

ATEROSCLEROSE E ATIVIDADE DO SISTEMA ANTIOXIDANTE ENZIMÁTICO

Fabrício Bragança da Silva¹
Nathalie Tristão Banhos Delgado²

RESUMO

A aterosclerose representa uma das principais doenças do aparelho circulatório. Configura-se base de diferentes doenças vasculares isquêmicas, desencadeando lesões químicas e/ou mecânicas que, por sua vez, incitam processos inflamatórios, levando a um estado de desequilíbrio homeostático e prejudicando a estrutura física e funcional do tecido. Nas últimas décadas, estudos têm se acumulado, estabelecendo o estresse oxidativo como o maior colaborador no desenvolvimento e progressão das doenças cardíacas por meio da formação excessiva de espécies reativas que ocasionam lesões no tecido afetado. Diante desse fato, pesquisas estão voltadas para os danos provocados pelo estresse oxidativo como uma tentativa de resposta ágil e objetiva a essas alterações ainda em níveis moleculares, como, por exemplo, a utilização de substâncias que possam inibir lesões oxidativas. Pautada sobre o interesse de buscar os recentes trabalhos que relacionam a avaliação da aterosclerose com o comportamento do sistema enzimático antioxidante durante o estresse oxidativo, a presente revisão observou que as principais enzimas antioxidantes têm sua atividade reduzida durante a superexpressão das espécies reativas de oxigênio, e que na presença de substâncias antioxidantes exógenas tem-se um aumento de suas atividades e consequente redução dos danos oxidativos na aterosclerose.

PALAVRAS CHAVES: Aterosclerose; Doenças cardiovasculares; Estresse oxidativo; Sistema antioxidante enzimático; Sistema antioxidante não-enzimático.

ABSTRACT

Atherosclerosis represents one of the main diseases of the circulatory system and is the basis of different vascular ischemic diseases, triggering chemical and/or mechanical lesions that in turn incite inflammatory processes, leading to a state of homeostatic imbalance, impairing the physical and functional structure of the tissue. In the last decades, studies have accumulated establishing oxidative stress as the major collaborator in the development and progression of heart diseases through the excessive formation of reactive species that cause lesions in the affected tissue. Faced with this fact, research is focused on the damage caused by oxidative stress as an attempt to respond quickly and objectively to these changes still at molecular levels, such as the use of substances that may inhibit oxidative damage. Based on the interest of looking for the recent studies that relate the evaluation of atherosclerosis to the behavior of the antioxidant enzymatic system during oxidative stress, the present

¹ Enfermeiro, mestre em Ciências Fisiológicas, doutorando em Ciências Fisiológicas e professor substituto do departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Espírito Santo.

² Nutricionista, mestra em Ciências Fisiológicas, doutoranda em Ciências Fisiológicas e professora da Faculdade Brasileira – Multivix Vitória e Faculdade Capixaba da Serra – Multivix Serra.

review observed that the main antioxidant enzymes have their reduced activity during the overexpression of the reactive oxygen species and that in the presence of exogenous antioxidant substances there is an increase in its activities and consequent reduction of oxidative damage in atherosclerosis.

KEY WORDS: Atherosclerosis; Cardiovascular diseases; Oxidative stress; Enzymatic antioxidant system; Non-enzymatic antioxidant system.

1 INTRODUÇÃO

Segundo Labarthe (1998), as doenças cardiovasculares (DCV) compreendem uma disfunção do coração e da circulação arterial, comprometendo fluxo para o próprio músculo cardíaco, cérebro e tecidos periféricos. Só no ano de 2008, mais de 17 milhões de pessoas morreram em todo mundo por consequência das doenças do aparelho circulatório (MENDIS; PUSKA; NORRVING, 2011), fazendo das DCV a principal causa de morbimortalidade da população, e um importante problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. Nesse âmbito, a aterosclerose representa uma das principais doenças do aparelho circulatório exatamente por estar relacionada como a causa base de diferentes doenças vasculares isquêmicas, como doença coronariana, infarto agudo do miocárdio, acidentes vasculares encefálicos e tromboembolismo (TEDGUI; MALLAT, 2006).

As bases que compõem a origem das DCV são difusas e estruturadas de maneira geral em alterações orgânicas inerentes ou induzidas, classificadas em riscos não modificáveis (compreendendo os fatores hereditários, o gênero, a faixa etária e etnia) e os riscos modificáveis, os quais se relacionam intimamente com os hábitos de vida, desequilíbrio de componentes lipoproteicos na circulação (elevação dos triglicerídeos, LDL-colesterol e redução do HDL-colesterol) e comorbidades como a hipertensão arterial e diabetes Mellitus (NASCIMENTO NETO et al., 2012).

As alterações acima citadas são responsáveis por desencadear, a exemplo, lesões químicas e/ou mecânicas, que, por sua vez, incitam processos inflamatórios e levam a um estado de desequilíbrio homeostático, prejudicando a estrutura física e funcional do tecido e culminando na instalação da doença.

