








RUTINA REDUZ PERDA DE TECIDO ADIPOSEO INDUZIDA PELA DOXORRUBICINA E MELHORA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

RUTIN REDUCES DOXORUBICIN-INDUCED ADIPOSE TISSUE LOSS AND IMPROVES ANTIOXIDANT ACTIVITY

Paula Alexandre de FREITAS¹  Danielle Carvalho Fonseca FALANGA²  Raquel Cristina de Sousa Lima LANDIM³  Luís Sérgio Fonteles DUARTE⁴  Keciany Alves de OLIVEIRA⁵  Nilberto Robson Falcão do NASCIMENTO⁶  Ariclécio Cunha de OLIVEIRA^{*7} 

¹Doutora em Ciências Fisiológicas Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE. Fortaleza, Ceará, Brasil.

²Mestre em Ciências Fisiológicas Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE. Fortaleza, Ceará, Brasil

³Doutora em Ciências Fisiológicas Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE. Fortaleza, Ceará, Brasil.

⁴Mestre em Ciências Fisiológicas Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE. Fortaleza, Ceará, Brasil.

⁵Doutora em Ciências Fisiológicas Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE. Fortaleza, Ceará, Brasil.

⁶Doutor em Ciências Fisiológicas Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE. Fortaleza, Ceará, Brasil

⁷Doutor em Ciências Fisiológicas Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE. Fortaleza, Ceará, Brasil.

*Autor Correspondente: ariclecio.oliveira@uece.br

RESUMO

A doxorubicina (DX), um quimioterápico usado em pacientes oncológicos, possui efeitos tóxicos em tecidos não neoplásicos, como, por exemplo, o tecido adiposo. Seu mecanismo de ação tem sido associado a um aumento da maior produção de espécies reativas de oxigênio, desta forma, terapias com compostos antioxidantes, como a rutina, podem ser benéficas em reduzir os efeitos adversos dessa droga. O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito da rutina na adiposidade e homeostase redox do tecido adiposo (TA) de camundongos tratados com doxorubicina. Camundongos Swiss machos foram divididos em três grupos: o controle grupo (CT); o grupo doxorubicina (DX), no qual os animais receberam DX (2,5 mg/kg, i.p.) duas vezes por semana durante duas semanas, e grupo RT (DX + rutina), no qual os animais receberam, além da DX, a rutina (10mg/kg, v.o.) diariamente. A ingestão de ração e peso corporal foram avaliados semanalmente e, ao final do estudo, os animais foram eutanasiados e os coxins adiposos subcutâneo, periepididimal e retroperitoneal foram coletados, pesados e armazenados a -80C. Foram avaliados dano oxidativo e atividade da enzima antioxidante catalase. O tratamento com a rutina atenuou a perda de TA causada pela DX, e aumentou a atividade da enzima catalase. Esses resultados demonstram a importância de novos estudos para esclarecer melhor o papel protetor da rutina contra os efeitos colaterais relacionados à quimioterapia, em órgãos relevantes para o controle da homeostase.

Palavras-chave: quimioterápico; tecido adiposo; antioxidante; desequilíbrio redox.

ABSTRACT

Doxorubicin (DX), a chemotherapy drug used in cancer patients, has toxic effects on non-neoplastic tissues, such as adipose tissue. Its mechanism of action has been associated with increased production of reactive oxygen species. Therefore, therapies with antioxidant compounds, such as rutin, may be beneficial in reducing the adverse effects of this drug. Our study evaluated the effect of rutin on adiposity and redox homeostasis of adipose tissue (AT) in mice treated with doxorubicin. Male Swiss mice were divided into three groups: the control group (CT); the doxorubicin (DX) group, whose animals received DX (2.5 mg/kg, i.p.) twice a week for two weeks, and the RT group (DX + rutin), in which the animals received, in addition to DX, rutin (10mg/kg, p.o.) daily. Feed intake and body weight were assessed weekly and, at the end of the study, the animals were euthanized and the subcutaneous, periepididymal and retroperitoneal fat pads were collected, weighed and stored at -80C. Oxidative damage and activity of the antioxidant enzyme catalase were evaluated. Treatment with rutin attenuated the loss of TA caused by DX, and increased the activity of the catalase enzyme. These results demonstrate the importance of further studies to better clarify the protective role of rutin against side effects related to chemotherapy, in organs relevant to the control of homeostasis.

