



PROTEÇÃO DE CAROTENÓIDES CONTRA RADICAIS LIVRES GERADOS NO TRATAMENTO DE CÂNCER COM CISPLATINA*

Alessandro de Oliveira RIOS**
Lusânia Maria Gregg ANTUNES***
Maria de Lourdes Pires BIANCHI***

■ **RESUMO:** Carotenóides são pigmentos naturais com propriedades que resultam em funções biológicas benéficas à saúde humana, como proteção celular contra radicais livres e oxigênio singlete. O principal mecanismo pelo qual os carotenóides proporcionam tal ação benéfica é o da ação antioxidante. Estudos com o quimioterápico cisplatina, um fármaco com propriedades antitumorais, sugerem a produção de radicais livres derivados de oxigênio devido a sua capacidade de ligar-se com macromoléculas celulares como o DNA. A interação dos compostos de platina com o DNA podem ocorrer tanto *in vitro* com *in vivo*, inibindo o crescimento do tumor cancerígeno, apresentando, portanto, propriedades citotóxicas. Tal toxicidade pode se estabelecer através da geração de radicais livres. Muitas tentativas têm sido realizadas no sentido de reduzir os efeitos colaterais ligados à quimioterapia com este fármaco. A administração de alguns agentes antioxidantes encontrados naturalmente na dieta, como os carotenóides, podem estar atuando como agentes quimioprotetores, inativando tais radicais livres antes que estes possam interagir com o DNA. Os antioxidantes naturais que desempenham tal proteção celular poderiam ser empregados na proteção dos pacientes durante a quimioterapia com cisplatina.

■ **PALAVRAS-CHAVE:** Carotenóides; antioxidantes; cisplatina; DNA; radicais livres.

INTRODUÇÃO

Os carotenóides são uma classe de pigmentos amplamente distribuídos na natureza, sendo encontrados principalmente em frutas e verduras e por isso estão presentes diariamente na alimentação humana. Estes compostos, além do poder corante, apresentam propriedades funcionais que formam a base de diversas funções e ações em organismos vivos. Alguns carotenóides possuem importante função nutricional na dieta de humanos. São precursores de vitamina A, além de outras ações benéficas como proteção contra

certos tipos de câncer, doenças cardiovasculares, cataratas, degeneração macular. Também participam do fortalecimento do sistema imunológico.^{40,58}

Estudos têm associado uma baixa ingestão de frutas e vegetais com o aumento do risco de câncer.⁷² A combinação dos resultados de estudos epidemiológicos, com ensaios em animais e estudos *in vitro*, demonstrou uma proteção dos carotenóides em relação ao câncer.⁶³

O mecanismo mais citado pelo qual o carotenóide proporciona ações benéficas ao organismo humano é o da ação antioxidante,²⁵ podendo atuar na proteção de células contra radicais livres e sequestrar espécies reativas de oxigênio devido à presença de ligações duplas conjugadas em sua estrutura.^{39,82}

No tratamento clínico contra vários tipos de cânceres humanos, a cisplatina é um fármaco antineoplásico altamente efetivo em tumores do testículo e ovário, câncer de cabeça e pescoço e câncer de pulmão. Contudo, a utilidade deste antitumoral está limitada devido ao surgimento de efeitos colaterais como náusea e vômito, hipomagnesemia, supressão da medula óssea, ototoxicidade e, principalmente, nefrotoxicidade.⁶⁴

Um processo patológico importante na nefrotoxicidade provocada pela cisplatina é a produção de espécies reativas de oxigênio nas células tubulares dos rins. A concentração intracelular de tais radicais pode ser aumentada pela deficiência de mecanismos antioxidantes.³⁸

Estudos sobre a combinação do fármaco cisplatina e produtos naturais geralmente encontrados na dieta têm demonstrado efeitos benéficos durante os tratamentos, sem que ocorra a perda da atividade contra as células do tumor, podendo, portanto, serem empregados como inibidores da nefrotoxicidade do antitumoral.^{2,47}

Dentre os compostos naturais, os carotenóides podem atuar na desativação de espécies reativas, evitando assim a iniciação de cadeias de oxidação em nível celular que conduz a danos ao ácido desoxirribonucléico (DNA) e peroxidação lipídica.^{25,70}

* Trabalho elaborado com apoio financeiro do CNPq através de bolsa do primeiro autor.

** Departamento de Ciência dos Alimentos – Instituto de Ciência e Tecnologia de Alimentos – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – 91540-000 – Porto Alegre – RS – Brasil. E-mail: alessandro.rios@ufrgs.br.

*** Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo – USP – 14040-903 – Ribeirão Preto – SP – Brasil.

Carotenóides

Existe uma variedade de fontes de carotenóides disponíveis na imensa gama de frutas e verduras produzidas em todo o Brasil, mas também estão presentes em leite e derivados, gema de ovos, alguns peixes e crustáceos e em alimentos aos quais foram adicionados como corantes naturais.

Os carotenóides têm sido largamente utilizados como corantes em alimentos, em bebidas, cosméticos e rações animais, principalmente de aves e peixes. As indústrias farmacêuticas e de alimentos vêm buscando substituir os corantes sintéticos por naturais devido ao maior apelo do produto natural.

