



SUSTENTABILIDADE EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE ALIMENTOS

VANESSA BORDIN VIERA
NATIÉLI PIOVESAN
(ORGANIZADORAS)

 **Atena**
Editora

Ano 2020



SUSTENTABILIDADE EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE ALIMENTOS

VANESSA BORDIN VIERA
NATIÉLI PIOVESAN
(ORGANIZADORAS)

 **Atena**
Editora

Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Karine de Lima

Edição de Arte: Lorena Prestes

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice

Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão

Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador

Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^a Dr^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^a Dr^a Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof^a Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof^a Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof^a Dr^a Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof^a Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Prof^a Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof^a Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Prof^a Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof^a Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco

Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
 Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
 Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
 Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
 Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
 Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
 Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
 Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
 Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
 Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
 Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
 Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
S964	<p>Sustentabilidade em ciência e tecnologia de alimentos [recurso eletrônico] / Organizadoras Vanessa Bordin Viera, Natiéli Piovesan. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia. ISBN 978-65-5706-084-1 DOI 10.22533/at.ed.841200306</p> <p>1. Alimentos – Indústria. 2. Sustentabilidade. 3. Tecnologia de alimentos. I. Viera, Vanessa Bordin. II. Piovesan, Natiéli.</p> <p style="text-align: right;">CDD 664.07</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Para que se tenha o alimento posto à mesa, é necessária uma série de etapas em que se inicia com a produção do mesmo no campo, beneficiamento na indústria, distribuição e comercialização. A ciência e tecnologia de alimentos se faz presente em todas as etapas, buscando cada vez mais a sustentabilidade na produção desses alimentos.

A sustentabilidade está em destaque devido a crescente conscientização da população por um mundo mais saudável, em que todos buscam qualidade de vida, preservando o meio ambiente. Com isso, a sustentabilidade está cada vez mais presente nas indústrias alimentícias, adaptando-se a novos processos de produção, utilizando recursos de modo racional, usando tecnologias limpas nos processos tecnológicos, produzindo alimentos visando o melhor aproveitamento da matéria-prima e a redução de resíduos, preservando dessa maneira o meio ambiente.

Com uma temática tão importante o *e-book* “Sustentabilidade em Ciência e Tecnologia de Alimentos” traz 16 artigos científicos com assuntos atuais na área, visando disseminar o conhecimento e promover reflexões sobre os temas. Por fim, desejamos a todos uma excelente leitura!

Vanessa Bordin Viera e Natiéli Piovesan

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA DE ÓLEOS ESSENCIAIS APLICADOS EM ALIMENTOS	
Pâmela Alves Castilho	
Heloisa Dias Barbosa	
Bruno Henrique Figueiredo Saqueti	
Tamires Barlati Vieira da Silva	
Carla Kelly Santos Fioroto	
Anderson Lazzari	
DOI 10.22533/at.ed.8412003061	
CAPÍTULO 2	12
AVALIAÇÃO NÃO CONFORMIDADES ENCONTRADAS NA COMERCIALIZAÇÃO DE ALIMENTOS NAS FEIRAS LIVRES DE BELÉM – PA	
Hugo Augusto Mendonça Canelas	
Caio Vitor Cavalcante de Carvalho	
Erica Flávia Silva Azevedo	
Reinaldo Matangrano Neto	
Alessandra Souza Negrão	
Pricia Martins Silva de Carvalho	
Raimundo Nelson Souza da Silva	
DOI 10.22533/at.ed.8412003062	
CAPÍTULO 3	25
AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE BIOLÓGICA <i>IN VITRO</i> DE PEPTÍDEOS OBTIDOS A PARTIR DO LEITE FERMENTADO POR GRÃOS DE KEFIR	
Karoline Mirella Soares de Souza	
Ana Lúcia Figueiredo Porto	
Meire Dos Santos Falcão de Lima	
Maria Taciana Holanda Cavalcanti	
DOI 10.22533/at.ed.8412003063	
CAPÍTULO 4	32
AVALIAÇÃO DE PROTOCOLOS CULTURA-INDEPENDENTES PARA IDENTIFICAÇÃO DE <i>Staphylococcus aureus</i> CAUSADOR DE MASTITE SUBCLÍNICA POR MALDI-TOF MS	
Manoela Franke	
Carlos Eduardo Fidelis	
Letícia Cassano Rodrigues de Abreu	
Marcos Veiga dos Santos	
Juliano Leonel Gonçalves	
DOI 10.22533/at.ed.8412003064	
CAPÍTULO 5	41
CAPSAICINA: DESENVOLVIMENTO DE UMA GELEIA FUNCIONAL E SUSTENTÁVEL	
Angela Cristina Mello Dos Santos	
Rochele Cassanta Rossi	
Mariana Alves Berni	
Nathalia Dias Costa	
Mariane Verpp	
DOI 10.22533/at.ed.8412003065	

