

Antioxidantes da dieta como inibidores da nefrotoxicidade induzida pelo antitumoral cisplatina

Dietary antioxidants as inhibitors of cisplatin-induced nephrotoxicity

Lusânia Maria Greggi ANTUNES¹

Maria de Lourdes Pires BIANCHI²

RESUMO

A cisplatina é uma droga antineoplásica altamente efetiva contra vários tipos de cânceres humanos, tais como tumores do testículo e ovário, câncer da cabeça e pescoço e câncer do pulmão. Entretanto, a nefrotoxicidade é um dos principais efeitos colaterais da terapia com a cisplatina. A gravidade da nefrotoxicidade induzida pela cisplatina está relacionada com a concentração de platina nos rins. As evidências mostram que a nefrotoxicidade induzida pela cisplatina é atribuída ao dano oxidativo resultante da geração de radicais livres, e que a administração de antioxidantes é eficiente na inibição destes efeitos colaterais. Uma abordagem alternativa para proteger os roedores dos efeitos colaterais da cisplatina é o uso de conhecidos antioxidantes da dieta. Alguns estudos têm sido realizados para diminuir a peroxidação lipídica e os efeitos citotóxicos induzidos pela cisplatina, com o emprego de antioxidantes da dieta, tais como, selenito de sódio, vitaminas C e E, curcumina e o carotenóide bixina. Nós sugerimos que aqueles antioxidantes da dieta têm efeito nefroprotetor, e que os mecanismos antioxidantes destes compostos deveriam ser explorados durante a quimioterapia com a cisplatina.

Termos de indexação: cisplatina, indicadores da nefrotoxicidade, antioxidantes, ensaios de seleção de medicamentos, antitumorais, neoplasias.

ABSTRACT

Cisplatin is a highly effective antineoplastic drug used against several types of human cancers, such as testicular and ovarian tumors; head and neck; and lung cancer. However, nephrotoxicity is one of the most important side-effects of cisplatin therapy. The severity of cisplatin nephrotoxicity is related to platinum concentration in

¹ Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. Praça Manoel Terra, s/n, 38015-050, Uberaba, MG, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: L.M.G. ANTUNES. E-mail: lusaantunes@yahoo.com.br

² Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Av. do Café, s/n, 14040-903, Ribeirão Preto, SP, Brasil. E-mail: mdlpbian@usp.br

the kidneys. There is a growing amount of evidence that cisplatin-induced nephrotoxicity is ascribed to oxidative damage resulting from free radical generation and that the administration of antioxidants is efficient in inhibiting these side effects. An alternative approach aiming to protect rodents against cisplatin side-effects is the introduction of known dietary antioxidants. Some studies have been conducted to decrease cisplatin-induced lipid peroxidation and cytotoxic effects by using such dietary antioxidants, including sodium selenite; vitamins C and E; curcumin and the carotenoid bixin. We suggest that these dietary antioxidants have a nephroprotective effect, and that their antioxidant mechanisms should be further explored during cisplatin chemotherapy.

Index terms: cisplatin, nephrotoxicity inhibitors, antioxidants, drug screening assays, antitumor, neoplasms.

INTRODUÇÃO

A cisplatina (*cis* - diaminodicloroplatina II) foi sintetizada pela primeira vez em 1845, sendo constituída por um complexo de metal pesado, com dois átomos de cloro e duas moléculas de amônia na posição *cis* e tem sido considerada como a principal representante de uma classe de potentes agentes antineoplásicos, os complexos coordenados de platina (Figura 1). Este antineoplásico é efetivo na quimioterapia quando administrado por via intraperitoneal ou intravenosa. A cisplatina tem apresentado potencial terapêutico em grande variedade de neoplasias humanas e de animais, principalmente no tratamento dos tumores do testículo, do ovário, nos melanomas malignos, tumores da cabeça e do pescoço e nos carcinomas da bexiga e do pulmão¹. A cisplatina pode reagir com muitas estruturas celulares e moléculas, tais como membranas, proteínas e RNA, mas o alvo principal é o DNA.

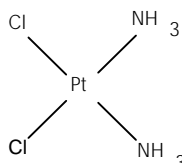


Figura 1. Fórmula estrutural da Cisplatina.