Os principais alimentos aos quais estes pigmentos têm sido adicionados são massas alimentícias, produtos extrusados, laticínios, salsicharias, cereais matinais, doces, produtos de panificação, margarinas, cremes, sorvetes, molhos e condimentos.¹⁷

O interesse por pigmentos naturais tem aumentado muito nos últimos anos devido à descoberta de propriedades biológicas envolvendo sua atividade antioxidante, através do seqüestro e extinção de radicais livres,²⁵ reduzindo assim o risco do desenvolvimento de doenças degenerativas como o câncer, doenças cardiovasculares, imunodeficiências, degeneração macular e formação de cataratas.^{14,40}

As funções descritas acima estão relacionadas com a estrutura dos carotenóides, principalmente devido ao seu longo sistema de ligações duplas conjugadas.²⁵ Quimicamente apresentam como estrutura básica um tetraterpeno com 40 átomos de carbono, formado por oito unidades isoprenóides de cinco carbonos, ligados de tal forma que a molécula é linear com simetria invertida no centro.⁴⁴ A alternância de ligações duplas e simples presentes na estrutura dos carotenóides gera um sistema de elétrons π que se desloca sobre toda a cadeia poliênica, proporcionando a estas substâncias alta reatividade química e absorção de luz na região do visível.

Devido a sua estrutura, os carotenóides podem sofrer isomerização geométrica e oxidação, acarretando perda do poder corante e perda/diminuição de atividade antioxidante. Contudo, a oxidação ou quebra da cadeia de carotenóides ocorre em condições extremas de temperatura ou na presença de enzimas,⁷⁹ de oxigênio singlete,⁷⁴ de radicais livres⁸⁰ ou alta concentração de oxigênio.⁵⁴

Mais de 600 carotenóides já foram isolados e identificados na natureza⁴⁴ e aproximadamente duas dúzias são encontrados no tecido e plasma humano.³⁵ Devido às suas propriedades antioxidantes, estudos têm demonstrado que tais compostos podem atuar na proteção contra vários tipos de cânceres.^{22,31,34,45,71,77}

Mais especificamente, evidências científicas apontam o uso de β -caroteno como protetor ao risco de câncer de pulmão,⁴¹ reto,²⁶ pele,⁴⁸ estômago,¹⁶ entre outros.

Contudo, Omenn et al.⁵⁹ e ATBC¹⁰ associaram a suplementação de β -caroteno ao aumento da taxa de desenvolvimento de câncer de pulmão em indivíduos de alto risco a doença (fumantes e trabalhadores expostos ao amianto).

Estudos posteriores demonstraram que neste caso o aumento da incidência de câncer ocorreu devido às elevadas doses de β -caroteno administradas diariamente por tempo prolongado²⁰ e por se tratar de indivíduos fumantes ou que relataram consumo excessivo de álcool.^{1,60}

De fato, Burt & Ingold¹⁷ já haviam relatado que estudos *in vitro* indicaram que o β -caroteno apresenta propriedades antioxidantes sob pressão baixa ou normal de oxigênio, contudo sob alta pressão de oxigênio (como ocorre no pulmão de fumantes) tal composto apresenta um efeito pró-oxidante.

Uma consideração importante a respeito da utilização do β -caroteno com relação à prevenção do risco de câncer está baseada no fato de que o *in vivo* o β -caroteno provavelmente atua em conjunto com outros carotenóides ou outros constituintes alimentares, sendo preferível, portanto, a ingestão de frutas e verduras ricas em carotenóides ao invés de suplemento com um carotenóide isolado.

Outro carotenóide que tem sido estudado em relação à proteção contra doenças degenerativas devido ao seu potencial como antioxidante natural é o licopeno.^{30,63,67} Estudos indicaram que o licopeno pode seqüestrar radicais livres e desativar o oxigênio singlete²⁴ e assim proteger biomoléculas como lipídeos, proteínas, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e o DNA.⁶³

Com relação ao câncer, os resultados mais significativos estão relacionados à proteção da próstata,⁴³ estômago²⁶ e pulmão.³⁰

Em estudos realizados com animais de laboratório suplementados com licopeno, resultados positivos têm sido relatados para câncer de pulmão,³⁷ bexiga,⁵⁷ cólon,⁵⁵ fígado,⁹ boca¹⁵ e tumor mamário.⁶⁸

Outro corante para alimentos, pertencente à classe dos carotenóides, amplamente utilizado pela indústria brasileira é a bixina, representando cerca de 90% dos corantes naturais usados no Brasil e 70% no mundo. Contudo, trabalhos na literatura com relação à possibilidade de proteção contra o câncer em seres humanos não são encontrados.

