

EFEITO DO ACIDO ELAGICO NA HIPERTROFIA CARDIACA EM RATAS OVARIECTOMIZADAS E INFARTADAS

Debora Aline Rebonato¹; Karen Alvarenga Motta¹. Simone Alves de Almeida Simões².

¹Acadêmica do curso de Nutrição – Faculdade Multivix Cariacica.

²Doutora em Ciências Fisiológicas – Docente Faculdade Multivix Cariacica.

RESUMO

O Infarto do Miocárdio (IM) é causado por uma diminuição do fluxo sanguíneo para o coração, resultando em necrose tecidual, além de alterações no sistema antioxidante cardiovascular. Além disso, deficiências hormonais ovarianas, como a menopausa, podem agravar a doença cardíaca, interferindo na remodelação e causando hipertrofia cardíaca. Várias drogas sintéticas são usadas para tratar doenças cardiovasculares, mas apresentam efeitos colaterais desfavoráveis. Portanto, novas terapias alternativas naturais estão ganhando força como estratégias terapêuticas para prevenir ou reverter os efeitos do IM. Nesse contexto, o ácido elágico (AE) aparece como um dos compostos polifenólicos encontrados naturalmente em romãs, framboesas, morangos e uvas (AMAKURA et al, 2000). Assim, o objetivo deste projeto foi examinar os efeitos do tratamento com AE na hipertrofia cardíaca em ratas infartadas e ovariectomizadas, uma vez que estudos anteriores utilizando AE como método de tratamento não utilizaram um modelo experimental de menopausa. Realizou-se um estudo experimental com ratas ovariectomizadas submetidas ao IM e tratadas por quatro semanas com EA 30mg/Kg/dia. As ratas foram divididas em quatro grupos de oito animais cada: ovariectomia (OVX) + SHAM IM; OVX + SHAM IM + AE; OVX + IM; e OVX + IM + AE. Após o tratamento, foi realizada a pesagem da massa do ventrículo esquerdo para análise da hipertrofia cardíaca. Apesar de se mostrar promissor em termos de suas propriedades cardioprotetoras, o tratamento com AE por quatro semanas não conseguiu prevenir o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca em ratas ovariectomizadas após infarto do miocárdio. Essas descobertas contribuem para nossa crescente compreensão de como o AE pode ser um valioso aliado na luta contra as doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Efeitos; Infarto; Tratamento; Hipertrofia Cardíaca; Ácido Elágico.

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em nosso país, superando a violência e os acidentes de trânsito. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, as doenças do coração e do aparelho circulatório causam mais de 1.100 mortes por dia, o que equivale a 46 pessoas morrendo a cada hora (MOACIR FERNANDES DE GODOY, et al. 2006).

A maioria dos casos de DCV é causada por doença isquêmica do coração (CID), que inclui, principalmente, infarto do miocárdio (IM), angina instável, aterosclerose e insuficiência cardíaca (FOROUZANFAR, et al. 2012).

O IM se distingue pela diminuição do fornecimento de oxigênio e nutrientes ao tecido cardíaco, o que promove doença e morte (ROTH et al., 2017). Esse processo resulta em uma série de mudanças estruturais, bioquímicas e elétricas que afetam áreas infartadas e não infartadas. Esse grupo de alterações é conhecido como remodelamento ventricular, e essas alterações deletérias afetam a função do ventrículo esquerdo, resultando em mau prognóstico após IM (Mill et al., 2011).

Dentre as alterações promovidas pelo processo de remodelamento pós IM, temos a hipertrofia cardíaca. Hipertrofia cardíaca é um dos principais mecanismos de adaptação do coração em face de uma sobrecarga de trabalho de pressão ou de volume, imposta em determinadas condições, ocasionando um aumento da massa do miocárdio. Esse aumento ocorre como resultado de alterações genéticas isoladas, como a cardiomiopatia, ou como resposta a condições fisiopatológicas, como hipertensão arterial, infarto do miocárdio, hiperatividade simples, ou como resposta fisiológica à sobrecarga de trabalho imposta pelo treinamento. (OLIVEIRA & KRIEGER, 2002; CARREÑO, et al. 2006; BARAUNA, et al. 2007; OLIVEIRA, et al. 2009; LAUSCHKE & MAISCH, 2009; BERNARDO, et al. 2010; FERNANDES, 2011).

