

PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Denise MAFRA¹
Dulcinéia Saes Parra ABDALLA²
Sílvia Maria Franciscato COZZOLINO³

RESUMO

Trabalhos demonstram desequilíbrio entre atividade oxidante/antioxidante e um aumento nos níveis de radicais livres em pacientes com insuficiência renal crônica. Várias pesquisas mostram uma maior peroxidação lipídica em eritrócitos e outras células do sangue com implicações importantes na morbidade destes pacientes, principalmente por doenças cardiovasculares. Os níveis de antioxidantes enzimáticos como a glutathione peroxidase, superóxido dismutase e catalase estão reduzidos, bem como os dos elementos traço (Selênio, Zinco). A diminuição das defesas antioxidantes permite o aumento da formação de espécies reativas de oxigênio, o que caracteriza a condição de estresse oxidativo. Em decorrência disto, ocorrem lesões oxidativas que podem alterar a fluidez da membrana dos eritrócitos, contribuindo para a hemólise e piora da anemia, além de causar a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade do colesterol, a qual tem um papel importante na patogênese da aterosclerose, que ocorre frequentemente nos pacientes com insuficiência renal crônica. O objetivo deste trabalho é discutir a relação da peroxidação lipídica e da diminuição das defesas antioxidantes do organismo como fatores importantes na patogênese da insuficiência renal crônica e suas complicações.

Termos de indexação: *peróxidos lipídicos, insuficiência renal crônica, radicais livres, antioxidante, mecanismos de defesa.*

ABSTRACT

Evidence suggests an imbalance between antioxidant and oxidant activities and a hyperproduction of free radicals in patients with chronic renal failure. Researches have observed increased levels of plasma and erythrocyte lipid peroxidation and it has recently been implicated as a causative factor of cardiovascular diseases. Antioxidants, including glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase and trace elements

⁽¹⁾ Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Av. Lineu Prestes, 580, Bloco 14, Butantã, 05508-030, São Paulo, SP. E-mail: dm@usp.br

⁽²⁾ Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

⁽³⁾ Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

(Selenium, Zinc), are decreased in chronic renal failure. This may cause deterioration of antioxidant defense of red cells contributing to more active red cell destruction, causing anemia in uremia and peroxidation of low density lipoprotein that may be involved in the development of atherosclerosis. Enhancement of lipid peroxidation and decrease of antioxidant defenses in the course of chronic renal failure progression could promote oxidative damage in the kidneys of chronic renal failure patients. Thus, in the present work the role of lipid peroxidation and reduction of antioxidant defenses in the pathogenesis and complications of chronic renal failure are discussed.

Index terms: lipid peroxides, kidney failure, chronic, free radicals, antioxidants, defense mechanisms.

INTRODUÇÃO

Na insuficiência renal, a perda de funções tais como a manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-base, excreção de catabólitos e função reguladora hormonal, desencadeia sérios problemas para o paciente como anemia, deficiência imunológica, tendência a hemorragias, desordens no metabolismo de lipídeos, carboidratos e proteínas e vários distúrbios resultantes das toxinas presentes no plasma ou outros fluidos corporais (Bergström, 1997).

Além destes problemas, a doença cardiovascular constitui uma das causas mais comuns de morte dos pacientes com insuficiência renal crônica. A incidência de coronariopatia aumenta nesses pacientes devido, em parte, à presença de hipertensão, intolerância à glicose e anormalidades lipídicas (McGrath *et al.*, 1995).

Trabalhos têm correlacionado também o desenvolvimento de aterosclerose com o aumento da peroxidação lipídica, ocorrendo nos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) uma maior suscetibilidade à modificações oxidativas das lipoproteínas de baixa densidade do colesterol (LDL), com formação de dienos conjugados e produtos finais desta oxidação (Durak *et al.*, 1994; McGrath *et al.*, 1995; Panzetta *et al.*, 1995; Ongajooth *et al.* 1996; Ong-Awyooth *et al.*, 1997).

Portanto, este trabalho tem como objetivo discutir alguns aspectos atuais da relação entre peroxidação lipídica e níveis de antioxidantes em pacientes com IRC.

Espécies Reativas de Oxigênio (EROs)

O oxigênio pode dar origem a diversas espécies reativas (EROs), que incluem radicais livres e espécies não radicalares. Quando o oxigênio no estado fundamental absorve energia, forma uma espécie

eletronicamente excitada chamada oxigênio singlete (1O_2). Na redução unieletrônica do oxigênio à água, ocorre a formação do radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila ($^{\bullet}OH$). Estas EROs podem interagir e lesar diversas estruturas celulares (Richard *et al.*, 1991, Abdalla, 1993; Hasanoglu *et al.*, 1994).