Brasileiro Filho (2006) descreveu de forma clássica que toda lesão tem seu início a nível molecular, sendo, então, os processos patológicos decorrentes, em primeira

instância, de lesões em estruturas microscópicas causadas pelo agente agressor. Diante dessa prerrogativa, inúmeras evidências têm se acumulado nas últimas décadas tanto em estudos experimentais como clínicos, estabelecendo o estresse oxidativo como o maior colaborador no desenvolvimento e progressão das doenças cardíacas (MOVAHED et al., 2012).

A formação de compostos reativos, como a oxidação do oxigênio pela cadeia respiratória mitocondrial, é um processo natural dos organismos aeróbios, sendo o estresse oxidativo um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, em favor da geração excessiva de espécies reativas de oxigênio e/ou nitrogênio (ERO e ERN) e em detrimento da velocidade de remoção desses. Tal processo conduz à oxidação de biomoléculas, com conseqüente perda de suas funções biológicas e desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo potencial de células e tecidos (HALLIWELL, 2000).

A prevenção e tratamento das DCV é alvo constante de pesquisas em diferentes níveis no intuito de minimizar os problemas decorrentes de tais enfermidades. Com isso, transparece-se uma eminente necessidade de detecção cada vez mais precoce das alterações patológicas do aparelho circulatório, sobretudo na aterosclerose. As pesquisas voltadas para os danos do estresse oxidativo e atuação do sistema antioxidante têm se colocado como uma tentativa de resposta ágil e objetiva a essas alterações ainda em níveis moleculares, a fim de serem predizentes seguras de riscos, diagnósticos e prognósticos (HORNING et al., 2011; MAKSIMENKO; VAVAEV, 2012).

Portanto, o objetivo desta sucinta revisão é trazer à tona os recentes trabalhos que relacionam a avaliação e riscos da aterosclerose, com os resultados observados no comportamento do sistema enzimático antioxidante.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 O PAPEL DAS ENZIMAS ANTIOXIDANTES

Os radicais livres e outras espécies reativas de oxigênio são constantemente gerados pelo organismo humano. Eles são caracterizados por apresentar um ou mais elétrons desemparelhados em sua última orbital (HALLIWELL; GUTTERIDGE; CROSS, 1992). As principais fontes das ERO no organismo incluem o sistema NADPH oxidase, localizados na membrana celular de células polimorfonucleares, macrófagos e células

endoteliais, cadeia respiratória, na membrana mitocondrial, sistema xantina oxidase, existente no plasma e nas células endoteliais. Além desses sistemas, a enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) desacoplada atua como potente gerador de ERO (MADAMANCHI, 2005; TURRENS, 2003) (Figura 1).

