

## RADICAIS LIVRES E OS PRINCIPAIS ANTIOXIDANTES DA DIETA

### FREE RADICALS AND THE MAIN DIETARY ANTIOXIDANTS

Maria de Lourdes Pires BIANCHI<sup>1</sup>

Lusânia Maria Greggi ANTUNES<sup>2</sup>

#### RESUMO

*Durante a redução do oxigênio molecular, espécies reativas de oxigênio são formadas e existe a necessidade permanente de inativar estes radicais livres. Os danos induzidos pelos radicais livres podem afetar muitas moléculas biológicas, incluindo os lipídeos, as proteínas, os carboidratos e as vitaminas presentes nos alimentos. As espécies reativas de oxigênio também estão implicadas nas várias doenças humanas. Evidências têm sido acumuladas indicando que uma dieta rica em antioxidantes reduz os riscos das principais doenças humanas. Esta revisão discute a importância dos antioxidantes da dieta sobre as estratégias de defesa dos organismos contra os radicais livres.*

**Termos de indexação:** radicais livres, antioxidantes, dieta, vitaminas.

#### ABSTRACT

*During the reduction of molecular oxygen, reactive oxygen species are formed and there is a continuous requirement for inactivation of these free radicals. Damage induced by free radicals can affect many biological molecules, including lipids, proteins, carbohydrates and vitamins present in the food. Reactive oxygen species are also thought to be implicated in the pathogenesis of various human diseases. In fact, evidence has been accumulated indicating that a diet rich in antioxidants reduce the risks of the major human diseases. This review discusses the importance of dietary antioxidants in the defense strategies of organisms against free radicals.*

**Index terms:** free radicals, antioxidants, diet, vitamins.

#### RADICAIS LIVRES

As moléculas orgânicas e inorgânicas e os átomos que contêm um ou mais elétrons não

pareados, com existência independente, podem ser classificados como radicais livres (Halliwell, 1994). Essa configuração faz dos radicais livres moléculas altamente instáveis, com meia-vida curtíssima e

---

<sup>(1)</sup> Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. do Café, s/n., 14040-903, Ribeirão Preto, SP.

<sup>(2)</sup> Pós-doutoranda, Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

quimicamente muito reativas. A presença dos radicais é crítica para a manutenção de muitas funções fisiológicas normais (Pompella, 1997).

Algumas espécies de radicais livres:

$^1\text{O}_2$	oxigênio singlete
$\text{O}_2^-$	radical superóxido
$\text{OH}^\cdot$	radical hidroxila
$\text{NO}^\cdot$	óxido nítrico
$\text{ONOO}^\cdot$	peroxinitrito
$\text{Q}^\cdot$	radical semiquinona

Os radicais livres podem ser gerados no citoplasma, nas mitocôndrias ou na membrana e o seu alvo celular (proteínas, lipídeos, carboidratos e DNA) está relacionado com o seu sítio de formação (Anderson, 1996; Yu & Anderson, 1997). Entre as principais formas reativas de oxigênio o  $\text{O}_2^-$  apresenta uma baixa capacidade de oxidação, o  $\text{OH}^\cdot$  mostra uma pequena capacidade de difusão e é o mais reativo na indução de lesões nas moléculas celulares. O  $\text{H}_2\text{O}_2$  não é considerado um radical livre verdadeiro, mas é capaz de atravessar a membrana nuclear e induzir danos na molécula de DNA por meio de reações enzimáticas (Anderson, 1996).

#### Estresse oxidativo

A formação de radicais livres *in vivo* ocorre via ação catalítica de enzimas, durante os processos de transferência de elétrons que ocorrem no metabolismo celular e pela exposição à fatores exógenos (Quadro 1). Contudo, na condição de pró-oxidante a concentração desses radicais pode aumentar devido à maior geração intracelular ou pela deficiência dos mecanismos antioxidantes (Cerutti, 1991, 1994). O desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes que resulta na indução de danos celulares pelos radicais livres tem sido chamado de estresse oxidativo (Sies, 1993).