A NEFROTOXICIDADE DA CISPLATINA

A cisplatina é um dos agentes antineoplásicos mais eficazes no tratamento de

vários tipos de tumores. Contudo, a sua utilidade clínica está limitada devido ao surgimento de efeitos colaterais. Estes efeitos colaterais são náusea e vômito, hipomagnesemia, supressão da medula óssea, ototoxicidade, entretanto, o principal é a nefrotoxicidade¹.

Os efeitos adversos da cisplatina são atribuídos às alterações das funções renais, especialmente na indução de danos nos túbulos proximais. Estes danos causam uma diminuição na capacidade de filtração do rim com o conseqüente decréscimo do *clearance* da creatinina¹. Além disso, a nefrotoxicidade provocada pela cisplatina é caracterizada por alterações morfológicas, bioquímicas e funcionais. A ação da cisplatina sobre as funções renais tem sido extensivamente investigada em sistema de mamíferos. Nos ratos, a nefrotoxicidade induzida por este antineoplásico apresenta características semelhantes àquelas observadas nos seres humanos².

A administração de uma única dose intraperitoneal de cisplatina (6mg/kg p.c.) induziu necrose dos túbulos proximais e distais nos rins dos ratos tratados com essa droga, com o pico máximo de lesões sendo observado sete dias após o tratamento. Os danos tubulares estavam localizados principalmente na região corticomedular, onde a concentração de platina no rim era mais alta. Tratamentos crônicos com a cisplatina (1mg/kg p.c.) durante onze semanas resultaram em dilatação tubular, fibrose intersticial e outros danos renais irreversíveis³.

Nas últimas décadas, evidências experimentais indicam que os metabólitos reativos de oxigênio, tais como o superóxido (O_2^-), o radical hidroxil (OH^\bullet) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), são importantes mediadores de danos em diversos tecidos e órgãos, inclusive o rim. As espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species* - ROS) têm sido implicadas no dano glomerular, na falha renal aguda e nas doenças tubulares⁴. A irradiação do rim leva a redução progressiva da função, associada com a fibrose tubular. Estas alterações podem ser provocadas pelas ROS, resultantes do estresse oxidativo crônico gerado pela irradiação local⁵.

Estes radicais podem ser gerados no citoplasma, na mitocôndria ou no núcleo das células. A concentração intracelular de radicais livres pode ser aumentada pela maior geração desses radicais ou pela deficiência dos mecanismos antioxidantes. A aceitação de que os radicais livres são responsáveis pela indução de várias patologias renais está apoiada em duas linhas de evidências experimentais: pela detecção de produtos resultantes dos danos oxidativos nos tecidos renais e na urina ou pela demonstração experimental dos efeitos protetores de agentes que inibem a geração de radicais livres nos rins⁴.

O mecanismo pelo qual os compostos de platina induzem danos nas células renais ainda não está completamente esclarecido. Entretanto, a produção de radicais livres de oxigênio nas células tubulares dos rins, tem sido considerada um processo patológico importante na nefrotoxicidade provocada pela cisplatina.

Alguns autores têm sugerido que o estresse oxidativo induzido pela cisplatina nos rins está associado com a toxicidade deste antineoplásico e que a peroxidação dos lipídios é um dos mecanismos envolvidos na sua nefrotoxicidade⁶. Sadzuka *et al.* (1992)⁷, observaram que a atividade das enzimas antioxidantes catalase, glutatona peroxidase e da glutatona S-transferase estava significativamente decrescida no rim e no fígado de ratos seis dias após a administração de uma única dose de cisplatina. Os autores

propuseram que o aumento na peroxidação dos lipídios observado no rim dos animais tratados poderia ser devido, então, a redução da atividade das enzimas que protegem os tecidos renais do ataque dos radicais livres.

Estudos mostraram que as mitocôndrias das células renais são um alvo susceptível aos danos induzidos pelos radicais livres, apresentando alterações funcionais significativas após o tratamento com a cisplatina⁸. As mitocôndrias podem ser afetadas pelos danos oxidativos por meio do decréscimo da glutatona mitocondrial, que é determinante dos eventos críticos iniciais que levam à peroxidação dos lipídios e subsequente toxicidade renal causada por este antineoplásico.