CAPÍTULO 6	51
CARACTERIZAÇÃO DO “SAMBURÁ” DE ABELHAS SOCIAIS SEM FERRÃO (MELIPONINAE): REVISÃO Carla Miquez Souza Samira Maria Peixoto Cavalcante da Silva Andreia Santos do Nascimento Polyana Carneiro dos Santos Carlos Alfredo Lopes de Carvalho DOI 10.22533/at.ed.8412003066	
CAPÍTULO 7	63
CARACTERIZAÇÃO SENSORIAL POR PERFIL LIVRE DO QUEIJO MINAS PADRÃO COM REDUZIDO TEOR DE SÓDIO Marly Sayuri Katsuda Valéria Barbosa Gomes de Santis Thaís Gentiluce dos Santos Jefferson Sussumu de Aguiar Hachiya Amanda Giazzi Jaqueline Marques Bonfim DOI 10.22533/at.ed.8412003067	
CAPÍTULO 8	74
DESENVOLVIMENTO DE QUIBE COM FIBRA DE CAJU (<i>ANACARDIUM OCCIDENTALE</i>) Renata Torres dos Santos e Santos Andressa de Oliveira Cerqueira Glaucia Pinto Bezerra Lamon Costa Oliveira Layne Alves Oliveira Guerra Lucimara Miranda Martins Milaine Ferreira da Silva Patricia da Silva Jesus Vinicius Souza Cordeiro Jean Márcia Oliveira Mascarenhas DOI 10.22533/at.ed.8412003068	
CAPÍTULO 9	87
EFEITO DA COADMINISTRAÇÃO DE TAMOXIFENO E QUERCETINA SOBRE A LIPOPEROXIDAÇÃO EM FIGADOS DE RATOS DA LINHAGEM WISTAR: ESTUDOS <i>IN VIVO</i> E <i>IN VITRO</i> Elouisa Bringhenti Fernanda Coleraus Silva Isabella Calvo Bramatti Carla Brugin Marek Ana Maria Itinose DOI 10.22533/at.ed.8412003069	
CAPÍTULO 10	99
ELABORAÇÃO DE <i>MUFFINS</i> UTILIZANDO FARINHA DE BAGAÇO DE UVA Luísa Oliveira Mendonça Antonio Manoel Maradini Filho Joel Camilo Souza Carneiro Raquel Vieira de Carvalho DOI 10.22533/at.ed.84120030610	

CAPÍTULO 11 117

GERAÇÃO DE RESÍDUOS SÓLIDOS ALIMENTARES E SEUS IMPACTOS NA REGIÃO METROPOLITANA DO RECIFE/PE

Maria do Rosário de Fátima Padilha
Vitória Brenda do Nascimento Souza
Nathália Santos Rocha
Neide Kazue Sakugawa Shinohara

DOI 10.22533/at.ed.84120030611

CAPÍTULO 12 133

INFLUÊNCIA DO PRÉ-TRATAMENTO OSMÓTICO E DAS CONDIÇÕES DE SECAGEM SOBRE O TEOR DE COMPOSTOS BIOATIVOS E CAPACIDADE ANTIOXIDANTE DO TOMATE

Rafaela da Silva Ladislau
Celso Martins Belisário
Geovana Rocha Plácido
Carlos Frederico de Souza Castro
Talles Gustavo Castro Rodrigues
Paulo César dos Santos

