimulando a via das caspases e apresentando o importante papel dessa proteína na mediação da apoptose regulada

pelas mitocôndrias (Figura 5). Esse trabalho ainda salienta que uma menor expressão de UQCRC1 implica em menores taxas de produção de ATP e, mutuamente, em uma geração exacerbada de ROS, desestabilizando a estrutura do complexo III e comprometendo a integridade da membrana mitocondrial, o que causa o extravasamento do citocromo C à porção citoplasmática (HUNG, 2021).

Figura 5 - Compêndio dos efeitos produzidos pelos PUFAs encontrados nessa revisão



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Em pesquisa anterior, conduzida por Yi e colegas, já havia sido mostrado o envolvimento da UQCRC1 na mediação do processo de apoptose. Na referida pesquisa, os autores sinalizaram que o aumento dessa proteína potencializa a expressão da proteína antiapoptótica Bcl-2 e diminui a expressão da proteína pró-apoptótica Bax, e da caspase 3. Interessantemente, esses efeitos foram completamente anulados pela inibição da PI3K. Além disso, a superexpressão de UQCRC1 aumentou drasticamente a fosforilação de moléculas jusante à PI3K, como a AKT, que, entre tantas funções, atua na cascata de sinalização da insulina regulando

o metabolismo da glicose (YI, 2020). Esses achados dão, potencialmente, novos indícios da relação entre disfunção mitocondrial e sensibilidade à insulina, materializados aqui pela ativação das proteínas UQCRC1, PI3K e AKT. Assumindo que a dinâmica mitocondrial influencia e é influenciada pela sinalização da insulina, percebemos que a interação entre essas vias é extremamente profunda e importante à saúde. Sendo a RI e a disfunção mitocondrial características centrais (e interligadas) das doenças metabólicas, como a obesidade, desenvolver intervenções atuantes sobre essa dinâmica, como a modulação da UQCRC1, é totalmente válido.

A UCP3 foi outra proteína cuja expressão foi alterada pela terapia com o ômega-3, tendo um aumento significativo em seu gene codificador. As proteínas desacopladoras, em suas cinco isoformas, são encontradas na membrana interna da mitocôndria, e especificamente a UCP3 é expressa em miócitos, tanto esqueléticos quanto cardíacos (NIKANOROVA, 2022). A UCP3 é fisiologicamente inibida por nucleotídeos de purina como GTP, ATP e o GDP, e estimulada por ácidos graxos, especialmente insaturados, e por ROS. Essas proteínas dissipam o gradiente eletroquímico de prótons (H^+) em forma de calor, reduzindo a eficiência energética e provocando um aumento na oxidação dos substratos, motivo pelo qual, alguns pesquisadores compreendem essa via como um ciclo fútil (LI, 2021). Pesquisas têm mostrado um aumento sutil na expressão de UCP3 em condições de sobrepeso e em estágios iniciais da obesidade, na tentativa de produzir uma resposta compensatória frente ao consumo energético demasiado. Porém, com a cronificação da doença, essa resposta parece ser aplacada de modo a não comprometer a termorregulação (POHL, 2019). O estudo de Ruiz-Ramírez mostrou que a UCP3 desempenha uma importante função antioxidante em cardiomiócitos, inibindo a produção de H_2O_2 e, por consequência, atenuando respostas de apoptose e necrose, o que pode ser endossado por estudos experimentais em que animais *knockout* para UCP3 exibiam uma geração consideravelmente aumentada, não só de H_2O_2 , mas também de outras ROS (RUIZ-RAMÍREZ, 2016; CADENAS, 2018).

A maior expressão de UCP3 encontrada nessa revisão vai ao encontro dos achados evidenciados por Martins e colaboradores em análises mecanicistas com modelos experimentais. Nesse estudo, os pesquisadores induziram obesidade e RI em camundongos por meio de uma dieta hiperlipídica e constataram que a suplementação com óleo de peixe era capaz de atenuar os efeitos deletérios produzidos pelo excesso de adiposidade. Além disso, essa intervenção regulou

positivamente, além da UCP3, proteínas como a AMPK, PGC-1 α , AKT, receptores PPAR e a enzima CAT (Figura 5). Esses dados reforçam o potencial terapêutico dos ácidos graxos ômega-3 e ilustram a atuação desses bioativos em processos orgânicos fundamentais como a sensibilidade à insulina, a função mitocondrial e o balanço oxidativo (MARTINS, 2018). Apesar dos estudos em humanos serem escassos e incipientes, o aumento de UCP3 é um mecanismo amplamente debatido e bem aceito ao explicar alguns efeitos provocados pelo consumo de ômega-3, como os citados acima, e outros como o aumento da capacidade oxidativa no músculo, e o aumento da taxa metabólica de repouso (ALBRACHT-SCHULT, 2018; YARIZADEH, 2021; LANCHAIS, 2020).