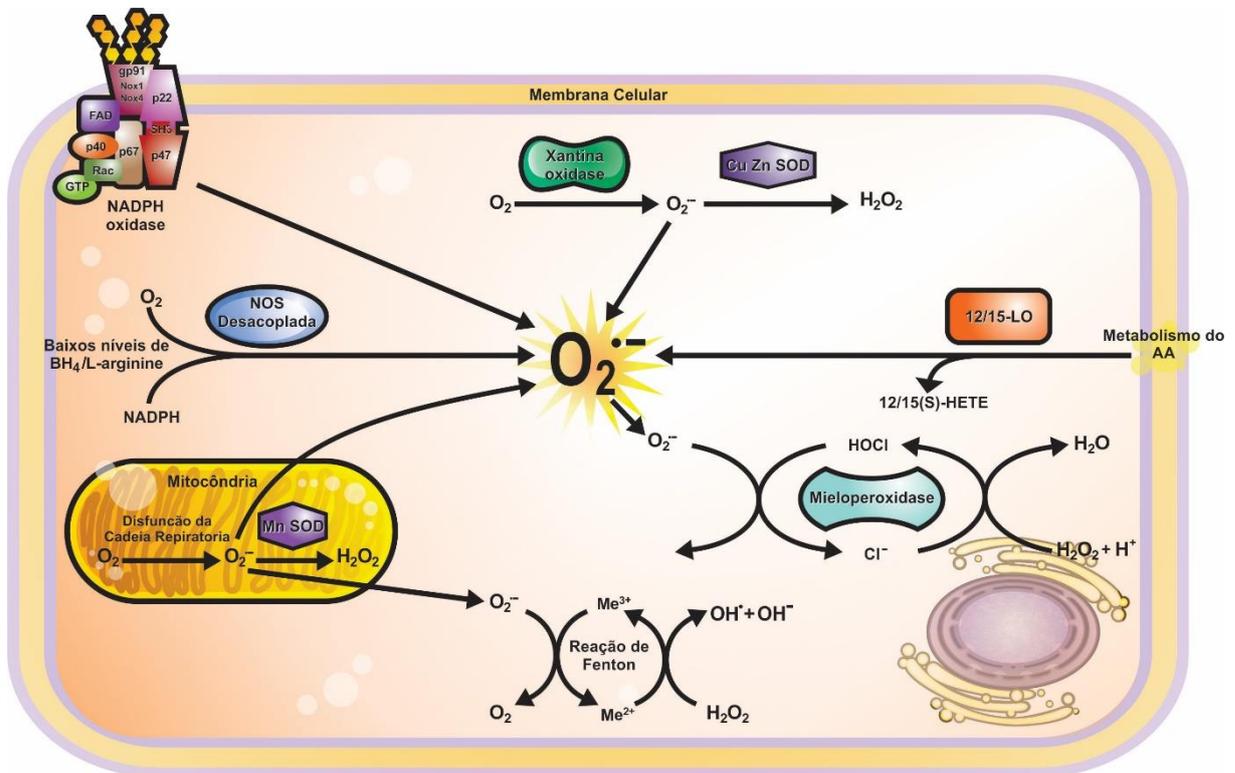


FIGURA 1. Principais fontes de espécies reativas de oxigênio (ERO). Representação esquemática das principais estruturas celulares responsáveis pela síntese de ERO nos organismos aeróbicos e síntese do mecanismo de degradação pela superóxido dismutase manganês e superóxido dismutase cobre e zinco (Mn SOD; Cu Zn SOD): NADPH oxidase; enzima sintetase de óxido nítrico (NOS) desacoplada; xantina oxidase; cadeia respiratória mitocondrial; metabolitos do ácido araquidônico (AA) de membrana; mieloperoxidase; reação de oxirredução dos metais de transição (reação de Fenton). Abreviações: BH₄, tetrahydrobiopterina; 12/15 HETE, ácido hidroxiicosatetranóico 12 e 15; 12/15-LO, lipoxigenase 12 e 15; O₂^{•-}, ânion superóxido; H₂O₂, peróxido de hidrogênio; HOCl, ácido hipocloroso; Cl⁻, cloro; Me, metal de transição; OH[•], radical hidroxila, OH⁻, íon hidroxila. Adaptado de MADAMANCHI et al., 2005.

Os efeitos deletérios, resultantes da formação da ERO, são prevenidos ou minimizados pela primeira linha de defesa do organismo, a qual incluem os vários sistemas antioxidantes enzimáticos. Dentre eles, podem ser citados a superóxido dismutase (SOD) em suas três isoformas, catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx) e redutase (GSR).

2.2 A SUPERÓXIDO DISMUTASE

A enzima SOD foi descoberta por McCord e Fridovich em 1968 – 1969 e é uma metaloproteína que possui isoformas que se diferenciam em sua estrutura molecular e localização celular. Sua função relaciona-se com a redução do radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (Figura 2). Este, embora ainda tóxico, é posteriormente convertido em água e oxigênio pela catalase (FRIDOVICH, 1995). Três distintas isoformas da SOD têm sido identificadas e caracterizadas nos mamíferos: superóxido dismutase cobre-zinco, localizada no citoplasma (CuZn-SOD; codificado pelo gene *sod1*); superóxido dismutase manganês, localizada na matriz mitocondrial (Mn-SOD; codificado pelo gene *sod2*); e superóxido dismutase extracelular, localizada na matriz extracelular, superfícies de células e fluido extracelular (EC-SOD; codificado pelo gene *sod3*) (FUKAI; USHIO-FUKAI, 2011).

2.3 CATALASE E GLUTATIONA PEROXIDASE

As enzimas CAT e GPx dão continuidade a primeira linha de defesa na eliminação do excesso de ERO e na manutenção do equilíbrio entre atividade oxidante e antioxidante em situações fisiológicas normais. A CAT está principalmente localizada nos peroxissomos e no citosol, catalisando a conversão do H_2O_2 em água e oxigênio (CHEN et al., 2012). A GPx também trabalha na remoção do H_2O_2 , no entanto, também pode converter os radicais lipídicos peroxila em álcoois não tóxicos (FLORES-MATEO et al., 2009) (Figura 2).