Os resultados de estudos *in vivo* indicaram que a nefrotoxicidade da cisplatina em ratos estava associada à peroxidação lipídica e que, a administração de sequestradores de radicais livres, como o dimetiltiouréia e superóxido dismutase, diminuiu a nefrotoxicidade da cisplatina, atenuou os danos tubulares e preservou o fluxo sanguíneo renal⁹. Baliga *et al.*¹⁰, realizaram estudos *in vitro* e *in vivo* para avaliar a função do ferro na nefrotoxicidade induzida pela cisplatina, por este participar como catalisador da geração de radicais OH^\bullet via reação de Haber-Weiss. No modelo *in vitro* foram utilizadas células do túbulo proximal renal, enquanto no modelo *in vivo* avaliaram a falência renal aguda em ratos. Nestas análises verificaram que os quelantes deferroxamine e 1,10-fenantrolina reduziram a citotoxicidade e a nefrotoxicidade induzidas por este antineoplásico, danos estes produzidos pela formação dos radicais OH^\bullet .

AGENTES INIBIDORES DA NEFROTOXICIDADE

Existem vários compostos que fornecem proteção sobre os danos induzidos pelas ROS. Por exemplo, o O_2^- pode ser sequestrado pela superóxido dismutase, o H_2O_2 pode ser degradado pela catalase e glutatona peroxidase, resultando

na formação de água. Entre os seqüestradores do OH• estão a dimetilúria, o manitol e o etanol⁴.

A administração de agentes antioxidantes, capazes de seqüestrarem os radicais livres de oxigênio, tem resultado em efeito protetor sobre os danos oxidativos induzidos pela cisplatina nas células renais de ratos expostos *in vivo* e *in vitro*⁶. O Quadro 1 mostra alguns agentes protetores que foram selecionados ou desenvolvidos e estão sendo avaliados quanto à capacidade de amenizar as alterações provocadas pela cisplatina nos rins de roedores.

Os microsomas renais isolados de ratos tratados com a cisplatina apresentaram um aumento na susceptibilidade da peroxidação dos lipídios, em paralelo com as alterações no peso corporal e no peso dos rins dos animais, além do aumento dos níveis de creatinina no plasma. O pré-tratamento desses animais com o agente antioxidante N,N'-difênil-p-fenilenediamina inibiu a peroxidação dos lipídios induzida pela cisplatina *in vivo* e *in vitro*¹¹.

Zhang & Lindup¹² observaram que o tratamento com a tiopronina, um composto que contém o grupo sulfidril, foi capaz de inibir completamente a peroxidação dos lipídios e a redução dos níveis de glutatona nas células renais de ratos expostos à cisplatina *in vitro*. Esses autores também verificaram que o dithiothreitol impediu a inibição da atividade da proteína quinase C nas mitocôndrias das células renais expostas a esse agente antitumoral. O pré-tratamento com a silibinina, um flavonóide com propriedades antioxidantes, também resultou em efeito protetor sobre a nefrotoxicidade induzida nos ratos tratados

intravenosamente com a dose de 5mg/kg de cisplatina, quando os parâmetros analisados foram o "clearance" da creatinina e os níveis da uréia no plasma¹³. Tokunaga *et al.*¹⁴ também verificaram que o N-benzoil protegeu os ratos dos danos renais provocados por esse agente antitumoral, por meio da inibição das alterações no peso corporal e dos rins e da manutenção dos níveis normais de creatinina no plasma.

Rodrigo & Rivera¹⁵, verificaram que o rim é um órgão vulnerável aos danos causados pelas ROS, provavelmente devido à grande quantidade de ácidos graxos polinsaturados na composição dos lipídios renais. Estes autores encontraram uma redução dos danos renais induzidos em ratos pelas ROS, após uma administração crônica de vinho. O efeito protetor foi atribuído aos polifenóis presentes no vinho, que têm a capacidade de seqüestrar radicais livres e quelar metais, e ao etanol como modulador da atividade das enzimas antioxidantes.