Ação Antioxidante de Carotenóides

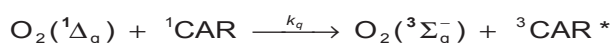
Radicais de oxigênio (ânion superóxido e radical hidroxila), espécies reativas de oxigênio não-radical como o peróxido de hidrogênio e o oxigênio singlete, são moléculas que podem ocasionar um estresse oxidativo, sendo responsáveis pela iniciação de cadeias de oxidação que conduz a danos no DNA e oxidação lipídica.⁴⁶

Os carotenóides são conhecidos como excelentes desativadores de espécies reativas de oxigênio e seqüestradores de radicais livres.²⁵ A desativação de oxigênio singlete ocorre através da transferência de energia, podendo tal processo ser físico ou químico.⁷⁴

A desativação física envolve a transferência de energia de excitação do oxigênio singlete $O_2(^1\Delta_g)$ para o carotenóide (1CAR), resultando em formação de oxigênio no seu estado fundamental $O_2(^3\Sigma_g^-)$ e estado triplete excitado do carotenóide ($^3CAR^*$). A energia do $^3CAR^*$ é dissipada

através de interações rotacionais e vibracionais entre o carotenóide e o solvente, para recuperar o estado fundamental do mesmo, sem ocorrer degradação.⁷³

Em contraste com a desativação física (k_q) (Equação 1), o processo químico (k_r) (Equação 2) resulta em destruição do cromóforo e na formação de produtos de oxidação com a possibilidade de reações de adição.⁷⁴



Equação 1



Equação 2

Radicais de oxigênio, como por exemplo, o ânion superóxido (O_2^-), pode ser reduzido pelo β -caroteno devido à capacidade do carotenóide em doar elétrons para espécies reativas de oxigênio (Equação 3).²¹



Equação 3

O número de ligações duplas conjugadas e a presença de grupos substituintes no carotenóide são parâmetros eficientes para avaliar sua capacidade em desativar espécies reativas. Comparação entre a estrutura e a capacidade de desativação entre β -caroteno, licopeno e criptoxantina revelaram que a abertura do anel β -ionona aumenta o potencial seqüestraste, como no caso do licopeno. Substituições por grupos hidroxilas mostraram-se menos efetivos como desativadores. Similarmente, grupos epóxidos e metílicos possuem menor efeito, sugerindo que as propriedades dos carotenóides residem não apenas sobre o comprimento do sistema conjugado de ligações duplas, mas também sobre os grupos funcionais.³³

DiMascio et al.,²⁴ comparando a estrutura química do β -caroteno, γ -caroteno e licopeno e a habilidade de desativar $\text{O}_2(^1\Delta_g)$, demonstraram que o licopeno foi o carotenóide mais eficiente, sugerindo que a abertura do anel diminui o nível de energia do carotenóide. Conseqüentemente, houve uma aproximação do nível de energia do ${}^3\text{CAR}$ ao do $\text{O}_2(^1\Delta_g)$, facilitando assim o processo de transferência.

Sistemas-modelo têm sido utilizados para avaliar a ação dos carotenóides na desativação de espécies excitadas,⁵¹ de radicais livres⁸⁰ e oxigênio singlete,⁵⁰ uma vez que o estudo destes pigmentos torna-se difícil devido à série de fatores envolvidos, tais como: estrutura e localização celular do carotenóide, concentração inicial do pigmento, grau da integridade celular, presença ou não de enzimas, pró-oxidantes e antioxidantes.

Antitumoral Cisplatina

A cisplatina (*cis*-diaminodicloroplatina II) é um antineoplásico utilizado no combate ao câncer, principalmente no tratamento de tumores do testículo, do ovário, nos melanomas malignos, tumores de cabeça e do pescoço e nos carcinomas da bexiga e do pulmão.⁶⁴

Quimicamente, a cisplatina é um complexo coordenado neutro, quadrado planar com dois grupos cloretos e

duas moléculas de amônia, relativamente inertes na configuração *cis*. A configuração *cis* e o fato do complexo ser neutro são critérios fundamentais para sua atividade antineoplásica.³²

Contudo, um problema médico de grande importância no tratamento do câncer deve-se ao surgimento de efeitos colaterais provocados pelos quimioterápicos. Evidências experimentais sugerem que os radicais livres derivados de oxigênio produzidos pela cisplatina em células não tumorais são responsáveis pela citotoxicidade e nefrotoxicidade desse fármaco.¹³

Danos em diversos tecidos e órgãos, mais especificamente danos glomerulares, na insuficiência renal aguda e nas doenças tubulares, podem ser causados pela presença de metabólitos reativos de oxigênio, tais como o ânion superóxido (O_2^-), o radical hidroxil (OH^\cdot) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2).³⁸

Além disso, a cisplatina tem a capacidade de inibir a atividade de enzimas antioxidantes endógenas, tais como a glutatona, o que caracteriza o processo de estresse oxidativo nos rins, conduzindo a nefrotoxicidade.⁶⁵

A insuficiência renal aguda é sintoma que interfere na vida normal dos pacientes com câncer mesmo após o tratamento de sua neoplasia maligna.⁶ Alterações na função renal podem ser detectadas através da mudança no volume urinário, modificação nos níveis de glutatona, aumento dos produtos de peroxidação lipídica e alterações no clearance de creatinina.³⁶

As mitocôndrias das células renais podem ser afetadas por danos oxidativos e por meio de uma diminuição da glutatona mitocondrial, sendo um dos eventos críticos iniciais do processo de peroxidação lipídica.⁷⁶