Outro efeito promovido pelo consumo de PUFA encontrado nessa revisão foi o aumento na mobilização intracelular de lipídeos, que pode inclusive ser - ainda que parcialmente - atribuído ao aumento na expressão da proteína UCP3 que atua no transporte dos ácidos graxos até a matriz mitocondrial, fomentando a oxidação (JABŮREK, 1999; ŽUNA, 2021). Porém, os maiores responsáveis pelo aprimoramento no transporte lipídico nos hepatócitos parecem ser as proteínas PEBP1 (proteína de ligação à fosfatidiletanolamina - 1) e FABPL (proteína de ligação de ácidos graxos no fígado), que tiveram expressão aumentada em resposta ao tratamento com ômega-3. Além dessas, a fosfatidiletanolamina também foi mais expressa após a intervenção supracitada. Trata-se de um glicerofosfolípido que parece interagir com vias inflamatórias e apoptóticas e ainda desempenha funções essenciais no interior da célula atuando como componente estrutural nos ciclos de fusão e fissão de organelas como o RE e a mitocôndria, além de impactar na secreção de lipoproteínas e hormônios por promover a fusão entre as membranas vesiculares e celulares (CHANG, 2019; CALZADA, 2016; VAN DER VEEN, 2019).

A proteína PEBP1 é amplamente encontrada em diversos organismos e tecidos e, além de se ligar especificamente à fosfatidiletanolamina, é extremamente estudada por seu envolvimento na patogênese do câncer, em que apresenta um importante papel supressor por inibir a via ERK/MAPK (QI, 2018). A FABPL, por sua vez, se liga à ácidos graxos de cadeia longa e atua na captação, transporte e metabolização dos lipídeos no interior dos hepatócitos. Esses mecanismos atuam de forma sinérgica e conseguem regular a lipogênese, o estresse de RE e a função mitocondrial, além de reduzir a lipotoxicidade (KHALIL, 2022). Alguns estudos experimentais têm mostrado, inclusive, uma correlação positiva entre os níveis de FABPL e a capacidade oxidativa,

sendo esse um provável mecanismo mediador dos efeitos dos PUFAs sobre o metabolismo lipídico no tecido hepático (CHENG, 2021). Dessa forma, é possível inferir que essas proteínas são, de fato, convenientes para a recuperação e manutenção da função mitocondrial por atuar em ajustes importantes referentes à maquinaria operante dessa organela, envolvendo processos como fusão, fissão, biogênese, produção energética e morte celular (DU, 2022; TANG, 2021). Esses achados nos permitem considerar a fosfatidiletanolamina, a PEBP1 e a FABPL como potenciais alvos terapêuticos das doenças marcadas por deterioração da função mitocondrial a fim de encontrar novas terapias efetivas, inclusive nutracêuticas, a exemplo dos ácidos graxos ômega-3.

Entre os trabalhos incluídos em nossa revisão, o único que não apresentou algum efeito benéfico da suplementação de PUFAs sobre a dinâmica mitocondrial foi a pesquisa de Lalia e colaboradores. Esse ensaio clínico duplo-cego foi randomizado e controlado por placebo, e adotou uma metodologia robusta envolvendo medidas padrão-ouro como biópsia e cultura *Ex Vivo*, porém, não foi avaliada a absorção dos PUFAs pelo tecido-alvo. A absorção do ômega-3 foi inferida a partir das alterações nos níveis plasmáticos de EPA e DHA, o que não necessariamente representa a incorporação tecidual desses AGs (RAMOS, 2021). Os autores não encontraram diferenças significativas na oxidação de substratos lipídicos ou carboidratados, confrontando achados anteriores que mostraram melhorias na função mitocondrial em tecido muscular por modular a composição da membrana dessa organela e aumentar a sensibilidade ao ADP, porém, em modelos experimentais e indivíduos saudáveis (LANZA, 2013; HERBST, 2014). A inalterada função mitocondrial também pode ser explicada pelo elevado IMC dos componentes da amostra, ficando em torno de 35 kg/m², e pelos altos índices de gordura corporal e abdominal, podendo indicar uma situação de severo estresse mitocondrial, o qual não pôde ser recuperado com a terapia baseada em ômega-3, pelo menos não com o tempo de uso e dosagem propostos e sem associação com outras modificações no estilo de vida e/ou tratamento farmacológico. Ainda é possível hipotetizar que a função mitocondrial no músculo tenha uma participação diferencial na obesidade em comparação com outros tecidos, sendo necessárias mais pesquisas para melhor compreensão desses aspectos.