Aproximadamente três quartos de todas as mortes de mulheres após a menopausa podem ser atribuídas a doenças cardiovasculares e cerebrovasculares; no entanto, as DCV são as principais causas de morte em mulheres (ROGER et al., 2012), sendo incomum em jovens, tornou-se a principal causa de morte e morbidade em mulheres com mais de 50 anos na maioria dos países desenvolvidos (EBERHARDT, 2001).

Durante a menopausa, um ano após a última menstruação, as mulheres experimentam uma variedade de mudanças fisiológicas, incluindo alterações nos hormônios sexuais, deposição de gordura e lipodilatação (El Khoudary, 2017), aumento do peso corporal, a redução da tolerância à glicose e o aumento da pressão arterial são fatores que contribuem para o aumento do risco de doença cardiovascular (Rosano et al, 2007).

Um experimento demonstrou que o IM em ratas ovariectomizadas prolonga o tempo de contração e relaxamento do ventrículo direito, resultando em redução da capacidade cardíaca. Com base nos dados apresentados na literatura, fica claro que a deficiência de estrogênio causa doenças cardíacas deletérias, o que explica, pelo menos em parte, o aumento do risco de DCV, principalmente IM, em mulheres que não possuem hormônios ovarianos (Giuberti et al, 2007).

De acordo com o que já vem sendo discutido na literatura, o uso de fito nutrientes na vida diária está se tornando cada vez mais comum nas práticas terapêuticas, devido ao fato desses nutrientes não apresentarem efeitos dietéticos indesejáveis, além de apresentarem uma excelente relação custo-benefício (AMAKURA, et al. 2000).

Estudos tem apresentando o ácido elágico (AE), com propriedades farmacêuticas, anti-inflamatórias e antioxidantes, também considerado um composto polifenólico natural e utilizado como cardioprotetor. O ácido elágico (AE) pode ser encontrado em uma variedade de frutas e vegetais, incluindo romã, framboesa, uva, morango, groselha e amora. (TALCOTT, et al. 2002). A ingestão total de polifenóis encontrados nos alimentos pode chegar a 100-150 mg por dia, o que é muito superior à ingestão de todas as outras classes de fitoquímicos (MANACH, et al. 2004).

A nutrição é uma aliada comprovada na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares. Sabe-se que uma dieta rica em fibras, antioxidantes, vitaminas e minerais reduz o risco de desenvolver essas doenças (PRÉCOMA, et al. 2019).

Diante disso, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos cardioprotetores do tratamento com Ácido Elágico (AE) na hipertrofia cardíaca de ratas ovariectomizadas submetidas ao IM.

Justificando-se pelo fato de que há poucos estudos na literatura que abordam esse assunto e todos tratam as ações cardioprotetoras do Ácido Elágico de forma sucinta. Dito isso, este trabalho se torna essencial, não só para a literatura, mas para a população em geral, uma vez que este assunto ainda é pouco falado e não é um hábito da população em geral ingerir diariamente frutas vermelhas, que são as principais fontes do Ácido Elágico. Logo, este trabalho pode incentivar ações educativas a fim de propagar a informação para mulheres no período da menopausa e para toda população.

2. METODOLOGIA

Para a realização desta pesquisa experimental com animais, foram solicitados do Biotério Central da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), 250 ratos Wistar (*Rattus norvegicus*), fêmeas, com oito semanas de vida e peso corporal entre 200 e 300 g. Os animais foram acomodados em gaiolas coletivas (4/1), com livre acesso à água e ração (Purina Labina, SP, Brasil). Foi controlada as condições de temperatura do ambiente (22-24°C), umidade (40-60%) e luminosidades (12 h claro e 12 h escuro).