Radical livre é qualquer espécie química capaz de existir independentemente, que contém um ou mais elétrons não pareados ocupando orbitais atômicos ou moleculares. Em geral são instáveis e reagem com diversos compostos e estruturas celulares (Abdalla, 1993). Os compostos antioxidantes protegem os sistemas biológicos contra os efeitos potencialmente danosos de reações destas espécies reativas de oxigênio com diversos alvos celulares.

É cada vez maior o número de doenças nas quais se sugere o envolvimento das EROs. Portanto, torna-se essencial o entendimento dos processos dependentes destas espécies reativas envolvidos na fisiopatologia dessas doenças.

As membranas das células e organelas contém grandes quantidades de ácidos graxos poliinsaturados. A fluidez da membrana relaciona-se à presença de cadeias insaturadas dos fosfolipídios e do colesterol e danos desta camada lipídica tendem a diminuir a fluidez da membrana. O ataque de algumas espécies reativas que abstraem um átomo de hidrogênio do grupo metileno das cadeias de ácidos graxos poliinsaturados, inicia o processo de peroxidação lipídica, Figura 1 (Halliwell & Gutteridge, 1991).

Os radicais de carbono formados dessa maneira podem reagir espontaneamente com o oxigênio, formando radicais peroxila que propagam a cadeia de peroxidação lipídica abstraindo átomos de hidrogênio para formar hidroperóxidos e novos radicais de carbono, levando à oxidação de muitas moléculas de ácidos graxos (Jialal & Grundy, 1992).

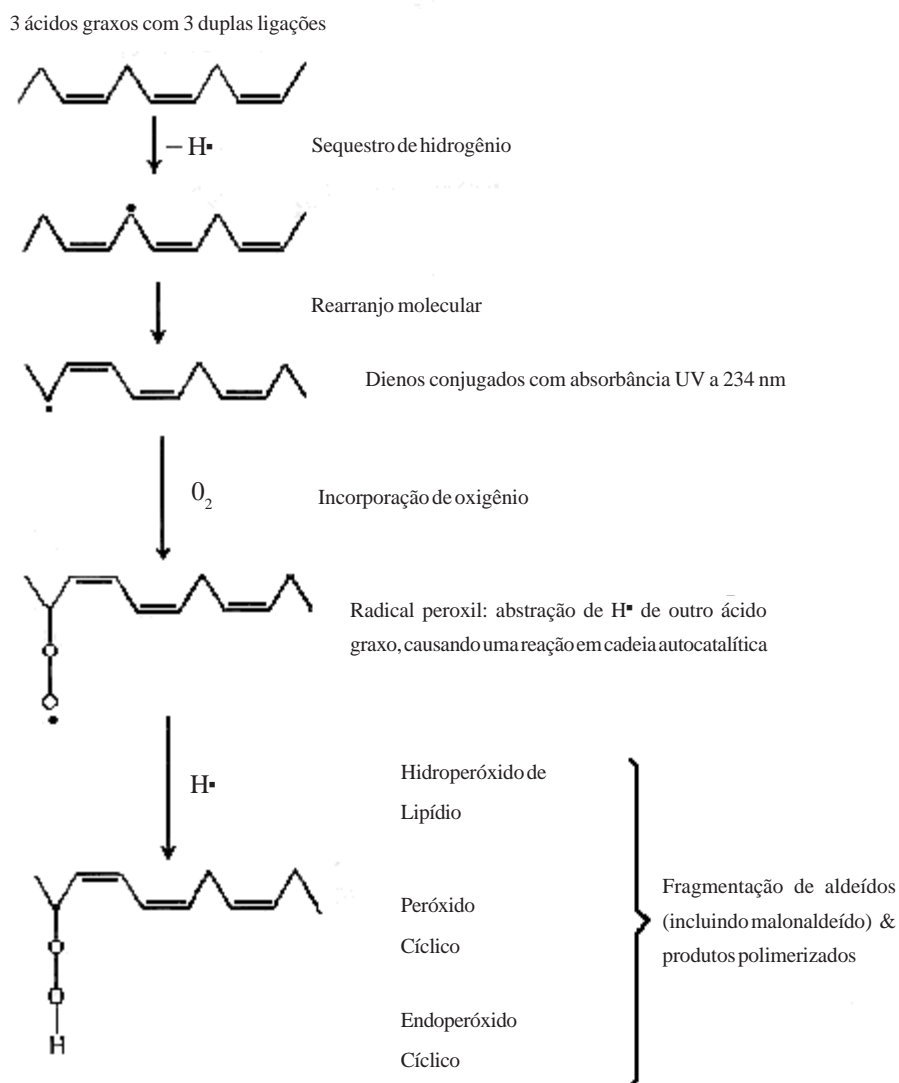


Figura 1. Peroxidação lipídica: uma reação em cadeia.