Para o uso clínico de agentes quimio-protetores na prevenção da nefrotoxicidade induzida pelo antitumoral cisplatina nos seres humanos, não somente a capacidade de proteção desses agentes deve ser comprovada, mas também deve ser investigada a ausência de interferência do agente protetor sobre a atividade do agente antineoplásico. Os agentes antioxidantes encontrados naturalmente na dieta têm recebido prioridade nas pesquisas que buscam identificar agentes quimio-protetores porque apresentam a capacidade de seqüestrar os radicais livres, inibir a peroxidação lipídica, induzir as enzimas metabolizadoras da fase II e manter os níveis de glutatona.

Quadro 1. Efeitos de agentes antioxidantes sobre a nefrotoxicidade e peroxidação lipídica induzidas pelo antitumoral cisplatina em modelos animais.

Antioxidantes	Sistema-Teste	Resultados	Referências
N,N'-difênil-p-fenilenediamina	Linhagens celulares	Proteção	Hanneman & Baumann ¹¹
Tiopronina	Linhagens celulares	Proteção	Zhang & Lindup ¹²
Silibinina	Ratos	Proteção	Bokemeyer <i>et al.</i> ¹³
N-benzoil	Ratos	Proteção	Tokunaga <i>et al.</i> ¹⁴

As evidências obtidas *in vivo* e *in vitro* têm mostrado que os efeitos secundários da quimioterapia são mediados pelas ROS. Weijl *et al.*¹⁶ observaram que a quimioterapia com cisplatina provoca uma redução nos níveis de antioxidantes plasmáticos dos pacientes, comprovando que há a produção de ROS durante o tratamento. A administração de antioxidantes não parece interferir no efeito antitumoral dos antineoplásicos, pois estes fármacos eliminam as células cancerosas por meio de outros mecanismos celulares que não envolvem a ação das ROS. Portanto, os antioxidantes da dieta poderiam atuar como quimioprotetores, prevenindo contra os efeitos colaterais das ROS e o desenvolvimento de cânceres secundários, relacionados com as mutações induzidas pelo estresse oxidativo no DNA¹⁷.

AMINOÁCIDOS

Recentemente, o possível efeito de aminoácidos sobre a nefrotoxicidade e toxicidade da cisplatina foi investigado por Kroning *et al.*¹⁸. Os autores observaram que o tratamento de linhagens de células epiteliais renais com os aminoácidos metionina, *DL*-homocisteína e *N*-acetilcisteína foram eficientes na inibição da citotoxicidade da cisplatina. A modulação do aminoácido glutamina sobre a nefrotoxicidade e

peroxidação lipídica induzidas pela cisplatina em ratos também foi avaliada (Quadro 2).

A glutamina é o aminoácido mais abundante no conjunto de aminoácidos e estudos recentes mostram a sua importância em muitas situações clínicas. Uma das propriedades importantes deste aminoácido é o seu papel crítico na síntese de glutathione. O pré-tratamento com uma única dose oral de glutamina (300mg/kg p.c.) inibiu significativamente a peroxidação lipídica induzida sete dias após a injeção de cisplatina, além de manter os níveis de glutathione renal. Contudo, a glutamina não inibiu as alterações induzidas pela cisplatina nos outros biomarcadores da nefrotoxicidade¹⁹.

CORANTES PARA ALIMENTOS

Um grande número de produtos naturais e componentes da dieta tem sido avaliados quanto ao seu potencial antioxidante. A curcumina é um corante para alimentos, extraído da *Curcuma longa*, que possui propriedades terapêuticas, antioxidantes e anticarcinogênicas. A administração oral de curcumina (8mg/kg p.c.) em ratos Wistar reduziu moderadamente a depleção da glutathione renal e a peroxidação de lipídios renais induzidas pela cisplatina (Quadro 2). Em ratos, a curcumina

Quadro 2. Efeito dos agentes antioxidantes da dieta sobre a nefrotoxicidade do antitumoral cisplatina em modelos animais.