**Quadro 1.** Fontes endógenas e exógenas de geração de radicais livres.

Endógenas	Exógenas
Respiração aeróbica	Ozônio
Inflamações	Radiações gama e ultravioleta
Peroxissomos	Medicamentos
Enzimas do citocromo P450	Dieta
	Cigarro

A ocorrência de um estresse oxidativo moderado, freqüentemente é acompanhada do aumento das defesas antioxidantes enzimáticas, mas a produção de uma grande quantidade de radicais livres pode causar danos e morte celular (Anderson, 1996).

Os danos oxidativos induzidos nas células e tecidos têm sido relacionados com a etiologia de várias doenças, incluindo doenças degenerativas tais como as cardiopatias, aterosclerose e problemas pulmonares (Quadro 2) (Ames *et al.*, 1993; Witzum, 1994; Roy & Kulkarni, 1996; Stahl & Sies, 1997). Os danos no DNA causados pelos radicais livres também desempenham um papel importante nos processos de mutagênese e carcinogênese (Poulsen *et al.*, 1998).

**Quadro 2.** Algumas doenças relacionadas com a geração de radicais livres.

Artrite	Disfunção cerebral
Aterosclerose	Cardiopatias
Diabetes	Enfisema
Catarata	Envelhecimento
Esclerose múltipla	Câncer
Inflamações crônicas	Doenças do sistema imune

A utilização de compostos antioxidantes encontrados na dieta ou mesmo sintéticos é um dos mecanismos de defesa contra os radicais livres que podem ser empregados nas indústrias de alimentos, cosméticos, bebidas e também na medicina, sendo que muitas vezes os próprios medicamentos aumentam a geração intracelular desses radicais (Doroshov, 1983; Halliwell *et al.*, 1995; Weijl *et al.*, 1997).

#### ESTRATÉGIAS DA DEFESA ANTIOXIDANTE

A produção contínua de radicais livres durante os processos metabólicos levou ao desenvolvimento de muitos mecanismos de defesa antioxidante para limitar os níveis intracelulares e impedir a indução de danos (Sies, 1993). Os antioxidantes são agentes responsáveis pela inibição e redução das lesões causadas pelos radicais livres nas células.

Uma ampla definição de antioxidante é “qualquer substância que, presente em baixas concentrações quando comparada a do substrato oxidável, atrasa ou inibe a oxidação deste substrato de maneira eficaz” (Sies & Stahl, 1995).

Esses agentes que protegem as células contra os efeitos dos radicais livres podem ser classificados em antioxidantes enzimáticos ou não-enzimáticos (Quadro 3) (Sies, 1993).

**Quadro 3.** Principais agentes de defesa antioxidante.

<b>Não-enzimático</b>	L-cisteína
$\alpha$ -tocoferol (vitamina E)	curcumina
$\beta$ -caroteno	<b>Enzimático</b>
Ácido ascórbico (vitamina C)	superóxido dismutase
Flavonóides	catalase
Proteínas do plasma	NADPH-quinona oxidoreductase
Selênio	glutaciona peroxidase
Glutaciona	enzimas de reparo
Clorofilina	

### Mecanismos de proteção

Os antioxidantes atuam em diferentes níveis na proteção dos organismos:

1 O primeiro mecanismo de defesa contra os radicais livres é impedir a sua formação, principalmente pela inibição das reações em cadeia com o ferro e o cobre.

1 Os antioxidantes são capazes de interceptar os radicais livres gerados pelo metabolismo celular ou por fontes exógenas, impedindo o ataque sobre os lipídeos, os aminoácidos das proteínas, a dupla ligação dos ácidos graxos poliinsaturados e as bases do DNA, evitando a formação de lesões e perda da integridade celular. Os antioxidantes obtidos da dieta, tais como as vitaminas C, E e A, os flavonóides e carotenóides são extremamente importantes na intercepção dos radicais livres.

1 Outro mecanismo de proteção é o reparo das lesões causadas pelos radicais. Esse processo está relacionado com a remoção de danos da molécula de DNA e a reconstituição das membranas celulares danificadas.