Key words: chemotherapy drug; adipose tissue; antioxidant; redox imbalance.

Citar este artigo como:

Freitas, P.A.; Falanga, D.C.F.; Landim, R.C.S.L.; Duarte, L.S.F.; Oliveira, K.A.; Nascimento, N.R.F.; Oliveira, A.C. Rutina reduz perda de tecido adiposo induzida pela doxorubicina e melhora atividade antioxidante. *Nutrivisa*.v.11:e12545.2024.DoI:<https://doi.org/10.59171/nutrivisa-2024v11e12545>

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo. Com a evolução de tratamentos como quimioterapia, radiação e cirurgia houve no aumento significativo de sobreviventes, entretanto, a International Agency for Research on Cancer (IARC) aponta uma incidência de 18,1 milhões de casos e 9,6 milhões de mortes por câncer em 2018 (ALBINI *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2016; IARC, 2018).

A doxorubicina (DOX) é um medicamento de quimioterapia muito eficaz, e está presente na maioria dos coquetéis quimioterápicos, devido seu efeito antitumoral não-seletivo, porém seu uso é limitado devido aos efeitos colaterais como vômitos, diarreia, sangramentos, inchaços, além de efeitos deletérios em tecidos cardíaco, hepático e renal (AYLA *et al.*, 2011; TSOLI *et al.*, 2014; CABEZA *et al.*, 2015).

O tecido adiposo possui um papel endócrino sendo capaz de sintetizar e secretar as adipocinas, importantes para a manutenção de condições fisiológicas e suprimento calórico durante períodos de privação de energia, retardando a desnutrição proteica nesses pacientes BRASIL (2015). Biondo *et al.* (2016), demonstraram que o tratamento com doxorubicina gera uma redução de adipócitos e desregulação do metabolismo do tecido adiposo, prejudicial a pacientes com câncer, pois uma diminuição na massa adiposa está associada a um prognóstico negativo.

A rutina é um flavonóide com atividade antioxidante, encontrado em vegetais, principalmente frutas, como caju, acerola, maracujá e maçã. A denominação 'rutina' faz referência à uma planta chamada *Ruta graveolens*, que também contém rutina. Outras denominações para este composto incluem rutosídeo, quercetina-3-rutinosídeo e soforina. Na literatura científica, uma série de atividades farmacológicas, dentre elas se destaca as atividades antioxidantes e anticarcinogênicas (GANESHPURKAR E SALUJA, 2017).

Tem sido demonstrado que o tratamento com a doxorubicina promove desequilíbrio redox, provavelmente pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Desta forma, terapias antioxidantes que reduzam esses efeitos adversos têm sido estudadas (LUDKE *et al.*, 2009; LUDKE *et al.*, 2012). Nesse contexto, a rutina destaca-se com seus efeitos antiglicêmicos e antilipidêmicos (PRESTA; PEREIRA, 1987; BARBOSA *et al.*, 2010), analgésico e anti-inflamatório

(CASTILHO; KAPLAN, 2011), protetor contra danos ao DNA e atividade antioxidante (PRESTA; FONSECA; BERNARDO-FILHO, 2007). Além disso, Ma *et al.* (2017), demonstraram que, em cardiomiócitos de camundongos, a rutina apresentou efeito protetor nas alterações cardíacas induzidas pela doxorubicina. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito da rutina na alteração de adiposidade e homeostase redox do tecido adiposo branco de camundongos tratados com doxorubicina.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Os protocolos experimentais utilizados neste trabalho estão em concordância com os Princípios Éticos na Experimentação Animal. Antes de iniciar os procedimentos, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética de Utilização de Animais (CEUA) da Universidade Estadual do Ceará (processo No 7292555 / 2017).

Vinte e quatro camundongos Swiss albinos machos, oriundos do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará, foram utilizados neste estudo. Os animais foram mantidos no biotério de experimentação do Instituto Superior de Ciências Biomédicas, abrigados 3 ou 4 animais por gaiola, em uma sala com temperatura controlada e sob um ciclo claro-escuro de 12:12 h. Durante o experimento, o peso e o consumo alimentar foram avaliados uma vez por semana.