Fonte: Halliwell & Gutteridge (1991).

O malonaldeído (MDA) é um aldeído de cadeia curta, sendo um dos compostos medidos pela reação com o ácido tiobarbitúrico (TBARS). A formação de malonaldeído ocorre pela decomposição dos hidroperóxidos lipídicos e sua concentração tem sido utilizada para estimar a intensidade da peroxidação lipídica em sistemas biológicos, em células e tecidos (Bonnes & Guérin, 1992).

A peroxidação lipídica pode ser inibida por antioxidantes que interrompem a cadeia de peroxidação reagindo com os radicais peróxila ou alcóxila e, desta forma, gerando um hidroperóxido e um radical livre

formado a partir do antioxidante. Entre estes antioxidantes está o α -tocoferol, que interage com o oxigênio singlete e fornece átomos de hidrogênio para o radical peróxila dos ácidos graxos, impedindo desta forma a reação em cadeia que se propaga nas membranas lipídicas (TIIDUS *et al.*, 1993).

Existem outras vitaminas antioxidantes, como a vitamina C e o β -caroteno, que interrompem a cadeia de peroxidação. O organismo dispõe também de enzimas antioxidantes que possuem nas suas estruturas minerais como: Zn, Se, Cu, Fe e o Mn, que atuam removendo o $O_2^{\cdot -}$ e H_2O_2 .

IRC e peroxidação lipídica

Certas manifestações da IRC podem ser devidas à superprodução de EROs, gerados nos processos de isquemia/reperfusão (Richard *et al.*, 1991).

As reações dos radicais livres nas membranas celulares resultam em mudanças na estrutura, fluidez, permeabilidade, transporte e antigenicidade que pode ter implicações importantes para a morbidade na IRC (Miguel *et al.*, 1988).

Vários trabalhos mostraram um aumento na peroxidação lipídica em pacientes com IRC, decorrente de um desequilíbrio entre a atividade de antioxidantes e a produção de radicais livres (Lucchi *et al.*, 1993; Jackson *et al.*, 1995; Lin *et al.*, 1996), sendo dado ênfase aos pacientes sob hemodiálise (Loughrey *et al.*, 1994; Mohora *et al.*, 1995).

A peroxidação dos fosfolipídios, acompanhada por um aumento das concentrações de MDA, causa conseqüentemente um aumento da rigidez e deformidade das membranas das hemácias, que por sua vez aumenta a suscetibilidade destes à hemólise (Ongajooth *et al.*, 1996). A ocorrência desses fatores contribui para o aparecimento de anemia nos pacientes renais (Durak *et al.*, 1994).

O aumento da peroxidação lipídica nas células vermelhas do sangue de pacientes com insuficiência renal crônica, reflete-se em elevada formação de EROs, que podem contribuir para os problemas metabólicos provocados pela progressão da IRC (Peuchant *et al.*, 1997).

Panzeta *et al.* (1995) avaliaram a suscetibilidade das lipoproteínas do colesterol (LDL) à oxidação e o nível de peroxidação lipídica em 14 pacientes hemodialisados, que receberam suplementação de óleo de peixe (20 ml com 20UI de vitamina E) por 30 dias e observaram que houve aumento da fase de propagação da peroxidação lipídica, indicando que pode haver uma aceleração da aterosclerose nos pacientes com este tratamento.

Ácidos graxos poliinsaturados têm sido eficientes para o tratamento de dislipidemias nos pacientes urêmicos (Clark *et al.*, 1993; Gentile *et al.*, 1993; Kasiske *et al.*, 1993; Oldrizzi *et al.*, 1993). Porém, não se sabe dos possíveis efeitos adversos decorrentes da ingestão desses ácidos graxos, que poderiam contribuir para o aumento da peroxidação lipídica nos pacientes urêmicos.