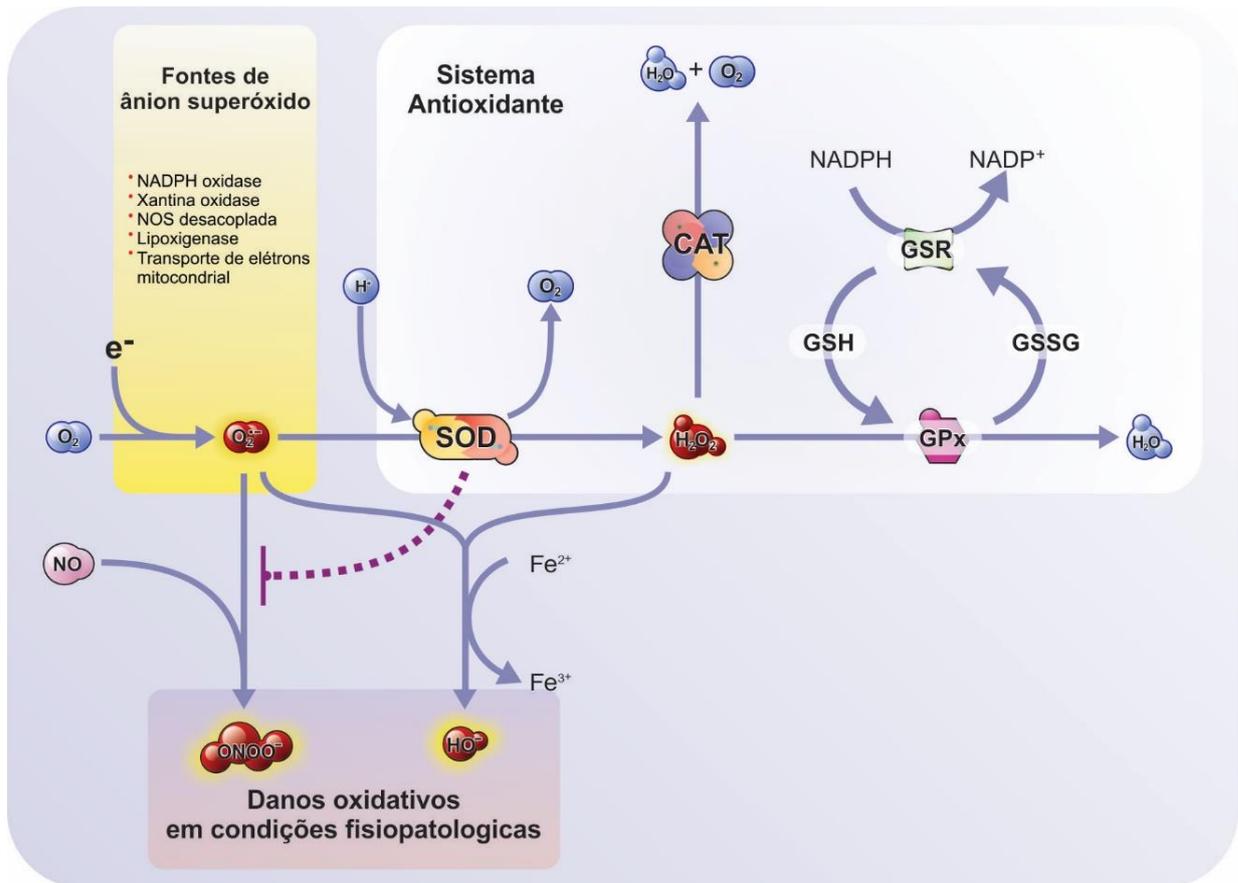


FIGURA 2. Formação do ânion superóxido e sua degradação a outros compostos reativos e inócuos pela ação das enzimas antioxidante. A adição de um elétron ao oxigênio é o princípio da formação do ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) em diferentes fontes, que em associação com o óxido nítrico (NO) forma moléculas de peroxinitrito ($ONOO^-$), altamente nocivas. A enzima superóxido dismutase (SOD) inibe a formação de $ONOO^-$ ao converter o $O_2^{\bullet-}$ em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), no entanto esta molécula pode ser degradada em radical hidroxila (HO^\bullet) nas reações com metais de transição, incrementando as lesões. Por sua vez a catalase (CAT) degrada H_2O_2 em água (H_2O) e oxigênio (O_2). O H_2O_2 também pode ser convertido em H_2O através do ciclo de oxirredução da glutatona (GSH), onde a glutatona peroxidase (GPx) ao oxidar a GSH (GSSG) libera H_2O e posteriormente é restabelecida à sua forma reduzida pela ação da glutatona redutase (GSR), via nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Adaptado de GANDRA; ALVES; MACEDO, 2004 e FUKAI, USHIO-FUKAI, 2011.

2.4 ATEROSCLEROSE E A ATIVIDADE DO SISTEMA ANTIOXIDANTE ENZIMÁTICO

A aterosclerose é uma doença inflamatória, na qual ocorre um infiltrado de células inflamatórias, acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na camada íntima dos vasos, com uma consequente proliferação da musculatura lisa vascular, e liberação de fatores de crescimento, desencadeando danos funcionais das células endoteliais (HANSSON, 2009). Na aterosclerose, o estresse oxidativo encontra-se

presente desde do início da lesão até em seus desfechos mais graves (MADAMANCHI; VENDROV; RUNGE, 2003). Vários trabalhos têm demonstrado uma correlação negativa entre o desenvolvimento da doença aterosclerótica e o nível de atividade do sistema antioxidante enzimático endógeno, além dos produtos da peroxidação lipídica, os quais serão sumariamente descritos a seguir.