Os animais foram divididos randomicamente em três grupos descritos a seguir: o grupo controle (CT), formado por animais que receberam apenas o veículo durante todo o período; o grupo doxorubicina (DOX), no qual os camundongos receberam cloridrato de doxorubicina na dose de 2,5 mg/kg de peso corporal, via intraperitoneal (i.p.), duas vezes por semana durante duas semanas; e grupo doxorubicina + rutina (RT), no qual os animais receberam a doxorubicina (2,5 mg/kg, i.p.), duas vezes por semana durante 2 semanas e a rutina (SIGMA-ALDRICH, ST. LOUIS, MO, ESTADOS UNIDOS) na dose de 10 mg/kg de peso corporal, por via oral, uma vez por dia no período da manhã. A dose da doxorubicina e de rutina foram definidas baseadas em estudos prévios publicados na literatura científica.

Durante o período de tratamento, o consumo de ração e peso corporal foram medidos semanalmente. Ao final do tratamento, vinte e quatro horas após a

última dose de rotina, os camundongos eutanasiados por inalação de CO₂ e os coxins de tecido adiposo subcutâneo, retroperitoneal e periepididimal foram dissecados, pesados e congelados imediatamente em nitrogênio líquido e posteriormente armazenados a -80°C. Para avaliação dos marcadores de desequilíbrio redox foi utilizado o tecido subcutâneo.

Dosagens no tecido subcutâneo

Homogeneização das amostras e extração das proteínas

Amostras de tecido adiposo subcutâneo (aproximadamente 400 mg) foram homogeneizadas em 1mL de tampão homogenato (Tris-HCl (10 mM), NaCl (0,9 % (p/v)), pH 7.4), utilizando-se um homogeneizador tipo turrax (JAMKE&KUNKEL IKA LABORTECHNIK ALEMANHA). O homogenato foi centrifugado à 720g, por 30 minutos, à 4°C. O sobrenadante contendo as proteínas foi coletado, a concentração de proteínas foi dosada pelo método de Bradford e utilizado posteriormente para dosagem de grupamentos tiol e avaliação da atividade de catalase.

Quantificação de grupamentos tióis

A quantificação de grupamentos tiol livre nas amostras foi realizada determinando-se a concentração de 2-nitro-5-benzoato (NTB-), por espectrofotometria, produzido pela reação de clivagem do ácido dithionitrobenzóico (DTNB) pelos grupamentos tióis presentes na amostra. O NTB- se ioniza a NTB²⁻ em meio aquoso em pH neutro ou alcalino. O NTB²⁻ foi quantificado em espectrofotômetro (HITACHI U-3300) utilizando a absorbância da luz visível, com o comprimento de onda de 412 nm.

Determinação da atividade da catalase

A avaliação da atividade da enzima catalase (CAT) foi realizada através da medida da taxa de desaparecimento do peróxido de hidrogênio (H₂O₂), pela sua conversão em água e oxigênio. O experimento consistiu em avaliar a redução da absorbância da luz UV (240nm) do meio reacional (tampão fosfato de potássio (50mM), pH 7.0, triton X-100 (0,002%), EDTA (0,1mM), peróxido de hidrogênio (15mM), com volume final da reação de 1mL). Foi adicionado 100 microgramas de proteína da amostra ao meio reacional e a absorção de luz foi medida no tempo 0, 30s e 60s. A atividade da catalase foi calculada pela diferença entre a taxa de diminuição da absorbância com e sem a amostra, sendo calculada por meio da quantidade de

H₂O₂ consumido por minuto, utilizando o coeficiente de extinção molar do H₂O₂ (43,6M⁻¹). A atividade da enzima foi expressa em unidades por miligrama de proteína (U.mg⁻¹). Uma unidade representou 1 micromol de peróxido de hidrogênio consumido por minuto (AEBI, 1984).

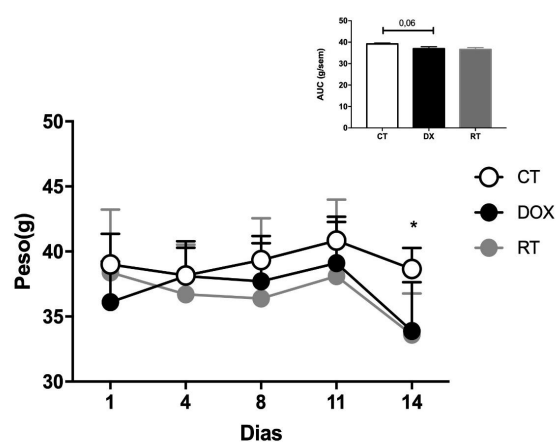
Análise estatística

Resultados foram expressos como média ± SEM. Para comparação das médias, foi utilizado o teste de análise de variância - ANOVA one-way seguido por pós-teste de Bonferroni. As médias foram consideradas significativamente diferentes quando p<0.05. As análises foram realizadas utilizando-se o software GraphPad Prism versão 7.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