Richard *et al.* (1993) analisaram o efeito da suplementação com 6 g de óleo de peixe por 6 meses em 5 pacientes em tratamento pré-dialítico e observaram que houve diminuição nos níveis de triglicérides, porém, um aumento na peroxidação lipídica no plasma, medida pela concentração de TBARS, que aumentou de $2,8 \pm 0,8 \mu\text{mol/l}$ para $3,76 \pm 0,15 \mu\text{mol/l}$, concluindo, portanto, que os ácidos graxos poliinsaturados devem ser usados com precaução em pacientes com IRC.

Ongajooth *et al.* (1996) avaliaram a peroxidação lipídica, a concentração de elementos traço e enzimas antioxidantes em 54 pacientes urêmicos, com diferentes níveis de creatinina sérica. Observaram que os níveis de MDA na urina e no plasma estavam aumentados nos pacientes urêmicos e que a atividade das enzimas antioxidantes glutatona peroxidase e catalase estava reduzida, bem como os níveis de zinco e vitamina E, o que sugere a presença de um estresse oxidativo na falência renal.

Em pacientes com IRC, demonstrou-se que as atividades do superóxido dismutase (SOD), glutatona peroxidase (GSH-Px) e catalase (CAT) estavam reduzidas nos eritrócitos. Essa redução seria um dos fatores que poderiam propiciar o aumento da peroxidação lipídica na estrutura da membrana dos eritrócitos com conseqüente hemólise e anemia (Durak *et al.*, 1994).

O aumento da produção de EROs na uremia tem sido proposta como possível fator contribuinte para a anemia e a aterosclerose na insuficiência renal crônica. Avaliando-se o estresse oxidativo de 40 pacientes com insuficiência renal crônica sob hemodiálise, pela medida da peroxidação lipídica (medida pelo MDA), das enzimas antioxidantes e dos elementos traço, observou-se um aumento dos níveis de peroxidação lipídica e alteração na fluidez da membrana do eritrócito, que poderia estar contribuindo para o aumento de doenças cardiovasculares e anemia nos pacientes com insuficiência renal crônica (McGrath *et al.*, 1995). Hasanoglu *et al.* (1994) também observaram redução nos níveis de Zn e inibição da atividade da SOD no eritrócito de pacientes dialisados, o que também poderia contribuir para a anemia nesses pacientes.

Richard *et al.* (1991) observaram que 14 pacientes com IRC sob hemodiálise apresentaram menores níveis de GPx e de superóxido dismutase no eritrócito e redução nos níveis de Zn plasmático,

quando comparados com o grupo controle, estando este achado relacionado ao aumento de malonaldeído plasmático e diminuição da atividade antioxidante das enzimas que detoxificam as EROs, confirmando, portanto, a existência do estresse oxidativo na hemodiálise.

Os níveis de malonaldeído e antioxidantes foram medidos em 15 pacientes sob tratamento conservador, 15 sob hemodiálise e em 15 indivíduos saudáveis. Observou-se que com a progressão da doença para o tratamento com hemodiálise há um aumento da geração de EROs, resultando em um estresse oxidativo, bem como alterações nas defesas antioxidantes, que poderiam ter um importante papel no desenvolvimento da aterosclerose (Lin *et al.*, 1996).

Uma menor atividade das enzimas CAT, SOD e GSH-Px tem sido observada nos pacientes com IRC, sob tratamento conservador e diálise peritoneal domiciliar contínua (CAPD), o que sugere que os mecanismos de defesa antioxidantes enzimáticos estão diminuídos nos pacientes com insuficiência renal crônica (Durak *et al.*, 1994).

De fato, pacientes em hemodiálise apresentam aumento na peroxidação lipídica no plasma e diminuição na atividade da SOD, alterações que parecem contribuir para a ocorrência de distúrbios oxidativos nestes pacientes (McGrath *et al.*, 1995).

Rud'ko *et al.* (1995) avaliaram a peroxidação lipídica através dos níveis de malonaldeído e do sistema de defesa antioxidante em eritrócitos de pacientes com IRC sem sinais clínicos da doença (grupo 1), em tratamento conservador (grupo 2a), em pacientes em estágio terminal da doença (grupo 2b) e em indivíduos saudáveis. Observaram que o nível de MDA estava elevado nos pacientes do grupo 2b, correlacionando-se positivamente com a creatinina sérica. A CAT e a GSH-Px estavam em níveis normais, porém a SOD estava reduzida nos grupos 2a e 2b. Acredita-se que a progressão da IRC maximiza a ativação da peroxidação lipídica e deterioração da defesa antioxidante.