5.1 LIMITAÇÕES

Embora essa revisão sistemática tenha exibido respostas positivas do consumo de ácidos graxos ômega-3 sobre a disfunção mitocondrial, alguns pontos não puderam ser totalmente esclarecidos. A escassez de estudos sobre o tema é um ponto importante, o qual tentamos solucionar traçando rigorosos critérios metodológicos para a elegibilidade dos trabalhos, explicando o baixo número de artigos incluídos. Ainda assim, algumas diferenças consideráveis podem ser notadas quanto à dose de PUFA consumido e ao tempo de intervenção. A falta de padronização sobre os desfechos adotados na definição de disfunção mitocondrial, mesmo em plataformas especializadas como a *COMET initiative*, foi outro fator limitante, gerando certa heterogeneidade nas análises. Além disso, a falta de descritores controlados em bases como o *Mesh Terms* pode ter impossibilitado a identificação de trabalhos pertinentes à construção dessa revisão por divergências nos termos de indexação.

Sobre os resultados discutidos nesse trabalho, merece destaque a ação antioxidante dos ácidos graxos ômega-3, que não é consensual na literatura, e teria sido mais bem explorada com o auxílio de análises laboratoriais acerca do conteúdo dos óleos utilizados. Alguns estudos utilizados nessa revisão realizaram análise de cromatografia gasosa ao avaliar os suplementos utilizados em suas intervenções e placebos, mas sem investigar a eventual presença de algum agente antioxidante conhecido, como os flavonoides, que poderiam configurar um potencial confundidor. Em adição, considerando a estreita relação entre função mitocondrial e inflamação, não foi possível estabelecer se os desfechos notados sobre a dinâmica mitocondrial ocorrem por um efeito secundário à melhora no quadro inflamatório, ação amplamente conhecida dos PUFA, ou de forma independente.

6. CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática aponta evidências de um potencial efeito benéfico da suplementação de ácidos graxos ômega-3 na disfunção mitocondrial em pacientes com excesso de peso, e ainda, sinaliza como essas alterações impactam em respostas fisiológicas notadamente desajustadas nessa condição clínica, como a inflamação crônica, produção de ROS, sensibilidade à insulina, apoptose e metabolização dos substratos energéticos. No presente estudo pôde ser observado

que doses inferiores a 1g de suplementação, e tratamentos de duas a três semanas de duração já podem promover resultados promissores na maquinaria mitocondrial. Porém, ainda é necessário endossar as relações dose-resposta e tempo-resposta desse tratamento sobre a dinâmica mitocondrial, bem como elucidar se os efeitos encontrados aqui ocorrem de maneira dependente ou independente do quadro inflamatório. Em adição, vale ressaltar que pesquisas recentes vêm sugerindo efeitos tecido-específicos em resposta ao consumo de ômega-3 (RAMOS, 2021), e apontando para efeitos diferenciais do EPA e do DHA (CHANG, 2021), o que não foi abarcado pelo escopo dessa revisão, mas deve ser considerado em pesquisas futuras.

REFERÊNCIAS

ABESO, Associação Brasileira Para O Estudo Da Obesidade E Da Síndrome Metabólica. Mapa da obesidade. **toda a matéria**, 2020. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 25 out. 2022.

AGH, Fahimeh et al. Omega-3 fatty acid could increase one of myokines in male patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Archives of Iranian medicine**, v. 20, n. 1, p. 0-0, 2017.

ALBRACHT-SCHULTE, Kembra et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 58, p. 1-16, 2018.

ANDERSON, Ethan J. *et al.* Do Fish Oil Omega-3 Fatty Acids Enhance Antioxidant Capacity and Mitochondrial Fatty Acid Oxidation in Human Atrial Myocardium via PPAR γ Activation?. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 21, n. 8, p. 1156-1163, 21 ago. 2014.

ANSARI, Samaneh et al. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation on serum irisin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **International journal of endocrinology and metabolism**, v. 15, n. 1, 2017.

ARGAEV-FRENKEL, Lital; ROSENZWEIG, Tovit. Complexity of NAC Action as an Antidiabetic Agent: Opposing Effects of Oxidative and Reductive Stress on Insulin Secretion and Insulin Signaling. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 6, p. 2965, 2022.