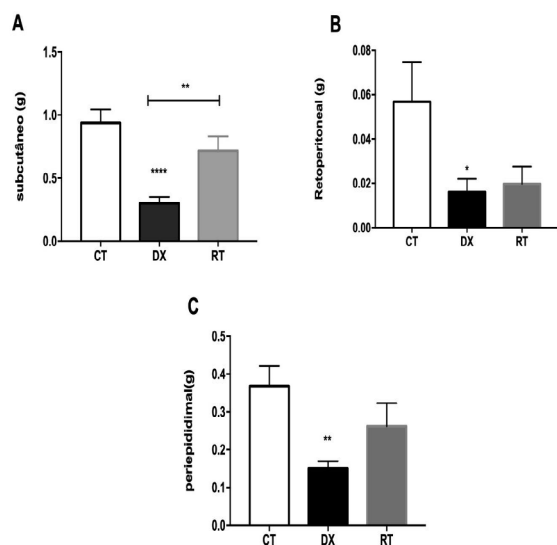
No nosso estudo, o tratamento dos animais saudáveis com a doxorrubicina em uma dose terapêutica por duas semanas promoveu uma redução na adiposidade, constatada pela diminuição do peso dos coxins adiposos subcutâneo, periepididimal e retroperitoneal (Figura 2). Interessantemente, quando o tratamento com doxorrubicina foi associado ao tratamento diário com a rotina, um composto bioativo presente em diversos alimentos de origem vegetal, não houve redução no peso corporal (Figura 1) nem do peso dos coxins adiposos subcutâneo e retroperitoneal (Figura 2), bem como na ingestão alimentar nos camundongos, (dados não mostrados).

Figura 1- (A) Evolução do peso corporal entre os grupos controle (CT), Doxorrubicina (DOX) e tratados com rotina (RT) e área sob a curva do acompanhamento do peso por 14 dias.



*p<0.05. Os valores representam média ± EPM de 8 animais em cada grupo apresentado (one-way ANOVA, seguido de Tukey). *p<0.05).

Figura 2 Peso do tecido adiposo dos grupos controle (CT), doxorubicina (DX) e tratados com rotina(RT).



A: peso do subcutâneo; B: peso do retroperitoneal; C: peso do periepididimal.

Os valores representam média \pm EPM de 8 animais em cada grupo apresentado (one-way ANOVA, seguido de Tukey. * $p < 0,05$).

Outros trabalhos, utilizando modelos murinos, também observaram variação de peso significativa nos animais após tratamento com doxorubicina. Em um estudo que avaliou os efeitos da administração semanal de doxorubicina (2,5 mg/kg) em ratos, por um período de 6 semanas, foi observado que o tratamento alterou o ganho de peso dos animais principalmente após o final do tratamento, entre as semanas 6 e 9 do acompanhamento (XIANG *et al.*, 2009). Akolkar *et al.* (2017), utilizando também dose fracionada (2,5mg/kg) duas vezes por semana, durante 3 semanas, em ratos, observaram um declínio no peso dos animais a partir da segunda semana de tratamento com a doxorubicina.

Já em outro estudo, utilizando camundongos, foi demonstrado que a administração de doxorubicina, na dose de 3 mg/kg, a cada dois dias por duas semanas, promoveu redução do peso dos animais oito semanas após a administração da última dose de doxorubicina e que a rotina preveniu essa perda de peso. No entanto, não houve diferença no peso do coração entre os grupos (MA *et al.*, 2017).