Yoshimura *et al.* (1996) verificaram uma redução nos níveis de RNA_m da GSH-Px e correlacionaram este fato à falência renal.

Num estudo com 54 pacientes urêmicos e 32 controles, constatou-se uma redução da atividade de GSH-Px ($20,5 \pm 6,8 \mu\text{g/g Hb}$), CAT ($6,5 \pm 2,3 \mu\text{g/g Hb}$) e glutatona reduzida (GSH) ($63,6 \pm 20,2 \text{ mg/dl}$)

e da concentração de vitamina E ($2,23 \pm 0,5 \text{ g/ml}$), bem como, níveis elevados de MDA plasmático nos pacientes, quando comparados com o grupo controle que apresentou $28,3 \pm 9 \mu\text{g}$ de GSH-Px/gHb, $7,54 \pm 1,9 \mu\text{g}$ CAT/g Hb, $75,1 \pm 6,3 \text{ mg}$ (GSH/dl) e $3,4 \pm 0,4 \text{ g}$ vitamina E/ml. Estes dados demonstram que a diminuição das defesas antioxidantes enzimáticas pode ter propiciado a lesão oxidativa nestes pacientes (Ong-Awyooth *et al.*, 1997). Portanto, um tratamento que vise a manutenção do sistema antioxidante atuante destes indivíduos parece ser promissor.

Peuchant *et al.* (1997) avaliaram os parâmetros indicadores de lipoperoxidação de eritrócitos em pacientes com IRC e o efeito de dieta hipoprotéica suplementada com cetoácidos e vitaminas A, C e E durante 6 meses. Observaram que antes da dieta os eritrócitos dos pacientes apresentavam níveis elevados de MDA e concentrações menores de ácidos graxos poliinsaturados e vitamina E. Observaram também que dietas hipoprotéicas diminuem a peroxidação lipídica, desempenhando um papel de proteção contra a lesão oxidativa nos eritrócitos de pacientes renais.

A peroxidação lipídica persiste com a evolução da doença renal, demonstrando que o sistema antioxidante na IRC não está operando adequadamente (Biasioli *et al.*, 1996).

Atualmente, pesquisadores têm procurado avaliar esta peroxidação lipídica; entretanto, é difícil quantificar os radicais livres produzidos *in vivo*, pois eles têm alta reatividade e meia-vida curta. Hoje, são utilizados métodos que medem os produtos de oxidação de lipídeos, proteínas, glicídeos e ácidos nucleicos como indicadores indiretos da produção endógena de EROs. Em relação ao monitoramento da peroxidação lipídica, existem parâmetros mais específicos e sensíveis do que o método do ácido tiobarbitúrico (TBARS) para medidas no plasma e eritrócito (Haklar *et al.*, 1995).

Lucchi *et al.* (1993) observaram que pacientes com reduzida depuração de creatinina apresentaram maiores níveis de dienos conjugados no plasma e tecido adiposo, mostrando que há um aumento do estresse oxidativo com a progressão da doença.

Hashimoto *et al.* (1996) avaliaram por cromatografia gasosa o 7-cetocolestadieno como marcador de peroxidação lipídica, em pacientes sob

hemodiálise, constatando que a ativação leucocitária que se dá pelo contato do sangue com o tubo dialisador, pode ser responsável pelo aumento na peroxidação lipídica nesses pacientes. Os EROs formados agiram sobre o colesterol e o ácido araquidônico, oxidando-os. Anderton *et al.* (1996), por meio da medida da fluorescência dos ácidos graxos poliinsaturados, demonstraram que os leucócitos mononucleares de pacientes com IRC apresentaram maior suscetibilidade à peroxidação dos lipídios das membranas, diminuindo assim a fluidez das mesmas.

Witko-Sarsat *et al.* (1996) desenvolveram uma avaliação espectrofotométrica para produtos de oxidação de proteínas (AOPP) no plasma de pacientes urêmicos, visto que as proteínas plasmáticas são alvos críticos para as espécies oxidantes produzidas neste compartimento. Eles observaram que os maiores níveis de AOPP ocorrem nos pacientes sob hemodiálise, seguindo-se pacientes sob CAPD e depois para os pacientes sob tratamento conservador, validando a medida de AOPP como marcador do grau de oxidação de proteínas.

Os níveis de elementos traço foram avaliados no plasma e eritrócitos e os de MDA no plasma, em pacientes antes e após a hemodiálise. Observou-se aumento na concentração de MDA e alteração nos níveis dos elementos traço, indicando aumento da suscetibilidade à peroxidação lipídica na uremia (Lin *et al.*, 1996).