DOI 10.22533/at.ed.84120030612

CAPÍTULO 13 144

IRRADIAÇÃO NOS MORANGOS E OS BENEFÍCIOS DESTE PROCEDIMENTO USANDO EQUIPAMENTO DE RAIOS X

Gabriela Cabral Gaiofato
Emerson Canato Vieira

DOI 10.22533/at.ed.84120030613

CAPÍTULO 14 147

MANUAL DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO: AÇOUGUE

Iaquine Maria Castilho Bezerra

DOI 10.22533/at.ed.84120030614

CAPÍTULO 15 166

PREPARAÇÃO DA MASSA DE PÃO E SEUS PROCESSOS FERMENTATIVOS

Alessandra Vieira da Silva
Jamerson Fábio Silva Filho
Brendha Pires
Mara Lúcia Cruz de Souza
Amanda Rithieli Pereira dos Santos
Michelane Silva Santos Lima
Ana Paula Rodrigues da Silva
Maria Carolina Teixeira Silva
Jaberson Basílio de Melo
Renata de Oliveira Dourado

DOI 10.22533/at.ed.84120030615

CAPÍTULO 16 176

QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE LEITE HUMANO PASTEURIZADO EM UM HOSPITAL DO OESTE DO PARANÁ

Fabiana André Falconi
Simone Pottemaier Philippi
Anelise Ludmila Vieckzorek

DOI 10.22533/at.ed.84120030616

SOBRE AS ORGANIZADORAS..... 183

ÍNDICE REMISSIVO 184

EFEITO DA COADMINISTRAÇÃO DE TAMOXIFENO E QUERCETINA SOBRE A LIPOPEROXIDAÇÃO EM FIGADOS DE RATOS DA LINHAGEM WISTAR: ESTUDOS *IN VIVO* E *IN VITRO*

Data de submissão: 05/02/2020

Data de aceite: 27/05/2020

Elouisa Bringhenti

Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Cascavel - Paraná

<http://lattes.cnpq.br/6139295443398132>

Fernanda Coleraus Silva

Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Cascavel – Paraná

<http://lattes.cnpq.br/2232621893539470>

Isabella Calvo Bramatti

Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Cascavel – Paraná

<http://lattes.cnpq.br/4707745896737534>

Carla Brugin Marek

Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Cascavel – Paraná

<http://lattes.cnpq.br/2802989594048763>

Ana Maria Itinose

Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Cascavel - Paraná

<http://lattes.cnpq.br/0536964833084241>

RESUMO: O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum no mundo. Entre os fatores de risco no desenvolvimento da doença, está o uso de estrogênios, utilizados principalmente por mulheres com o intuito de amenizar os sintomas provenientes da

menopausa. Em virtude deste risco, surgiram os tratamentos com moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERM), utilizados também para prevenção do câncer de mama. O SERM de maior destaque é o tamoxifeno, que apesar da eficácia terapêutica comprovada, possui metabólitos ativos que podem ocasionar diversos efeitos indesejáveis ao organismo. O objetivo do trabalho foi avaliar o estresse oxidativo em nível hepático através da determinação da lipoperoxidação e dosagem de grupamentos tióis totais após a administração de tamoxifeno *in vivo* e *in vitro*. Além disso, foi testado o potencial antioxidante do flavonoide quercetina quando coadministrada com o tamoxifeno no modelo *in vivo*. Os resultados confirmaram o aumento da lipoperoxidação após a administração de tamoxifeno *in vivo*, porém o mesmo não ocorreu no sistema *in vitro*. A quercetina de fato atua como antioxidante, diminuindo a lipoperoxidação em condições fisiológicas normais, entretanto, ela não conseguiu prevenir o estresse oxidativo induzido pelo tamoxifeno, atuando neste caso, como pró-oxidante.

Palavras-chave: Estresse oxidativo, Flavonóides, SERM.

EFFECT OF TAMOXIFEN AND QUERCETIN COADMINISTRATION ON LIPOPEROXIDATION IN WISTAR RATS LIVER: *IN VIVO* AND *IN VITRO* STUDIES

ABSTRACT: The breast cancer is the second most common cancer in the world. Among the risk factors in the development of the disease, is the use of estrogens, mainly used by women in order to alleviate the symptoms from menopause. Because of this risk, there were treatments using selective modulators of estrogen receptors (SERM) used to prevent breast cancer. The highlight of SERM is tamoxifen, which despite the proven therapeutic efficacy, its active metabolites can cause many side effects to the body. The objective of this study was to evaluate oxidative stress in hepatic level by determining the lipid peroxidation and dosage of total thiol groups after administration of tamoxifen *in vivo* and *in vitro*. In addition, it tested the antioxidant potential of the flavonoid quercetin when coadministered with tamoxifen *in vivo* model. The results confirmed the increase in lipid peroxidation after administration of tamoxifen *in vivo*, but did not occur *in vitro* system. Quercetin actually acts as an antioxidant, reducing lipid peroxidation in normal physiological conditions, however, it failed to prevent oxidative stress induced by tamoxifen, acting in this case as a pro-oxidant.