Antioxidantes	Sistema-Teste	Resultados	Referências
Bixina	Ratos	Proteção	Silva <i>et al.</i> ²²
Curcumina	Ratos	Proteção parcial	Antunes <i>et al.</i> ²⁰
Glutamina	Ratos	Proteção parcial	Mora <i>et al.</i> ¹⁹
Selenito de sódio	Camundongos	Proteção	Baldew <i>et al.</i> ²³
Selenito de sódio	Camundongo	Proteção	Shenberg <i>et al.</i> ²⁴
Selenito de sódio	Ratos	Proteção parcial	Camargo <i>et al.</i> ²⁵
Selenito de sódio	Ratos	Proteção parcial	Francescato <i>et al.</i> ²⁶
Selenito de sódio	Ratos	Sem proteção	Antunes <i>et al.</i> ²⁰
Vitamina C	Ratos	Proteção	Antunes <i>et al.</i> ²⁸
Vitamina E	Ratos jovens e adultos	Proteção	Appenroth <i>et al.</i> ²⁷
Vitaminas C e E	Ratos jovens e adultos	Proteção	Appenroth <i>et al.</i> ²⁷

não foi efetiva na proteção da manutenção das taxas de filtração glomerular, redução do peso corpóreo e do aumento do volume urinário causados pela cisplatina²⁰. Entretanto, a curcumina inibiu os danos induzidos pelo estresse oxidativo em linhagens de células renais LLC-PK1²¹.

Estudos em animais têm mostrado o potencial anticarcinogênico dos carotenóides da dieta, e sua capacidade de seqüestrar os radicais livres, causadores do estresse oxidativo. A bixina é um carotenóide usado como corante para alimentos extraído do urucun (*Bixa orellana*). A bixina é um potente inibidor da peroxidação lipídica e foi avaliada em um modelo de nefrotoxicidade induzida pela cisplatina em ratos. A administração oral de bixina, testada em duas doses diferentes (2,5 ou 5,0mg/kg p.c.) inibiu de forma significativa a peroxidação lipídica e a depleção de glutathiona renal induzidas pela cisplatina em animais sacrificados 24h após a injeção do antitumoral²². Desde que o tratamento somente com a bixina foi seguro nas condições experimentais utilizadas, os resultados sugerem que a bixina pode ter aplicações futuras na clínica como agente nefroprotetor.

SELÊNIO

Os resultados obtidos com o selênio na proteção da nefrotoxicidade da cisplatina são contraditórios e podem ser justificados pelas diferentes vias de administração usadas. Baldew *et al.*²³ mostraram que o pré-tratamento intravenoso com o selenito de sódio inibiu o aumento dos níveis de creatinina no plasma e reduziu as lesões morfológicas provocadas pela cisplatina nos rins de ratos e de camundongos BALB/c. Esse efeito protetor do selenito sobre os danos induzidos pela cisplatina nas células renais de camundongos também foi comprovado pelos estudos de Shenberg *et al.*²⁴.

Camargo *et al.*²⁵ encontraram uma proteção parcial sobre a deterioração da função renal induzida em ratos pela cisplatina com a administração oral de selenito de sódio, com menor

decréscimo do *clearance* de creatinina. O pré-tratamento com duas doses de selenito de sódio (2mg/kg p.c.), seguido de sua administração por sete dias, decresceu a peroxidação lipídica induzida pela cisplatina no tecido renal, mas não afetou o nível de glutathiona renal, o aumento do volume de excreção urinária e a perda de peso provocados pela injeção do antitumoral²⁶. Em outro estudo, nos ratos tratados com cisplatina e sacrificados três dias após a injeção do antitumoral, o selenito de sódio (1mg/kg p.c.) não foi capaz de inibir significativamente a nefrotoxicidade da cisplatina²⁰.

VITAMINAS C e E

O efeito da vitamina E sobre a nefrotoxicidade da cisplatina foi investigado em ratos jovens (10 dias após o nascimento) e adultos (55 dias após o nascimento) pela determinação do volume urinário, excreção de proteína e peroxidação lipídica do tecido renal. O tratamento com a cisplatina resultou em diminuição da concentração de vitamina E no tecido renal, que foi inibida pelo pré-tratamento de ambos os grupos de ratos com vitamina E, 12 horas antes da injeção do antitumoral. O pré-tratamento com esta vitamina reduziu significativamente a peroxidação dos lipídios induzida pela cisplatina e também inibiu a perda de peso corpóreo causada pelo antitumoral²⁷.

