

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA EM ALIMENTOS: ESTRATÉGIAS
PARA AUMENTO DA BIODISPONIBILIDADE DE COMPOSTOS BIOATIVOS**

Natália Yumi Sato

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador:
Prof. Dr. João Paulo Fabi

São Paulo

2022

AGRADECIMENTOS

À minha família, pais e irmã - Hideki Sato, Marisa Sato e Lumie Sato - por todo esforço, amor e cuidado que tiveram por mim para que eu chegassem onde estou. Obrigada por acreditarem e me apoiarem nesse capítulo de minha história.

Ao meu orientador, Dr.Prof. JP, que me auxiliou e guiou com os melhores conselhos e direcionamentos durante todo trabalho. Obrigada por sua dedicação e paixão pelo ensino e ciência.

Aos meus amigos de faculdade que foram essenciais na descoberta e sobrevivência desse mundo desconhecido da graduação, vocês tornaram o dia a dia muito mais leve e divertido (apesar das centenas de listas e relatórios).

Aos meus amigos do kaikan. Obrigada por estarem comigo desde a época em estudar na USP ainda era um sonho. Vocês fizeram parte disso tudo e me ajudaram muito durante o caminho.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo deixo meu agradecimento pela oportunidade única de viver essa experiência. Aos professores, monitores e funcionários, obrigada por tornarem a nossa instituição uma das melhores do mundo!

À todos que fizeram parte e trilharam essa trajetória comigo com uma risada, abraço, palavras de incentivo e até lágrimas, meu “muito obrigada”. E que novos desafios venham a seguir.

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
Lista de Figuras	2
Lista de Tabelas	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	8
3. MATERIAIS E MÉTODOS	8
4. RESULTADOS	9
4.1. HISTÓRICO DA NANOTECNOLOGIA	9
4.2. APLICAÇÕES GERAIS	12
4.3 NANOTECNOLOGIA APLICADA EM ALIMENTOS	14
4.3.1 A ALIMENTAÇÃO E HÁBITOS ALIMENTARES	14
4.3.2. COMPOSTOS BIOATIVOS	16
4.3.3. BIODISPONIBILIDADE E BIOACESSIBILIDADE DE COMPOSTOS BIOATIVOS	17
4.3.4. NANOTECNOLOGIA NA CONSERVAÇÃO DOS COMPOSTOS BIOATIVOS.....	18
4.3.5. NANOTECNOLOGIA NA BIODISPONIBILIDADE DOS COMPOSTOS BIOATIVOS APÓS CONSUMO	21
5. DISCUSSÃO	27
6. CONCLUSÕES	27
7. BIBLIOGRAFIA	28

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BA	Bioacessibilidade
BD	Biodisponibilidade
CBA	Composto bioativo
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
EC	<i>European Comission</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
NM	Nanomaterial
NNI	<i>National Nanotechnology Initiative (NNI)</i>
NP	Nanopartícula
NSSL	<i>Nano-sized Self-assembled Liquid Structures</i>
NT	Nanotecnologia
TGI	Trato gastrointestinal

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Esquema básico do ultramicroscópio
Figura 2 Taça de Licurgo
Figura 3 Imagem da microscopia de transmissão eletrônica dos NLCs de beta-sitosterol
Figura 4 Exemplos de sistemas nanoestruturados para aumento de biodisponibilidade de compostos bioativos
Figura 5 Imagens da microscopia de transmissão eletrônica do nanolipossomo de epigalocatequina galato
Figura 6 Método de obtenção da Cur@CRN
Figura 7 Comparativo de absorção no intestino delgado da curcumina bruta livre (Cur) com o nanocompósito de curcumina (Cur@CRN)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Exemplos de compostos bioativos

RESUMO

SATO, N. Y. **Aplicação da nanotecnologia em alimentos: estratégias para aumento de biodisponibilidade de compostos bioativos.** 2022. no. 1. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: Nanotecnologia; Alimentos; Biodisponibilidade; Compostos bioativos

INTRODUÇÃO: A nanotecnologia é vista por muitos como uma tecnologia extremamente nova, porém ela já era utilizada as decorações de vidros pelos romanos. Seu estudo mais aprofundado teve início na década de 50, e desde então, vêm sendo aplicada em diversas áreas, como na engenharia, medicina, cosméticos, agricultura, entre outros. No campo alimentício há sua presença desde o plantio do alimento em si, passando pelo processamento e chegando até nas embalagens. A escala nanométrica possibilita o manuseio da matéria em um nível que as propriedades físico-químicas se comportam de maneiras a permitirem novas aplicações. O aumento de biodisponibilidade, a porção do alimento que é aproveitada após a absorção, de compostos bioativos se apresenta como uma dessas aplicações, uma vez que é possível nanoestruturar esses compostos naturais e incorporá-los na matriz alimentar de forma mais estável. **OBJETIVO:** Analisar a aplicabilidade da nanotecnologia na área de alimentos, relacionando-a com a modificação para aumento da biodisponibilidade de compostos bioativos, explorando os benefícios e limitações das técnicas. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão bibliográfica de livros e artigos científicos sobre a temática publicados em revistas e disponíveis por meio de bases dados, como o PubMed, SciELO e ScienceDirect. Foram priorizadas publicações em português, inglês e publicados entre 2012 a 2022. **RESULTADOS:** A partir da literatura explorada e dos estudos exemplificados no trabalho foi possível observar que as formulações nanoestruturadas dos compostos bioativos são promissoras para aumentar tanto a bioacessibilidade quanto, consequentemente, a biodisponibilidade. **CONCLUSÃO:** As nanoestruturas exemplificadas no trabalho tiveram resultados positivos, porém a elas são apenas uma base para a compreensão da sua real aplicabilidade. Estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos devem ser conduzidos para comprovar a segurança e estabilidade - considerando o comportamento complexo e integral dos indivíduos - a fim de garantir o acesso seguro dos consumidores ao produto final.

ABSTRACT

SATO, N.Y. **Application of nanotechnology in food: strategies to increase the bioavailability of bioactive compounds.** 2022. no. 1. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Keywords: Nanotechnology; Foods; Bioavailability; Bioactive compounds

INTRODUCTION: Nanotechnology has been seen by many as an extremely new technology, but it was already used in glass decorations by the Romans. More detailed studies began in the 50s, and since then, it has been applied in several areas, such as engineering, medicine, cosmetics, agriculture, among others. In the food field there is its presence from the planting of the food itself, through the processing and even reaching the packaging. The nanometric scale makes it possible to handle matter at a level where the physical-chemical properties behave in ways that allow new applications. The increase in bioavailability, the portion of food that is utilized after absorption, of bioactive compounds is presented as one of these applications, since it is possible to nanostructure these natural compounds and incorporate them into the food matrix in a more stable way. **OBJECTIVE:** To analyze the applicability of nanotechnology in the food area, relating it to the modification of the bioavailability of bioactive compounds, exploring the benefits and limitations of the techniques. **MATERIALS AND METHODS:** A bibliographic review of books and scientific articles on the subject published in journals and available through databases such as PubMed, SciELO and ScienceDirect is carried out. Publications in Portuguese, English and published between 2012 and 2022 were prioritized. **RESULTS:** From the literature explored and the studies exemplified in the work, it was possible to observe that nanostructured formulations of bioactive compounds are promising to increase both bioaccessibility and, consequently, the bioavailability. **CONCLUSION:** The nanostructures exemplified in this work had positive results, but they are just a basis for understanding their real applicability. In vivo and clinical studies must be conducted to prove safety and stability - considering the complex and integral behavior of individuals - in order to ensure safe consumer access to the final product.

1. INTRODUÇÃO

Antes mesmo da formalização do termo “nanômetro” pelo vencedor do Nobel de Química em 1925, Richard Zsigmondy, essa escala reduzida já era explorada pelos romanos. O “Cálice de Licurgo”, confeccionado no séc. IV a.C., é um exemplo do uso do dicroísmo que algumas nanopartículas (NPs) metálicas apresentam: dependendo do ângulo de observação e da direção da fonte de luz, o objeto exibe uma cor diferente (BARBER; FREESTONE, 1990)

O termo nanotecnologia (NT) vem da união do prefixo “nano” - que significa “anão, algo pequeno” - aos sufixos “tekhne” - que significa “técnica, arte, ofício”- e “logia” - que significa “estudo” - todos possuindo origem grega. A primeira aparição como ideia se deu com o físico vencedor do Prêmio Nobel, Richard Feynman, em 1959, numa conferência no Instituto de Tecnologia da Califórnia (CALTECH) em que ele ministrou uma palestra intitulada como: *“There's Plenty of Room at the Bottom”*. Nela o pesquisador discute sobre a possibilidade da manipulação da matéria em nível atômico e molecular e de forma individualizada, além de cogitar um cenário no qual utilizariam de máquinas para construir máquinas ainda menores com objetivo de alcançar esse mundo invisível ao olho nu. Apenas 15 anos depois, em 1974, o termo “nanotecnologia” foi mencionado em sua totalidade pelo pesquisador Norio Taniguchi durante suas pesquisas sobre usinagem de alta precisão. Norio utilizou-o para descrever o processamento de semicondutores, que ocorreram na escala nanométrica (BAYDA et al., 2020; HULLA; SAHU; HAYES, 2015).

Dada a importância do estudo da NT, em 2003, sob o governo do então presidente dos Estados Unidos, George W. Bush, foi decretada a fundação do *National Nanotechnology Initiative (NNI)* para coordenar e incentivar os estudos e pesquisas na área em solo americano. A definição do termo cunhada pelo NNI demonstra a diversidade e a relevância do assunto: “é o entendimento e controle da matéria na nanoescala, em dimensões de aproximadamente 1nm - 100 nm, onde fenômenos únicos permitem novas aplicações. [...] A nanotecnologia engloba

ciência, engenharia e tecnologia em nanosfera em áreas como química, biologia, física e ciência dos materiais e engenharia." (NNI, 2022).