KEYWORDS: Flavonoids, Oxidative stress, SERM.

1 | INTRODUÇÃO

Segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) o câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum no mundo e o mais frequente entre as mulheres na maioria dos países (IARC, 2019). No Brasil, no ano de 2019, foram estimados 59.700 novos casos, representando o tipo de câncer com maior incidência entre as mulheres (INCA, 2019).

Acredita-se que o câncer de mama esteja intimamente ligado à atividade estrogênica em receptores de estrogênio (ER) existentes nas células tumorais no tecido mamário (MCDONNELL, 1999; DUTERTRE; SMITH, 2000; SHAPIRA, 2013). Entre os fatores de risco no desenvolvimento da doença, está o uso de estrogênios, utilizados principalmente por mulheres com o intuito de amenizar os sintomas provenientes da menopausa. Logo, os tratamentos utilizando moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERM) são utilizados, estes atuam como agonistas ou antagonistas nos ER e sua ação depende do tecido em que o receptor está localizado (DUTERTRE; SMITH, 2000; PINKERTON; THOMAS, 2014).

Um dos primeiros SERMs descritos foi o tamoxifeno, inicialmente desenvolvido para o tratamento do câncer de mama. A partir de 1998 foi autorizada pela FDA (*Food and Drugs Administration*) sua utilização como terapia profilática em mulheres que possuem alto risco de desenvolvimento de câncer de mama, pois atua como antagonista sobre os ER do tecido mamário, sendo um dos medicamentos mais utilizados atualmente com este propósito (DUTERTRE; SMITH, 2000; JORDAN *et al.*, 2014; SHAGUFTA; AHMAD, 2018).

Apesar da eficácia terapêutica comprovada, o tamoxifeno e seus metabólitos podem ocasionar diversos efeitos indesejáveis ao organismo (FLYNN; HEALE; ALISARAIE, 2017;

RESENDE *et al.*, 2019; YANG *et al.*, 2013). Estudo aponta o desenvolvimento de efeitos hepatotóxicos, causados principalmente pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), que excedem a capacidade antioxidante do organismo (PARVEZ *et al.*, 2008; RIBEIRO; SANTOS; CUSTÓDIO, 2014), além do desenvolvimento de carcinoma endometrial (MATSUYAMA *et al.*, 2000) e diabetes mellitus (LIPSCOMBE *et al.*, 2012; SUN *et al.*, 2014).

Em concentrações fisiológicas as ERO possuem funções biológicas definidas, entretanto, concentrações supra fisiológicas devem ser evitadas em decorrência da sua alta reatividade com biomoléculas, causando oxidação de proteínas, lipídios, carboidratos, DNA e o rompimento da homeostase celular (SIES, 2015). A intensa produção de ERO no tecido hepático gera diferentes tipos de toxicidade, como a lipoperoxidação das membranas celulares, processo que perturba o arranjo da bicamada lipídica, alterando sua permeabilidade e produzindo substâncias capazes de causar danos à estrutura celular (BIRDEN *et al.*, 2012; CICHÓŻ-LACH; MICHALAK, 2014).

Entre os mecanismos antioxidantes endógenos estão presentes proteínas que possuem em sua estrutura grupamentos tiol (-SH), capazes de fornecer elétrons às espécies reativas de oxigênio, tornando-as estáveis e impedindo sua interação com a membrana celular (ARAUZ; RAMOS-TOVAR; MURIEL, 2016). Além das defesas próprias do organismo, existem substâncias naturais com atividade antioxidante, que oferecem uma alternativa capaz de minimizar os efeitos produzidos pelas ERO. Dentre estas substâncias destacam-se os flavonoides, compostos fenólicos amplamente distribuídos em frutas e vegetais e de substancial importância na dieta humana (HOLLMAN; KATAN, 1999). Os flavonoides possuem diversas propriedades biológicas, incluindo ações antitrombóticas, anti-inflamatórias, antivirais e hepatoprotetoras (SAIJA *et al.*, 2003).