Os animais foram separados aleatoriamente em quatro grupos de 8 animais e identificados de acordo com os tratamentos:

Grupo 1: ovariectomia (OVX) + SHAM infarto (Sham)

Grupo 2: ovariectomia (OVX) + SHAM infarto + Ácido Elágico (AE) 30 mg/kg (Sham+AE)

Grupo 3: ovariectomia (OVX) + Infarto (IM)

Grupo 4: ovariectomia (OVX) + Infarto + Ácido Elágico (AE) 30 mg/kg (IM+AE)

2.1 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

2.2 Ovariectomia

A ovariectomia foi realizada em todos os grupos experimentais, conforme descrito previamente (Almeida et al, 2014). Os animais foram anestesiados e sedados com Cetamina (50mg/kg) e Xilazina (10 mg/kg) e, logo após, incisões sequencias sobre a pele e o músculo, de aproximadamente 1 a 1,5 cm, foram feitas na região intermédia entre o último rebordo costal e a coxa, para exposição da cavidade peritoneal. O ovário foi exteriorizado e extirpado e a trompa uterina laqueada com fio cirúrgico, seguindo a sutura dos tecidos cisionados. Estes procedimentos foram realizados bilateralmente em todos os animas.

2.3 Infarto do Miocárdio

Após sete dias do procedimento de ovariectomia os animais foram novamente anestesiados com Cetamina e Xilazina (50 mg/kg e 10 mg/kg i.p., respectivamente). Uma incisão lateral foi realizada no nível do quarto espaço intercostal esquerdo para exposição do coração. Feito isso, o coração foi exteriorizado e a artéria coronária descendente anterior esquerda foi permanentemente ocluída por um fio de mononylon 6.0 montado em agulha não-traumática. Após a oclusão, o tórax foi imediatamente fechado e suturado. Os grupos SHAM infarto foram submetidos ao procedimento de cirurgia fictícia, que consiste na aplicação de todos os passos descritos anteriormente, exceto a oclusão da artéria coronária descendente anterior esquerda (Baldo et al. 2012).

2.4 Tratamento com Ácido Elágico

O Ácido Elágico (AE) foi diluído em solução salina, às proporções de 30mg/kg/dia para os grupos a serem tratados. A administração por sondagem gástrica com volumes máximos de 2 mL/g durante 4 semanas foi iniciada no primeiro dia após o procedimento cirúrgico de infarto agudo do miocárdio.

2.5 Hipertrofia cardíaca

Quarenta e oito horas após o último dia de tratamento com Ácido Elágico, os animais foram anestesiados com Cetamina e Xilazina (50 mg/kg e 10 mg/kg i.p., respectivamente), o coração foi rapidamente removido, lavado em solução salina, o coração foi pesado, os átrios e os ventrículos foram separados e pesados.

2.6 Coleta de tecidos

Após 4 semanas de tratamento com ácido elágico, os animais foram sacrificados e os corações foram rapidamente removidos, lavados com solução salina, em seguida, seco com papel de filtro e pesados. O útero foi removido e pesado para verificar a eficiência do procedimento de castração.

3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados serão avaliados quanto a normalidade (Kolmogorov-smirnov) e submetidos a análise de variância de uma via (ANOVA) seguido do teste post hoc de Fisher. Todos os dados serão apresentados como média +/- erro padrão da média.

4. RESULTADOS

Inicialmente houve diferença no peso corporal no grupo Sham + AE quando comparado ao grupo de animais Sham. Contudo, não houve diferença entre os grupos IM e IM + AE, no entanto, ao comparar o grupo IM com o grupo Sham, nota-se uma diferença significativa (fig. 1).

Ao final do tratamento de 4 semanas, todos os animais tiveram seu peso aumentado. Contudo, no grupo Sham + AE comparado com o grupo Sham, houve uma prevenção do aumento de peso, entretanto, não foi possível observar diferença nos grupos IM comparado com o IM + AE. Apesar disso, ao compararmos o grupo IM com o grupo Sham, observamos que houve aumento de peso significativo. Da mesma forma, quando comparamos o grupo IM + AE com o grupo Sham, notamos que o tratamento com AE foi capaz de prevenir o aumento de peso nesses animais (fig. 1).