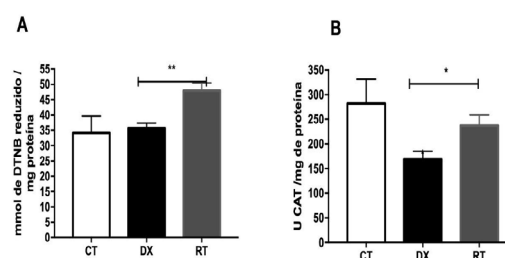
No estudo de Biondo *et al.* (2018), o tratamento com a doxorubicina (2,5 mg/kg, 2 vezes por semana por duas semanas) não foi capaz de alterar o peso dos animais ao final deste período. Entretanto, foi observado uma redução dos coxins adiposos subcutâneo e

periepididimal. Santos *et al.* (2007), avaliando o efeito de uma única administração doxorubicina (15mg/kg) em ratos, demonstraram uma redução significativa no peso dos animais, mesmo quando a foi feita a associação da doxorubicina com uma suplementação de vitaminas antioxidantes. Uma única administração de doxorubicina, na dose de 15mg/kg de peso corporal, também foi suficiente para reduzir o diâmetro dos adipócitos e alterar na produção de adipocinas em ratos, 72 horas após (BIONDO *et al.*, 2016). Segundo os autores, essa rápida perda ponderal pode estar relacionada a alterações nas vias de sinalização da Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina (AMPK) e dos Proliferadores de Peroxissomas do tipo gama (PPAR γ).

A redução de massa adiposa em pacientes oncológicos está associada à caquexia e a um mau prognóstico, pois, o tecido adiposo, além de ser um tecido metabolicamente importante, é um órgão endócrino capaz de sintetizar e secretar diversas adipocinas, possuindo assim um papel fundamental na homeostase sistêmica (GRADINARU *et al.*, 2017; JOKINEN *et al.*, 2017). A manutenção da massa adiposa e das funções do tecido adiposo está correlacionada com uma melhor expectativa e qualidade de vida em pacientes com câncer (BING, 2011).

Em relação à homeostase redox no tecido adiposo, no presente trabalho, os animais que receberam a doxorubicina associada com a rotina apresentaram um aumento na concentração dos grupamentos tióis no tecido subcutâneo, o que representa uma melhora no status redox neste tecido, e um aumento da atividade da enzima antioxidante catalase, quando comparado aos animais que receberam apenas a doxorubicina (Figura 3A e B).

Figura 3 - Dano oxidativo e atividade da enzima antioxidante do tecido subcutâneo dos grupos controle (CT), doxorubicina (DX) e tratados com rotina(RT) por 14 dias.



Foram analisadas: A - Grupamento Tiol, B - Catalase (CAT). Os valores representam média \pm EPM de 8 animais em cada grupo apresentado (one-way ANOVA, seguido de Tukey. * $p < 0,05$).

Corroborando com nossos dados, Biondo et al. (2016), demonstraram efeitos deletérios da doxorubicina que, além de reduzir a massa de tecido adiposo de ratos tratados com uma única dose, também diminuiu a viabilidade de adipócitos *in vitro*. Nesse estudo, a doxorubicina também reduziu a captação de glicose pelos adipócitos, o nível sérico de adiponectina e a expressão dos genes lipogênicos e adipogênicos.

Embora não tenham sido encontrados dados na literatura relativos ao efeito da doxorubicina no tecido adiposo quanto a atividade da enzima catalase e na geração de grupamentos tióis reduzidos os resultados encontrados nessa pesquisa foram confrontados com os de outros tecidos estudados a fim de se possa compreender melhor o que pode estar acontecendo no tecido adiposo.

Um mecanismo de ação proposto para os efeitos da doxorubicina envolve a sua capacidade aumentar a geração espécies reativas de oxigênio que induzem dano ao DNA, à proteínas e à membrana celular (RIVANKAR, 2014; SANTOS *et al.*, 2007). Ela pode entrar na mitocôndria e competir com a coenzima Q10 na cadeia transportadora de elétrons, induzindo a formação de radicais peróxidos, induzindo assim, o desequilíbrio redox ou o estresse oxidativo na célula (SANTOS *et al.*, 2007). Sua metabolização intracelular inclui enzimas dependentes de Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Reduzida (NADH) mitocôndrial que agem reduzindo a doxorubicina dando origem a um radical semiquinona correspondente que pode passar por ciclos redox e formar ânions superóxidos (O₂⁻) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂). O H₂O₂ na presença de ferro ferroso, pode ser convertido no radical hidroxila (OH⁻), uma ERO altamente reativa. No entanto, esses níveis aumentados de EROs pode ser neutralizado pelo sistema de defesa antioxidante enzimático endógeno, que inclui as enzimas superóxido desmutase (SOD), catalase e glutathiona peroxidase (SHABALALA *et al.*, 2017).