A quercetina é um flavonoide relevante em virtude da sua ação antioxidante, sua capacidade de eliminar radicais livres e quelar íons metálicos proporciona um amplo potencial profilático e terapêutico sobre doenças cuja etiologia é resultante do estresse oxidativo, como doenças cardiovasculares, doença de Alzheimer, artrite e inflamações (URMILA *et al.*, 2011; MAALIK *et al.*, 2014). Estudo conduzido por Zhang-qi *et al.* (2014) confirmaram o potencial antioxidante e hepatoprotetor da quercetina, onde após a indução do estresse oxidativo, por meio da intoxicação de ratos com tetracloreto de carbono, a administração do flavonoide promoveu uma diminuição significativa da lipoperoxidação no tecido hepático.

Em consonância com as informações apresentadas, o objetivo do trabalho foi avaliar o efeito da administração concomitante de tamoxifeno e quercetina sobre a lipoperoxidação e grupamentos tióis totais no tecido hepático de ratos tratados. Um estudo *in vitro* foi realizado paralelamente com o intuito de verificar se o efeito do tamoxifeno sobre a lipoperoxidação no tecido hepático é reprodutível fora dos sistemas vivos.

2 | METODOLOGIA

O experimento foi submetido à aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Durante o tratamento os animais foram mantidos em caixas de polipropileno, em temperatura de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, com ciclo claro-escuro de 12 horas e água e ração *ad libitum*.

Delineamento experimental

Foram empregadas 24 ratas da linhagem Wistar, adultas, ovariectomizadas, pesando 200 a 250 g cada. Após uma semana de ambientalização as ratas foram divididas randomicamente em 4 grupos experimentais com 6 animais em cada grupo, pesadas e tratadas diariamente por via oral (gavagem), uma vez por dia durante 14 dias. O tamoxifeno e a quercetina foram dissolvidos em óleo de canola e o tratamento ocorreu da seguinte forma:

CON: Grupo controle tratado com óleo de canola ($1,0 \text{ mL.kg}^{-1}$ de peso corporal);

TAM: Grupo tratado com tamoxifeno (5 mg.kg^{-1} de peso corporal);

QUE: Grupo tratado com quercetina ($22,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ de peso corporal);

TAM/QUE: Grupo tratado com tamoxifeno (5 mg.kg^{-1} de peso corporal) e quercetina ($22,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ de peso corporal).

No final do décimo quarto dia de tratamento os animais foram deixados em jejum por 12 horas e eutanasiados com overdose de ketamina (300 mg.kg^{-1}) e xilazina (45 mg.kg^{-1}). Os fígados foram removidos cirurgicamente, pesados e congelados imediatamente. Para as dosagens de grupamentos tióis totais e determinação da lipoperoxidação foram preparados homogenatos a partir dos fígados extraídos.

Preparo do tecido hepático

Os tecidos foram preparados utilizando aproximadamente 500 mg de fígado previamente congelado. As frações foram trituradas e adicionadas em homogeneizador de Dounce com diferentes soluções de tampões na proporção 1:4 (g/v). Todas as etapas foram realizadas em banho de gelo. Para a determinação de grupamentos tióis os homogenatos foram preparados utilizando solução tampão Ringer-fostato (pH 7,4) e centrifugados a 2500 rpm durante 10 minutos, seguido de centrifugação de 4000 rpm por 10 minutos (CIMASONI, 1996). Para o preparo dos tecidos para determinação da lipoperoxidação foi utilizado tampão fosfato 100mM com KCl 1,15% (pH 7,4) e centrifugação a 3700 rpm por 10 minutos (OHWAKA *et al.*, 1979). Após, os sobrenadantes foram separados e realizados as dosagens de proteínas de acordo com metodologia descrita por Lowry *et al.* (1951), realizadas com reagente de folin e utilizando albumina bovina 20mg% como padrão, sendo os resultados expressos em mg de proteína. mL^{-1} de homogenato.

Dosagem de grupamentos tióis

A dosagem de grupamentos tióis totais foi realizada com base na adaptação da metodologia descrita por Ellman *et al.* (1961), utilizando tampão fostato 114mM (pH 7,4) e

0,5 mM de ácido 5',5'-ditio-bis-(2-nitrobenzóico) (DTNB, Sigma-Aldrich Co. St. Louis, MO, EUA). A quantidade de homogenato de fígado adicionada à reação foi o equivalente a 0,25 mg de proteína. Após 2 minutos e 30 segundos em banho-maria a 37°C a reação foi lida a 405 nm. Os resultados foram expressos em nmol.mg ptna⁻¹.