1 Em algumas situações pode ocorrer uma adaptação do organismo em resposta a geração desses radicais com o aumento da síntese de enzimas antioxidantes.

O controle do nível das enzimas antioxidantes nas células é extremamente importante para a

sobrevivência no ambiente aeróbico (Barnett & King, 1995). Os organismos eucariotos possuem enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase, a catalase e a glutaciona peroxidase que reagem com os compostos oxidantes e protegem as células e os tecidos do estresse oxidativo (Traber, 1997). Em adição aos efeitos protetores dos antioxidantes endógenos, a inclusão de antioxidantes na dieta é de grande importância e o consumo de frutas e vegetais está relacionado com a diminuição do risco do desenvolvimento de doenças associadas ao acúmulo de radicais livres (Pompeia, 1997).

Os estudos sobre os antioxidantes têm ressaltado, principalmente, o uso de nutrientes isolados no tratamento e prevenção de doenças. Entretanto, nos alimentos são encontrados uma grande variedade de substâncias que podem atuar em sinergismo na proteção das células e tecidos (Jacob, 1995; Niki *et al.*, 1995; Herberg *et al.*, 1998).

O efeito cooperativo entre as vitaminas C e E é freqüentemente mencionado na literatura, mostrando que a interação dessas vitaminas é efetiva na inibição da peroxidação dos lipídeos da membrana e na proteção do DNA (Gey, 1998).

A importância concernente ao desempenho dos antioxidantes *in vivo* depende dos fatores: tipos de radicais livres formados; onde e como são gerados esses radicais; análise e métodos para a identificação dos danos, e doses ideais para obter proteção.

Assim, é perfeitamente possível que um antioxidante atue como protetor em determinado sistema, mas que falhe na proteção, ou mesmo que aumente as lesões induzidas em outros sistemas, ou tecidos (Halliwell *et al.*, 1995).

A vitamina C, por exemplo, atua na fase aquosa como um excelente antioxidante sobre os radicais livres, mas não é capaz de agir nos compartimentos lipofílicos para inibir a peroxidação dos lipídeos. Por outro lado, estudos *in vitro* mostraram que essa vitamina na presença de metais de transição, tais como o ferro, pode atuar como uma molécula pró-oxidante e gerar os radicais  $H_2O_2$  e  $OH\cdot$ . Geralmente, esses metais estão disponíveis em quantidades muito limitadas e as propriedades antioxidantes dessa vitamina predominam *in vivo* (Odin, 1997).

## VITAMINAS ANTIOXIDANTES

Os alimentos contêm compostos oxidantes, os quais podem ocorrer naturalmente ou ser introduzidos durante o processamento para o consumo (Waters *et al.*, 1996). Por outro lado, os alimentos, principalmente as frutas, verduras e legumes (Quadro 4), também contêm agentes antioxidantes, tais como as vitaminas C, E e A, a clorofilina, os flavonóides, carotenóides, curcumina e outros que são capazes de restringir a propagação das reações em cadeia e as lesões induzidas pelos radicais livres (Stavric, 1994; Fotsis *et al.*, 1997; Pool-Zobel *et al.*, 1997).

**Quadro 4.** Algumas fontes de antioxidantes na dieta.

Alimento	Antioxidante	Alimento	Antioxidante
Mamão	-β-caroteno	Uva	- ácido elágico
Brócolis	-flavonóides	Salsa	-flavonóides
Laranja	- vitamina C	Morango	- vitamina C
Chá	-catequinas	Curry	- curcumina
Vinho	- quercetina	Noz	- polifenóis
Cenoura	-β-caroteno	espinafre	- clorofilina
Tomate	- carotenóides	Repolho	- taninos

As vitaminas C, E e o β-caroteno são consideradas excelentes antioxidantes, capazes de sequestrar os radicais livres com grande eficiência. O uso de medicamentos, o tabagismo, as condições nutricionais, o consumo de álcool, a poluição do ar e outros fatores podem diminuir os níveis de antioxidantes celulares (Machlin, 1992; Roe, 1992). As defesas antioxidantes do organismo podem ser restabelecidas com dietas apropriadas e suplementos vitamínicos (Caragay, 1992; Anderson, 1996).