Para melhor orientação dos pesquisadores e classificação dos nanomateriais (NMs), o Comitê Europeu (EC, 2011) recomendou a seguinte definição para o termo "nanomaterial": "*Um material natural, incidental ou manufaturado contendo partículas, em um estado não ligado ou como um agregado ou como um aglomerado e onde, para 50% ou mais das partículas na distribuição de tamanho numérico, uma ou mais dimensões externas estão na faixa de tamanho 1 nm - 100 nm.*"

A NT já é utilizada em diversos campos, como nas áreas da cosmetologia, engenharia elétrica, mecânica e de materiais, medicina, agricultura e alimentícia, que serão detalhados posteriormente (NASROLLAHZADEH et al., 2019). No aspecto nutricional, os alimentos podem sofrer fortificações com minerais e vitaminas em escala nano, além de possibilitar uma maior entrega e biodisponibilização, já que essas nanoformulações podem reduzir ou contornar algumas limitações na estabilidade desses componentes bioativos, tal como a solubilidade (MAJUMDAR et al., 2020).

O interesse pelos compostos bioativos é decorrente dos benefícios associados à sua ingestão, em que muitos estão relacionados à efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, anticancerígenas e anti-hipertensivas. Os carotenoides (presentes na cenoura, tomate e mamão), flavonoides (presentes na laranja, chá verde e morangos) e os fitosteróis (presentes na uva, cacau e *berries*) são exemplos clássicos quando se trata de prevenção e diminuição do risco de desenvolvimento das doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes tipo 2, aterosclerose, obesidade e hipercolesterolemia. Esses compostos estão presentes nos alimentos *in natura* em pequenas quantidades e sua baixa ingestão não acarretará em prejuízos à saúde, assim com a falta de um nutriente faria. Por estarem disponíveis em quantidades diminutas nos alimentos e poderem sofrer modificações com consequente perda de atividade biológica, melhorar sua capacidade de absorção pelo organismo por meio das nanotecnologias, seria uma estratégia para contornar

a baixa bioacessibilidade e biodisponibilidade (CÂMARA et al., 2021; REIS; DUARTE, 2018)

Atualmente, já se pode notar no mercado a presença de produtos contendo nanocarreadores de compostos bioativos (CBAs): o sistema chamado de "Nanosized Self-assembled Liquid Structures (NSSL)" - em tradução livre, "estruturas líquidas auto-agregadas de escala nano" já é utilizado pela *Shemen Industries*. As nanomicelas tem o seu interior carregado de compostos hidrofóbicos, servindo como um transportador líquido que permite uma maior permeação no intestino e consequentemente uma maior entrada na corrente sanguínea, ou seja, há um aumento da biodisponibilidade em comparação à ingestão comum. O "Canola Active Oil" comercializado pela *Shemen* se serve dessa tecnologia ao entregar um óleo enriquecido de fitoesteróis, alegando a diminuição da absorção do colesterol LDL (*low density lipoprotein* - lipoproteína de baixa densidade). Dessa maneira, há a redução do risco de doenças cardiovasculares como o infarto e o acidente vascular cerebral (ANIS et al., 2017; CHAUDHRY et al., 2008).

2. OBJETIVO(S)

Avaliar a aplicabilidade na nanotecnologia na área de alimentos relacionando-a com a modificação da bioacessibilidade e biodisponibilidade de compostos bioativos nas matrizes alimentares, elucidando os benefícios, vantagens e limitações. Analisar os mecanismos de interação com o sistema biológico e os métodos de obtenção das nanopartículas.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho compreendeu uma revisão bibliográfica de artigos científicos publicados em revistas e acessíveis por meio de base online de dados *PubMed*, *SciELO* e *ScienceDirect*. Outras plataformas como *Web of Science* e *Google Academic* também foram utilizadas para busca em diversos bancos de dados simultâneos. Sites governamentais e institucionais como da Agência Nacional de

Vigilância Sanitária (ANVISA), *The European Comission (EC)* e a *Food and Drug Administration (FDA)* foram consultados para análise das questões regulatórias.

Para busca de informações mais atuais, optou-se, em sua maioria, pela pesquisa de artigos e publicações entre 2012 e 2022. As palavras-chaves utilizadas foram: “nanotecnologia”, “alimentos”, “nanopartículas”, “nanomateriais”, “sistemas biológicos”, “biodisponibilidade”, “compostos bioativos” e “nutrição”. As traduções em inglês dos termos também foram utilizadas para maior alcance de artigos científicos. Um total de 150 artigos foram consultados, sendo 91 deles descartados por falta de aderência aos objetivos propostos, e 59 deles foram utilizados para a elaboração do presente trabalho, cujos resultados são mostrados a seguir.

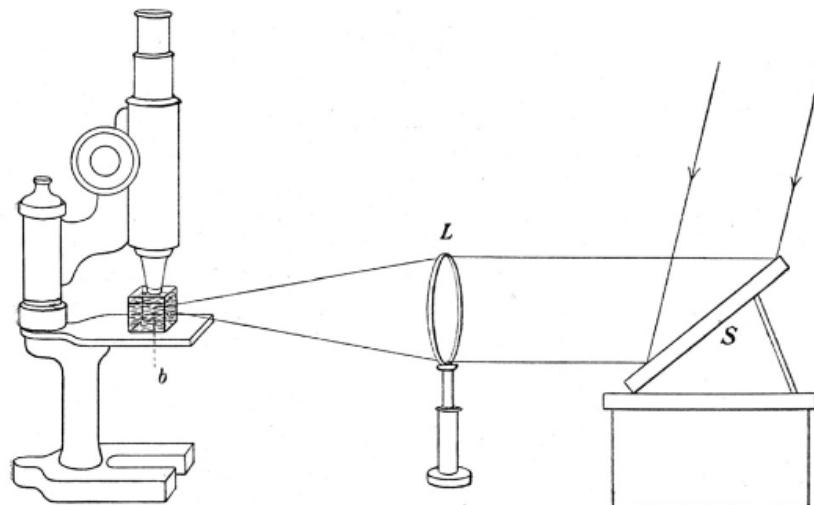
4. RESULTADOS

4.1. Histórico da nanotecnologia

Para o desenvolvimento da nanotecnologia na ciência, primeiramente a escala nanométrica teve que ser definida e explorada. O químico, vencedor de Prêmio Nobel, Richard Zsigmond, cunhou o termo “nanômetro” e a sua escala – 1/1000000 de milímetros - ao explorar soluções coloidais de ouro com o ultramicroscópio, o qual também foi responsável pelo desenvolvimento. O ultramicroscópio, inventado em 1902 por Zsigmond e seu colega físico Heinrich Siedentopf, segue o princípio da microscopia do campo-escuro, no qual a luz passa na solução abaixo do microscópio convencional de forma perpendicular ao eixo óptico, ou seja, à lente do observador (fig.1), possibilitando uma visualização mais detalhada e com maior contraste. Os pesquisadores iluminavam um volume precisamente definido de amostra de vidro (solução coloidal de AuNP). O feixe de luz (S) passava por um condensador (L) e atingia as NPs, fazendo com que os raios se dispersassem e esse movimento fosse detectado como flashes em um fundo escuro. Tal espalhamento de luz das partículas suspensas do colóide é decorrente do Efeito Tyndall. A partir disso contabilizou-se o número de partículas, e como o

volume e a concentração das amostras já era definido, foi possível obter o tamanho médio das partículas ali presentes (MAPPES et al., 2012).

Figura 1 – Esquema básico do ultramicroscópio



Fonte: Adaptado de Mappes et al. (2012)

O termo “nanotecnologia”, como campo de estudo de técnicas na escala nanométrica, foi introduzido em 1959 pelo físico Richard Feynman e definido, em 1974, pelo professor Norio Taniguchi consistindo como “o processamento de separação, de consolidação e deformação de materiais feitos átomo a átomo ou molécula à molécula”. Embora o termo tenha surgido recentemente, o uso das NPs aplicada aos materiais já era utilizada pelos romanos na antiguidade (BAYDA et al., 2020; HULLA; SAHU; HAYES, 2015; MULVANEY, 2015).

Há o exemplo do “Cálice de Licurgo” (fig.2), confeccionado pelos romanos no século IV d.C., demonstra o efeito do dicroísmo apresentado por alguns nanomateriais (NMs): o objeto apresenta cores diferentes conforme do modo e iluminação. O cálice é verde sob luz refletida, ou seja, quando iluminada “por fora” (Fig.2a); e vermelho e roxo sob luz transmitida, ou seja, quando iluminada “por dentro” (Fig.2b).

Figura 2 - Taça de Licurgo



Fonte: Adaptado de Freestone et al. (2007)

A pesquisa de Barber e Freestone (1990) investigou a origem do mistério do cálice, verificando, por meio de microscopia de transmissão eletrônica, que o efeito é decorrente das NPs de prata (AgNP), ouro (AuNP) e cobre (CuNP) na proporção de 66,2%, 31,2% e 2,6%, respectivamente, que foram embebidas na matriz de vidro utilizado no artefato. Essa nano dispersão coloidal não era facilmente obtida, ficando a cargo de vadiraceiros experientes que possuíam o conhecimento mínimo de um método que necessitava de condições muito específicas e críticas, como a combinação em proporções dos metais, agentes oxidantes, temperatura e tempo de fundição e tratamento térmico subsequente. O modo exato de produção no qual este material único foi confeccionado ainda é desconhecido. Especula-se os artesãos, em meio a várias tentativas e erros, entenderam que a mistura metálica, unido ao antimônio - que agia como um agente redutor e já era utilizado como descolorante de vidros - e às condições anteriormente citadas, resultaria em uma peça de vidro com características únicas (FREESTONE et al., 2007; SLEPIČKA et al., 2020).

4.2. Aplicações gerais

As aplicações desses NM s já estão presentes no cotidiano: protetores solares inorgânicos que não deixam um aspecto esbranquiçado graças ao tamanho das nanopartículas de óxido de zinco e dióxido de titânio, além de proporcionar melhor espalhabilidade sob a pele, ainda mantendo a eficiência de proteção (SILVA; MONTEIRO, 2016). Por possuírem propriedades como a enorme superfície de contato (área/volume), as nanopartículas de ferro, como a nanogoeita e nanohematita obtidas da drenagem de minas, são utilizadas no tratamento de efluentes com os nanocatalisadores, atuando como adsorventes e catalisadores eficientes de poluentes orgânicos (RAUEN et al., 2021). O aumento da eficiência energética de painéis solares ao utilizarem semicondutores com células solares nanocompostas também se aproveitam dessa propriedade. Componentes eletrônicos, como chips, baterias e supercapacitores em escala nanométrica possibilitam a construção de dispositivos cada vez menores e energicamente eficientes (NASROLLAHZADEH et al., 2019; RAJ et al., 2012; RAUEN et al., 2021).