ASKARI, Hassan et al. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: an introductory review. **Pharmacological Research**, v. 129, p. 44-55, 2018.

ASSUMPÇÃO, José Antônio Fagundes. **Avaliação da atividade anti-inflamatória dos derivados de imidazopiridinas (IMPs) pela inibição de tnf-alfa**. Orientador: José Raimundo Corrêa. 2018. 139 f. Tese (Doutorado em Biologia Molecular) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

AXELROD, Christopher L. et al. Exercise training remodels human skeletal muscle mitochondrial fission and fusion machinery towards a pro-elongation phenotype. **Acta Physiologica**, v. 225, n. 4, p. e13216, 2019.

BANERJEE, Snehal; MOLLAH, Md Kabirul Islam; DUTTA, Binita. The etiology of genetic obesity and intervention of modern lifestyle. **International Research Journal of Modernization in Engineering Technology and Science**, v. 3, n. 5, p. 2718-2719, 2021.

BENHARRAT, Latifa I. et al. Omega 3 Supplementation Improves Inflammation and Antioxidant Defense in Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Current Nutrition & Food Science**, v. 18, n. 2, p. 193-200, 2022.

BHATTI, Jasvinder Singh; BHATTI, Gurjit Kaur; REDDY, P. Hemachandra. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders—A step towards mitochondria based therapeutic strategies. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1863, n. 5, p. 1066-1077, 2017.

BI, Jianbin et al. Irisin alleviates liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting excessive mitochondrial fission, promoting mitochondrial biogenesis and decreasing oxidative stress. **Redox biology**, v. 20, p. 296-306, 2019.

BLÜHER, Matthias. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 5, p. 288-298, 2019.

BONDIA-PONS, Isabel; RYAN, Lisa; MARTINEZ, J. Alfredo. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. **Journal of physiology and biochemistry**, v. 68, n. 4, p. 701-711, 2012.

BOSQUET, Alba et al. FABP4 inhibitor BMS309403 decreases saturated-fatty-acid-induced endoplasmic reticulum stress-associated inflammation in skeletal muscle by reducing p38 MAPK activation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1863, n. 6, p. 604-613, 2018.

BOSTRÖM, Pontus et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. **Nature**, v. 481, n. 7382, p. 463-468, 2012.

CADENAS, Susana. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics**, v. 1859, n. 9, p. 940-950, 2018.

CALZADA, Elizabeth; ONGUKA, Ouma; CLAYPOOL, Steven M. Phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. **International review of cell and molecular biology**, v. 321, p. 29-88, 2016.

CANTÓ, Carles; AUWERX, Johan. Targeting sirtuin 1 to improve metabolism: all you need is NAD+?. **Pharmacological reviews**, v. 64, n. 1, p. 166-187, 2012.

CATALÁN, Victoria; FRÜHBECK, Gema; GÓMEZ-AMBROSI, Javier. Inflammatory and oxidative stress markers in skeletal muscle of obese subjects. In: **Obesity**. Academic Press, 2018. p. 163-189.

CERVENY, Kara L. et al. Regulation of mitochondrial fusion and division. **Trends in cell biology**, v. 17, n. 11, p. 563-569, 2007.

CHAN, David C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease. **Annual review of pathology: mechanisms of disease**, v. 15, p. 235-259, 2020.

CHANG, Wan-Chi; SO, Jisun; LAMON-FAVA, Stefania. Differential and shared effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on serum metabolome in subjects with chronic inflammation. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2021.

CHANG, Wenguang et al. The relationship between phospholipids and insulin resistance: From clinical to experimental studies. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 23, n. 2, p. 702-710, 2019.

CHAWLA, Ajay; NGUYEN, Khoa D.; GOH, YP3383854. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 11, p. 738-749, 2011.

CHENG, Kang et al. Improvement of the hepatic lipid status in intrauterine growth retarded pigs by resveratrol is related to the inhibition of mitochondrial dysfunction, oxidative stress and inflammation. **Food & function**, v. 12, n. 1, p. 278-290, 2021.

CHHETRI, Jamuna; KING, Anna E.; GUEVEN, Nuri. Alzheimer's Disease and NQO1: Is there a Link?. **Current Alzheimer Research**, v. 15, n. 1, p. 56-66, 2018.