A vitamina C (ácido ascórbico) é, geralmente, consumida em grandes doses pelos seres humanos, sendo adicionada a muitos produtos alimentares para inibir a formação de metabólitos nitrosos carcinogênicos. A vitamina C da dieta é absorvida de forma rápida e eficiente por um processo dependente de energia. O consumo de doses altas pode levar ao aumento da concentração dessa vitamina nos tecidos e no plasma sanguíneo.

Os benefícios obtidos na utilização terapêutica da vitamina C em ensaios biológicos com animais incluem o efeito protetor contra os danos causados pela exposição às radiações e medicamentos (Amaral-Mokrane *et al.*, 1996). Os estudos epidemiológicos

também atribuem a essa vitamina um possível papel de proteção no desenvolvimento de tumores nos seres humanos (Lupulescu, 1993; Duthie *et al.*, 1996). Contudo, a recomendação de suplementação dessa vitamina deve ser avaliada especificamente para cada caso, pois existem muitos componentes orgânicos e inorgânicos nas células que podem modular a atividade da vitamina C, afetando sua ação antioxidante.

A vitamina E é um componente dos óleos vegetais encontrada na natureza em quatro formas diferentes α, β, γ e δ-tocoferol, sendo o α-tocoferol a forma antioxidante amplamente distribuída nos tecidos e no plasma.

A vitamina E encontra-se em grande quantidade nos lipídeos, e evidências recentes sugerem que essa vitamina impede ou minimiza os danos provocados pelos radicais livres associados com doenças específicas, incluindo o câncer, artrite, catarata e o envelhecimento (Morrissey *et al.*, 1994; Heinonen *et al.*, 1998). A vitamina E tem a capacidade de impedir a propagação das reações em cadeia induzidas pelos radicais livres nas membranas biológicas (Traber & Packer, 1995). Os danos oxidativos podem ser inibidos pela ação antioxidante dessa vitamina, juntamente com a glutatona, a vitamina C e os carotenóides, constituindo um dos principais mecanismos da defesa endógena do organismo (Riley, 1994).

A vitamina A é um fator importante no crescimento e na diferenciação celular. Além disso, tem apresentado ação preventiva no desenvolvimento de tumores da bexiga, mama, estômago e pele, em estudos realizados com animais. Estudos epidemiológicos também mostraram que o consumo regular de alimentos ricos em vitaminas A e C pode diminuir a incidência de câncer retal e de cólon. O β-caroteno, o mais importante precursor da vitamina A, está amplamente distribuído nos alimentos e possui ação antioxidante.

## FLAVONÓIDES ANTIOXIDANTES

Entre os antioxidantes presentes nos vegetais, os mais ativos e frequentemente encontrados são os compostos fenólicos, tais como os flavonóides. As propriedades benéficas desses compostos podem ser atribuídas à sua capacidade de sequestrar os radicais

livres (Decker, 1997). Os compostos fenólicos mais estudados são: o ácido caféico, o ácido gálico e o ácido elágico. Esses compostos de considerável importância na dieta podem inibir o processo de peroxidação lipídica (Hartman & Shankel, 1990; Halliwell *et al.*, 1995).

O ácido elágico, encontrado principalmente na uva, morango e nozes, tem sido efetivo na prevenção do desenvolvimento do câncer induzido pelas substâncias do cigarro (Castonguay *et al.*, 1990).

A curcumina, um composto fenólico usado como corante de alimentos, é um antioxidante natural derivado da cúrcuma (*Curcuma longa*) que tem sido extensivamente investigado. A curcumina seqüestra os radicais livres e inibe a peroxidação lipídica, agindo na proteção celular das macromoléculas celulares, incluindo o DNA, dos danos oxidativos (Kunchandy & Rao, 1990; Subramanian *et al.*, 1994).