Durante o processo de estresse oxidativo, a atividade das enzimas antioxidante pode sofrer alterações e incrementar os danos causados pelas ERO. Recentemente, uma pesquisa sobre os efeitos do extrato lipídico de placas ateroscleróticas humanas sobre o sistema antioxidante em cultura de monócitos humanos observou que após 72 horas os níveis de ERO aumentaram cerca de 170 %, com um aumento simultâneo de 177 % na oxidação da GSH. Revelou, também, um declínio na atividade da CAT e GPx (17% e 33%, respectivamente) nas primeiras 24 horas, restaurando-se após 48-72 horas, porém apresentando o níveis ainda crescentes de ERO. Surpreendentemente, a atividade da SOD, neste trabalho, mostrou-se crescente durante toda a avaliação, o que poderia em parte explicar a manutenção dos níveis também crescente de ERO, uma vez que essa enzima catalisa a formação de espécie reativa não radicalar (SZUCHMAN-SAPIR; ETZMAN; TAMIR, 2012).

No trabalho de Yang et al. (2009) foi avaliado o tamanho da lesão aterosclerótica em camundongos com deficiência genética para síntese de apolipoproteína E (apoE^{-/-}), com ou sem superexpressão para Cu/Zn-SOD e/ou catalase, após a administração de benzo(a)pireno (BaP), uma substância geradora de radicais livres. Observou-se que nos animais com superexpressão para as enzimas antioxidantes houve uma redução na expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, com consequente inibição da adesão de monócitos, demonstrando que tais enzimas juntas atuam com removedoras (*scavenger*) de ERO, protegendo o vaso contra avanço das lesões inflamatórias na aterosclerose.

Na avaliação dos riscos para desenvolvimento da aterosclerose, a redução da atividade antioxidante enzimática também é um fato presente nos estudos clínicos. 139 adultos saudáveis com diagnóstico de hiperlipidemia leve não tratada, fumantes e não fumante, demonstraram uma redução na atividade da CAT e GPx em eritrócitos, sendo que nos indivíduos fumantes normolipidêmicos e hiperlipidêmicos essa redução foi mais acentuada (CAT, 5125 vs. 4093 U/g Hb, $p < 0.01$, respectivamente; GPx, 20.3

vs. 23.0 U/g Hb, $p < 0.05$, respectivamente), além de exibirem uma maior concentração plasmática de F2-isoprostano, um metabólito derivado da peroxidação de fosfolipídios de membrana (MIRI et al., 2012). Nesse ponto, a exacerbação dos fatores de riscos modificáveis para DCV incrementam os danos causados pelas ERO, não apenas por funcionarem com fontes adicionais de espécies reativas, mas, também, por interferir na atividade das linhas de defesa antioxidantes endógenas.

A hipercolesterolemia familiar (HF) e o estresse oxidativo já estão bem estabelecidos quanto ao aumento do risco para aterosclerose. No entanto, Real et al. (2010) observaram uma correlação mais estreita entre esses dois fatores quando analisaram os níveis de atividade das enzimas antioxidantes em células mononucleares circulantes, importantes mediadores do desenvolvimento da aterosclerose, em pacientes portadores da doença e controles pareados. Em seu estudo, eles demonstram que o estresse oxidativo na HF foi maior do que nos controles, quando se constatou uma elevada concentração da forma oxidada da glutatona (GSSG), em detrimento de uma baixa concentração de sua forma reduzida (GSH), expressa pela razão GSH/GSSG. Concomitantemente, também se observou uma maior atividade xantina oxidase e maior concentração de malondialdeído (produto da peroxidação lipídica). Apesar disso, não houve diferenças entre os grupos no que diz respeito à atividade das enzimas SOD, CAT e GPx, o que não se traduz na redução do trabalho desse sistema, mas numa ausência de resposta adaptativa a essa condição.

A atividade das enzimas antioxidantes está inversamente correlacionada com comorbidades de risco para desenvolvimento de aterosclerose, como a hipertensão. Tal fato pode ser confirmado pelo estudo de Amirkhizi et al. (2010), no qual avaliaram a atividade da CuZn-SOD, GPx e CAT em mulheres hipertensas e pré-hipertensas, comparadas com grupo controle normotenso. Constatou-se que nos grupos hipertensos e pré-hipertensos houve redução da atividade da CuZn-SOD e GPx em relação aos normotensos e somente o grupo hipertenso teve a atividade CAT reduzida, comparada com os grupos pré-hipertenso e normotenso. Apoiando esses dados, foi observado que mulheres grávidas com pré-eclâmpsia, comparadas ao grupo controle composto por gestantes saudáveis, apresentavam uma atividade da SOD, CAT e GPx atenuada e um aumento na expressão de malondialdeído (JOHNKENNEDY; AUGUSTIN; IFEOMA, 2012).