Chen & Young (1992), avaliaram o conteúdo de glutatona reduzida (GSH), de Zn e a atividade da SOD, bem como a formação de MDA, em 25 pacientes com IRC e 24 controles. Observaram que nos pacientes os níveis de GSH, SOD e o Zn plasmático estavam reduzidos, havendo maior formação de MDA nas plaquetas. A diminuição de GSH correlacionou-se ao Zn plasmático nestes pacientes. Os resultados desta pesquisa sugerem que as toxinas urêmicas podem influenciar o conteúdo de GSH e SOD.

Mafra *et al.* (1998) observaram um aumento da peroxidação lipídica e de auto-anticorpos anti-LDL oxidada em 18 pacientes com insuficiência renal crônica, sob tratamento conservador, quando comparados com um grupo controle composto por 18 indivíduos. Isto sugere a participação da resposta imune humoral induzida por produtos de peroxidação lipídica na insuficiência renal crônica.

Segundo Baliga *et al.* (1997), existem pelo menos duas razões para se considerar os efeitos das EROs na toxicidade das doenças renais: primeiro, porque o estudo das EROs atualmente se apresenta como uma área nova e emergente da biologia e, segundo, porque com base nos resultados de estudos com animais, as pesquisas nessa área podem oferecer uma oportunidade terapêutica na redução da morbidade em pacientes portadores de doença renal.

CONCLUSÃO

Nas pesquisas realizadas com pacientes que apresentam IRC comprovou-se o aumento da peroxidação lipídica, bem como uma redução nos níveis de enzimas e vitaminas antioxidantes, assim como de elementos traço. A lipoperoxidação pode estar favorecendo a incidência de aterosclerose nestes pacientes, visto que estes trabalhos mostram que nos pacientes renais há uma maior suscetibilidade da LDL à oxidação.

Porém, ainda não há uma demonstração final da causa deste aumento de peroxidação lipídica. Alguns autores referem-se ao aumento do consumo de oxigênio pelos néfrons remanescentes e conseqüente aumento na produção de espécies reativas de oxigênio. Outros autores propõem que a uremia altera as concentrações de antioxidantes como a vitamina E e os elementos traço, favorecendo assim um desequilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigênio e a proteção antioxidante. Com relação à hemodiálise pode ocorrer uma ativação dos leucócitos pelo contato do sangue com o tubo de diálise, produzindo assim radicais livres.

Por outro lado, a dieta é um fator de extrema importância para reduzir a progressão da falência renal, onde pode-se manipular a ingestão de ácidos graxos, controlando o aporte dos ácidos graxos poliinsaturados e saturados, prevenindo desta forma a peroxidação lipídica e os problemas cardiovasculares. O aporte adequado de antioxidantes, como vitamina C, E e β -caroteno e minerais como o zinco e selênio, também poderia minimizar as conseqüências da progressão da IRC.

Os dados da literatura, mesmo ainda não conclusivos a respeito da necessidade de suplementação vitamínica ou de mineral para pacientes com IRC, sugerem que um desequilíbrio destes antioxidantes na

alimentação pode favorecer o efeito deletério dos radicais livres, afetando assim o estado nutricional.