Os compostos fenólicos podem inibir os processos da oxidação em certos sistemas, mas isso não significa que eles possam proteger as células e os tecidos de todos os tipos de danos oxidativos. Esses compostos podem apresentar atividade pró-oxidante em determinadas condições (Decker, 1997).

Existe na literatura muita controvérsia sobre o mecanismo de ação dos flavonóides. Os flavonóides atuam como antioxidantes na inativação dos radicais livres, em ambos os compartimentos celulares lipofílico e hidrofílico. Esses compostos têm a capacidade de doar átomos de hidrogênio e portanto, inibir as reações em cadeia provocadas pelos radicais livres (Hartman & Shankel, 1990; Arora *et al.*, 1998). Os flavonóides mais investigados são: a quercetina, a miricetina, a rutina e a naringenina (Hartman & Shankel, 1990).

A quercetina está presente nas frutas e vegetais, e é o flavonóide mais abundante encontrado no vinho tinto. Entretanto, esse antioxidante pode reagir com ferro e tornar-se um pró-oxidante (Gaspar *et al.*, 1993).

Os flavonóides miricetina, quercetina e rutina foram mais efetivos do que a vitamina C na inibição dos danos oxidativos induzidos pelo  $H_2O_2$  no DNA de linfócitos humanos (Noroozi *et al.*, 1998).

(-)-epicatequina e rutina apresentaram atividade antioxidante sobre o  $OH^\cdot$  superior ao antioxidante

manitol, um conhecido seqüestrador de radicais hidroxila (Hanasaki *et al.*, 1994).

Outros flavonóides naturais, (-)-epicatequina e (-)-epigallocatequina, com propriedades antioxidantes e inibidores do processo de carcinogênese, são encontrados no chá verde e em menores concentrações no chá preto (Rice-evans *et al.*, 1995; Mukherjee *et al.*, 1997).

Knekt *et al.* (1997) encontraram uma relação inversa entre o consumo de flavonóides na dieta e o desenvolvimento de tumores em indivíduos na faixa etária de 50 anos e não-fumantes. Os autores observaram que entre as muitas fontes de flavonóides da dieta, o consumo de maçãs apresentou os melhores resultados na prevenção do desenvolvimento de tumores no pulmão.

#### MINERAIS ANTIOXIDANTES

O estresse oxidativo tem sido frequentemente relacionado às fases de iniciação e promoção do processo de carcinogênese. As enzimas antioxidantes, dependentes de selênio e zinco, que antagonizam esse processo estão em níveis baixos nas células tumorais (Grigolo *et al.*, 1998).

Tem sido demonstrado que os tumores apresentam menores concentrações da enzima superóxido dismutase dependente de zinco e cobre em comparação aos tecidos normais (Grigolo *et al.*, 1998). Além do selênio, o zinco é frequentemente mencionado na literatura como um mineral "antioxidante" envolvido nos mecanismos celulares de defesa contra os radicais livres (Alfieri *et al.*, 1998; Yiin & Lin, 1998).

Níveis reduzidos de selênio, um elemento traço essencial para os seres humanos e animais, nas células e tecidos tem como consequência concentrações menores da enzima antioxidante glutatona peroxidase, resultando em maior suscetibilidade das células e do organismo aos danos oxidativos induzidos pelos radicais livres (Scieszka *et al.*, 1997). Há na literatura evidências de que a deficiência de selênio é um fator importante de predisposição no desenvolvimento de tumores. Os estudos epidemiológicos mostram a relação inversa entre os níveis de selênio no plasma e a incidência de câncer (Fiala *et al.*, 1998). Dados

epidemiológicos também mostraram que o selênio pode interagir com as vitaminas A e E na prevenção do desenvolvimento de tumores e na terapia da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (Delmas-Beauvieux *et al.*, 1996). Entretanto, outros resultados mostraram que a suplementação com esse mineral “antioxidante” pode aumentar os processos de carcinogênese, recomendando cautela na administração de selênio para os seres humanos (Birt, 1986).