No campo da engenharia de materiais, a criação de tintas e revestimentos para o recobrimento de superfícies é conhecido como *nano-coating* ou nano-revestimento e podem ser desenvolvidos para serem aplicadas em diferentes áreas, cada uma explorando características que sejam vantajosas, tal como: superfícies autolimpantes, lubrificantes automotivos e industriais de maior qualidade. A propriedade autolimpante é possível através do pequeno tamanho das rugosidades formadas na superfície a ser protegida, fazendo com que o ângulo de interação com a gota seja muito alto, logo, o atrito é reduzido e a água pode deslizar sob a superfície carregando as sujidades impregnadas. A aplicabilidade vai além da redução da frequência de limpeza, como proteção de estruturas (edifícios, monumentos, pontes) e em ambientes hospitalares, podendo diminuir infecções hospitalares que se disseminam por meio de superfícies e tecidos contaminados. Os materiais a base de siloxanos (Si-O-Si) e organofluorados (Teflon®) já possuem ligações altamente polarizadas, de tal forma a reduzir a interação com outros

materiais, e, somados à formação de rugosidades em tamanho nano, a característica é alcançada (NEVES; MOHALLEM; VIANA, 2021). Já os nano-lubrificantes sólidos de grafite, MoS₂ e PTFE (politetrafluoretileno) promovem menor fricção e perda por desgaste de superfície, permitindo maior sobrevida das peças e maquinários e diminuindo a necessidade de paradas para manutenção, por exemplo (ACHANTA; DREES; CELIS, 2011).

Além disso, é promissor o uso desses pequenos materiais na área da medicina e saúde. Medicamentos *drug-delivery* nanoencapsulados auxiliam no tratamento e qualidade de vida de pacientes oncológicos, pois há a diminuição dos efeitos adversos e frequência de administração. Como já é o caso do Doxil®, o primeiro nanomedicamento aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1995, utilizado no tratamento de câncer de ovário: a doxirrubicina encapsulada em nanolipossomos PEGlados demonstrou menor cardiototoxicidade, além de aumentar o tempo de circulação do fármaco no organismo (CANCINO; MARANGONI; ZUCOLOTTO, 2014). Nanopartículas de óxido de ferro que tem a superfície conjugadas com anticorpos do receptor do fator de crescimento epitelial ou aptâmeros, por exemplo, são usadas para melhorar a captura das imagens de ressonância magnética de tumores cancerígenos (MODI et al., 2021). O revestimento de implantes ósseos metálicos com hidroxiapatita nanoestruturada ofereceu uma melhor osteo integração e propriedades mecânicas (resistência à corrosão), dada a sua semelhança à composição mineral dos ossos e dentes humanos (ACHANTA; DREES; CELIS, 2011; ASRI et al., 2016).

Nanofertilizantes, nanopesticidas, nanoherbicidas e nanosensores têm sido utilizados na agricultura de forma a aumentar a segurança, qualidade e produtividade. O tamanho nano possibilita uma maior disponibilização, entrega e controle de liberação desses agentes agrícolas, já que esses podem ser entregues via nanocarreadores, por exemplo. Tais estratégias viabilizam uma técnica de cultivo de precisão, pois, somados ao uso de nanosensores, o controle de doenças e patógenos, do crescimento, do aspecto nutricional e das variáveis ambientais (como qualidade do solo e água) são feitas de maneira minuciosa, ajustável e em tempo real. O benefício vai além da qualidade final do produto, pois o controle

minucioso também reflete em um menor gasto de formulações agroquímicas e poluição do ecossistema (HE; DENG; HWANG, 2019).

A NT está presente nas embalagens dos produtos finais, aumentando o tempo de prateleira e retardando o tempo de degradação dos alimentos ao inserir no filme plástico agentes antimicrobianos, como nanopartículas de prata, e ao diminuir a permeação de raios UV, umidade e gases da atmosfera por meio de nanocompostos poliméricos (LUNA; VÍLCHEZ, 2017; SIMBINE et al., 2019).

4.3. Nanotecnologia aplicada em alimentos

4.3.1. A alimentação e hábitos alimentares

A alimentação é uma necessidade humana com a função primordial de fornecer ao corpo elementos necessários à manutenção da vida, bem como sua qualidade. Os alimentos são as substâncias ingeridas pelo organismo, visando o crescimento, reparação de tecidos, produção de energia, promoção da saúde e manutenção da homeostase do indivíduo (PRADO et al., 2011).

Assim como a evolução da cultura e do conhecimento, os padrões alimentares também são afetados pelo movimento da história. Após a 2^a Guerra Mundial a industrialização e globalização determinaram um novo modo de se alimentar: os alimentos processados começaram a participar com maior frequência nos hábitos alimentares da população. Alguns fatores que estimularam o crescimento dessa tendência foram: facilidade de acesso e conveniência, o aumento da segurança alimentar e da durabilidade para tê-los disponíveis o ano inteiro e da diversidade de alimentos e preparos culinários. O crescimento populacional não seria possível na ausência do processamento de alimentos. Esse ainda é visto como um inimigo da alimentação saudável, quando o mesmo deveria ser analisado como um aliado para suprir a grande demanda e particularidades de dietas restritas (diabéticos, lacto intolerantes, celíacos, vegetarianos, veganos, entre outros) (BUAINAIN; GARCIA; VIEIRA, 2016; MARTINS et al., 2013).

Os alimentos processados conferem valores nutricionais e sensoriais diferenciados que garantem ao consumir uma experiência prazerosa no ato de se

alimentar. Fibras alimentares, cálcio, potássio, ferro, zinco, folatos, vitaminas e compostos bioativos podem ser incorporados à alimentos como farinhas, cereais, pães, e derivados lácteos. A fortificação (adição de componentes em maiores quantidades do que ocorreria naturalmente) e o enriquecimento (substituição de componentes perdidos no processamento) beneficiaram e melhoraram a ingestão de nutrientes e não-nutrientes que estariam em níveis inadequados na população. Há um esforço em conjunto entre os cientistas, indústria de alimentos e nutricionistas em aumentar a acessibilidade e possibilitar a todos uma dieta saudável e de qualidade com alimentos processados e não-processados.(WEAVER et al., 2014).

Uma classe de compostos químicos oriundos dos alimentos *in natura* que podem ser alterados e/ou perdidos ao longo do processamento de alimentos são os compostos bioativos (CBA) que serão analisados a seguir.

4.3.2. Compostos bioativos

Os compostos bioativos são substâncias que estão presentes em pequenas quantidades nos alimentos *in natura*, não tendo atividade de nutriente (essencial ou não-essencial), ou seja, sua “deficiência” não acarretará prejuízo às funções vitais e ao crescimento. São metabólitos secundários produzidas pelas plantas e que tem a função de proteção contra as adversidades do ambiente como a incidência dos raios UV, danos por insetos ou doenças por fungos e bactérias. Para ANVISA, de acordo com a RDC n° 243 de 2018, os CBAs são definidos como “nutriente ou não nutriente consumido normalmente como componente de um alimento, que possui ação metabólica ou fisiológica específica no organismo humano” (ANVISA, 2018; PATIL et al., 2009; REIS; DUARTE, 2018).

Alguns exemplos desses compostos e onde podem ser encontrados estão listados abaixo na Tabela 1.

Tabela 1 – Exemplos de compostos bioativos

Classe de compostos	Exemplos	Alimentos
---------------------	----------	-----------

Carotenoides	betacaroteno, licopeno, luteína,	tomate, melancia, cenoura, mamão, goiaba
Curcumina (ácido polifenólico)	curcumina	cúrcuma
Flavonoides (fenólico)	flavonóis (campferol, quercetina)	maçã, frutas cítricas, <i>berries</i> , brócolis, chá verde
	flavanóis-catequinas (catequinas, epicatequinas, epigalocatequinas)	chá verde e preto, morango, cereja, cacau, suco de uva, pêssego
	flavanonas (hesperidina, nariagenina)	limão, laranja
	flavonas (apigenina, crisina, luteolina, diosmidina)	grão de bico, espinafre, orégano, camomila, laranja, limão
	isoflavonóides (genisteína, gliciteína)	soja
	antocianinas (clanidina, pelargonidina, peonidina, malvidina)	uva roxa, amora, morango, açaí, feijão, repolho roxo,
Estilbenos (fenólico)	resveratrol	uva, vinho tinto, cacau, <i>berries</i>
Fitoesteróis	estigmasterol, campesterol, beta sitoestanol, beta sitosterol	girassol, gergelim, milho, soja, feijão, nozes

Fonte: Adaptado de CÂMARA et al., 2021; GOTHAI et al., 2016

Os CBAs têm destaque quando relacionados à promoção de saúde, já que seus efeitos são benéficos, em geral, para redução da inflamação e melhora da capacidade antioxidante do organismo. Diversas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como a diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares (aterosclerose, acidente vascular cerebral, infarto), obesidade, síndrome metabólica e alguns tipos de cânceres podem ter seu risco e gravidade diminuídos com a ingestão desses compostos. Um denominador em comum entre as DCNT é o estado crônico inflamatório que o corpo é submetido por um longo período de tempo. Os CBAs podem agir como agentes anti-inflamatórios, antioxidantes, anti-hipertensivos, anticancerígenas, redutores de absorção de colesterol LDL (*low density lipoprotein*) por exemplo, por atuarem na inibição e/ou supressão das vias pró-inflamatórias (produção de citocinas inflamatórias - IL1, IL6, IL8, IL12, COX-2, TNF-alfa; redução da atividade do fator de transcrição NF- κ B - diminuição da expressão de genes pró-inflamatórios), interferon-gama, redução das espécies reativas de oxigênio (EROS), modulares epigenéticos (silenciamento ou ativação de

genes) e competição pelos sítios de absorção de colesterol (BASTOS; ROGERO; ARÉAS, 2009; CABRAL et al., 2017; CÂMARA et al., 2021; REIS; DUARTE, 2018).