Determinação da lipoperoxidação

Os testes da lipoperoxidação *in vitro* foram realizados utilizando homogenatos provenientes do grupo controle. Soluções contendo tamoxifeno foram adicionadas em 150 µL de homogenato, obtendo-se concentrações finais de 15, 30, 45, 60, 120, 240 e 480 µM de tamoxifeno, e incubadas em banho-maria a 37°C por 60 minutos. O tamoxifeno foi solubilizado em dimetilsulfóxido (DMSO) 20mM. Um controle utilizando apenas DMSO foi feito.

Os homogenatos dos grupos tratados e controle foram utilizados para a determinação da lipoperoxidação *in vivo*.

Em ambos os testes a lipoperoxidação foi mensurada através da metodologia descrita por OHWAKA *et al.* (1979) utilizando ácido tiobarbitúrico (TBA Merck-Darmstadt, Alemanha) em meio ácido que mede a quantidade de malondialdeído bis (MDA) que se complexa com o TBA. Para a reação os homogenatos foram diluídos em água destilada (1:4), sendo posteriormente adicionado dodecil sulfato de sódio 8,1% (SDS, Sigma-Aldrich Co.- St. Louis, MO, EUA) e TBA 0,67%, a solução foi incubada durante 60 minutos a 96°C. Em seguida extraiu-se com n-butanol:piridina (15:1) e centrifugou-se por 10 minutos a 3700 rpm. A fase orgânica foi lida a 535 nm acompanhada da leitura de um padrão de MDA 200 µM. Os resultados foram expressos em nmol.mg ptna⁻¹.

Análise estatística

O software utilizado para as análises estatísticas foi o Statistica7®. Os resultados obtidos com os diferentes grupos foram avaliados pelo método de análise de variâncias One-way ANOVA seguido pelo teste post-hoc de Fisher. Os resultados foram expressos como média ± erro padrão médio (SEM) de n que reflete o número de animais. Foi aceito como estatisticamente significativo p < 0,05.

3 | RESULTADOS

Indução da lipoperoxidação *in vitro* pelo tamoxifeno no tecido hepático.

A Tabela 1 demonstra que os efeitos na lipoperoxidação causados pela adição de tamoxifeno nos homogenatos não estão correlacionados entre si, além disso, embora tenha ocorrido uma discreta variação nos resultados, não houve um padrão crescente ou decrescente, nos resultados obtidos, de forma proporcional as concentrações de tamoxifeno adicionadas.

Concentração final	Lipoperoxidação nmol.mg ptna ⁻¹
Controle	3,15 ± 0,13 (3)
Controle DMSO	3,14 ± 0,22 (3)
Tamoxifeno 15 µM	3,50 ± 0,69 (3)
Tamoxifeno 30 µM	3,02 ± 0,26 (3)
Tamoxifeno 45 µM	3,65 ± 0,52 (3)
Tamoxifeno 60 µM	3,80 ± 0,52 (3)
Tamoxifeno 120 µM	2,85 ± 0,12 (3)
Tamoxifeno 240 µM	2,97 ± 0,28 (3)
Tamoxifeno 480 µM	2,72 ± 0,62 (3)

Resultados expressos como média ± EPM. Valores entre parênteses representam o número de homogenatos de fígado utilizados em cada grupo.

Tabela 1. Lipoperoxidação *in vitro* induzida pelo tamoxifeno em diferentes concentrações.

Efeito da coadministração de quercetina sobre a lipoperoxidação induzida pelo tamoxifeno

Os resultados demonstram (Tabela 2, Figura 1) um aumento estatisticamente significativo de 35% da lipoperoxidação no grupo TAM (5,84 ± 0,51) em relação ao grupo CON (4,31 ± 0,35) ($p = 0,037$). No grupo QUE (3,38 ± 0,51) ocorreu uma redução, no entanto de forma não significativa ($p > 0,05$), de 21% em relação ao grupo CON (4,31 ± 0,35). No grupo TAM/QUE (5,25 ± 0,55) ocorreu um aumento significativo da lipoperoxidação em relação ao grupo QUE (3,38 ± 0,51) ($p = 0,013$), porém não houve relação estatística significativa com o grupo TAM.