A peroxidação lipídica, um mecanismo envolvido na nefrotoxicidade, onde células e tecidos são lesados, consiste num processo de reações em cadeia induzido por diferentes tipos de radicais livres.⁷⁵ Entretanto, pode ser inibida em presença de antioxidantes que atuarão em diversas fases da cadeia de reação.⁴⁹

A cisplatina também é altamente mutagênica e pode causar a troca de cromátides irmãs e aberrações cromossômicas em células de mamíferos em cultura, em células da medula óssea de ratos e em linfócitos sanguíneos periféricos de humanos.⁶

Interação Cisplatina e DNA

A cisplatina exerce seu efeito antineoplásico por meio de uma reação intracelular, na qual as moléculas de cloro na posição *cis* são substituídas por água ou grupos hidroxil, transformando-a num composto altamente reativo que pode alquilar as bases púricas e pirimídicas do DNA.³²

Dentro da célula, os mecanismos de ação da cisplatina podem ser considerados: ligação com DNA nuclear, interferindo nos processos de duplicação e transcrição; interação com as bases púricas do DNA, promovendo ligações inter e intracadeias; indução de aberrações cromossômicas e geração de espécies reativas de oxigênio.⁸¹

A interação dos compostos de platina com o DNA ou à cromatina podem ocorrer tanto *in vitro* como *in vivo*, inibindo o crescimento do tumor, apresentando, portanto, propriedades citotóxicas. Em específico, a cisplatina se liga preferencialmente às bases de guanina do DNA numa ligação cruzada, interferindo com a função vital da célula e em sua mitose.²³

Como resultado, não somente as células tumorais do paciente irão sofrer, mas também os tecidos normais serão gravemente afetados durante a quimioterapia. A toxicidade pode-se estabelecer através da geração de radicais livres.⁶¹

A geração nas células de radicais livres derivados de oxigênio tem sido proposta como um processo patológico importante, associado à lesão provocada pela cisplatina. A indução de peroxidação lipídica no rim, *in vivo* e *in vitro*, contribui para a nefrotoxicidade atribuída à cisplatina.⁸³

Um sistema de defesa antioxidante pode inativar tais radicais livres antes que estes possam interagir com o DNA.^{3, 6, 29, 52, 78}

Cisplatina e Antioxidantes Naturais

De acordo com Antunes & Bianchi,² investigações têm sido direcionadas para identificar o possível papel protetor dos antioxidantes presentes na dieta, sobre a nefrotoxicidade causada pela cisplatina, sendo tais compostos utilizados durante os tratamentos de câncer em animais de laboratório, com efeitos benéficos devido à sua capacidade de seqüestrar radicais livres, inibir a peroxidação lipídica e evitar danos ao DNA.

A vitamina C tem sido avaliada como suplementação contra a toxicidade da cisplatina e dano oxidativo ao DNA. Os resultados indicam uma redução do efeito tóxico do antineoplásico em camundongos e ratos com atuação nas alterações biológicas.⁴⁷ Antunes et al.³ demonstraram que a administração de vitamina C em ratos modula a ação clastogênica da cisplatina e Antunes et al.⁴ verificaram que tal composto é um efetivo quimioprotetor contra a nefrotoxicidade do fármaco nos mesmos animais.

Sugihara & Gemba⁷⁵ demonstram em seu trabalho que os efeitos tóxicos da cisplatina em ratos podem ser relacionados aos danos induzidos por radicais livres, e que a administração de vitamina E pode atenuar a toxicidade.

Appenroth et al.⁸ também demonstraram que a vitamina E apresenta efeito nefroprotetor em ratos quando utilizada como pré-tratamento, ou seja, antes da injeção do antitumoral. Porém, tais pesquisadores relataram que, com a administração de uma segunda dose, não houve proteção contra a nefrotoxicidade, provavelmente devido ao efeito pró-oxidante desta vitamina. Por fim, a combinação de vitamina C e E também foi avaliada e os resultados indicaram um aumento da nefroproteção quando comparado com animais que receberam apenas uma única dose de vitamina E.

Naziroglu et al.⁵⁶ concluíram em seu trabalho que o selênio combinado com uma dose elevada de vitamina E parece produzir melhora significativa na concentração de antioxidantes em ratos tratados com cisplatina. De acordo

com os autores, tais compostos podem impedir a nefrotoxicidade e a formação de cataratas em pacientes com câncer.

Pace et al.⁶¹ avaliaram o efeito da vitamina E em pacientes tratados com cisplatina durante a quimioterapia. De acordo com os autores, o uso de vitamina E diminuiu a incidência e a severidade da neurotoxicidade nos indivíduos que receberam a vitamina com suplemento.

Pesquisadores também têm estudado a modulação de aminoácidos sobre a nefrotoxicidade e peroxidação lipídica induzida pela cisplatina. O uso de metionina, *DL*-homocisteína e *N*-acetilcisteína inibiram a citotoxicidade em linhagens de células epiteliais renais.⁴² Os resultados com glutamina indicaram que esse aminoácido protege significativamente contra a clastogenicidade,⁵³ porém protege parcialmente os rins de ratos contra a peroxidação lipídica, não inibindo a nefrotoxicidade.⁵²

O selenito de sódio é outro antioxidante que vem sendo estudado contra a nefrotoxicidade. Resultados de pesquisa indicaram que tal composto pode inibir lesões morfológicas provocadas pela cisplatina nos rins de camundongos e ratos.^{12,69} Contudo, Camargo et al.¹⁹ e Francescato et al.²⁷ encontraram somente uma proteção parcial sobre a deterioração renal, com decréscimo na peroxidação lipídica. Já no trabalho de Antunes et al.⁴ o uso de selenito de sódio em ratos não foi capaz de reduzir significativamente a nefrotoxicidade da cisplatina.