4.3.3. Biodisponibilidade e bioacessibilidade de compostos bioativos

Seguindo a definição de biodisponibilidade (BD) em nutrição, o termo refere-se à quantidade de nutrientes e/ou não-nutrientes que está disponível para ser utilizada pelos tecidos e células após a absorção. Um termo que tem seu uso equivocado com o termo anterior é a bioacessibilidade (BA), esse que é definido como a porção do composto que é liberada pela matriz alimentar ou liberadas pela nanoestrutura no trato gastrointestinal (TGI) e se torna acessível para absorção no intestino. Ambos os termos estão correlacionados, pois aumentando-se a BA de um componente, o mesmo é esperado para a BD, que poderá estar em maior proporção para exercer os efeitos benéficos anteriormente citados, por exemplo (CABALLERO; ALLEN; PRENTICE, 2005; SANTOS et al., 2019).

O processo de ingestão, metabolização, transporte e distribuição desses componentes até os alvos celulares é complexo, pois a estrutura dos mesmos pode ser alterada durante todo trajeto afetando sua atividade biológica. Fatores intrínsecos e extrínsecos dos alimentos podem afetar a BA, e posteriormente, a BD dos CBAs: complexidade da matriz alimentar em que ele se encontra, estabilidade e interação com outros componentes ingeridos, grau de metabolização e conjugação com proteínas de transporte no sangue e tecidos, composição da microbiota presente no TGI, digestão pelas enzimas digestivas (BASTOS; ROGERO; ARÉAS, 2009)

Uma forma de mitigar ou reduzir esses fatores, fazendo com que haja um aumento final de BD, é utilizando-se das nanotecnologias (NTs). Para melhor entendimento, o presente trabalho classificará a utilização das NTs em dois grupos: as nanoestruturas auxiliando na conservação dos CBAs ao longo do armazenamento, garantindo que as quantidades esperadas estejam disponíveis no momento da alimentação, agindo, portanto, de forma indireta nesse aumento de BD; e uso das nanoestruturas para resistirem às adversidades do TGI, como as

variações de pH, ação das enzimas e da microbiota, agindo de forma direta no aumento da BD.

4.3.4. Nanotecnologia na conservação dos compostos bioativos

As preocupações com uma alimentação saudável para uma boa qualidade de vida rodeiam os modos alimentares de grande parte da população. Já é sabido que a industrialização e a globalização colaboraram para redução das atividades físicas, aumento dos riscos de desenvolvimento de DCNTs e mudança nos hábitos alimentares. O entendimento dos mecanismos que decorrem desses maus hábitos está levando os consumidores às melhores escolhas de seus alimentos, pressionando a indústria a buscar novas abordagens para conquistar tal público (SOUTO, 2020). Uma maneira de compor uma alimentação saudável é através do consumo de alimentos que contenham CBAs em sua composição.

Um exemplo de CBA que une função sensorial no produto final e os benefícios fisiológicos são as antocianinas. Esse pigmento vegetal natural é responsável pela coloração de diversos vegetais, como nas uvas, cereja, morango, ameixa, repolho roxo e rabanete. Nas plantas possuem ação de atração de polinizadores e proteção contra os danos solares, enquanto no organismo humano esse CBA é um importante aliado na redução do risco de desenvolvimento de DCNTs (doenças cardiovasculares, diabetes, câncer) e doenças neurodegenerativas (doença de Parkinson e Alzheimer) (KHOO et al., 2017; WINTER; BICKFORD, 2019). Por esses efeitos biológicos benéficos, é interessante unir seu valor nutricional à sua capacidade de pigmentação, agindo então como corante natural em alimentos diversos, como bebidas, geleias e conservas. No entanto as antocianinas apresentam baixa estabilidade molecular por serem sensíveis a diversas condições ambientais como pH, temperatura, contato com oxigênio e luz, ação de enzimas e microbiota do TGI, logo a nanotecnologia viria a ser uma alternativa possível transpor essa instabilidade (ENARU et al., 2021)

O estudo de Jugmin Lee (2016) fez a análise de amostras de suplementos alimentares e produtos alimentícios e constatou que havia amostras nas quais as

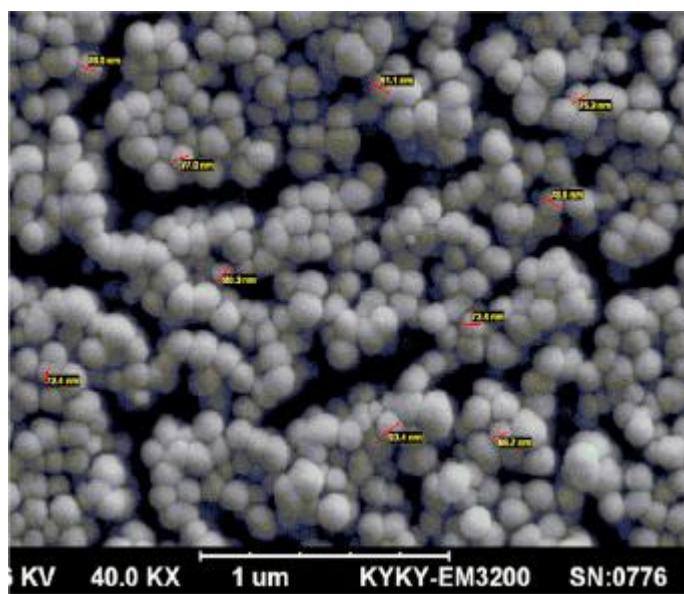
antocianinas das frutas da família Rosaceae (morango, amora, framboesa, cereja) não foram detectadas, ou estavam fora do valor de detecção ou foram adulteradas com pigmentos de outra origem. Um possível motivo para essa ocorrido é a instabilidade e deterioração do CBA. Uma alternativa para contornar esse tipo de problema é utilizando nanotecnologias para formação de nanoestruturas que permitirão melhorar a estabilidade e vida útil dos CBAs ao longo de seu processamento e armazenamento (CODEVILLA et al., 2015).

Um estudo comparou bebidas fortificadas com antocianinas, uma delas com o CBA livre e a outra com as NPs carregadas com o CBA. Foi utilizada a técnica de nanoencapsulamento de “*molecular self-assembly*” (em tradução livre: auto-montagem molecular) com derivados da quitosana solúveis em água, a carboximetilquitosana (CMC) e cloridrato de quitosana (CHC). O resultado foi promissor para o sistema que se utilizou das NPs, já que houve uma estabilidade aumentada durante diferentes condições de armazenamento: em 12 dias a 25°C a taxa retenção do CBA foi de 68,4% comparado com os 49,7%; em 9 dias a 40°C foi de 30,8% e 6,3% respectivamente. Além disso, o estudo também realizou um comparativo de estabilidade gastrointestinal, no qual analisou as formas de antocianinas em sistemas de fluidos gastrointestinal simulados: a forma nanoencapsulada liberou uma porcentagem menor (47,73% e 30,61%) de antocianinas para o fluido gástrico e intestinal (respectivamente, pH=2,0 e pH=7,2) do que a forma livre (68,53% e 50,49%). As NPs, portanto, demonstraram que a liberação lenta poderia reduzir a degradação da antocianina no TGI, levando a uma maior bioacessibilidade para absorção no intestino (biodisponibilidade) (HE et al., 2017).

Outro CBA que foi nanoestruturado e posteriormente incorporado a uma manteiga, foi o beta-sitosterol. Esse composto tem propriedades nutricionais benéficas em doenças inflamatórias, na redução do colesterol total e do LDL agindo, portanto, na redução do risco de desenvolvimento de aterosclerose e doenças cardiovasculares. Nesse estudo foram utilizados nanotransportadores lipídicos carregados (NLCs) com o beta-sitosterol. Esse tipo de nanoencapsulamento aprisiona o CBA dentro de um nanocarreador formulado, no caso, com PEG

(polietilenoglicol), possibilitando maior solubilidade em água, liberação controlada e estabilidade à oxidação. Os NLCs, de 140 à 165nm (fig.3), foram obtidos pelo método de homogeneização por fusão a quente, no qual são utilizados na fase aquosa emulsificantes para estabilizar a dispersão oleosa composta de lipídeos sólidos e líquidos à temperatura ambiente. A mistura realizada à 85°C foi homogeneizada a alta pressão e depois esfriada levando à formação das NLCs. Após o preparo da NP, essa foi incorporada a manteiga, que demonstrou vantagens sob a forma bruta do mesmo CBA incorporado: em 3 meses de armazenamento em geladeira a capacidade antioxidant (86% - NCLs; 72% forma bruta – em comparação à capacidade inicial) e, consequentemente, sua estabilidade na matriz alimentar, foram maiores, já que o CBA estava menos suscetível à degradação por oxidação e consequentemente à perda de ação biológica (BAGHERPOUR et al., 2017; NOBARI AZAR et al., 2020).

Figura 3 – imagem da microscopia de transmissão eletrônica dos NLCs de beta-sitosterol



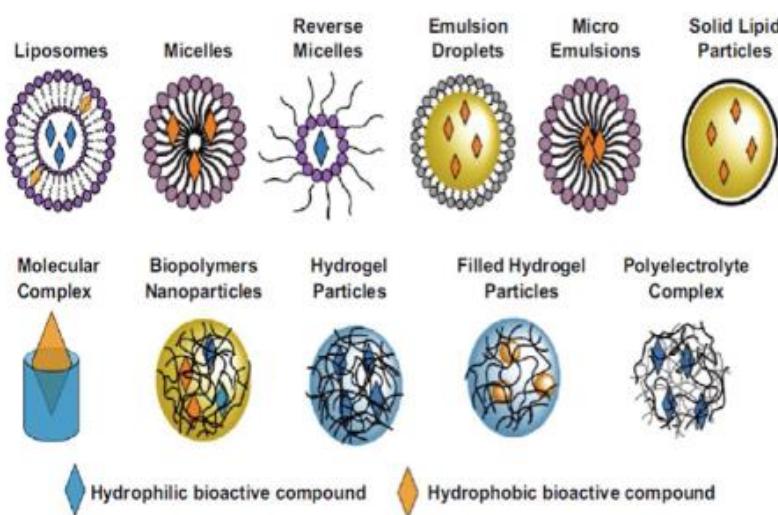
Fonte: Adaptado de Bagherpour et al., 2017.