No nosso estudo, o tratamento com doxorubicina não promoveu alteração nos níveis de grupamentos tióis no tecido adiposo subcutâneo, entretanto os efeitos tóxicos das drogas antineoplásicas dependem do tempo de exposição e da dose utilizada. Tomando como exemplo os efeitos da doxorubicina no tecido cardíaco, foi relatado que a doxorubicina pode gerar consequências anos após o uso deste quimioterápico, devido seu efeito cumulativo (LIPSHULTZ *et al.*, 2013).

Nesse sentido, torna-se relevante estudos em tempos diferentes de tratamento com este quimioterápico, visto que seus efeitos deletérios têm sido associados a maior produção de EROs.

Compostos bioativos fenólicos presentes em vegetais, são conhecidos por serem uma importante classe de moléculas com atividade antioxidantes de ocorrência natural. Eles são capazes de receber um elétron e, desta forma, transformar radicais livres em moléculas mais estáveis, interrompendo a reação de oxidação em cadeia dentro das células (PANDEY; RIZVI, 2009). Além disso, eles também podem ser capazes de ativar o sistema de defesa antioxidante celular, aumentando da atividade de moléculas antioxidantes endógenas (GUPTA; SHARMA, 2017).

Alguns estudos, avaliaram o efeito de compostos com atividade antioxidante com o objetivo de reduzir o desequilíbrio oxidativo gerado pela doxorubicina em outros tecidos, especialmente, no tecido cardíaco. Um estudo utilizando a genisteína, um isoflavonóide derivado da soja, demonstrou uma redução na cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina e esse efeito deve estar relacionado com a capacidade da genisteína de regular o status redox celular e o balanço antioxidante, através do aumento das enzimas antioxidantes de fase II (WANG; YANG; ZHAO; LI, 2014). Além da genisteína, outros componentes alimentares também conseguem estimular as enzimas antioxidantes de fase II, através da ativação da via da MAPquinase, como antioxidantes fenólicos, isotiocianatos e flavanóides. Dentre as enzimas de fase II estão a superfamília da glutathiona-S transferase e da NAPH/quinona redutase (HUBER; ALMEIDA; DE FÁTIMA, 2008).

Nesse contexto a rotina mostra-se ser um composto bioativo importante no combate aos possíveis efeitos da doxorubicina na homeostase redox do tecido adiposo e de outros tecidos, visto que os nossos dados demonstraram que o tratamento com a rotina, concomitante com o tratamento com a doxorubicina, foi capaz de aumentar a atividade da enzima antioxidante catalase no tecido adiposo subcutâneo dos camundongos. Parte da atividade antioxidante da rotina, se deve a sua propriedade redutora e a sua estrutura química, que lhe conferem a capacidade de neutralizar ou sequestrar radicais livres, quelando os metais de transição e agindo tanto no início, como na transmissão do processo oxidativo (PAULA *et al.*, 2014).

Além disso, já foi demonstrado o papel protetor da rutina na disfunção cardíaca induzida pela doxorubicina em camundongos Ma *et al.* (2017). Nesse contexto, podemos constatar que, embora a rutina tenha apresentado um potencial antioxidante em diversos estudos, são necessários mais estudos para avaliar sua ação sobre os efeitos da doxorubicina no tecido adiposo.

Por fim, mais estudos continuam sendo necessários para elucidar de que forma a melhora da defesa antioxidante está associada a perda de peso encontrada neste estudo.

CONCLUSÃO

O tratamento com a rutina associado a doxorubicina, atenuou a perda de adiposidade causada por esse quimioterápico, e aumentou a atividade da enzima catalase, demonstrando seu importante potencial efeito antioxidante. Esses resultados demonstram a importância de novos estudos para esclarecer o papel da rutina na redução dos efeitos colaterais relacionados à quimioterapia em órgãos relevantes para o controle da homeostase.

REFERÊNCIAS

AKOLKAR, G.; DIAS, D. S.; AYYAPPAN, P.; BAGCHI, A. K.; JASSAL, D. S.; CURY, V. M.; IRIGOYEN, M. C.; DE ANGELIS, K.; SINGAL, P. K. Vitamin C mitigates oxidative/nitrosative stress and inflammation in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1;313(4):H795-H809, 2017. doi: 10.1152/ajpheart.00253.2017.