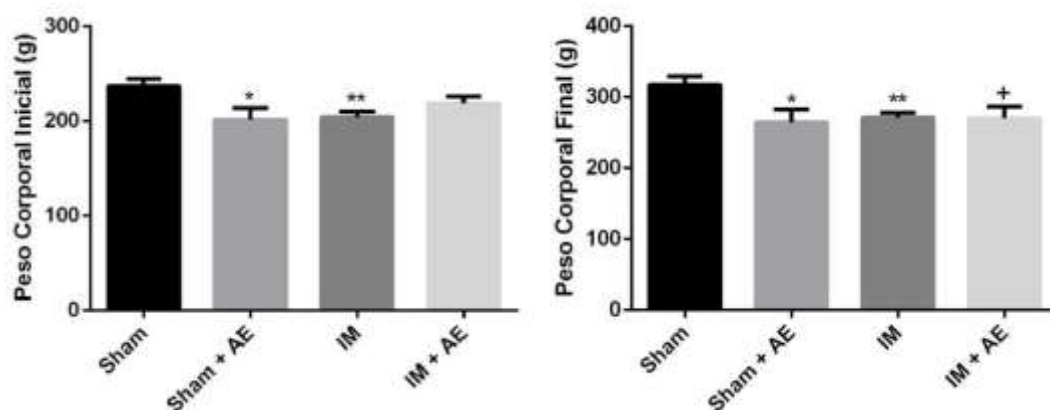


Figura 1: Peso corporal dos animais experimentais. * $p < 0,05$ vs sham; ** $p < 0,05$ vs sham; e + $p < 0,05$ vs Sham.

Com relação ao peso do coração inteiro, podemos observar que os animais que passaram pelo procedimento de infarto (IM e IM + AE) tiveram o coração mais pesado em comparação aos seus respectivos grupos controles (Sham e Sham + AE), contudo não foi estatisticamente significativo. Entretanto, observamos uma significância entre o grupo IM comparado com o grupo Sham, demonstrando que o infarto possivelmente está relacionado com o aumento do peso cardíaco (fig. 2)

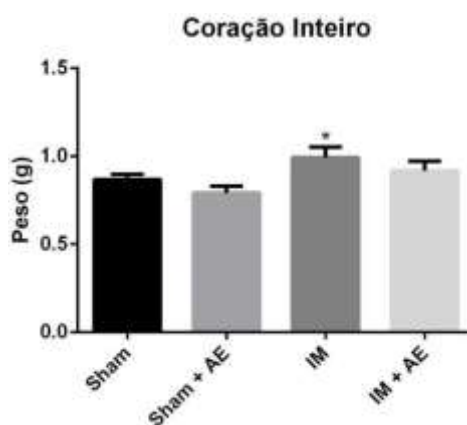


Figura 2: Peso do coração inteiro, * $P < 0,05$ vs Sham + AE.

Ja em relação ao peso do ventrículo esquerdo de forma isolada, observamos que houve diferença entre o grupo IM + AE comparado com o grupo Sham,

possivelmente devido ao infarto, porém não houve diferença entre o grupo IM comparado com IM + AE. (fig. 3)

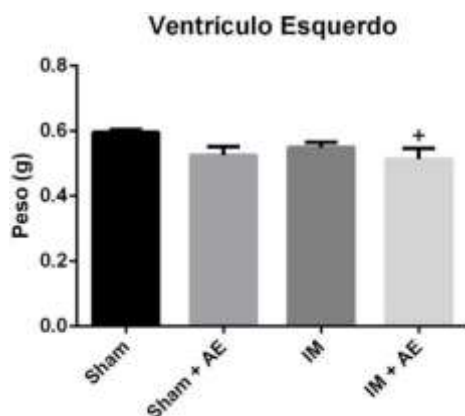


Figura 3: Peso do ventrículo esquerdo, + $P < 0.05$ vs Sham.

A fim de demonstrar a eficácia da cirurgia, pesamos o útero seco, e como já era esperado, não houve diferença em nenhum dos grupos experimentais devido a todos os animais serem ovariectomizados.