2.5 EFEITO DE SUBSTÂNCIAS ANTIOXIDANTES EXÓGENAS SOBRE A ATIVIDADE DO SISTEMA ANTIOXIDANTE ENZIMÁTICO

O consumo de substâncias com propriedades antioxidantes se desdobra como importante auxiliar na redução do estresse oxidativo, não apenas por agir como removedor de ERO, mas, também, por melhorar o desempenho das enzimas antioxidantes e ainda demonstrarem potencial terapêutico de baixo custo (Delgado et al., 2017). Dentre essas substâncias destacam-se os polifenóis, compostos fenólicos amplamente distribuídos nos alimentos naturais com potente ação antioxidante devido a ressonância de seus anéis aromáticos, abeis em resgatar os radicais livres e minimizar os efeitos do estresse oxidativo e suas alterações patológicas (IGNARRO et al., 2006; BASU; PENUGONDA, 2008).

Xu et al. (2011) analisaram que componentes antioxidantes (tocoferóis, fitosteróis e compostos fenólicos) presentes no óleo de colza (*Brassic napus*) aumentaram significativamente a capacidade de defesa antioxidante endógena por meio da elevação da atividade das enzimas GPx, CAT e SOD, bem como por meio do aumento do nível de GSH, e uma redução da peroxidação lipídica em ratos sob dieta hipercolesterolêmica. Esses antioxidantes exógenos também reduziram os teores plasmáticos de triglicerídeos, colesterol total e LDL colesterol e aumentaram a razão entre HDL/LDL, além de reduzir significativamente os níveis de interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR), marcadores pró-inflamatórios fortemente correlacionados com aterosclerose. De igual modo, em um estudo anterior, o tratamento com os triptenos (lupeol e seu éster lupeollinoleato), moléculas percussoras de fitoesteróis encontradas em extrato de plantas, mostrou ser capaz de reduzir a peroxidação lipídica e aumentar a atividade da SOD, CAT e GPx em animais também tratados com dieta hiperlipídica e em estágio precoce de aterosclerose (SUDHAHAR; KUMAR; VARALAKSHMI, 2006).

Em um estudo com células endoteliais de veias umbilicais humanas incubadas com H₂O₂, em que se avaliou a capacidade antioxidante da *reina*, substância encontrada no extrato de uma planta muito utilizada na medicina oriental, observou-se que a exposição a altas concentrações de H₂O₂, além de promover um aumento substancial dos metabólitos da peroxidação lipídica, promove a redução na atividade das enzimas SOD e GPx; resultado não encontrado no grupo tratado com extrato de *reina* (ZHONG

et al., 2012). De Grooter et al. (2012) observaram o papel protetor do extrato de *C. quadrangularis* incluindo os seus constituintes polifenólicos, quercetina e resveratrol, ao promover o aumento na expressão proteica das enzimas Mn-SOD e GPx em células endoteliais da veia umbilical de humana (SAPSRITHONG et al., 2012).