4.3.5. Nanotecnologia na biodisponibilidade dos CBAs após consumo

Para que os CBAs tenham sua atividade biológica exercida com sucesso no organismo é necessário que esses estejam biodisponíveis, ou seja, disponíveis em sua forma ativa para serem absorvidos no intestino e assim seguirem para

circulação onde se direcionarão aos seus sítios de ação. O percurso para atingir essa BD, no entanto, é desafiadora, pois é frequente a instabilidade intrínseca dos CBAs na sua solubilidade em água nas condições variáveis do TGI, bem como na situação de mudanças de pH. CBAs hidrofílicos (polares) são solúveis em água, portanto são capazes de serem facilmente absorvidos pelo lúmen intestinal, enquanto que, os compostos hidrofóbicos (apolares) tendem a possuir uma baixa solubilidade em água e, portanto, uma baixa permeabilidade. A passagem por diversas enzimas, microrganismos e até outros componentes da alimentação podem modificar o CBA estruturalmente, dificultando ou até impedindo sua BD. Portanto a NT abre oportunidades para se contornar ou reduzir esses obstáculos, alguns exemplos de NEs estão na figura 4 a seguir (ARSHAD et al., 2021).

Figura 4 – exemplos de sistemas nanoestruturados para aumento de biodisponibilidade de compostos bioativos



Fonte: Adaptado de Arshad et al. (2021)

Os flavonoides, por exemplo, são CBAs que chamam atenção na indústria de alimentos pelo seu aspecto nutricional benéfico, atuando como antioxidante, anti-inflamatório, neuro e hepatoprotetor. A sua BD é baixa devido à diversos fatores como: sensibilidade a luz, hidrólise pelos fluidos salivares e estomacais, e interação e consumo pela microbiota intestinal. As antocianinas, que faz parte da classe dos flavonoides, é um dos CBAs que tem taxa de BD muito baixa, menos de 2% do que

é consumido é absorvido no TGI e se torna disponível no plasma. Elas são estáveis em pH ácidos, resistindo ao ambiente do estômago (pH 2-3) e sendo absorvido nele, porém sua maior parte é absorvida no intestino na forma glicosilada. E, mesmo no intestino, há o obstáculo de contornar a metabolização pela microbiota presente, que modificará sua estrutura química transformando-o em outros compostos (EKER et al., 2020; HERRERA-BALANDRANO et al., 2021). O estudo de Chi et al. (2019) nanoencapsulou uma mistura pronta de antocianinas que continha cianidina-3-O-glicosídeo e peonidina-3-glicosídeo em nanolipossomos feitos de lecitina e colesterol. Esses nanolipossomos têm estruturas esféricas em bicamadas compostas por fosfolipídeos, que possuem cabeças hidrofílicas e caudas hidrofóbicas, no caso a lecitina e o colesterol, respectivamente, e que podem ter seu interior preenchido com uma variedade de compostos. A incorporação das antocianinas no interior do nanolipossomo de 53,01nm possibilitou uma maior estabilidade tanto sob diferentes condições de armazenamento (temperaturas, pHs, luz fluorescente branca), quanto nas situações *in vitro* de digestão simulada. Após 28 dias no escuro a 4°C a detecção do CBA na forma nanoencapsulada foi 83,34%, enquanto que a forma bruta foi de 76,63%; a 25°C a detecção foi, respectivamente, 66,80% e 48,53%. Sob luz fluorescente branca e a 25°C a detecção foi de 43,38% e 28,09%. Com esses resultados foi possível notar que a formulação nanoestruturada aumentou a estabilidade térmica e protegeu o CBA do efeito da degradação pela luz. *In vitro*, utilizando um sistema de membrana de diálise, os resultados foram promissores: em condições gastrointestinais simuladas, a forma nanoestruturada mostrou uma liberação mais lenta de CBA e melhor estabilidade durante a digestão. Na condição simulada intestinal a detecção foi de 72,26% para o CBA nanoencapsulado e 52,01% para o CBA livre. A bicamada lipídica retardou a liberação do componente incorporado no seu interior, evitando que ele seja degradado rapidamente pelo ambiente externo.

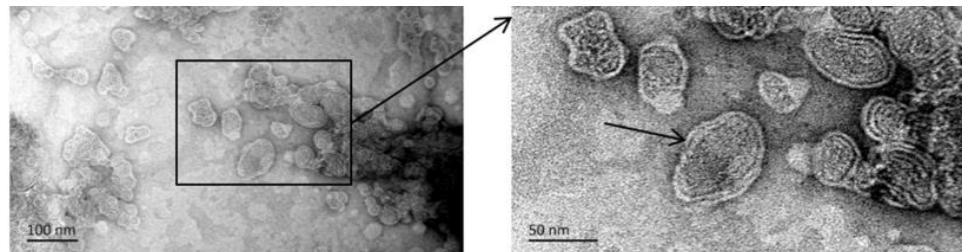
O resveratrol, encontrado nas uvas, vinho tinto e *berries* é um composto polifenólico também muito conhecido por suas propriedades benéficas à saúde, possuindo ação protetiva cardiovascular, antioxidante, anti-inflamatório e neuroprotetor. A biodisponibilidade não é elevada (cerca de 5%), pois sua

instabilidade, baixa solubilidade e seu rápido metabolismo não permitem que o CBA seja devidamente absorvido. Em um estudo, esse CBA foi carregado em uma estrutura polimérica proteica constituída de caseína. A caseína, por sua vez, é uma proteína presente no leite, portanto, de grande abundância e de baixo custo, e, além disso, tem boa estabilidade, biocompatibilidade com o organismo humano. Sua propriedade de automontagem facilita a confecção e aplicabilidade desse carreador. Um estudo *in vivo*, realizado em ratos machos da espécie Wistar, administrou, por via oral, a nanoestrutura de cerca de 200nm de resveratrol e caseína, obtida através do método de coarceração. Observou-se um aumento a BD oral em 26,5%, quando comparada como CBA administrado na forma bruta em solução aquosa. Além disso, as NP de caseína promoveram a liberação do CBA seguindo uma cinética de ordem zero e a liberação não foi afetada pelas condições variáveis do pH do TGI (ESTANISLAO ACUÑA-AVILA et al., 2021; PEÑALVA et al., 2018).

As catequinas são CBAs também muito estudadas e exploradas por suas atividades biológicas. Esse polifenol está presente em grande quantidade em chás verde e preto, portanto, fazendo parte do cotidiano e hábitos alimentares de muitas culturas há séculos. Isso decorre dos seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, proteção cardiovascular, proteção nervosa e retardo do envelhecimento. Devido à essa ampla variedade de benefícios à saúde e por derivar de um alimento de fácil acesso e de baixo custo, as catequinas tornam um promissor agente de saúde. O grande desafio para que as catequinas tenham sua ação no organismo é a sua baixa BD: em ratos, testes mostraram que menos de 5% da dose oral administrada de catequinas do chá alcançaram o sistema circulatório após 6h de ingestão; em humanos, foi demonstrado que, após o consumo de 3g de chá verde, a máxima concentração plasmática foi de 2,77 μ M. Os principais fatores biológicos que influenciam a BD das catequinas são aqueles que mais atingem os CBAs: estabilidade durante o fluxo digestório e baixa absorção intestinal (CAI et al., 2018; DAI et al., 2020). O estudo de ZOU et al. (2014) nanoestruturou uma das catequinas mais presentes nos chás (cerca de 40%), a epigalocatequina galato, em nanolipossomas unilamelares de fosfolipídio S75 (derivados de fosfolipídeos de soja) e colesterol através de um método adaptado de injeção de etanol unido ao

método de microfluidização dinâmica em alta pressão. Os resultados foram promissores, as nanoestruturas de 71,1nm (fig.5) tiveram boa estabilidade no fluido intestinal simulado, demonstrando que o nanoencapsulamento reduziu a degradação do CBA - uma vez que a epigalocatequina galato é estável em pH ácido mas rapidamente degradado em pHs neutros e alcalinos, como o do intestino - o que permitiria uma maior BD e capacidade antioxidante após a digestão em comparação com o CBA ativo bruto. O conteúdo residual do CBA foi usado para avaliar a estabilidade da digestão *in vitro*: após 1,5h de incubação no fluido o CBA residual nanoencapsulado foi de 31,2%, comparado com os 3,4% da forma livre.

Figura 5 – imagens da microscopia de transmissão eletrônica do nanolipossomo de epigalocatequina galato

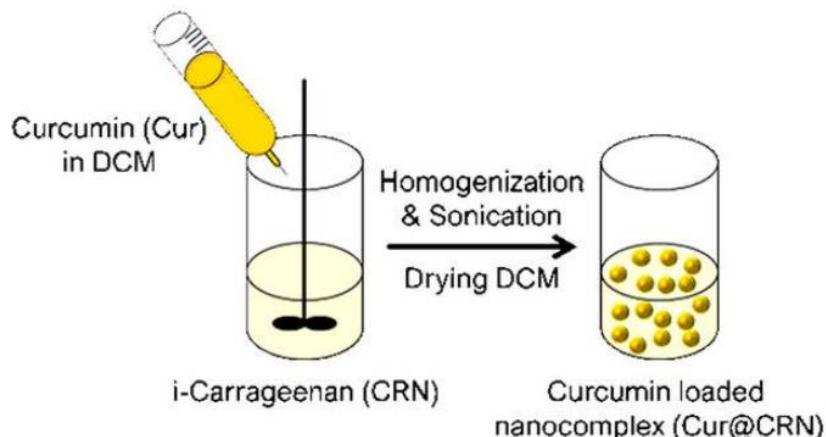


Fonte: Adaptado de Zou et al. (2014)

A curcumina, um polifenol hidrofóbico de cor amarelo, derivado da *Curcuma longa*, é outro CBA muito conhecido e utilizado na área alimentícia por sua coloração e aromas vibrantes e atividades antimicrobianas. As suas ações terapêuticas anti-inflamatórias, antioxidantes, anti-tumorais, hepatoprotetoras, neuroprotetoras e hipoglicêmico são extremamente exploradas. A BD, no entanto, é baixa, dada a sua baixa absorção, rápida metabolização e eliminação, baixa solubilidade em água e degradação em pHs neutros e alcalinos (HEWLINGS; KALMAN, 2017). Em ratos a administração oral de curcumina (500mg/kg) levou a uma BD de apenas 1% no plasma dos animais; em humanos a ingestão oral de 4-8g do CBA mostrou picos plasmáticos de 041-1,75 μ M, demonstrando de menos de 1% é biodisponibilizada após a ingestão (PRASAD; TYAGI; AGGARWAL, 2014). O estudo de LEE et al. (2021) demonstrou que o nanocompósito (103,66nm) de carragenina (polissacarídeo obtido de algas vermelhas) e curcumina, denominada

Cur@CRN aumentou a estabilidade, biodisponibilidade e até aumentou os efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Para obtenção desse nanocompósito foi utilizada a técnica de nanoemulsão (fig.6), a curcumina, por estar envolta incialmente por gotículas de apolares do diclorometano, leva à redução da degradação química pela água e pela exposição ao oxigênio.