DAS, Manasi; SAUCEDA, Consuelo; WEBSTER, Nicholas JG. Mitochondrial dysfunction in obesity and reproduction. **Endocrinology**, v. 162, n. 1, p. 1-13, 2021.
DAVE, Arpita; PILLAI, Prakash P. Docosahexaenoic acid increased MeCP2 mediated mitochondrial respiratory complexes II and III enzyme activities in cortical astrocytes. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 36, n. 4, p. e23002, 2022.

DE MELLO, Aline Haas et al. Mitochondrial dysfunction in obesity. **Life sciences**, v. 192, p. 26-32, 2018.

DE NUCCIO, Chiara et al. NRF2 and PPAR- γ pathways in oligodendrocyte progenitors: Focus on ROS protection, mitochondrial biogenesis and promotion of cell differentiation. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 19, p. 7216, 2020.

DEFRONZO, Ralph A. et al. Type 2 diabetes mellitus. **Nature reviews Disease primers**, v. 1, n. 1, p. 1-22, 2015.

DIAZ-RUIZ, Alberto et al. Overexpression of CYB 5R3 and NQO 1, two NAD⁺-producing enzymes, mimics aspects of caloric restriction. **Ageing cell**, v. 17, n. 4, p. e12767, 2018.

DOLLERUP, Ole L. et al. Nicotinamide riboside does not alter mitochondrial respiration, content or morphology in skeletal muscle from obese and insulin-resistant men. **The Journal of Physiology**, v. 598, n. 4, p. 731-754, 2020.

DU, Huijun et al. Research Progress of Ferroptosis in Adiposity-Based Chronic Disease (ABCD). **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, 2022.

DYERBERG, J.; BANG, H. O.; HJØRNE, N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. **The American journal of clinical nutrition**, v. 28, n. 9, p. 958-966, 1975.

FAGHFOURI, Amir Hossein et al. PPAR-gamma agonists: Potential modulators of autophagy in obesity. **European journal of pharmacology**, v. 912, p. 174562, 2021.

FAN, Jiamao et al. Protective effects of irisin on hypoxia-reoxygenation injury in hyperglycemia-treated cardiomyocytes: role of AMPK pathway and mitochondrial protection. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, n. 2, p. 1165-1174, 2020.

FERGUSON, Jane F. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuate inflammatory activation and alter differentiation in human adipocytes. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 64, p. 45-49, 2019.

FLORI, Lorenzo; TESTAI, Lara; CALDERONE, Vincenzo. The "irisin system": From biological roles to pharmacological and nutraceutical perspectives. **Life Sciences**, v. 267, p. 118954, 2021.

FRÜHBECK, Gema et al. European association for the study of obesity position statement on the global COVID-19 pandemic. **Obesity Facts**, v. 2, n. 2, p. 292-296, 2020.

FURUKAWA, Shigetada et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **The Journal of clinical investigation**, v. 114, n. 12, p. 1752-1761, 2017.

GASPAR, Rafael Calais et al. Unsaturated fatty acids from flaxseed oil and exercise modulate GPR120 but not GPR40 in the liver of obese mice: a new anti-inflammatory approach. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 66, p. 52-62, 2019.

GONZALEZ-GIL, Adrian M.; ELIZONDO-MONTEMAYOR, Leticia. The role of exercise in the interplay between myokines, hepatokines, osteokines, adipokines, and modulation of inflammation for energy substrate redistribution and fat mass loss: A review. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1899, 2020.

GUTIÉRREZ, Saray; SVAHN, Sara L.; JOHANSSON, Maria E. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 20, p. 5028, 2019.

HERBST, E. A. F. et al. Omega-3 supplementation alters mitochondrial membrane composition and respiration kinetics in human skeletal muscle. **The Journal of physiology**, v. 592, n. 6, p. 1341-1352, 2014.

HUNG, Yu-Chien et al. UQCRC1 engages cytochrome c for neuronal apoptotic cell death. **Cell Reports**, v. 36, n. 12, p. 109729, 2021.

HUNSCHE, Caroline et al. Immune dysfunction and increased oxidative stress state in diet-induced obese mice are reverted by nutritional supplementation with monounsaturated and n-3 polyunsaturated fatty acids. **European journal of nutrition**, v. 57, n. 3, p. 1123-1135, 2018.

JABŮREK, Martin et al. Transport function and regulation of mitochondrial uncoupling proteins 2 and 3. **Journal of Biological Chemistry**, v. 274, n. 37, p. 26003-26007, 1999.

JIANG, Xiaoqing et al. Irisin attenuates oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and apoptosis in the H9C2 cellular model of septic cardiomyopathy through augmenting Fundc1-dependent mitophagy. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, 2021.