Em conclusão, estas evidências sugerem que pacientes com IRC apresentam peroxidação lipídica elevada. Novos estudos deverão ser realizados para reverter ou evitar níveis elevados de radicais livres nestes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDALLA, D.S.P. Antioxidantes. Conceitos básicos e perspectivas terapêuticas. *ARS CVRANDI*, São Paulo, v.26, p.141-164, nov./dez., 1993.
- ANDERTON, J.G., THOMAS, T.H., WILKINSON, R. Increased susceptibility to membrane lipid peroxidation in renal failure. *Nephron*, Basel, v.74, n.2, p.373-377, 1996.
- BALIGA, R., UEDA, N., EALKER, P.D., SHAH, S.V. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*, Duluth, v.29, n.3, p.465-467, 1997.
- BERGSTRÖM, J. Uremic toxicity. In: KOPPLE, J.D., MASSRY, S.G. *Nutritional management of renal disease*. Maryland : Williams & Wilkins, 1997. p.97.
- BIASIOLI, S., SCHIAVON, R., De FANTI, E., CAVALCANTI, G., GIAVARINA, D. The role of erythrocytes in the peroxidation process in people on hemodialysis. *ASAIO Journal*, Philadelphia, v.42, n.5, p.890-894, 1996.
- BONNES, T., GUÉRIN, T. Is malonaldehyde a valuable of peroxidation? *Biochemical Pharmacology*, Oxford, v.44, n.5, p.985-988, 1992.
- CHEN, S.M., YOUNG, T.K. Reduced glutathione superoxide dismutase contents and malondialdehyde formation in platelets from uremic patients: relation to plasma and platelet zinc. *Journal of the Formosan Medical Association*, Hong Kong, v.91, n.2, p.180-184, 1992.
- CLARK, W.F., PARBTANI, A., PHILBRICK, D.J., SPANNER, E., HUFF, M.W., HOLUB, B.J. Dietary protein restriction versus fish oil supplementation in the chronic remnant nephron model. *Clinical Nephrology*, Munchen, v.39, n.6, p.295-304, 1993.
- DURAK, I., AKYOL, O., BASESME, E., CANBOLAT, O., KAVUTCUM, M. Reduced erythrocyte defense mechanism against free radical toxicity in patients with chronic renal failure. *Nephron*, Basel, v.66, n.1, p.76-80, 1994.
- GENTILE, M.G., FELLIN, G., COFANO, F., DELLE FAVE, A., MANNA, G., CICERI, R., PETRINI, C., LAVARDA, F., POZZI, F., DÁMICO, G. Treatment of proteinuric patients with vegetarian soy diet and fish oil. *Clinical Nephrology*, Munchen, v.40, p.315-320, 1993.
- HAKLAR, G., YEGENAGA, I., YALCIN, A.S. Evaluation of oxidant stress in chronic hemodialysis patients: use of different parameters. *Clinica Chimica Acta*, Amsterdam, v.234, n.1/2, p.109-114, 1995.
- HALLIWELL, B., GUITTERIDGE, J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 2.ed. New York : Clarendon Press, 1991. p.198.
- HASHIMOTO, H., MIO, T., SUMINO, K. Lipid abnormalities of erythrocyte membranes in hemodialysis patients with chronic renal failure. *Clinica Chimica Acta*, Amsterdam, v.252, n.2, p.137-145, 1996.
- HASANOGLU, E., ALTAN, N., SINDEL, S., ONGUN, C.O., BALI, M., ALTINTAS, E. The relationship between erythrocyte superoxide dismutase activity and plasma levels of some trace elements (Al, Cu, Zn) of dialysis patients. *General Pharmacology*, Oxford, v.25, n.1, p.107-110, 1994.
- JACKSON, P., LOUGHREY, C.M., LIGHTBODY, J.H., McNAMEE, P.T., YOUNG, I.S. Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clinica Chimica Acta*, Amsterdam, v.41, n.8 (pt 1), p.1135-1138, 1995.
- JIALAL, I., GRUNDY, S.D. Influence of antioxidant vitamins on LDL oxidation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, New York, v.669, n.30, p.239-248, 1992.
- KASISKE, L.B., O'DONNELL, M.P., KIM, Y., KEANE, W.F. Treatment of hyperlipidemia in chronic progressive renal disease. *Nephrology and Hypertension*, v.2, n.4, p.602-608, 1993.
- LIN, T.H., CHEN, J.G., LIAW, J.M., JUAN, J.G. Trace elements and peroxidation in uremic patients on hemodialysis. *Biological Trace Element Research*, London, v.51, n.3, p.277-283, 1996.
- LOUGHREY, C.M., YOUNG, I.S., LIGHTBOBY, J.H., McMASTER, D., McNAMEE, P.T., TRIMBLE, E.R. Oxidative stress in hemodialysis. *Quarterly Journal of Medicine*, Oxford, v.87, n.11, p.679-683, 1994.
- LUCCHI, L., BANNI, S., BOTTI, B., CAPPELLI, G., MEDICI, G., MELIS, M.P., TOMASI, A., VANNINI, V.I., LUSVARGHI, E. Conjugated diene fatty acids in patients with chronic renal failure: evidence of increased lipid peroxidation? *Nephron*, Basel, v.65, n.3, p.401-409, 1993.