	Lipoperoxidação nmol.mg ptna ⁻¹	Tióis nmol.mg ptna ⁻¹
CON	4,31 ± 0,35 (6)	12,00 ± 0,34 (6)
TAM	5,84 ± 0,51* (6)	11,08 ± 0,55 (5)
QUE	3,38 ± 0,51 (6)	15,18 ± 0,42** (5)
TAM/QUE	5,25 ± 0,55# (6)	10,29 ± 1,10### (5)

Resultados expressos como média ± erro padrão médio (EPM). Valores entre parênteses representam o número de animais em cada grupo.

* $p < 0,05$ em relação ao grupo CON.

** $p < 0,01$ em relação ao grupo CON.

$p < 0,05$ em relação ao grupo QUE.

$p < 0,001$ em relação ao grupo QUE.

Tabela 2. Resultados obtidos nos testes de lipoperoxidação e grupamentos tíois totais.



* $p < 0,05$ em relação ao grupo CON.

** $p < 0,01$ em relação ao grupo TAM.

*** $p < 0,05$ em relação ao grupo QUE.

$p < 0,01$ em relação ao grupo CON, TAM e TAM/QUE

Figura 1. Efeito da coadministração de tamoxifeno e quercetina sobre a lipoperoxidação e grupamentos tióis totais no tecido hepático.

Alterações nos níveis dos grupamentos tióis totais presentes no tecido hepático induzido pela coadministração de quercetina com tamoxifeno

Observou-se (Tabela 2, Figura 1) um aumento estatisticamente significativo de 27% no grupo QUE ($15,18 \pm 0,42$) em relação ao grupo CON ($12,00 \pm 0,34$) ($p = 0,003$). Ocorreu também uma discreta diminuição de forma não significativa dos grupamentos tióis no grupo TAM em relação ao grupo CON. A coadministração de TAM/QUE ($10,29 \pm 1,10$) mostrou uma redução dos níveis dos grupamentos tióis totais estatisticamente significativa em relação ao grupo QUE ($15,18 \pm 0,42$) ($p = 0,00007$) e em relação ao grupo TAM, não apresentou variações estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

4 | DISCUSSÃO

Os testes *in vitro* utilizando diferentes concentrações de tamoxifeno não constataram um aumento dose-dependente da lipoperoxidação no tecido hepático (Figura 2). Estes resultados podem ser elucidados com base em estudos que apontam que os metabólitos, 4-OH-tamoxifeno e endoxifeno, estão presentes em concentrações maiores do que o

tamoxifeno, nos tecidos, indicando que os efeitos terapêuticos e tóxicos são produzidos em maior parte pelos metabólitos. Possivelmente estudos *in vitro* utilizando os metabólitos forneceriam resultados mais expressivos (BORGNA; ROCHEFORT, 1981; ROBERTSON *et al.*, 1982; STEARNS *et al.*, 2003; JIN *et al.*, 2005).

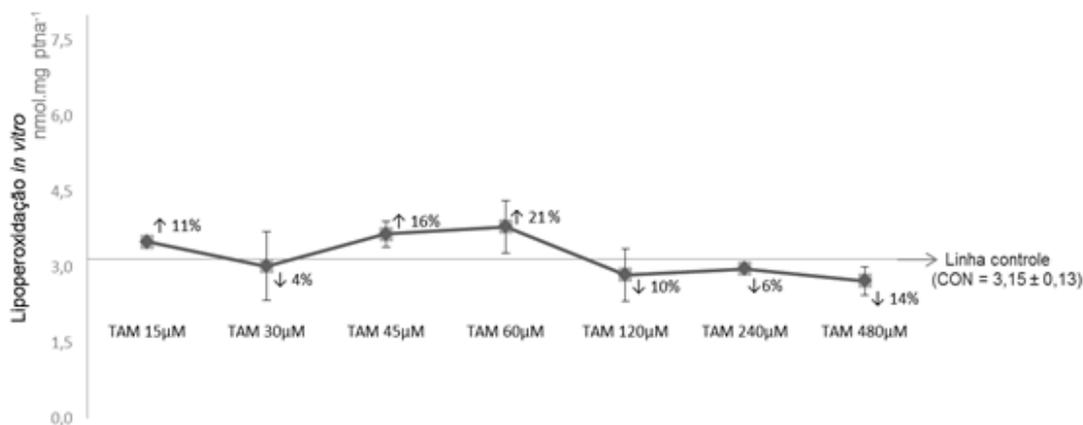


Figura 2. Porcentagem de variação da lipoperoxidação in vitro em diferentes concentrações de tamoxifeno em relação ao controle.