ALBINI, A.; PENNESI, G.; DONATELLI, F.; CAMMAROTA, R.; DE FLORA, S.; NOONAN, D. M. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 102: 14 –25, 2010. doi: 10.1093/jnci/djp440.

AYLA, S.; SECKIN, I.; TANRIVERDI, G.; CENGIZ, M.; ESER, M.; SONER, B. C.; OKTEM, G. Doxorubicin induced nephrotoxicity: protective effect of nicotinamide. *Int J Cell Biol*, 390238, 2011. doi: 10.1155/2011/390238.

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS,

R. D. C. G.; DE PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. *Revista de Nutrição*, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>.

BING C. Lipid mobilization in cachexia: mechanisms and mediators. *Curr Opin Support Palliat Care*. 5(4):356-60, 2011. doi: 10.1097/SPC.0b013e32834bde0e.

BIONDO, L.A.; BATATINHA, H.A.; SOUZA, C.O.; TEIXEIRA, A.A.S.; SILVEIRA, L.S.; ALONSO-VALE, M.I.; OYAMA, L.M.; ALVES, M.J.; SEELAENDER, M.; NETO, J.C.R. Metformin Mitigates Fibrosis and Glucose Intolerance Induced by Doxorubicin in Subcutaneous Adipose Tissue. *Front Pharmacol*. 2018. doi:10.3389/fphar.2018.00452.

BIONDO, L.A.; LIMA JUNIOR, E. A.; SOUZA, C. O.; CRUZ, M. M.; CUNHA, R. D.; ALONSO-VALE, M. I.; OYAMA, L. M.; NASCIMENTO, C. M.; PIMENTEL, G. D.; DOS SANTOS, R. V.; LIRA, F. S.; ROSA, T. O.; NETO, J. C. Impact of Doxorubicin Treatment on the Physiological Functions of White Adipose Tissue. *PLoS One*. 25;11(3):e0151548, Mar, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151548>.

BRASIL. INCA – Instituto Nacional do Câncer [internet]. Rio de Janeiro: Quimioterapia; 2015 [cited 2019]. Available from: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=101.

CABEZA, L.; ORTIZ, R.; ARIAS, J. L.; PRADOS, J.; RUIZ MARTINEZ, M. A.; ENTRENA, J. M.; LUQUE, R.; MELGUIZO, C. Enhanced antitumor activity of doxorubicin in breast cancer through the use of poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 10:1291–306, 2015. doi: 10.2147/IJN.S74378.

CASTILHO, R. O.; KAPLAN, M. A. C. Phytochemical study and antimicrobial activity of *Chrysobalanus icaco*. *Chemistry of Natural Compounds*, v. 47, n. 3, p. 436, 2011. DOI:10.1007/s10600-011-9953-x.

GANESHPURKAR, A.; SALUJA A. K. The

Pharmacological Potential of Rutin. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(2):149-164, 2017. doi: 10.1016/j.jsps.2016.04.025.

GRADINARU, D.; MARGINA, D.; BORSA, C.; IONESCU, C.; ILIE, M.; COSTACHE, M.; DINISCHIOTU, A.; PRADA, G. I. Adiponectin: possible link between metabolic stress and oxidative stress in the elderly. *Aging Clin Exp Res.*, v. 29, n. 4, p. 621-629, 2017. doi: 10.1007/s40520-016-0629-z.

GUPTA, V.K., SHARMA, B. Role of phytochemicals in neurotrophins mediated regulation of Alzheimer's disease. *Int. J. Complement. Alt. Med.*, 7(4), 2017 <https://doi.org/10.15406/ijcam.2017.07.00231>. 00231.

HUBER, P. C.; ALMEIDA, W. P.; DE FÁTIMA, A. Glutathione and related enzymes: biological roles and importance in pathological processes. *Química Nova*, 31 (5) • 2008 • <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000500046>.

IARC – International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN, 2018. [cited 2019]. Available from: <https://www.iarc.fr/featured-news/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-18-1-million-new-cases-and-9-6-million-cancer-deaths-in-2018>.

JOKINEN, R.; PIRNES-KARHU, S.; PIETILÄINEN, K. H.; PIRINEN, E. Adipose tissue NAD⁺-homeostasis, sirtuins and poly (ADP-ribose) polymerases-important players in mitochondrial metabolism and metabolic health. *Redox Biol.*; n. 12, p. 246-263, 2017. doi: 10.1016/j.redox.2017.02.011.