## CONCLUSÃO

A utilização de agentes antioxidantes pode representar uma nova abordagem na inibição dos danos provocados pelo excesso de radicais livres. Contudo, a aplicação farmacológica desses agentes pode interferir com os mecanismos celulares, incluindo as alterações na atividade enzimática e na estrutura das membranas. Apesar dos estudos epidemiológicos revelarem uma relação inversa entre o consumo de frutas e vegetais e a incidência de tumores, várias investigações em fase de conclusão têm evidenciado a ausência de benefícios, e até mesmo prejuízo na suplementação com vitaminas sobre o desenvolvimento de diferentes tipos de tumores.

Assim, o uso de vitaminas e outros antioxidantes na prevenção e modulação das conseqüências patológicas dos radicais livres precisa da definição de doses e de protocolo de tratamento, sendo necessários mais estudos sobre o mecanismo de ação desses agentes antes da sua prescrição em larga escala.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALFIERI, M.A., LEUNG, F.Y., GRACE, D.M. Selenium and zinc levels in surgical patients receiving total parenteral nutrition. *Biological Trace Element Research*, London, v.61, n.1, p.33-39, 1998.
- AMARA-MOKRANE, Y.A., LEHUCHER-MICHEL, M.P., BALANSARD, G., DUMÉNIL, G., BOTTA, A. Protective effects of  $\alpha$ -hederin, chlorophyllin and ascorbic acid towards the induction of micronuclei by doxorubicin in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis*, Oxford, v.11, n.2, p.161-167, 1996.
- AMES, B.N., SHIGENAGA, M.K., HAGEN, T.M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington DC, v.90, n.17, p.7915-7922, 1993.
- ANDERSON, D. Antioxidant defences against reactive oxygen species causing genetic and other damage. *Mutation Research*, Amsterdam, v.350, n.1, p.103-108, 1996.
- ARORA, A., MURALEEDHARAN, G.N., STRASBURG, G.M. Structure-activity relationships for antioxidant activities of a series of flavonoids in a liposomal system. *Free Radical Biology and Medicine*, New York, v.24, n.9, p.1355-1363, 1998.
- BARNETT, Y.A., KING, C.M. An investigation of antioxidant status, DNA repair capacity and mutation as a function of age in humans. *Mutation Research*, Amsterdam, v.338, n.1/6, p.115-128, 1995.
- BIRT, D.F. Update on the effects of vitamins A, C, and E and selenium on carcinogenesis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, New York, v.183, n.3, p.311-320, 1986.
- CARAGAY, A.B. Cancer preventive foods and ingredients. *Food Technology*, Chicago, v.46, p.65-68, 1992.
- CERUTTI, P.A. Oxidant stress and carcinogenesis. *European Journal of Clinical Investigation*, Oxford, v.21, n.1, p.1-5, 1991.
- CERUTTI, P.A. Oxy-radicals and cancer. *Lancet*, London, v.344, n.8926, p.862-863, 1994.
- DECKER, E.A. Phenolics: prooxidants or antioxidants? *Nutrition Reviews*, New York, v.55, n.11, p.396-407, 1997.
- DELMAS-BEAUVIEUX, M.C. PEUCHANT, E., COUCHOURON, A., CONSTANS, J., SERGEANT, C., SIMONOFF, M., PELLEGRIN, J.L., LENG, B., CONRY, C., CLERC, M. The enzymatic antioxidant system in blood and glutathione status in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients: effects of supplementation with selenium or  $\beta$ -carotene. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.64, n.1, p.101-107, 1996.
- DOROSHOW, J.H. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Research*, Baltimore, v.43, n.2, p.460-472, 1983.
- DUTHIE, S.J., MA, A., ROSS, M.A., COLLINS, A.R. Antioxidant supplementation decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Cancer Research*, Baltimore, v.56, n.6, p.1291-1295, 1996.