- MAFRA, D., DAMASCENO, N.R.T., ABDALLA, D.S.P., COZZOLINO, S.M.F. Avaliação da peroxidação lipídica em pacientes com insuficiência renal crônica. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE ALIMENTOS, 16., 1998, Rio de Janeiro. *Anais...*, Rio de Janeiro : SBCTA, 1998. v.1, p.533-536.
- McGRATH, L.T., DOUGLAS, A.F., McCLEAN, E., BROWN, J.H., DOHERTY, C.C., JOHSTON, G.D., ARCHBOLD, G.P. Oxidative stress and erythrocyte membrane fluidity in patients undergoing regular dialysis. *Clinica Chimica Acta*, Amsterdam, v.235, p.179-188, 1995.
- MIGUEL, A., LINARES, M., PEREZ, A. Evidence of an increased susceptibility to lipid peroxidation in red blood cells of chronic renal failure patients. *Nephron*, Basel, v.50, n.1, p.64-65, 1988.
- MOHORA, M., MIRCESSU, G., CIRJAN, C., MIHAILESCU, I., GIRNEATA, L., URSEA, N., DINU, V. Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. *Romanian Journal of Internal Medicine*, Bucaresti, v.33, n.3-4, p.237-242, 1995.
- OLDRIZZI, L., RUGIU, C., MASHIO, G. Diet and chronic renal failure. *Contributions to Nephrology*, Basel, v.102, p.37-47, 1993.
- ONG-AWYOOOTH, L., ONGAJYOOOTH, S., TIENSONG, S., NILWARANGKUR, S. Reduced free radical scavengers and chronic renal failure. *Journal of the Medical Association of Thailand*, Bangkok, v.80, n.2, p.101-108, 1997.
- ONGAJOOOTH, L., ONGAJYOOOTH, S., LIKIDLILID, A., CHANTACHUM, Y., SHAYAKUL, C., NILWARANGKUR, S. Role of lipid peroxidation, trace elements and antioxidant enzymes in chronic renal disease patients. *Journal of the Medical Association of Thailand*, Bangkok, v.79, n.12, p.791-800, 1996.
- PANZETTA, O., COMINACINI, L., GARBIN, U., FRATTA, P.A., GAMMARO, L., BIANCO, F., DAVOLI, A., CAMPAGNOLA, M., De SANTIS, A., PASTORINI, A.M. Increased susceptibility of LDL to in vitro oxidation in patients on maintenance hemodialysis: effects of fish oil and vitamin E administration. *Clinical Nephrology*, Munchen, v.44, n.5, p.303-309, 1995.
- PEUCHANT, E., DELMAS-BEAUVIEUX, M.C., DUBOURG, L., THOMAS, M.J., PERROMAT, A., APARICIO, M., CLERC, M., COMBE, C. Antioxidant effects of a supplementation a very low protein diet in chronic renal failure. *Free Radical Biology Medicine*, New York, v.22, n.1/2, p.313-320, 1997.
- RICHARD, M.J., ARNAUD, J., JURKOVITZ, C., HACHACHE, T., MEFTAH, H., LAPORTE, F., FORET, M., FAVIER, A., CORDONNIER, D. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron*, Basel, v.57, n.1, p.10-15, 1991.
- RICHARD, M.J., SIRAJEDDINE, M.K., CORDONNIER, D., TRICOT, F., FOULON, T., MOUNEIMNE, A., MAURIZI, J. Relationship of omega-3 fatty acid supplementation to plasma lipid peroxidation in predialysis patients with hypertriglyceridaemia. *European Journal of Medicine*, Paris, v.2, n.1, p.15-18, 1993.
- RUD'KO, I.A., BALASHOV, T.S., KUBATIEV, A., ERMOLENKO, V.M. The erythrocyte pro-oxidant and antioxidant system of patients with chronic kidney failure. *Terapivicheskiy Arkhiv*, Moskva, v.67, n.8, p.7-9, 1995.
- TIIDUS, P.M., BEHUNS, W.A., MADERE, R. Effects of vitamin E status and exercise training on tissue lipid peroxidation based on two methods of assessment. *Nutrition Research*, Elmsford, v.13, p.S189-S193, 1993. Supplement.
- WITKO-SARSAT, V., FRIEDLANDER, M., CAPELLERE-BLANDIN, C., NGUYEN-KHOA, T., NGUYEN, A.T., ZINGRAFF, J., JUNERS, P., DESCAMPS-LATSCHA, B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney International*, New York, v.49, n.5, p.1304-1313, 1996.
- YOSHIMURA, S., SUEMIZU, H., NOMOTO, Y., SAKAI, H., KATSUOKA, N., MORIUCHI, T. Plasma glutathione peroxidase deficiency caused by renal dysfunction. *Nephron*, Basel, v.73, n.2, p.207-211, 1996.

Recebido para publicação em 2 de abril e aceito em 3 de dezembro de 1998.