KACZYNSKI, Andrew T. et al. Development of a national childhood obesogenic environment index in the United States: differences by region and rurality. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 17, n. 1, p. 1-11, 2020.

KHALIL, Mohamad et al. The Potential of the Mediterranean Diet to Improve Mitochondrial Function in Experimental Models of Obesity and Metabolic Syndrome. **Nutrients**, v. 14, n. 15, p. 3112, 2022.

KOROLCHUK, Viktor I. et al. Mitochondria in cell senescence: is mitophagy the weakest link?. **EBioMedicine**, v. 21, p. 7-13, 2017.

KOVESDY, Csaba P.; FURTH, Susan L.; ZOCCALI, Carmine. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 39, p. 1-10, 2017.

KRYCER, James R. et al. The Akt–SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 5, p. 268-276, 2010.

KUBOTA, Tetsuya; KUBOTA, Naoto; KADOWAKI, Takashi. Imbalanced insulin actions in obesity and type 2 diabetes: key mouse models of insulin signaling pathway. **Cell metabolism**, v. 25, n. 4, p. 797-810, 2017.

LALIA, Antigoni Z. et al. Effects of dietary n-3 fatty acids on hepatic and peripheral insulin sensitivity in insulin-resistant humans. **Diabetes care**, v. 38, n. 7, p. 1228-1237, 2015.

LANCHAIS, Kassandra; CAPEL, Frederic; TOURNADRE, Anne. Could omega 3 fatty acids preserve muscle health in rheumatoid arthritis?. **Nutrients**, v. 12, n. 1, p. 223, 2020.

LANZA, Ian R. et al. Influence of fish oil on skeletal muscle mitochondrial energetics and lipid metabolites during high-fat diet. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 304, n. 12, p. E1391-E1403, 2013.

LEAL, Luana G.; LOPES, Magno A.; BATISTA JR, Miguel L. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: a review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 1307, 2018.

LEE, Hui-Young et al. Targeted expression of catalase to mitochondria prevents age-associated reductions in mitochondrial function and insulin resistance. **Cell metabolism**, v. 12, n. 6, p. 668-674, 2010.

LEFRANC, Clara et al. Mitochondrial oxidative stress in obesity: role of the mineralocorticoid receptor. **Journal of Endocrinology**, v. 238, n. 3, p. R143-R159, 2018.

LEPRETTI, Marilena et al. Omega-3 fatty acids and insulin resistance: focus on the regulation of mitochondria and endoplasmic reticulum stress. **Nutrients**, v. 10, n. 3, p. 350, 2018.

LEWIS, M. R.; LEWIS, W. H. Mitochondria in tissue culture. **Science**, v. 39, n. 1000, p. 330-333, 1914.

LI, Hanbing et al. Skeletal muscle non-shivering thermogenesis as an attractive strategy to combat obesity. **Life Sciences**, v. 269, p. 119024, 2021.

LI, Mengjie et al. Lipid peroxidation biomarkers associated with height and obesity measures in the opposite direction in women. **Obesity**, 2022.

LI, Robert; JIA, Zhenquan; ZHU, Hong. Regulation of Nrf2 signaling. **Reactive oxygen species (Apex, NC)**, v. 8, n. 24, p. 312, 2019.

LINN, Emma et al. Genes Regulating Spermatogenesis and Sperm Function Associated With Rare Disorders. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, p. 1156-1163, 16 fev. 2021.

LUBOS, Edith; LOSCALZO, Joseph; HANDY, Diane. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 15, n. 7, p. 1957-1997, 2011.

MARTINS, Amanda R. et al. Attenuation of obesity and insulin resistance by fish oil supplementation is associated with improved skeletal muscle mitochondrial function in mice fed a high-fat diet. **The journal of nutritional biochemistry**, v. 55, p. 76-88, 2018.

MÎINEA, Cristinel P. et al. AS160, the Akt substrate regulating GLUT4 translocation, has a functional Rab GTPase-activating protein domain. **Biochemical Journal**, v. 391, n. 1, p. 87-93, 2005.

Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. **Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019**. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde, Brasília, 2020.

MONTGOMERY, Magdalene K.; TURNER, Nigel. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. **Endocrine connections**, v. 4, n. 1, p. R1-R15, 2015.

MURAWSKA-CIALOWICZ, Eugenia et al. Effect of HIIT with Tabata protocol on serum irisin, physical performance, and body composition in men. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 10, p. 3589, 2020.

MUSAZADEH, Vali et al. Omega 3-rich Camelina sativa oil in the context of a weight loss program improves glucose homeostasis, inflammation and oxidative stress in patients with NAFLD: A randomised placebo-controlled clinical trial. **International Journal of Clinical Practice**, v. 75, n. 11, p. e14744, 2021.