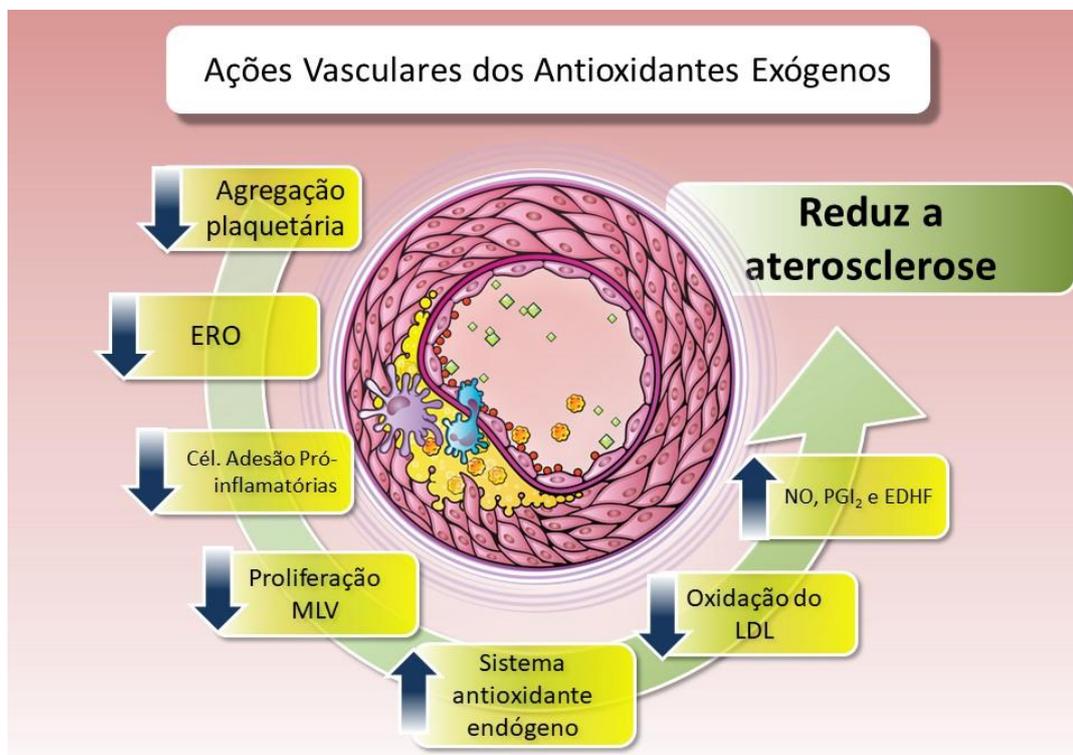


FIGURA 3. Mecanismos de ação das substâncias antioxidantes exógenas sobre o sistema vascular na redução da aterosclerose. ERO: espécies reativas de oxigênio. MLV: músculo liso vascular. NO: óxido nítrico. PGI₂: prostaciclina. EDHF: fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio. Adaptado: BASU; PENUGONDA, 2008.

2.6 EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A ATIVIDADE DO SISTEMA ANTIOXIDANTE ENZIMÁTICO

O exercício físico também parece exercer influência positiva sobre a atividade das enzimas antioxidantes. Cláudio et al. (2013) observaram que a atividade física programada de natação durante cinco semanas em um modelo experimental de menopausa foi capaz de aumentar tanto a expressão como a atividade das enzimas antioxidantes (SOD e CAT) em coronárias compradas com seu grupo controle.

Outro estudo demonstrou que em camundongos deficientes para receptores de LDL, submetidos a diferentes intensidades de atividade física, a atividade da CAT, SOD e GPx apresentaram-se aumentadas, diferente do grupo sedentário, com uma

correlação significativa na redução da deposição de lipídeos na camada íntima da aorta (TEODORO et al., 2012). Ainda, em um estudo clínico com voluntários obesos, que se submeteram a uma rotina assistida de atividades físicas e dieta, apresentaram ao fim de 12 semanas de avaliação um aumento da atividade da GPx, com uma redução da razão entre GSH/GSSG. Embora os dados sobre a atividade de CAT e SOD não tenham sido significativos, a atividade da GPx também demonstrou uma forte correlação inversa com os níveis plasmáticos de triglicerídeos e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (LAZIM et al., 2012).

3 CONCLUSÃO

Mediante as pesquisas avaliadas nesta revisão, conclui-se que na aterosclerose o balanço da atividade das principais enzimas antioxidantes, SOD, CAT e GPx é diretamente e inversamente influenciado pelo microambiente celular; onde, o aumento da síntese de ERO imprime uma redução de atividades sequestradoras dessas moléculas e, conseqüentemente, expressa um aumento nos níveis de marcadores de dano celular por estresse oxidativo, como os metabólitos de peroxidação lipídica.

No entanto, diferentes trabalhos também demonstraram que fontes antioxidantes exógenas agem como equilibradoras do microambiente celular, não apenas auxiliando da inativação das ERO, mas melhorando a função das enzimas e reduzindo os danos teciduais e funcionais na aterosclerose.

REFERÊNCIAS

- AMIRKHIZI, F.; SIASSI, F.; DJALALI, M.; FOROUSHANI, A.R. Assessment of antioxidant enzyme activities in erythrocytes of pre-hypertensive and hypertensive women. **J. Res. Med. Sci.**, v. 15, n.5, p. 270-278, set. 2010.
- BASU, A.; PENUGONDA, K. Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice. **Nutrition reviews**, v. 67, n. 1, p. 49-56, 2009.
- BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. 7ª Edição. Pgs3 e 4. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2006.
- CHEN, H. et al. Polymorphic variation in manganese superoxide dismutase (MnSOD), glutathione peroxidase-1 (GPX1), and catalase (CAT) contribute to elevated plasma triglyceride levels in Chinese patients with type 2 diabetes or diabetic cardiovascular diseases. **Mol. Cell. Biochem.**, v. 363, p. 85-91. 2012.
- DE GROOTER, D. et al. Effect of the intake of resveratrol, resveratrol phosphate, and catechin-rich grape seed extract on markers of oxidative stress and gene expression in adult obese subjects. **Ann. Nutr. Metab.**, v. 61, p. 15-24. 2012.

DELGADO, N.T.B. et al. Pomegranate extract enhances endothelium-dependent coronary relaxation in isolated perfused hearts from spontaneously hypertensive ovariectomized rats. **Frontiers in pharmacology**, v. 7, p. 522, 2017.

CLAUDIO, E.R.G. et al. Effects of chronic swimming training and oestrogen therapy on coronary vascular reactivity and expression of antioxidant enzymes in ovariectomized rats. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e64806, 2013.

FLORES-MATEO, G. et al. Antioxidant Enzyme Activity and Coronary Heart Disease: Meta-analyses of Observational Studies. **Am. J. Epidemiol.**, v. 170, n. 2, p. 135-147, maio. 2009.