Contudo, no experimento descrito acima, os autores observaram a falha da vitamina E na proteção da nefrotoxicidade da cisplatina quando os ratos adultos receberam uma segunda dose desta vitamina. A justificativa para este resultado indesejável foi o possível efeito pró-oxidante da vitamina E. O pré-tratamento dos ratos adultos com a combinação das vitaminas C e E resultou no aumento da nefroproteção quando comparados aos animais que receberam apenas uma única dose de vitamina E e a injeção de cisplatina²⁷.

O efeito de três doses de vitamina C (50, 100, ou 200mg/kg p.c.) também foi investigado

em ratos Wistar sacrificados sete dias após a administração de cisplatina. O tratamento com o antitumoral resultou em perda de peso corpóreo, aumento do volume urinário, depleção de glutathiona e peroxidação lipídica no tecido renal e redução do *clearance* de creatinina. Os níveis de glutathiona renal e o *clearance* de creatinina nos animais tratados com a vitamina C, 10 minutos antes da injeção de cisplatina, foram próximos aos observados nos animais do grupo controle. As maiores doses de vitamina C foram capazes de reduzir significativamente a peroxidação lipídica no tecido renal induzido pela cisplatina. A proteção da vitamina C sobre a nefrotoxicidade da cisplatina foi dose-dependente, sugerindo que a suplementação com antioxidantes da dieta poderia manter a integridade dos lipídios renais durante o estresse oxidativo causado pela quimioterapia com cisplatina²⁸.

CONCLUSÃO

Existem poucos trabalhos na literatura sobre a modulação dos antioxidantes da dieta na nefrotoxicidade do antitumoral cisplatina. Entre os antioxidantes investigados destacam-se as vitaminas C e E e o selênio. Os outros antioxidantes da dieta testados mostraram proteção parcial sobre os biomarcadores da nefrotoxicidade. Contudo, muitas vezes apenas o tratamento agudo e uma única rota de administração foram utilizados. Muitos estudos ainda são necessários neste campo.

A dieta exibe, portanto, a capacidade para modular os danos oxidativos induzidos em órgãos específicos durante a quimioterapia, sendo importante o planejamento futuro de estratégias racionais para a administração destes antioxidantes da dieta como possíveis adjuvantes no tratamento do câncer.

REFERÊNCIAS

1. Rosenberg B. Fundamental studies with cisplatin. *Cancer* 1985; 55(15):2303-15.

2. Jones TW, Chopra S, Kaufman JS, Flamenbaun W, Trump B. Cis-diamminedichloroplatinum(II) induced renal failure in the rat. Correlation of structural and functional alterations. *Lab Invest* 1985; 52(2):363-74.
3. Choie DD, Longnecker DS, Del Campo A. Acute and chronic cisplatin nephropathy in rats. *Lab Invest* 1981; 44(5):397-402.
4. Klahr S. Oxygen radicals and renal diseases. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23(3):140-3.
5. Robbins ME, Zhao W, Davis CS, Toyokuni S, Bonsib SM. Radiation-induced kidney injury: a role for chronic oxidative stress? *Micron* 2002; 33(2): 133-41.
6. Sugihara K, Gemba M. Modification of cisplatin toxicity by antioxidants. *J Pharmacol* 1986; 40(2):353-5.
7. Sadzuka Y, Shoji T, Takino Y. Effect of cisplatin on the activities of enzymes which protect against lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol* 1992; 43(10): 1873-5.
8. Sugiyama S, Hayakawa M, Kato T, Hanaki Y, Kazuyuki S, Ozawa T. Adverse effects of anti-tumor drug cisplatin on rat kidney mitochondria: disturbances in glutathione peroxidase activity. *Biochem Biophys Res Commu* 1989; 159(9): 1121-7.
9. Matsushima H, Yonemura K, Ohishi K, Hishida A. The role of oxygen free radicals in cisplatin-induced acute renal failure in rats. *J Lab Clin Med* 1998; 131(6):518-26.
10. Baliga R, Zhang Z, Baliga M, Ueda N, Shah SV. *In vitro* and *in vivo* evidence suggesting a role for iron in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Kidney Int* 1998; 53(5):394-401.
11. Hannemann J, Baumann K. Cisplatin-induced lipid peroxidation and decrease of gluconeogenesis in rat kidney cortex: different effects of antioxidants and radical scavengers. *Toxicol* 1988; 51(1): 119-32.
12. Zhang J-G, Lindup WE. Role of mitochondria in cisplatin-induced oxidative damage exhibited by rat renal cortical slides. *Biochem Pharmacol* 1993; 45(21):2215-22.