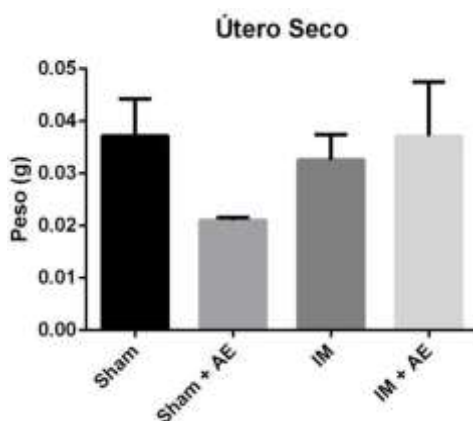


Figura 4: Peso do útero seco.

5. DISCUSSÃO

Quando analisamos o peso corporal ao final do tratamento, observamos aumento em todos os grupos. É válido lembrar que todos os grupos foram ovariectomizados e, segundo estudo de Hügel et. al. (1999), a deficiência de estrogênio induzida pela

OVX é demonstrada pelo aumento do peso corporal nos animais. Embora não houve redução de peso nos animais infartados tratados, estudo *in vitro* (Cisneros-Zevallos; Bang; Delgadillo-Puga, 2020) demonstrou que o AE, bem como seu metabólito, atenua o acúmulo de lipídios. Em revisão, foi relatado que a suplementação de AE puro ou adicionado com outros extratos pode atenuar a adiposidade e síndrome metabólica (Kang et al., 2016).

Quanto ao peso do útero, não foi observado diferença entre os grupos, o que comprova a eficiência da castração. A diminuição no peso uterino é relatada como marcador biológico de estrogenicidade (Lemini et al., 2015). Essa relação entre estrogênio e atrofia do útero é confirmada em modelos de camundongos fêmeas nocautes para receptor de estrogênio (Lubahn et al., 1993). Assim, os resultados do peso de útero apresentado neste estudo sugerem deficiência estrogênica nos grupos submetidos ao procedimento de ovariectomia.

Analisando os grupos IM e IM+AE, foi possível observar maior peso cardíaco em comparação aos outros grupos, contudo não foi estatisticamente significativo. Toda via, quando observamos o peso cardíaco dos grupos IM e Sham, identificamos uma diferença significativa, o que demonstra a relação entre o infarto e o aumento do peso cardíaco.

Com base no que já foi abordado na literatura, um estudo revela que a terapia com ácido elágico (AE), faz com que a pressão arterial caia, aumentando o relaxamento vascular, tendo um efeito antiproliferativo nas células musculares lisas e diminuindo a calcificação vascular nas artérias de ratos hipertensos. Ambas as dosagens de AE (10 ou 30 mg/Kg) mostraram igual eficácia na redução do dano cardiovascular causado pela hipertensão (JORDÃO, Juliana Bahia Reis et al., 2016).

O aumento da fibrose, do colágeno e da fibronectina, que se caracterizam pelo aumento do volume e do peso dos órgãos, tem impacto direto no dano e na hipertrofia do coração (Di Zhang A et al., 2008; Ma Y et al., 2015). O ganho de peso cardíaco induzido pela hipertensão foi atenuado pelo tratamento com o ácido elágico (AE) (JORDÃO, Juliana Bahia Reis et al., 2016).

A geração de EROs no coração pode advir de diversas fontes, incluindo gp91phox que é a principal via formadora de $O_2^{\bullet-}$ (Brandes; Weissmann; Schröder, 2010; Viridis; Duranti; Taddei, 2011) e este elemento oxidante está envolvido na deposição

de colágeno, sinalização intracelular de Ca^{2+} , bem como hipertrofia dos cardiomiócitos (Hafstad; Nabeebaccus; Shah, 2013).

Em condições pró-oxidantes, a atividade da proteína CaMKII é aumentada (Erickson et al., 2008; Howe et al., 2004; Anderson, 2011). Essa ativação sustentada da CaMKII na lesão de isquemia/reperfusão do miocárdio e IM está envolvida na patogênese da hipertrofia cardíaca (Singh; Anderson, 2011; Anderson, 2015) e inflamação (Singh; Anderson, 2011; Rusciano et al., 2019).