Em relação aos corantes naturais de alimentos, poucos trabalhos avaliaram sua proteção contra os efeitos adversos causados pela cisplatina, não havendo na literatura relatos sobre seu potencial antioxidante em sistemas-modelo contra espécies reativas produzidas pelo fármaco e que causam danos ao DNA.

A curcumina é um corante natural extraído da *Curcuma longa* e pertence à classe dos flavonóides. A administração deste antioxidante em ratos mostrou-se efetiva na proteção contra a clastogenicidade produzida pela cisplatina. Contudo, a associação entre curcumina e vitamina C não foi eficaz contra os danos aos cromossomos dos animais estudados.⁶ Antunes et al.,⁴ avaliando o efeito do pigmento após ação da cisplatina, concluíram que não houve inibição da peroxidação lipídica no tecido renal de ratos.

O carotenóide bixina foi avaliado em um modelo de nefrotoxicidade induzida pela cisplatina em ratos. Os resultados indicaram que o pré-tratamento com o pigmento reduziu o número de aberrações cromossômicas e inibiu a peroxidação lipídica.⁷⁰

Atessahin et al.,¹¹ investigando o efeito do licopeno antes ou depois da administração de cisplatina em ratos, concluíram que o carotenóide produz uma melhora efetiva no tratamento do câncer, evitando a nefrotoxicidade e o estresse oxidativo no plasma e tecido renal dos animais, sendo que o pré-tratamento com tal antioxidante mostrou-se mais efetivo.

Sendão et al.⁶⁶ verificaram que o licopeno em associação com a cisplatina aplicada em ratos reduziu a frequência de aberrações cromossômicas e o número de metáfases com aberrações cromossômicas.

Evidências indicam que a administração de antioxidantes presentes na dieta é eficiente na inibição dos efeitos colaterais da cisplatina. A utilização deste fármaco na quimioterapia leva à queda dos níveis de antioxidantes plasmáticos dos pacientes, sugerindo uma falha no mecanismo de defesa antioxidante contra o estresse oxidativo. Este resultado pode estar relacionado com o baixo consumo de antioxidantes entre os pacientes, resultando em desequilíbrio oxidativo.⁷⁸

CONCLUSÃO

Na dieta humana são encontrados compostos com capacidade antioxidante que podem desempenhar um importante papel na etiologia e prevenção do câncer. Estratégias para a prevenção e diminuição dos efeitos colaterais resultantes do tratamento da doença com quimioterápicos estão sendo estudadas. A quimioprevenção, ou seja, a ingestão de fatores de proteção, é uma possibilidade para evitar os danos provocados aos pacientes durante o tratamento.

A formação de espécies radicais e não radicais de oxigênio em sistemas biológicos é prejudicial, uma vez que estas moléculas possuem elevada energia eletrofílica capaz de reagir com componentes celulares, tais como DNA, causando dano ou morte celular. Particularmente, os antioxidantes naturais podem desempenhar uma importante função na proteção de células contra tais espécies reativas.

Contudo, muitos estudos ainda são necessários, uma vez que os mecanismos de ação antioxidante não estão totalmente esclarecidos, sendo fundamental a investigação tanto *in vitro* como *in vivo*. Resultados promissores obtidos nas pesquisas podem contribuir para a inclusão de antioxidantes durante o tratamento do câncer com quimioterápicos em seres humanos.

RIOS, A. O.; ANTUNES, L. M. G.; BIANCHI, M. L. P. Protection by carotenoids against free radicals generated during the treatment of cancer with cisplatin. **Alim. Nutr.**, Araraquara, v.20, n.2, p. 343-350, abr./jun. 2009.

■**ABSTRACT:** Carotenoids are natural pigments with properties that result in beneficial biological functions to human health, such as cellular protection against free radicals and singlet oxygen. The main mechanism by which the carotenoids provide this beneficial action is that of the antioxidant. Action studies with the chemotherapeutic agent cisplatin, a medicine with antitumoral properties, suggest that its use can produce oxygen free radicals due to its capacity to link itself with cellular macromolecules such as DNA. The interaction of such platinum compounds with DNA can occur both *in vitro* and *in vivo*, inhibiting the carcinogenic tumor, and therefore presenting cytotoxic properties. This toxicity can be established by the generation of free radicals. Many attempts have been made with the aim of reducing the collateral effects linked to

chemotherapy using this medicine. The administration of some antioxidants found naturally in the diet, such as the carotenoids, could act as chemoprotectors and deactivate the free radicals before they can interact with the DNA. Natural antioxidants performing such cellular protection could be used to protect the patient during chemotherapy with cisplatin.