13. Bokemeyer C, Fels LM, Dunn T, Voigt W, Gaedeke J, Schmoll H-J, Stolte H, *et al.* Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumor activity. *Br J Cancer* 1996; 74(10):2036-41.
14. Tokunaga J, Kobayashi M, Kitagawa A, Nakamura C, Arimori K, Nakano M. Protective effects of N-benzoyl amino acids on cisplatin nephrotoxicity in rats. *Biol Pharmacol Bull* 1996; 11(19):1451-6.
15. Rodrigo R, Rivera G. Renal damage mediated by oxidative stress: a hypothesis of protective effects of red wine. *Free Rad Biol Med* 2002; 33(3): 409-22.
16. Weijl NI, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Lentjes EG, Berger HM, Cleton FJ, *et al.* Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients. *Ann Oncol* 1998; 9(7):131-7.
17. Elsendoorn TJ, Weijl NI, Mithoe S, Zwinderman AH, Van Dam F, DE Zwarf FA, *et al.* Chemotherapy-induced chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of cancer patients supplemented with antioxidants or placebo. *Mutation Res* 2001; 498(1):145-58.
18. Kroning R, Lichtenstein AK, Nagami GT. Sulfur-containing amino acids decrease cisplatin cytotoxicity and uptake in renal tubule epithelial cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45(1):43-9.
19. Mora LO, Antunes LMG, Francescato HDC, Bianchi MLP. The effects of oral glutamine on cisplatin-induced lipid peroxidation and nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res* 2003; 47(6):517-22.
20. Antunes LMG, Darin JDC, Bianchi MLP. Effects of the antioxidants curcumin or selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. *Pharmacol Res* 2001; 43(2):145-50.
21. Cohly HH, Taylor A, Angel MF, Salahudeen AK. Effect of turmeric and curcumin on H₂O₂-induced renal epithelial (LLC-PK1) cell injury. *Free Rad Biol Med* 1998; 24(1):49-54.
22. Silva CR, Antunes LMG, Bianchi MLP. Antioxidant action of bixin against cisplatin-induced chromosome aberrations and lipid peroxidation in rats. *Pharmacol Res* 2001; 43(6):561-6.
23. Baldew GS, Van Den Hamer CJ, Los G, Vermeulen NPE, Goeij JJM, McVie JG. Selenium-induced protection against cis-diamminedichloroplatinum (II) nephrotoxicity in mice and rats. *Cancer Res* 1989; 49(12):3020-3.
24. Shenberg C, Izak-Biran T, Mantel M, Rachmiel B, Weininger J, Chaitchick S. Effect of selenite on the toxicity of cis-DDP in mice: estimation of trace elements. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1989; 3(2):71-5.
25. Camargo SMR, Francescato HDC, Lavrador MAS, Bianchi MLP. Oral administration of sodium selenite minimizes cisplatin toxicity on proximal tubules of rats. *Biol Trace Elem Res* 2001; 83(3):251-62.
26. Francescato HDC, Costa RS, Rodrigues-Camargo SM, Zanetti MA, Lavrador MA, Bianchi MLP. Effect of oral selenium administration on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res* 2001; 43(1):77-82.
27. Appenroth D, Frob S, Kersten L, Splinter F-K, Winnefeld K. Protective effects of vitamin E and C on cisplatin nephrotoxicity in developing rats. *Arch Toxicol.* 1997; 71(6):677-83.
28. Antunes LMG, Darin JDC, Bianchi MLP. Protective effects of vitamin C against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: a dose-dependent study. *Pharmacol Res* 2000; 41(4):405-11.

Recebido para publicação em 2 de outubro de 2002 e aceito em 28 de abril de 2003.