O AE é considerado como cardioprotetor por apresentar propriedades antiinflamatória e antioxidante (Amakura et al., 2000; Garcia-Nino; Zazueta, 2015) e, segundo Kannan e Quine (2013), o mecanismo antiinflamatório do AE pode estar envolvido na atividade anti-hipertrofica, sugerindo o pré-tratamento com ácido elágico como um fitonutriente eficaz contra a hipertrofia cardíaca em ratos machos.

A hipertrofia ventricular esquerda é um poderoso fator de risco que leva à disfunção contrátil e insuficiência cardíaca (Schoepe et al., 2012). No entanto, analisando nossos resultados observamos que o tratamento com AE não foi capaz de inibir o aumento da hipertrofia cardíaca nos animais infartados, o que pode ter sido consequência do tempo de realização tratamento, prejudicando a efetivação da eficácia do AE em ratas ovariectomizadas e infartadas.

6. CONCLUSÃO

Conclui-se que, embora o AE vem se mostrando promissor quanto a suas ações cardioprotetoras, o tratamento com AE durante quatro semanas foi incapaz de inibir o aumento da hipertrofia cardíaca pós infarto do miocárdio em ratas ovariectomizadas. Esses resultados ajudam no avanço da compreensão da utilização do AE como aliado na batalha contra as doenças cardiovasculares.

7. REFERENCIAS

AMAKURA, Y., et al. Determination of ellagic acid in fresh and processed fruits by HPLC. *J Food Hyg Soc Jpn.* v. 41, n. 3, p. 206-211, 2000.

BARAUNA, V. G.; ROSA, K. T.; IRIGOYEN, M. C.; DE OLIVEIRA, E. M. Effects

of resistance training on ventricular function and hypertrophy in a rat model. *Clin Med Res* 5(2): 114-120, 2007.

BERNARDO, B. C.; WEEKS, K. L.; PRETORIUS, L.; MCMULLEN, J. R.

Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther* 128(1): 191- 227, 2010.

CARRENO, J. E.; APABLAZA, F.; OCARANZA, M. P.; JALIL, J. E. [Cardiac hypertrophy: molecular and celular events]. *Rev Esp Cardiol* 59(5): 473-486, 2006.

DI ZHANG A., NGUYEN DINH CAT A., SOUKASEUM C. et al. Cross-talking between, mineralocorticoid and angiotensin II signaling for cardiac remodeling. *Hypertension* (2008) 52 1060-1067.

EBERHARDT, V.M.S. Health, United States, 2001. National Center for Health Statistics. p. 189-192, 2001.

EL KHOUDARY, S.R. Gaps, limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in women traversing the menopause: a narrative review. *Maturitas*. v. 104, p. 44-53, 2017.

ESPINDOLA EDP. Consumo de nutrientes antioxidantes e risco de doenças cardiovasculares em pessoas com maior e menor risco cardiovascular. Dissertação (Graduação em Nutrição). Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, 2019; 45p.

FERNANDES, T.; SOCI, U. P.; OLIVEIRA, E. M. Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. *Braz J Med Biol Res* 44(9): 836-847, 2011

FOROUZANFAR, M.H., et al. Assessing the global burden of ischemic heart disease, part 2: analytic methods and estimates of the global epidemiology of ischemic heart disease in 2010. *Glob Heart*. v. 7, n. 4, p. 331-342, 2012.

GIUBERTI K, PEREIRA RB, BIANCHI PR, PAIGEL AS, VASSALLO DV, STEFANON I. Influence of ovariectomy in the right ventricular contractility in heart failure rats. *Arch Med Res*. 2007 Feb;38(2):170-5. Epub 2006 Dec 11.

GUIA ALIMENTAR PARA A POPULAÇÃO BRASILEIRA - Promovendo a Alimentação Saudável

LAUSCHKE, J.; MAISCH, B. Athlete's heart or hypertrophic cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol* 98(2): 80-88, 2009.