NGUYEN, Quang V. et al. Enhancing omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid content of dairy-derived foods for human consumption. **Nutrients**, v. 11, n. 4, p. 743, 2019.

NIKANOROVA, Alena A. et al. Relationships between Uncoupling Protein Genes UCP1, UCP2 and UCP3 and Irisin Levels in Residents of the Coldest Region of Siberia. **Genes**, v. 13, n. 9, p. 1612, 2022.

NILSON, Eduardo Augusto Fernandes et al. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. e32, 2020.

ODEGAARD, Justin I.; CHAWLA, Ajay. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. **Science**, v. 339, n. 6116, p. 172-177, 2013.

OKADA, Livia Samara dos Reis Rodrigues et al. Omega-3 PUFA modulate lipogenesis, ER stress, and mitochondrial dysfunction markers in NASH—proteomic and lipidomic insight. **Clinical nutrition**, v. 37, n. 5, p. 1474-1484, 2018.

OPPEDISANO, Francesca et al. The anti-inflammatory and antioxidant properties of n-3 PUFAs: Their role in cardiovascular protection. **Biomedicines**, v. 8, n. 9, p. 306, 2020.

POHL, Elena E. et al. Important trends in UCP3 investigation. **Frontiers in Physiology**, v. 10, p. 470, 2019.

QI, Zi-Hao et al. RIPK4/PEBP1 axis promotes pancreatic cancer cell migration and invasion by activating RAF1/MEK/ERK signaling. **International journal of oncology**, v. 52, n. 4, p. 1105-1116, 2018.

QIN, Shuguang et al. Irisin is an effector molecule in exercise rehabilitation following myocardial infarction. **Frontiers in Physiology**, v. 13, p. 935772, 2022.

RAMOS, Camila de Oliveira. **Avaliação dos efeitos do consumo do óleo de semente de linhaça sobre o parênquima pulmonar de camundongos obesos**. 2021. 1 recurso online (75 p.) Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Aplicadas, Limeira, SP. Disponível em: <https://hdl.handle.net/20.500.12733/3307>. Acesso em: 7 nov. 2022.

RANI, Vibha et al. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. **Life sciences**, v. 148, p. 183-193, 2016.

RAZZOLI, Maria et al. Stress, overeating, and obesity: Insights from human studies and preclinical models. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 76, p. 154-162, 2017.

ROSS, David; SIEGEL, David. Functions of NQO1 in cellular protection and CoQ10 metabolism and its potential role as a redox sensitive molecular switch. **Frontiers in physiology**, v. 8, p. 595, 2017.

ROSS, David; SIEGEL, David. The diverse functionality of NQO1 and its roles in redox control. **Redox Biology**, v. 41, p. 101950, 2021.

RUIZ-RAMÍREZ, Angélica et al. Cell death and heart failure in obesity: role of uncoupling proteins. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, 2016.

SAKAI, Chiemi et al. Fish oil omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuate oxidative stress-induced DNA damage in vascular endothelial cells. **PloS one**, v. 12, n. 11, p. e0187934, 2017.

SANTOS, Ana L.; SINHA, Sanchari; LINDNER, Ariel B. The good, the bad, and the ugly of ROS: new insights on aging and aging-related diseases from eukaryotic and prokaryotic model organisms. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2018, 2018.

SCHWÄRZLER, Julian et al. Adipocyte GPX4 protects against inflammation, hepatic insulin resistance and metabolic dysregulation. **International Journal of Obesity**, v. 46, n. 5, p. 951-959, 2022.

SHIN, Su-Kyung et al. Ablation of catalase promotes non-alcoholic fatty liver via oxidative stress and mitochondrial dysfunction in diet-induced obese mice. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 471, n. 6, p. 829-843, 2019.

SHOUKRY, Amira et al. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. **IUBMB life**, v. 68, n. 7, p. 544-556, 2016.

SONG, Haibo et al. Irisin promotes human umbilical vein endothelial cell proliferation through the ERK signaling pathway and partly suppresses high glucose-induced apoptosis. **PloS one**, v. 9, n. 10, p. e110273, 2014.

SOUZA, Claudio Teodoro de. Envolvimento da inflamação subclínica e do estresse oxidativo na resistência à insulina associada a obesidade. **HU rev**, p. 211-220, 2018.

SUNDARRAJAN, Lakshminarasimhan et al. The sympathetic/beta-adrenergic pathway mediates irisin regulation of cardiac functions in zebrafish. **Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology**, v. 259, p. 111016, 2021.