- FIALA, E.S., STARETZ, M.E., PANDYA, G.A., EL-BAOUMY, K., HAMILTON, S.R. Inhibition of DNA cytosine methyltransferase by chemopreventive selenium compounds, determined by an improved assay for DNA cytosine methyltransferase and DNA cytosine methylation. *Carcinogenesis*, New York, v.15, n.4, p.597-604, 1998.
- FOTSIS, T. *et al.* Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and *in vitro* angiogenesis. *Cancer Research*, Baltimore, v.57, n.14, p.2916-2921, 1997.
- GASPAR, J., LAIRES, A., MONTEIRO, M., LAUREANO, O., RAMOS, E., RUEFF, J. Quercetin and the mutagenicity of wines. *Mutagenesis*, Oxford, v.8, n.1, p.51-55, 1993.
- GEY, K.F. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. *Biofactors*, Oxford, v.7, n.1/2, p.113-174, 1998.
- GRIGOLO, B., LISIGNOLI, G., TONEGUZZI, S., MAZZETTI, I., FACCHINI, A. Copper/zinc superoxide dismutase expression by different human osteosarcoma cell lines. *Anticancer Research*, Athens, v.18, n.2A, p.1175-1180, 1998.
- HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition Reviews*, New York, v.52, n.8, p.253-265, 1994.
- HALLIWELL, B., AESCHBACH, R., LÖLINGER, J., ARUOMA, O.I. The characterization on antioxidants. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v.33, n.7, p.601-617, 1995.
- HANASAKI, Y., OGAWA, S., FUKUI, S. The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*, New York, v.16, n.6, p.845-850, 1994.
- HARTMAN, P.E., SHANKEL, D.M. Antimutagens and anticarcinogens: a survey of putative inter-receptor molecules. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, New York, v.15, n.3, p.145-182, 1990.
- HEINONEN, O.P., ALBANES, D., VIRTAMO, J., TAYLOR, P.R., HUTTUNEN, J.K., HARTMAN, A.M., HAAPAKOSKI, J., MALILA, N., RAUTALAHTI, M., RIPATTI, S., MAENPAA, H., TEERENHOVI, L., KOSS, L., VIROLAINEN, M., EDWARDS, B.K. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute*, Bethesda, v.90, n.6, p.440-446, 1998.
- HERCBERG, S., GALAN, P., PREZIOSI, P., ROUSSEL, A.M., ARNAUD, J., RICHARD, M.J., MALVY, D., PAUL-DAUPHIN, A., BRIANCON, S., FAVIER, A. Background and rationale behind the SU.VI. MAX study, a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers. *International Journal for Vitamins and Nutrition Research*, Bern, v.68, n.1, p.3-20, 1998.
- JACOB, R.A. The integrated antioxidant system. *Nutrition Research*, New York, v.15, n.5, p.755-766, 1995.
- KNEKT P. *et al.* Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. *American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v.146, n.3, p.223-230, 1997.
- KUNCHANDY, E., RAO, M.N.A. Oxygen radical scavenging activity of curcumin. *International Journal of Pharmacology*, v.58, p.237-240, 1990.
- LUPULESCU, A. The role of vitamins A,  $\beta$ -carotene, E and C in cancer cell biology. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, Bern, v.63, n.3, p.3-14, 1993.
- MACHLIN, L.J. Introduction. *Annals of the New York Academy Sciences*, New York, v.669, n.4, p.1-6, 1992.
- MORRISSEY, P.A., SHEEHY, P.J.A., GAYNOR, P. Vitamin E. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.62, p.260-264, 1994.
- MUKHERJEE, J., SARKAR, D., SHARMA, A. Effects of dietary consumption of black tea infusion alone and in combination with known clastogens on mouse bone marrow chromosomes *in vivo*. *Food Chemical Toxicology*, Oxford, v.35, n.5, p.657-661, 1997.
- NIKI, E., NOGUSHI, N., TSUCHIHASHI, H., GOTOH, N. Interaction among vitamin C, vitamin E, and  $\beta$ -carotene. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.62, n.6, p.1322-1326, 1995.
- NOOROZI, M., ANGERSON, W.J., LEAN, M.E. Effects of flavonoids and vitamin C on oxidative DNA damage in human lymphocytes. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.67, n.6, p.1210-1218, 1998.
- ODIN, A.P. Vitamins as antimutagens: advantages and some possible mechanisms of antimutagenic action. *Mutation Research*, Amsterdam, v.386, n.1, p.39-67, 1997.
- POMPELLA, A. Biochemistry and histochemistry of oxidant stress and lipid peroxidation. *International*