■**KEYWORDS:** Carotenoids; antioxidants; cisplatin; DNA; free radicals.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBANÈS D. et al. α -tocopherol and β -carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 88, p. 1560-1570, 1996.
2. ANTUNES, L. M. G.; BIANCHI, M. L. P. Antioxidantes da dieta como inibidores da nefrotoxicidade induzida pelo antitumoral cisplatina. **Rev. Nutr.**, v. 17, p. 89-96, 2004.
3. ANTUNES, L. M. G.; DARIN, J. D. C.; BIANCHI, M. L. P. Anticlastogenic effect of vitamin C on cisplatin *in vivo*. **Genet. Mol. Biol.**, v. 22, p. 415-417, 1999.
4. ANTUNES, L. M. G.; DARIN, J. D. C.; BIANCHI, M. L. P. Effects of the antioxidants curcumin or selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. **Pharmacol. Res.**, v. 43, p. 145-50, 2001.
5. ANTUNES, L. M. G.; DARIN, J. D. C.; BIANCHI, M. L. P. Protective effects of vitamin C against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: a dose-dependent study. **Pharmacol. Res.**, v. 41, p. 405-411, 2000.
6. ANTUNES, L. M. G. et al. Effects of the antioxidants curcumin and vitamin C on cisplatin-induced clastogenesis in Wistar rat bone marrow cells. **Mutat. Res.**, v. 465, p. 131-137, 2000.
7. APPENROTH, D. et al. Age dependent differences in the functional and morphological impairment of kidney following cisplatin administration. **Exp. Pathol.**, v. 38, p. 231-239, 1990.
8. APPENROTH, D. et al. Protective effects of vitamins E and C on cisplatin nephrotoxicity in developing rats. **Arch. Toxicol.**, v. 71, p. 677-683, 1997.
9. ASTORG, P. et al. Dietary lycopene decreases the initiation of liver preneoplastic foci by diethylnitrosamine in the rat. **Nutr. Cancer**, v. 29, p. 60-68, 1997.
10. ATBC THE ALPHA-TOCOPHEROL, BETA-CAROTENE CANCER PREVENTION STUDY GROUP. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. **N. Engl. J. Med.**, v. 330, p. 1029-1035, 1994.

11. ATESSAHIN, A. et al. Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. **Toxicology**, v. 212, p. 116-123, 2005.
12. BALDEW, G. S. et al. Selenium-induced protection against *cis*-diamminedichloroplatinum (II) nephrotoxicity in mice and rats. **Cancer Res.**, v. 49, p. 3020-3023, 1989.
13. BALIGA, R. et al. *In vitro* and *in vivo* evidence suggesting a role for iron in cisplatin-induced nephrotoxicity. **Kidney Int.**, v. 53, p. 394-401, 1998.
14. BENDICH, A.; OLSON, J. A. Biological actions of carotenoids. **FASEB J.**, v. 3, p. 1927-1932, 1989.
15. BHUVANESWARI, V. et al. Chemopreventive efficacy of lycopene on 7,12-dimethylbenz[a] anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis. **Fitoterapia**, v. 72, p. 865-874, 2001.
16. BLOT, W.J. et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 85, p. 1483-1491, 1993.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Resolução 385, de 5 agosto 1999. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 25 abr. 2008.
18. BURTON, G.W.; INGOLD, K.U. β -carotene: an usual type of lipid antioxidant. **Science**, v. 224, p. 569-573, 1984.
19. CAMARGO, S. M. R. et al. Oral administration of sodium selenite minimizes cisplatin toxicity on proximal tubules of rats. **Biol. Trace Elem. Res.**, v. 83, p. 251-262, 2001.
20. CAROTENOID RESEARCH INTERACTIVE GROUP. Beta-carotene and the carotenoids: beyond the intervention trials. **Nutr. Rev.**, v. 54, p. 185-188, 1996.
21. CONN, P.F. et al. Carotene-oxygen radical interactions. **Free Rad. Res. Commun.**, v. 16, p. 401-408, 1992.
22. CRAMER, D. W. et al. Carotenoids, antioxidants and ovarian cancer risk in pre- and postmenopausal women. **Int. J. Cancer**, v. 94, p. 128-34, 2001.
23. DAVIES, M. S.; BERNERS-PRICE, S. J.; HAMBLEY, T. W. Rates of platination of -AG- and -GA- containing double-stranded oligonucleotides: effect of cholate concentration. **J. Inorg. Biochem.**, v. 79, p. 167-172, 2000.
24. DiMASCIO, P. D.; KAISER, S. SIES, H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 274, p. 532-538, 1989.
25. EDGE, R.; MCGARVEY, D. J.; TRUSCOTT, T. G. The carotenoids as anti-oxidants – a review. **J. Photochem. Photobiol. Biol. B**, v. 41, p. 189-200, 1997.
26. FERRARONI, M.; LA VECCHIA, C.; D'AVANZO, B. Selected micro-nutrient intake and the risk of colorectal cancer. **Br. J. Cancer**, v. 70, p. 1150-1155, 1994.
27. FRANCESCATO, H. D. C. et al. Effect of oral selenium administration on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. **Pharmacol. Res.**, v. 43, p. 77-82, 2001.
28. FRANCESCHI, S. et al. Tomatoes and risk of digestive-tract cancers. **Int. J. Cancer**, v. 59, p. 181-184, 1994.
29. GENTILE, J. M.; LOHMAN, P. H. M.; FERGUSON, L. R. Antimutagenesis/anticarcinogenesis 2001: mechanistic studies. **Mutat. Res./Fun. Mol. Mechanisms Mutag.**, v. 480, p. 1-7, 2001.
30. GIOVANNUCCI, E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 91, p. 317-331, 1999.
31. GIOVANNUCCI, E. et al. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 94, p. 391-398, 2002.
32. HALABE, A.; WONG, N. L. M.; STTON, R. A. L. Effect of chronic cisplatin administration on phosphate and glucose transport by the renal brush border membrane. **Nephronology**, v. 57, p. 197-200, 1991.
33. HIRAYAMA, O. et al. Singlet oxygen quenching ability of natural occurring carotenoids. **Lipids**, v. 29, p. 149-150, 1994.
34. HULTEN, K. et al. Carotenoids, alpha-tocopherols, and retinol in plasma and breast cancer risk in northern Sweden. **Cancer Causes Control**, v. 6, p. 529-537, 2001.
35. JOHNSON, E. J. The role of carotenoids in human health. **Nutr. Clin. Care**, v. 5, p. 56-65, 2002.
36. KERSTEN, L. et al. Comparative nephrotoxicity of some antitumour-active platinum and ruthenium complexes in rats. **J. Appl. Toxicol.**, v. 18, v. 93-101, 1998.
37. KIM, D. J. et al. Chemoprevention by lycopene of mouse lung neoplasia after combined initiation treatment with DEN, MNU, and DMH. **Cancer Lett.**, v. 120, p. 15-22, 1997.
38. KLAHR, S. Oxygen radicals and renal diseases. **Miner Electrolyte Metab.**, v. 23, p. 140-143, 1997.
39. KRINSKY, N.I. Carotenoids as antioxidants. **Nutrition**, v. 17, p. 815-817, 2001.
40. KRINSKY, N.I. The biological properties of carotenoids. **Pure Appl. Chem.**, v. 66, p. 1003-1010, 1994.
41. KRINSKY, N. I.; SIES, H. Antioxidant vitamins and β -carotene in disease prevention. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 62, p. 1299S-1540S, 1995.