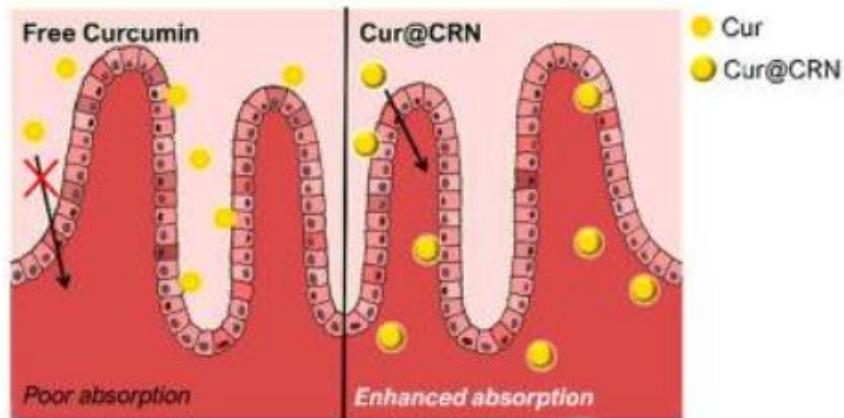
Figura 6 - método de obtenção da Cur@CRN



Fonte: Adaptado de Lee et al. (2021)

Testes *in vitro* de permeabilidade em células-Caco-2 (células do cólon humano) e MDCK (células do rim canino) demonstraram o aumento da permeabilidade celular da nanoformulação em 8x para as células-Caco-2 e 44x para as células MDCK quando comparadas do CBA livre; esse aumento de permeabilidade também se dá pela viscosidade que a carragenina traz à formulação, pois permite que a curcumina possa se penetrar na superfície intestinal com mais facilidade (fig.7). Além disso, a carragenina também possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, atuando com sinergia para as ações do próprio CBA.

Figura 7 – comparativo de absorção no intestino delgado da curcumina bruta livre (Cur) com o nanocompósito de curcumina (Cur@CRN)



Fonte: Adaptado de Lee et al. (2021)

5. DISCUSSÃO

A NT participava do cotidiano da sociedade, mesmo no tempo em que ela não era compreendida. Sua descoberta abriu oportunidades que se mostram promissoras em diversas áreas, seja na engenharia, medicina, agricultura, alimentícia, entre outras.

Os CBAs por sua vez, têm chamado a atenção dos consumidores, já que o conhecimento da relação entre uma alimentação saudável e uma boa qualidade de vida se estabeleceu em toda população. Os diversos benefícios, mecanismos de ação e as dificuldades intrínsecas à sua atividade biológica vêm sendo elucidados, o que traz novos desafios a serem solucionados.

Através de diferentes métodos de produção de NMs foi possível contornar problemas de estabilidade dos CBAs, como sensibilidade a luz, baixa solubilidade em água e instabilidade à variação de pH, o que levou como resultado final o aumento da BA e da BD.

6. CONCLUSÃO

A importância dos CBAs na alimentação, como um aliado na manutenção da saúde, prevenção e redução no risco do desenvolvimento de DCNT, como câncer, doenças cardiovasculares e diabetes é de interesse no campo da nutrição. A

abundância na oferta de alimentos nunca foi tão grande como na atualidade e isso leva à população a possibilidade de escolha, essas que vão impactar na saúde do indivíduo.

As tecnologias surgem e são desenvolvidas para que a sociedade possa utilizá-las e se beneficiar das mesmas. Isso também ocorre com as nanotecnologias aplicadas aos alimentos. Ao desenvolver nanoestruturas com os CBAs, que podem ser adicionadas aos alimentos como suplementos, de forma a não necessitar o consumo do alimento *in natura* para obter o benefício à saúde, estou dando a oportunidade para o indivíduo de usufruir os mecanismos vantajosos.

O presente trabalho trouxe exemplos em que houve o resultado positivo na conservação do CBA enquanto estocado e envolto de uma matriz alimentar específica - o que levaria a um aumento de BA e/ou BD - porém mais estudos devem ser realizados para constatar estabilidade das NEs desenvolvidas em outros tipos de alimentos e se o processamento industrial não afetaria a qualidade do NM e do produto alimentício final.

Em relação à conservação do CBA após a ingestão, os resultados *in vitro* em fluidos simulados do TGI vêm se mostrados promissores no aumento de BD dos CBAs, o que já possibilita a continuidade dos estudos *in vivo*, que, mesmo iniciais, levam a descobertas e melhorias nas NEs que serão, no futuro, possíveis de serem aplicadas em estudos clínicos.

O desenvolvimento de novas nanoformulações que sejam aplicáveis à suplementação em alimentos requer mais estudos para comprovação de estabilidade do NM, bem como a manutenção dos benefícios no sistema biológico. A criação de métodos escaláveis e econômicos para obtenção dessas NEs é uma necessidade industrial, para que seja possível a aplicabilidade da NT em grande extensão. Em paralelo é necessário que a segurança toxicológica seja investigada para garantir o consumo seguro dessas NEs em produtos alimentícios.

7. Bibliografia

ACHANTA, S.; DREES, D.; CELIS, J. P. Nanocoatings for tribological applications. **Nanocoatings and Ultra-Thin Films**, [S. I.], p. 355–396, 2011. DOI: 10.1533/9780857094902.2.355. Acesso em: 1 ago. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares - RDC nº 243, de 26 de Julho de 2018. **Diário Oficial da União (DOU)**, Brasília-DF, 2018. p. 100. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379969/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-243-de-26-de-julho-de-2018-34379917. Acesso em: 17 ago. 2022.

ANIS, Mohab; ALTAHER, Ghada; SARHAN, Wesam; ELSEMARY, Mona. Nutraceutical Industry. **Nanovate**, [S. I.], p. 193–215, 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-44863-3_11. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-44863-3_11. Acesso em: 1 mar. 2022.

ARSHAD, Rizwan; GULSHAD, Lubaba; HAQ, Iahtisham UI; FAROOQ, Muhammad Adil; AL-FARGA, Ammar; SIDDIQUE, Rabia; MANZOOR, Muhammad Faisal; KARRAR, Emad. Nanotechnology: A novel tool to enhance the bioavailability of micronutrients. **Food Science & Nutrition**, [S. I.], v. 9, n. 6, p. 3354, 2021. ISSN: 20487177. DOI: 10.1002/FSN3.2311. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8194941/](https://pmc/articles/PMC8194941/). Acesso em: 30 set. 2022.

ASRI, R. I. M.; HARUN, W. S. W.; HASSAN, M. A.; GHANI, S. A. C.; BUYONG, Z. A review of hydroxyapatite-based coating techniques: Sol-gel and electrochemical depositions on biocompatible metals. **Journal of the mechanical behavior of biomedical materials**, [S. I.], v. 57, p. 95–108, 2016. ISSN: 1878-0180. DOI: 10.1016/J.JMBBM.2015.11.031. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707027/>. Acesso em: 1 ago. 2022.

BAGHERPOUR, Sevda; ALIZADEH, Ainaz; GHANBARZADEH, Saeed; MOHAMMADI, Maryam; HAMISHEHKAR, Hamed. Preparation and characterization of Betasitosterol-loaded nanostructured lipid carriers for butter enrichment. **Food Bioscience**, [S. I.], v. 20, p. 51–55, 2017. ISSN: 2212-4292. DOI: 10.1016/J.FBIO.2017.07.010. Acesso em: 4 set. 2022.

BARBER, David.; FREESTONE, Ian. AN INVESTIGATION OF THE ORIGIN OF THE COLOUR OF THE LYCURGUS CUP BY ANALYTICAL TRANSMISSION ELECTRON MICROSCOPY. **Archaeometry**, [S. I.], v. 32, n. 1, p. 33–45, 1990. ISSN: 1475-4754. DOI: 10.1111/j.1475-4754.1990.tb01079.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1475-4754.1990.tb01079.x>. Acesso em: 9 jul. 2022.

BASTOS, Deborah H. M.; ROGERO, Marcelo M.; ARÊAS, José Alfredo G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivos Brasileiros de**

Endocrinologia & Metabologia, [S. I.], v. 53, n. 5, p. 646–656, 2009. ISSN: 1677-9487. DOI: 10.1590/S0004-27302009000500017. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/abem/a/cSRtQcqJygrLCFgTC5ct5Dr/?lang=pt>. Acesso em: 20 ago. 2022.

BAYDA, Samer; ADEEL, Muhammad; TUCCINARDI, Tiziano; CORDANI, Marco; RIZZOLIO, Flavio. The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical-physical applications to nanomedicine. **Molecules**, [S. I.], v. 25, n. 1, 2020. ISSN: 14203049. DOI: 10.3390/MOLECULES25010112. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/338208349_The_History_of_Nanoscience_and_Nanotechnology_From_Chemical-Physical_Applications_to_Nanomedicine. Acesso em: 29 jan. 2022.

BUAINAIN, Antônio Márcio; GARCIA, Junior Ruiz; VIEIRA, Pedro Abel. O desafio alimentar no século XXI: The food challenge of the twenty-first century. **Estudos Sociedade e Agricultura**, [S. I.], v. 24, n. 2, p. 497–522, 2016. ISSN: 2526-7752. Disponível em: <https://revistaesa.com/ojs/index.php/esa/article/view/784>. Acesso em: 12 ago. 2022.

CABALLERO, Benjamin; ALLEN, Lindsay; PRENTICE, Andrew. **Encyclopedia of Human Nutrition**. [s.l.] : Elsevier Ltd., 2005. ISBN: 978-0-12-226694-2. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/referenceworks/9780122266942>. Acesso em: 22 ago. 2022.

CABRAL, Carlos Eduardo; REGINA, Márcia; TORRES KLEIN, Simas. Fitosteróis no Tratamento da Hipercolesterolemia e Prevenção de Doenças Cardiovasculares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. I.], v. 109, n. 5, p. 475–482, 2017. ISSN: 0066-782X. DOI: 10.5935/ABC.20170158. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/abc/a/Lzw5HRYhkYZQtBPwbp5mSwB/?lang=pt>. Acesso em: 20 ago. 2022.