MA Y., HUANG H., JIANG J. et al. AVE0991 attenuates cardiac hypertrophy through reducing oxidative stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2015) 29130567-30572.

MANACH, C., et al. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* v. 79, n. 5, p. 727-747, 2004.

MILL JG, STEFANON I, DOS SANTOS L, BALDO MP. Remodeling in the ischemic heart: the stepwise progression of heart failure. *Braz J Med Biol Res* 2011; 44(9): 890- 898.

OLIVEIRA, E. M.; KRIEGER, J. E. Hipertrofia cardíaca e treinamento físico: Aspectos moleculares. *Hipertensão* 5: 73-78, 2002.

OLIVEIRA, E. M.; SASAKI, M. S.; CERENCIO, M.; BARAUNA, V. G.; KRIEGER, J.E. Local renin-angiotensin system regulates left ventricular hypertrophy induced by swimming training independent of circulating renin: a pharmacological study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 10(1): 15-23, 2009.

PRÉCOMA DB, et al. Atualização da Diretriz de prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2019; 113(4): 787-891.

ROGER, V.L., et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* v. 125, p. 188-197, 2012.

ROSANO, G.M.C., et al. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric.* v. 10, p. 19-24, 2007.

ROTH, G.A., et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* v. 70, n. 1, p. 1-25, 2017.

TALCOTT, S.T., LEE, J.H. Ellagic acid and flavonoid antioxidant content of muscadine wine and juice. *J Agric Food Chem.* v. 50, p. 3186-3192, 2002.

HÜGEL, S., et al. Evidence against a role of physiological concentrations of estrogen in post-myocardial infarction remodeling. *Journal of the American College of Cardiology.* v. 34, n. 5, p. 1427-1434, 1999.

KANG, I., et al. Improvements in Metabolic Health with Consumption of Ellagic Acid and Subsequent Conversion into Urolithins: Evidence and Mechanisms. *AdvNutr.* v. 7, n. 5, p. 961-272, 2016.

CISNEROS-ZEVALLOS, L., BANG, W.Y., DELGADILLO-PUGA, C. Ellagic Acid and Urolithins A and B Differentially Regulate Fat Accumulation and Inflammation in 3T3-L1 Adipocytes While Not Affecting Adipogenesis and Insulin Sensitivity. *Int J Mol Sci.* v. 21, n. 6, 2020.

LEMINI, C., et al. Ovariectomy differential influence on some hemostatic markers of mice and rats. *Exp Anim.* v. 64, n. 1, p. 81-89, 2015.

LUBAHN, D.B., et al. Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. v. 90, p. 11162-11166, 1993.

JORDÃO, Juliana Bahia Reis et al. Efeitos protetores do ácido elágico sobre as lesões cardiovasculares causadas pela hipertensão em ratos. 2016.

BRANDES, R.P., WEISSMANN, N., SCHRÖDER, K. NADPH oxidases in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*. v. 49, n. 5, p. 687-706, 2010.

HAFSTAD, A.D., NABEEBACCUS, A.A., SHAH, A.M. Novel aspects of ROS signalling in heart failure. *Basic Res Cardiol*. v. 108, n. 4, 2013.

ERICKSON, J.R., et al. A dynamic pathway for calcium-independent activation of CaMKII by methionine oxidation. *Cell*. v. 133, n. 3, p. 462-474, 2008.

HOWE, C.J., et al. Redox regulation of the calcium/calmodulin-dependent protein kinases. *J Biol Chem*. v. 279, n. 43, p. 44573-44581, 2004.

ANDERSON, M.E. Oxidant stress promotes disease by activating CaMKII. *J MolCell Cardiol*. v. 89, p. 160-167, 2015.

RUSCIANO, M.R., et al. CaMKII Activity in the Inflammatory Response of Cardiac Diseases. *Int J Mol Sci*. v. 20, n. 18: 4374, 2019.

SINGH, M.V., Anderson, M.E. Is CaMKII a link between inflammation and hypertrophy in heart? *J Mol Med (Berl)*. v. 89, n. 6, p. 537-543, 2011.