42. KRONING, R.; LICHTENSTEIN, A. K.; NAGAMI, G. T. Sulfur-containing amino acids decrease cisplatin cytotoxicity and uptake in renal tubule epithelial cell lines. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, v. 45, p. 43-49, 2000.
43. KUCUK, O. et al. Effects of lycopene supplementation in patients with localized prostate cancer. **Exp. Biol. Med.**, v. 227, p. 881-885, 2002.
44. KULL, D.; PFANDER, H. List of new carotenoids. In: BRIOTN, G.; LIAAEN-JENSEN, S.; PFANDER, H. (Ed.) **Carotenoids: isolation and analysis**. Birkhäuser: Basel, 1995. p. 295-318.
45. LA VECCHIA, C. Tomatoes, lycopene intake, and digestive tract and female hormone-related neoplasms. **Exp. Biol. Med.**, v. 227, p. 860-863, 2002.
46. MARTIN, H. D. et al. Chemistry of carotenoid oxidation and free radical reactions. **Pure Appl. Chem.**, v. 71, p. 2253-2262, 1999.
47. MARTINIS, B. S.; BIANCHI, M. L. P. Effect of vitamin C supplementation against cisplatin-induced toxicity and oxidative DNA damage in rats. **Pharmacol. Res.**, v. 44, p. 317-320, 2001.
48. MATHEWS-ROTH, M. M. Antitumor activity of beta-carotene, canthaxanthin, and phytoene. **Oncology**, v. 39, p. 33-37, 1982.
49. MATSUSHIMA, H. et al. The role of oxygen free radicals in cisplatin-induced acute renal failure in rats. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 131, p. 518-526, 1998.
50. MONTENEGRO, M. A. et al. Model studies on the photosensitized isomerization of bixin. **J. Agric. Food Chem.**, v. 52, p. 367-373, 2004.
51. MONTENEGRO, M. A. et al. Singlet molecular oxygen quenching ability of carotenoids in a reverse-micelle membrane mimetic system. **Photochem. Photobiol.**, v. 75, p. 353-361, 2002.
52. MORA, L. O. et al. The effects of oral glutamine on cisplatin-induced genotoxicity in Wistar rat bone marrow cells. **Mutat. Res. Genet. Toxicol.**, v. 518, p. 65-70, 2002.
53. MORA, L. O. et al. The effects of oral glutamine on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. **Pharmacol. Res.**, v. 47, p. 517-522, 2003.
54. MORDI, R. C. et al. Oxidative degradation of β -carotene and β -apo-8'-carotenal. **Tetrahedron**, v. 49, p. 911-928, 1993.
55. NARISAWA, T. et al. Prevention of N-methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis in F344 rats by lycopene and tomato juice rich in lycopene. **Jpn. J. Cancer Res.**, v. 89, p. 1003-1008, 1998.
56. NAZIROGLU, M.; KARAOGU, A.; AKSOY, A.O. Selenium and high dose vitamin E administration protects cisplatin-induced oxidative damage to renal, liver and lens tissues in rats. **Toxicology**, v. 195, p. 221-230, 2004.
57. OKAJIMA, E. et al. Inhibitory effect of tomato juice on rat urinary bladder carcinogenesis after N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine initiation. **Jpn. J. Cancer Res.**, v. 89, p. 22-29, 1998.
58. OLSON, J. A. Carotenoids and human health. **Arch. Lat. Am. Nutr.**, v. 49, p. 7S-11S, 1999.
59. OMENN, G. S. et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin a on lung cancer and cardiovascular disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 334, p. 1150-1155, 1996.
60. OMENN, G. S. et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 88, p. 1550-1559, 1996.
61. OSANTO, S. et al. Increased frequency of chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes up to nine years following curative chemotherapy of patients with testicular carcinoma. **Environ. Mol. Mutagen.**, v. 17, p. 71-78, 1991.
62. PACE, A. et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. **J. Clin. Oncol.**, v. 21, p. 927-931, 2003.
63. RAO, A. V.; AGARWAL, S. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: A review. **Nutr. Res.**, v. 19, p. 305-323, 1999.
64. ROSENBERG, B. Fundamental studies with cisplatin. **Cancer**, v. 55, p. 2303-23015, 1985.
65. SADZUKA, Y.; SHOJI, T.; TAKINO, Y. Effect of cisplatin on the activities of enzymes which protect against lipid peroxidation. **Biochem. Pharmacol.**, v. 43, p. 1873-1875, 1992.
66. SENDÃO, M. C. et al. Comparative effects of acute and subacute lycopene administration on chromosomal aberrations induced by cisplatin in male rats. **Food Chem. Toxicol.**, v. 44, p. 1334-1339, 2006.
67. SHAMI, N. J. I. E.; MOREIRA, E. A. M. Licopeno como agente antioxidante. **Rev. Nutr.**, v. 17, p. 227-236, 2004.
68. SHARONI, Y. et al. Effects of lycopene-enriched tomato oleoresin on 7,12-dimethyl-benz[a]anthracene-induced rat mammary tumors. **Cancer Detect. Prev.**, v. 21, p. 118-123, 1997.
69. SHENBERG, C. et al. Effect of selenite on the toxicity of *cis*-DDP in mice: estimation of trace elements. **J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.**, v. 3, p. 71-75, 1989.
70. SILVA, C. R.; ANTUNES, L. M. G.; BIANCHI, M. L. P. Antioxidant action of bixin against cisplatin-induced chromosome aberrations and lipid peroxidation in rats. **Pharmacol. Res.**, v. 43, p. 561-566, 2001.
71. SLATERRY, M.L. et al. Carotenoids and colon cancer. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 71, p. 575-582, 2000.
72. SOUTHON, S. Increased fruit and vegetable consumption within the EU: potential health benefits. **Food Res. Int.**, v. 33, p. 211-217, 2000.