CAI, Zhuo Yu et al. Bioavailability of Tea Catechins and Its Improvement. **Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry**, [S. I.], v. 23, n. 9, 2018. ISSN: 14203049. DOI: 10.3390/MOLECULES23092346. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6225109/](https://pmc/articles/PMC6225109/). Acesso em: 1 out. 2022.

CÂMARA, José S.; ALBUQUERQUE, Bianca R.; AGUIAR, Joselin; CORRÊA, Rúbia C. G.; GONÇALVES, João L.; GRANATO, Daniel; PEREIRA, Jorge A. M.; BARROS, Lillian; FERREIRA, Isabel C. F. R. Food bioactive compounds and emerging techniques for their extraction: Polyphenols as a case study. **Foods**, [S. I.], v. 10, n. 1, 2021. ISSN: 23048158. DOI: 10.3390/FOODS10010037. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/347934199_Food_Bioactive_Compounds_and_Emerging_Techniques_for_Their_Extraction_Polyphenols_as_a_Case_Study. Acesso em: 19 ago. 2022.

CANCINO, Juliana; MARANGONI, Valéria S.; ZUCOLOTTO, Valtencir. Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações.

Química Nova, [S. I.], v. 37, n. 3, p. 521–526, 2014. ISSN: 0100-4042. DOI: 10.5935/0100-4042.20140086. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/qn/a/dcxWV4RTSSjxDK3SsbdR8rR/?lang=pt>. Acesso em: 12 fev. 2022.

CHAUDHRY, Qasim; SCOTTER, Michael; BLACKBURN, James; ROSS, Bryony; BOXALL, Alistair; CASTLE, Laurence; AITKEN, Robert; WATKINS, Richard. Applications and implications of nanotechnologies for the food sector. **Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.**, [S. I.], v. 25, n. 3, p. 241–258, 2008. ISSN: 19440049. DOI: 10.1080/02652030701744538. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18311618/>. Acesso em: 1 mar. 2022.

CHI, Jinpeng; GE, Jiao; YUE, Xueyang; LIANG, Jin; SUN, Yue; GAO, Xueling; YUE, Pengxiang. Preparation of nanoliposomal carriers to improve the stability of anthocyanins. **LWT**, [S. I.], v. 109, p. 101–107, 2019. ISSN: 0023-6438. DOI: 10.1016/J.LWT.2019.03.070. Acesso em: 30 set. 2022.

CODEVILLA, Cristiane Franco; BAZANA, Maiara Taís; SILVA, Cristiane de Bona Da; BARIN, Juliano Smanioto; MENEZES, Cristiano Ragagnin De. Ciência e Natura. **Ciência e Natura**, [S. I.], v. 37, p. 142–151, 2015. ISSN: 2179-460X. DOI: 10.5902/2179460X19743. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/cienciaenatura/article/view/19743>. Acesso em: 27 ago. 2022.

DAI, Wenzhong; RUAN, Chengcheng; ZHANG, Yumeng; WANG, Jiejie; HAN, Jing; SHAO, Zihan; SUN, Yue; LIANG, Jin. Bioavailability enhancement of EGCG by structural modification and nano-delivery: A review. **Journal of Functional Foods**, [S. I.], v. 65, p. 103732, 2020. ISSN: 1756-4646. DOI: 10.1016/J.JFF.2019.103732. Acesso em: 1 out. 2022.

EC. European Comission. **Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial Text with EEA relevance OJ L 275**, 2011. p. 38–40. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32011H0696>. Acesso em: 5 fev. 2022.

EKER, Merve Eda et al. A Review of Factors Affecting Anthocyanin Bioavailability: Possible Implications for the Inter-Individual Variability. **Foods**, [S. I.], v. 9, n. 1, 2020. ISSN: 23048158. DOI: 10.3390/FOODS9010002. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7023094/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7023094/). Acesso em: 30 set. 2022.

ENARU, Bianca; DRETCANU, Georgiana; POP, Terodora Daria; STANILA, Andreea; DIACONEASA, Zorita. Anthocyanins: Factors Affecting Their Stability and Degradation. **Antioxidants (Basel)**. 2021 Dec 9;10(12):1967. DOI: 10.3390/antiox10121967. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8750456/>. Acesso em: 30 set. 2022.

ESTANISLAO ACUÑA-AVILA, Pedro; CORTES-CAMARGO, Stefani; JIMÉNEZ-ROSALES, Angélica; ZINACANTEPEC, Universidad; DE MÉXICO, Estado. Properties of micro and nano casein capsules used to protect the active components: A review. **International Journal of Food Properties**, [S. I.], v. 24, n. 1, p. 1132–1147, 2021. ISSN: 15322386. DOI: 10.1080/10942912.2021.1953069. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10942912.2021.1953069>. Acesso em: 30 set. 2022.

FREESTONE, Ian; MEEKS, Nigel; SAX, Margaret; HIGGITT, Catherine. The Lycurgus Cup — A Roman nanotechnology. **Gold Bulletin** 2007 40:4, [S. I.], v. 40, n. 4, p. 270–277, 2007. ISSN: 2190-7579. DOI: 10.1007/BF03215599. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03215599>. Acesso em: 9 jul. 2022.

GOTHAI, Sivapragasam; GANESAN, Palanivel; PARK, Shin Young; FAKURAZI, Sharida; CHOI, Dong Kug; ARULSELVAN, Palanisamy. Natural phyto-bioactive compounds for the treatment of type 2 diabetes: Inflammation as a target. **Nutrients**, [S. I.], v. 8, n. 8, 2016. ISSN: 20726643. DOI: 10.3390/NU8080461. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/305859460_Natural_Phyto-Bioactive_Compounds_for_the_Treatment_of_Type_2_Diabetes_Inflammation_as_a_Target. Acesso em: 19 ago. 2022.

HE, Bo; GE, Jiao; YUE, Pengxiang; YUE, Xue Yang; FU, Ruiyan; LIANG, Jin; GAO, Xueling. Loading of anthocyanins on chitosan nanoparticles influences anthocyanin degradation in gastrointestinal fluids and stability in a beverage. **Food Chemistry**, [S. I.], v. 221, p. 1671–1677, 2017. ISSN: 0308-8146. DOI: 10.1016/J.FOODCHEM.2016.10.120. Acesso em: 3 set. 2022.

HE, Xiaojia; DENG, Hua; HWANG, Huey min. The current application of nanotechnology in food and agriculture. **Journal of Food and Drug Analysis**, [S. I.], v. 27, n. 1, p. 1–21, 2019. ISSN: 1021-9498. DOI: 10.1016/J.JFDA.2018.12.002. Acesso em: 29 jan. 2022.

HERRERA-BALANDRANO, Daniela D.; CHAI, Zhi; BETA, Trust; FENG, Jin; HUANG, Wuyang. Blueberry anthocyanins: An updated review on approaches to enhancing their bioavailability. **Trends in Food Science & Technology**, [S. I.], v. 118, p. 808–821, 2021. ISSN: 0924-2244. DOI: 10.1016/J.TIFS.2021.11.006. Acesso em: 30 set. 2022.

HEWLINGS, Susan J.; KALMAN, Douglas S. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. **Foods (Basel, Switzerland)**, [S. I.], v. 6, n. 10, 2017. ISSN: 2304-8158. DOI: 10.3390/FOODS6100092. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29065496/>. Acesso em: 1 out. 2022.

HULLA, J. E.; SAHU, S. C.; HAYES, A. W. Nanotechnology: History and future. **Human and Experimental Toxicology**, [S. I.], v. 34, n. 12, p. 1318–1321, 2015. ISSN: 14770903. DOI: 10.1177/0960327115603588. Disponível em:

<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0960327115603588>. Acesso em: 29 jan. 2022.

KHOO, Hock Eng; AZLAN, Azrina; TANG, Sou Teng; LIM, See Meng. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. **Food & Nutrition Research**, [S. I.], v. 61, n. 1, 2017. ISSN: 16546628. DOI: 10.1080/16546628.2017.1361779. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5613902/](https://pmc/articles/PMC5613902/). Acesso em: 27 ago. 2022.

LEE, Joo Young; LEE, Sanghee; CHOI, Jang Ho; NA, Kun. - Carrageenan nanocomposites for enhanced stability and oral bioavailability of curcumin. **Biomaterials research**, [S. I.], v. 25, n. 1, 2021. ISSN: 1226-4601. DOI: 10.1186/S40824-021-00236-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627398/>. Acesso em: 1 out. 2022.

LEE, Jungmin. Rosaceae products: Anthocyanin quality and comparisons between dietary supplements and foods. **NFS Journal**, [S. I.], v. 4, p. 1–8, 2016. ISSN: 2352-3646. DOI: 10.1016/J.NFS.2016.04.001. Acesso em: 29 ago. 2022.

LUNA, Joseba; VÍLCHEZ, Alejandro. Polymer Nanocomposites for Food Packaging. **Emerging Nanotechnologies in Food Science**, [S. I.], p. 119–147, 2017. ISBN: 9780323429993. DOI: 10.1016/B978-0-323-42980-1.00007-8. Acesso em: 26 fev. 2022.

MAJUMDAR, Moumita; SHIVALKAR, Saurabh; PAL, Ayantika; VERMA, Madan L.; SAHOO, Amaresh Kumar; ROY, Dijendra Nath. Nanotechnology for enhanced bioactivity of bioactive compounds. **Biotechnological Production of Bioactive Compounds**, [S. I.], p. 433–466, 2020. ISBN: 9780444643230. DOI: 10.1016/B978-0-444-64323-0.00015-1. Acesso em: 27 fev. 2022.

MAPPES, Timo; JAHR, Norbert; CSAKI, Andrea; VOGLER, Nadine; POPP, Jürgen; FRITZSCHE, Wolfgang. The invention of immersion ultramicroscopy in 1912—the birth of nanotechnology? **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, [S. I.], v. 51, n. 45, p. 11208–11212, 2012. ISSN: 1521-3773. DOI: 10.1002/ANIE.201204688. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23065955/>. Acesso em: 15 jul. 2022.