SWINBURN, Boyd; EGGER, Garry; RAZA, Fezeela. Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. **Preventive medicine**, v. 29, n. 6, p. 563-570, 1999.

TALUKDAR, Saswata et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. **Cell**, v. 142, n. 5, p. 687-698, 2010.

TANG, Daolin et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. **Cell research**, v. 31, n. 2, p. 107-125, 2021.

UGWOKE, Chiedozie Kenneth; CVETKO, Erika; UMEK, Nejc. Skeletal muscle microvascular dysfunction in obesity-related insulin resistance: pathophysiological mechanisms and therapeutic perspectives. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 2, p. 847, 2022.

VAFAI, Scott B.; MOOTHA, Vamsi K. Mitochondrial disorders as windows into an ancient organelle. **Nature**, v. 491, n. 7424, p. 374-383, 2012.

VAN DER VEEN, Jelske N. et al. A role for phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in hepatic insulin signaling. **The FASEB Journal**, v. 33, n. 4, p. 5045-5057, 2019.

VARFOLOMEEV, Eugene; VUCIC, Domagoj. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease. **Cytokine**, v. 101, p. 26-32, 2018.

WAFER, Rebecca; TANDON, Panna; MINCHIN, James EN. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) in adipogenesis: Applying knowledge from the fish aquaculture industry to biomedical research. **Frontiers in endocrinology**, v. 8, p. 102, 2017.

WU, Pei-Yu et al. β -Lapachone, an NQO1 activator, alleviates diabetic cardiomyopathy by regulating antioxidant ability and mitochondrial function. **Phytomedicine**, p. 154255, 2022.

XIN, Chao et al. Irisin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury and improves mitochondrial function through AMPK pathway in diabetic mice. **Frontiers in pharmacology**, v. 11, p. 565160, 2020.

YANG, Dongli et al. Pro-inflammatory cytokines increase reactive oxygen species through mitochondria and NADPH oxidase in cultured RPE cells. **Experimental eye research**, v. 85, n. 4, p. 462-472, 2007.

YANG, Jinchunzi et al. Oxidative stress and non-alcoholic fatty liver disease: effects of omega-3 fatty acid supplementation. **Nutrients**, v. 11, n. 4, p. 872, 2019.

YANG, Wah et al. Recommendations for metabolic and bariatric surgery during the COVID-19 pandemic from IFSO. **Obesity Surgery**, v. 30, n. 6, p. 2071-2073, 2020.

YARIZADEH, Habib et al. The effects of omega-3 supplementation on resting metabolic rate: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, 2021.

YI, Tingting; WU, Xiaoxiao; LI, Hong. Ubiquinol-cytochrome c reductase core protein 1 overexpression protects H9c2 cardiac cells against mimic ischemia/reperfusion injury through PI3K/Akt/GSK-3 β pathway. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 529, n. 4, p. 904-909, 2020.

YOSHINO, Jun et al. Effect of dietary n-3 PUFA supplementation on the muscle transcriptome in older adults. **Physiological reports**, v. 4, n. 11, p. e12785, 2016.

YOULE, Richard J.; VAN DER BLIEK, Alexander M. Mitochondrial fission, fusion, and stress. **Science**, v. 337, n. 6098, p. 1062-1065, 2012.

YU, Hong et al. Upregulation of wild-type p53 by small molecule-induced elevation of NQO1 in non-small cell lung cancer cells. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 43, n. 3, p. 692-702, 2022.

ZAKKA, Kimberley et al. SARS-CoV-2 and Obesity: "CoVesity"- a Pandemic Within a Pandemic. **Obesity Surgery**, v. 31, n. 4, p. 1745-1754, 2021.

ZATTERALE, Federica et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Frontiers in physiology**, p. 1607, 2020.

ZHANG, Ya et al. Sulforaphane alleviates high fat diet-induced insulin resistance via AMPK/Nrf2/GPx4 axis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 152, p. 113273, 2022.

ZHANG, Yuan et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. **Diabetes**, v. 63, n. 2, p. 514-525, 2014.

ZHU, D. I. et al. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 87, p. 138-147, 2015.

ŽUNA, Kristina et al. Mitochondrial uncoupling proteins (UCP1-UCP3) and adenine nucleotide translocase (ANT1) enhance the protonophoric action of 2, 4-dinitrophenol in mitochondria and planar bilayer membranes. **Biomolecules**, v. 11, n. 8, p. 1178, 2021.