LIPSHULTZ, S. E.; COCHRAN, T. R.; FRANCO, V. I.; MILLER, T. R. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 10(12):697-710, 2013. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.195.

LUDKE, A. R.; AL-SHUDIEFAT, A. S.; DHINGRA, S.; JASSAL, D. S.; SINGAL, P. K. A Concise description of cardioprotective strategies in Doxorubicin-Induced cardiotoxicity. *Can J Physiol*

Pharmacol. 87: 756–63, 2009. doi: 10.1139/Y09-059.

LUDKE, A. R.; SHARMA, A. K.; AKOLKAR, G.; BAJPAI, G.; SINGAL, P. K. Downregulation of Vitamin C Transporter SVCT-2 in doxorubicin-Induced cardiomyocyte injury. *Am J Physiol Cell Physiol.* 303: C645– 653, 2012. doi: 10.1152/ajpcell.00186.2012.

MA, Y.; YANG, L.; MA, J.; LU, L.; WANG, X.; REN, J.; YANG, J. Rutin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulating autophagy and apoptosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* Aug;1863(8):1904-1911, 2017. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.12.021.

PANDEY, K. B., RIZVI, S. I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2(5):270-8, 2009. doi: 10.4161/oxim.2.5.9498.

PAULA, C. S.; CANTELI, V. C. D.; HIROTA, B. C. K.; CAMPOS, R.; OLIVEIRA, V. B.; KALEGARI, M.; SILVA, C. B.; SILVA, G. M.; MIGUEL, O. G.; MIGUEL, M. D. Potencial antioxidante in vitro das folhas da Bauhinia unguolata L. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, Araraquara*, v. 35, n. 2, p. 217-222, 2014. ID: lil-757773.

PRESTA, G. A.; FONSECA, A. S.; BERNARDO-FILHO, M. A Chrysobalanus icaco extract alters the plasmid topology and the effects of stannous chloride on the DNA of plasmids. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 17, n. 3, p. 331-335, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2007000300005>.

PRESTA, G. A.; PEREIRA, N. A. Activity of abejeru (*Chrysobalanus icaco* lin chrysobalanacea) in experimental study of hypoglycemic plants. *Revista Brasileira de Farmácia, Rio de Janeiro*, n. 68 p.91-101, out-dez, 1987.

RIVANKAR, S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10(4):853-858, 2014. doi: 10.4103/0973-1482.139267.

SANTOS, R.V.T.; BATISTA, M.L.; CAPERUTO,

E.C.; ROSA L.F.B.P.C. Chronic supplementation of creatine and vitamins C and E increases survival and improves biochemical parameters after doxorubicin treatment in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34, 1294–1299, 2007. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04717.x.

SHABALALA, S.; MULLER, C. J. F.; LOUW, J.; JOHNSON, R. Polyphenols, autophagy and doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Life Sci*, 1:180:160-170, 2017. doi: 10.1016/j.lfs.2017.05.003.

TSOLI, M.; SCHWEIGER, M.; VANNIASINGHE, A. S.; PAINTER, A.; ZECHNER, R.; CLARKE, S.; ROBERTSON, G. Depletion of white adipose tissue in cancer cachexia syndrome is associated with inflammatory signaling and disrupted circadian regulation. *PLoS One*. 9(3):e92966, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092966>.

WANG, L.; YANG, F.; ZHAO, X.; LI, Y. Effects of nitro- and amino-group on the antioxidant activity of genistein: A theoretical study. *Food Chem*, 1:275:339-345, 2018. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.09.108.

XIANG, P.; DENG, H.Y.; LI, K.; HUANG, G.; CHEN, Y.; TU, L.; NG, P.C.; PONG, N.H.; ZHAO, H.; ZHANG, L.; SUNG, R.Y.T. Dexrazoxane protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy: upregulation of Akt and Erk phosphorylation in a rat model. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 63, 343–349, 2009. doi: 10.1007/s00280-008-0744-4.

ZHANG, J.; WANG, X.; VIKASH, V.; YE, Q.; WU, D.; LIU, Y.; DONG, W. ROS and ROSMediated Cellular Signaling. *Oxid Med Cell Longev.*, n. 2016, 4350965, 2016. doi: 10.1155/2016/4350965.

RECEBIDO EM: 11.2.2024

ACEITO EM: 22.2.2024