MARTINS, Ana Paula Bortoletto; LEVY, Renata Bertazzi; CLARO, Rafael Moreira; MOUBARAC, Jean Claude; MONTEIRO, Carlos Augusto. Participação crescente de produtos ultraprocessados na dieta brasileira (1987-2009). **Revista de Saúde Pública**, [S. I.], v. 47, n. 4, p. 656–665, 2013. ISSN: 0034-8910. DOI: 10.1590/S0034-8910.2013047004968. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rsp/a/VxDyNppnrq8vv6jQtZfSsRP/?lang=pt>. Acesso em: 13 ago. 2022.

MODI, Shreya et al. Recent Trends in Fascinating Applications of Nanotechnology in Allied Health Sciences. **Crystals 2022, Vol. 12, Page 39**, [S. I.], v. 12, n. 1, p. 39,

2021. ISSN: 20734352. DOI: 10.3390/CRYST12010039. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4352/12/1/39/htm>. Acesso em: 12 fev. 2022.

MULVANEY, Paul. Nanoscience vs nanotechnology-defining the field. **ACS Nano**, [S. I.], v. 9, n. 3, p. 2215–2217, 2015. ISSN: 1936086X. DOI: 10.1021/ACSNANO.5B01418/ASSET/IMAGES/MEDIUM/NN-2015-01418H_0003.GIF. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsnano.5b01418>. Acesso em: 18 jul. 2022.

NASROLLAHZADEH, Mahmoud; SAJADI, S. Mohammad; SAJJADI, Mohaddeseh; ISSAABADI, Zahra. Applications of Nanotechnology in Daily Life. **Interface Science and Technology**, [S. I.], v. 28, p. 113–143, 2019. ISSN: 1573-4285. DOI: 10.1016/B978-0-12-813586-0.00004-3. Acesso em: 11 fev. 2022.

NEVES, J. C.; MOHALLEM, N. D. S.; VIANA, M. M. Materiais Autolimpantes: Conceitos, Propriedades e Aplicações Self-Cleaning Materials: Concepts, Properties and Applications Resumo. **Rev. Virtual Quim**, [S. I.], v. 2021, n. 2, 2021. ISSN: 1984-6835. DOI: 10.21577/1984-6835.20210003. Disponível em: <https://rvq-sub.sbz.org.br/index.php/rvq/article/view/4065>. Acesso em: 8 ago. 2022.

NNI - National Nanotechnology Initiative. [s.d.]. Disponível em: <https://www.nano.gov/about-nanotechnology>. Acesso em: 5 fev. 2022.

NOBARI AZAR, Farnaz Ahmadzadeh; PEZESHKI, Akram; GHANBARZADEH, Babak; HAMISHEHKAR, Hamed; MOHAMMADI, Maryam. Nanostructured lipid carriers: Promising delivery systems for encapsulation of food ingredients. **Journal of Agriculture and Food Research**, [S. I.], v. 2, p. 100084, 2020. ISSN: 2666-1543. DOI: 10.1016/J.JAFR.2020.100084. Acesso em: 4 set. 2022.

PATIL, Bhimanagouda S.; JAYAPRAKASHA, G. K.; CHIDAMBARA MURTHY, K. N.; VIKRAM, Amit. Bioactive compounds: historical perspectives, opportunities, and challenges. **Journal of agricultural and food chemistry**, [S. I.], v. 57, n. 18, p. 8142–8160, 2009. ISSN: 1520-5118. DOI: 10.1021/JF9000132. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19719126/>. Acesso em: 17 ago. 2022.

PEÑALVA, Rebeca; MORALES, Jorge; GONZÁLEZ-NAVARRO, Carlos J.; LARRAÑETA, Eneko; QUINCOCES, Gemma; PEÑUELAS, Ivan; IRACHE, Juan M. Increased Oral Bioavailability of Resveratrol by Its Encapsulation in Casein Nanoparticles. **International journal of molecular sciences**, [S. I.], v. 19, n. 9, 2018. ISSN: 1422-0067. DOI: 10.3390/IJMS19092816. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231546/>. Acesso em: 30 set. 2022.

PRADO, Shirley Donizete; BOSI, Maria Lucia Magalhães; DE CARVALHO, Maria Claudia Veiga Soares; GUGELMIN, Silvia Ângela; DE MATTOS, Ruben Araújo; CAMARGO JUNIOR, Kenneth Rochel; KLOTZ, Juliana; DELMASCHIO, Karen Levy; MYRIAM DE LIMA RAMAGEM MARTINS. Alimentação e nutrição como campo científico autônomo no Brasil: conceitos, domínios e projetos políticos.

Revista de Nutrição, [S. I.], v. 24, n. 6, p. 927–938, 2011. ISSN: 1415-5273. DOI: 10.1590/S1415-52732011000600013. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rn/a/xg7C7qjNQXkjQ7hft39qLRQ/?lang=pt>. Acesso em: 12 ago. 2022.

PRASAD, Sahdeo; TYAGI, Amit K.; AGGARWAL, Bharat B. Recent Developments in Delivery, Bioavailability, Absorption and Metabolism of Curcumin: the Golden Pigment from Golden Spice. **Cancer Research and Treatment : Official Journal of Korean Cancer Association**, [S. I.], v. 46, n. 1, p. 2, 2014. ISSN: 15982998. DOI: 10.4143/CRT.2014.46.1.2. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3918523/](https://pmc/articles/PMC3918523/). Acesso em: 1 out. 2022.

RAJ, Silpa; JOSE, Shoma; SUMOD, U. S.; SABITHA, M. Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. **Journal of pharmacy & bioallied sciences**, [S. I.], v. 4, n. 3, p. 186–193, 2012. ISSN: 0975-7406. DOI: 10.4103/0975-7406.99016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22923959/>. Acesso em: 11 fev. 2022.

RAUEN, Thalita Grando; SCARATTI, Gidiane; GEREMIAS, Reginaldo; MOREIRA, Regina de Fátima Peralta Muniz. Ecotoxicidade de nanocatalisadores de óxidos de ferro, produzidos a partir da drenagem ácida de mina, quando submetidos à ação de ozônio em meio aquoso. **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, [S. I.], v. 26, n. 6, p. 1033–1041, 2021. ISSN: 1413-4152. DOI: 10.1590/S1413-415220200162. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/esa/a/dwvWm6prpcxCpFmK8jwb6bn/>. Acesso em: 2 ago. 2022.

REIS, Bruna Zavarize; DUARTE, Graziela Biude Silva. **Alimentos Funcionais e Compostos Bioativos: Avanços Científicos, Perspectivas e Desafios**. São Paulo: ILSI Brasil, 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/328808668_Alimentos_Funcionais_e_Compostos_Bioativos_Avanços_Científicos_Perspectivas_e_Desafios. Acesso em: 17 ago. 2022.

SANTOS, Diana I.; SARAIVA, Jorge Manuel Alexandre; VICENTE, António A.; MOLDÃO-MARTINS, Margarida. Methods for determining bioavailability and bioaccessibility of bioactive compounds and nutrients. **Innovative Thermal and Non-Thermal Processing, Bioaccessibility and Bioavailability of Nutrients and Bioactive Compounds**, [S. I.], p. 23–54, 2019. ISBN: 9780128141748. DOI: 10.1016/B978-0-12-814174-8.00002-0. Acesso em: 26 ago. 2022.

SILVA, Livia S.; MONTEIRO, Mariana S. Safety evaluation of the nanoparticles of titanium dioxide and zinc oxide in antissolar formulations. **Revista Virtual de Química**, [S. I.], v. 8, n. 6, p. 1963–1967, 2016. ISSN: 19846835. DOI: 10.21577/1984-6835.20160133. Acesso em: 2 ago. 2022.

SIMBINE, Emelda Orlando; RODRIGUES, Larissa da Cunha; LAPA-GUIMARÃES, Judite; KAMIMURA, Eliana Setsuko; CORASSIN, Carlos Humberto; DE OLIVEIRA,

Carlos Augusto Fernandes. Application of silver nanoparticles in food packages: a review. **Food Science and Technology**, [S. I.], v. 39, n. 4, p. 793–802, 2019. ISSN: 0101-2061. DOI: 10.1590/FST.36318. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/cta/a/Kq64LNWgB6VVTxZR6YCnPGm/?lang=en>. Acesso em: 26 fev. 2022.

SLEPIČKA, Petr; KASÁLKOVÁ, Nikola Slepíčková; SIEGEL, Jakub; KOLSKÁ, Zdeňka; ŠVORČÍK, Václav. Methods of Gold and Silver Nanoparticles Preparation. **Materials**, [S. I.], v. 13, n. 1, p. 1, 2020. ISSN: 19961944. DOI: 10.3390/MA13010001. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6981963/](https://pmc/articles/PMC6981963/). Acesso em: 10 jul. 2022.

SOUTO, Clara Nardini. Qualidade de Vida e Doenças Crônicas: Possíveis Relações / Quality of Life and Chronic Diseases: Possible Relationships. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. I.], v. 3, n. 4, p. 8169–8196, 2020. ISSN: 2595-6825. DOI: 10.34119/BJHRV3N4-077. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/13167>. Acesso em: 27 ago. 2022.

WEAVER, Connie M.; DWYER, Johanna; FULGONI, Victor L.; KING, Janet C.; LEVEILLE, Gilbert A.; MACDONALD, Ruth S.; ORDOVAS, Jose; SCHNAKENBERG, David. Processed foods: contributions to nutrition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S. I.], v. 99, n. 6, p. 1525–1542, 2014. ISSN: 0002-9165. DOI: 10.3945/AJCN.114.089284. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/99/6/1525/4577499>. Acesso em: 19 ago. 2022.

WINTER, Aimee N.; BICKFORD, Paula C. Anthocyanins and Their Metabolites as Therapeutic Agents for Neurodegenerative Disease. **Antioxidants**, [S. I.], v. 8, n. 9, 2019. ISSN: 20763921. DOI: 10.3390/ANTIOX8090333. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6770078/](https://pmc/articles/PMC6770078/). Acesso em: 27 ago. 2022.

ZOU, Li qiang et al. Improved in vitro digestion stability of (–)-epigallocatechin gallate through nanoliposome encapsulation. **Food Research International**, [S. I.], v. 64, p. 492–499, 2014. ISSN: 0963-9969. DOI: 10.1016/J.FOODRES.2014.07.042. Acesso em: 1 out. 2022.

Patrícia Yumi Sato

23/Novembro/2022

Data e assinatura do aluno(a)



23/Novembro/2022

Data e assinatura do orientador(a)