- Journal of Vitamin and Nutrition Research*, Bern, v.67, n.5, p.289-297, 1997.
- POOL-ZOBEL, B.L., BUB, A., MÜLLER, H., WOLLOWSKI, I., RECHKEMMER, G. Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. *Carcinogenesis*, New York, v.18, n.9, p.1847-1850, 1997.
- POULSEN, H.E., PRIEME, H., LOFT, S. Role of oxidative DNA damage in cancer initiation and promotion. *European Journal of Cancer Prevention*, Oxford, v.7, n.1, p.9-16, 1998.
- RICE-EVANS, C.A. *et al.* The relative anti-oxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Radical Research*, Chur, v.22, p.375-388, 1995.
- RILEY, P.A. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *International Journal of Radiation Biology*, London, v.65, n.1, p.27-33, 1994.
- ROE, D.A. Effects of drugs on vitamins needs. *Annals of the New York Academy Sciences*, New York, v.669, p.156-163, 1992.
- ROY, P., KULKARNI, A.P. Oxidation of ascorbic acid by lipoxygenase: effect of selected chemicals. *Food Chemical Toxicology*, Oxford, v.34, n.6, p.563-570, 1996.
- SCIENZKA, M., DANCH, A., MACHALSKI, M., DROZDZ, M. Plasma selenium concentration in patients with stomach and colon cancer in the Upper Silesia. *Neoplasma*, Bratislava, v.44, n.6, p.395-397, 1997.
- SIES, H. Strategies of antioxidant defence. Review. *European Journal of Biochemistry*, Berlin, v.215, n.2, p.213-219, 1993.
- SIES, H., STAHL, W. Vitamins E and C,  $\beta$ -carotene, and other carotenoids as antioxidants. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.62, n.6, p.1315-1321, 1995.
- STAHL, W., SIES, H. Antioxidant defence: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes*, New York, v.46, p.S14-S18, 1997. Supplement 2.
- STAVRIC, B. Antimutagens and anticarcinogens in foods. *Food Chemical Toxicology*, Oxford, v.32, n.1, p.79-90, 1994.
- SUBRAMANIAN, M. *et al.* Diminution of singlet oxygen-induced damage by curcumin and related antioxidants. *Mutation Research*, Amsterdam, v.311, n.2, p.249-255, 1994.
- TRABER, M.G. Cellular and molecular mechanisms of oxidants and antioxidants. *Mineral and Electrolyte Metabolism*, Basel, v.23, n.3/6, p.135-139, 1997.
- WATERS, M.D., STACK, H.F., JACKSON, M.A., BROCKMAN, H.E., DEFLORA, S. Activity profiles of antimutagens: *in vitro* and *in vivo* data. *Mutation Research*, Amsterdam, v.350, n.1, p.109-129, 1996.
- WEIJL, N.I., CLETON, F.J., OSANTO, S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity. *Cancer Treatment Reviews*, London, v.23, n.4, p.209-240, 1997.
- WITZUM, J.L. The oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*, London, v.344, n.8926, p.793-795, 1994.
- YIIN, S.J., LIN, T.H. Effects of metallic antioxidants on cadmium-catalyzed peroxidation of arachidonic acid. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, Philadelphia, v.28, n.1, p.43-50, 1998.
- YU, T-W., ANDERSON, D. Reactive oxygen species-induced DNA damage and its modification: a chemical investigation. *Mutation Research*, Amsterdam, v.379, n.2, p.201-210, 1997.

**Recebido para publicação em 29 de abril e aceito em 26 de agosto de 1998.**