FRIDOVICH, I. Superoxide radical and superoxide dismutases. **Ann. Rev. of Bioch.** v. 64, p. 97-112, Jul. 1995.

FUKAI, T.; USHIO-FUKAI, M. Superoxide dismutase: role in redox signaling, vascular function, and disease. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 15, n. 6, p. 1583-1606. 2011.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M., CROSS, C.E. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? **J Lab Clin Med.** n.119, v.6, p. 598-620. 1992.

HALLIWELL, B. The antioxidant paradox. **The Lancet**, Vol 355: 1179–80, April 1, 2000.

HANSSON, G.K. Atherosclerosis-Not immune disease The Anitschkov Lecture 2007. **Atherosclerosis**. V. 202, p. 2-10.

HORNING, B. et al. Comparative Effect of ACE Inhibition and Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonism on Bioavailability of Nitric Oxide in Patients with Coronary Artery Disease: Role of Superoxide Dismutase. **Circulation**, n.103, v. 2, p.799-805, fev. 2011.

IGNARRO, J. L. et al. Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide. **Nitric Oxide**, v. 15, p. 93-102. 2006.

JOHNKENNEDY, N.; AUGUSTIN, I.; IFEOMA. U.H. Alterations in antioxidants enzymes and malondialdehyde status in preeclampsia. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**. p, S750-s752, 2012.

LABARTHE, D. R. **Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases: a global challenge**. Gaithersburg, Md: Aspen Publishing, 2^a ed. 1998.

LAZIM, R. et al. 12-week behavioral lifestyle modification program increases blood antioxidant enzyme activities in obese adults. **The Open Obesity Journal**, v. 4, p. 23-27. 2012.

MADAMANCHI, N. R.; VENDROV, A.; RUNGE, M. S. Oxidative Stress and Vascular Disease. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, p.29-38, nov. 2005.

MAKSIMENKO, A. V.; VAVAEV, A. V. Antioxidant enzymes as potential targets in cardioprotection and treatment of cardiovascular diseases. Enzyme antioxidants: the

next stage of pharmacological counterwork to the oxidative stress. **Heart Intern.**, n. 7, v.e3, 2012.

MENDIS, S.; PUSKA, P.; NORRVING B. **Global atlas on cardiovascular disease prevention and control**. World Health Organization, Geneva 2011.

MIRI, R.; SAADATI, H.; ARDI, P.; FIRUZI, O. Alterations in oxidative stress biomarkers associated with mild hyperlipidemia and smoking. **Food Chem. Toxicol.**, v. 50, n. 3-4, p. 920-926, mar. 2012.

MOVAHED, A. et al. Resveratrol protects adult cardiomyocytes against oxidative stress mediated cell injury. Arch. **Biochem. Biophys.** 2012.

NASCIMENTO NETO, R. M. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Atlas: corações do Brasil**. São Paulo: SBC, 2005. v.1, p.40-54.

REAL, J. T. et al. Increased oxidative stress levels and normal antioxidant enzyme activity in circulating mononuclear cells from patients of familial hypercholesterolemia. **Metabolism: Clinic and Experim.**, v. 59, n. 2, p. 293-298, fev. 2010.

SAPSRITHONG, T. et al. Cissus quadrangularis ethanol extract upregulates superoxide dismutase, glutathione peroxidase and endothelial nitric oxide synthase expression in hydrogen peroxide-injured human ECV304 cells. **J. Ethnopharmacol.**, n. 143, p. 664-672. 2012.

SUDHAHAR, V.; KUMAR, S. A.; VARALAKSHMI, P. Role of lupeol and lupeol linoleate on lipemic-oxidative stress in experimental hypercholesterolemia. **Life Sciences**, v. 78, n.12, p. 1329-1335, fev. 2006.

TEDGUI, A.; MALLAT, Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. **Physiol. Rev.**, v.86, p. 515-581. 2006.

TEODORO, B. G. et al. Improvements of atherosclerosis and hepatic oxidative stress are independent of exercise intensity in LDLr (-/-) mice. **J. Atheroscler. Thromb.**, published online: july 4, 2012. <<http://dx.doi.org/10.5551/jat.11569>>

TURRENS, J. F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. **J. Physiol.**, v.552, n. 2, p. 335-344. 2003.

XU et al. Rapeseed oil fortified with micronutrients reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, n. 6, p. 96-104, jun. 2011.

YANG, H. et al. Overexpression of antioxidant enzymes in ApoE-deficient mice suppresses benzo(a)pyrene-accelerated atherosclerosis. **Atherosclerosis**, n. 207, p. 51-58. 2009.

ZHONG, X. F. et al. Protective effect of rhein against oxidative stress-related endothelial cell injury. **Mol. Med. Report.**, v. 5, n. 5, p. 1261-1266, maio. 2012.