73. STAHL, W.; SIES, H. Physical quenching of singlet oxygen and *cis-trans* isomerization of carotenoids. **Ann. New York Acad. Sci.**, v. 691, p. 10-19, 1993.
74. STRATTON, S. P.; SCHAEFER, W. H.; LIEBLER, D. C. Isolation and identification of singlet oxygen oxidation products of β -carotene. **Chem. Res. Toxicol.**, v. 6, p. 542-547, 1993.
75. SUGIHARA, K.; GEMBA, M. Modification of cisplatin toxicity by antioxidants. **Jpn. J. Pharmacol.**, v. 40, p. 353-355, 1986.
76. SUGIYAMA, S. et al. Adverse effects of anti-tumor drug cisplatin on rat kidney mitochondria: disturbances in glutathione peroxidase activity. **Biochem. Biophys. Res. Commu.**, v. 159, p. 1121-1127, 1989.
77. VOGT, T. M. et al. Serum lycopene, other serum carotenoids, and risk of prostate cancer in us blacks and whites. **Am. J. Epidemiol.**, v. 155, p. 1023-1032, 2002.
78. WEIJL, N. I. et al. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Eur. J. Cancer**, v. 40, p. 1713-1723, 2004.
79. WU, Z. et al. Co-oxidation of β -carotene catalyzed by soybean and recombinant pea lipoxygenases. **J. Agric. Food Chem.**, v. 47, p. 4899-4906, 1999.
80. YAMAUCHI, R. et al. Products formed by peroxy radical oxidation of β -carotene. **J. Agric. Food Chem.**, v. 41, p. 708-713, 1993.
81. YANG, D.; WANG, A. H. J. Structural studies of interactions between anticancer platinum drugs and DNA. **Prog. Biophys. Mol. Biol.**, v. 66, p. 81-111, 1996.
82. YOUNG, A. J.; LOWE, G. M. Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 385, p. 20-27, 2001.
83. ZHONG, L. F. et al. Protection against cisplatin-induced lipide peroxidation and kidney damage by procaine in rats. **Arch. Toxicol.**, v. 64, p. 599-600, 1990.