Nos testes *in vivo*, observou-se o aumento da lipoperoxidação no tecido hepático com o uso do tamoxifeno (Figura 3). O mecanismo pelo qual o tamoxifeno induz o estresse oxidativo é através da subtração de moléculas de hidrogênio dos ácidos graxos insaturados, estas moléculas reagem com o oxigênio formando radicais peróxidos, que iniciam o processo de lipoperoxidação (RAHATE; RAJASEKARAN, 2015). Ademais, sabe-se que o tamoxifeno interage com a parte lipofílica da membrana celular e altera as propriedades físicas, como a permeabilidade, e a composição química da bicamada lipídica. As moléculas de tamoxifeno se acumulam nas biomembranas e produzem substâncias que influenciam no metabolismo celular (KAZANCI; SEVERCAN, 2007).



A figura apresenta os valores em porcentagem da lipoperoxidação e grupamentos tióis totais considerando como base para o cálculo os resultados obtidos no grupo controle, onde a lipoperoxidação foi de $4,31 \pm 0,35$ nmol.mg ptna⁻¹ e os tióis $12,00 \pm 0,34$ nmol.mg ptna⁻¹.

Figura 3. Porcentagem de variação da lipoperoxidação e grupamentos tióis totais nos grupos tratados com tamoxifeno e quercetina em relação ao grupo controle.

Simultaneamente ao aumento da lipoperoxidação no grupo TAM, houve uma discreta diminuição dos grupamentos tióis totais em relação ao grupo CON. Este decréscimo pode ser compreendido através da hipótese de que o tamoxifeno induz um processo de estresse oxidativo intracelular, esgotando as defesas antioxidantes endógenas, das quais fazem parte as proteínas com grupamentos tióis em sua composição (PARVEZ *et al.*, 2008).

Os resultados obtidos neste estudo no grupo QUE, evidenciam a quercetina como um importante antioxidante de origem natural que pode atuar na prevenção do estresse oxidativo em situações fisiológicas normais. A quercetina impede a formação de radicais peróxidos através da redução dos ácidos graxos insaturados, bloqueando sua interação com as moléculas de oxigênio (TAKAHAMA, 1985). O aumento significativo dos grupamentos tióis totais no grupo QUE em relação ao grupo CON demonstra as ações poupadoras das defesas antioxidantes endógenas sob influência da quercetina no meio intracelular.

Observou-se que a quercetina não foi capaz de reduzir a lipoperoxidação induzida pelo tamoxifeno no grupo TAM/QUE. Estudos sugerem que a quercetina possui efeitos pró-oxidantes, em consequência da sua incapacidade de lidar com ERO por longos períodos de tempo. Elevadas concentrações de ERO ocasionam a oxidação da quercetina em radicais quinona e semiquinona, que são potencialmente tóxicos e reativos com grupos tióis, comprometendo as defesas antioxidantes do organismo (SPENCER *et al.*, 2003; GIBELLINI *et al.*, 2010; LEMMENS *et al.*, 2014).

5 | CONCLUSÃO

O tamoxifeno é um dos medicamentos mais eficazes utilizados no tratamento e prevenção do câncer de mama. Entretanto, sabe-se que em doses elevadas são capazes de aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio, causando danos à estrutura celular. A indução do estresse oxidativo foi evidenciada neste trabalho, através do aumento da lipoperoxidação *in vivo* após a administração do tamoxifeno. O mesmo efeito, no entanto, não foi demonstrado *in vitro* nas concentrações testadas. Ademais, na tentativa de esclarecer o efeito da quercetina como possível antioxidante, constatou-se que ela protege as funções celulares dos danos causados por radicais livres em condições fisiológicas normais, sendo uma importante fonte de prevenção de doenças decorrentes do estresse oxidativo celular. Entretanto, a quercetina não produz efeito sobre a lipoperoxidação em ambiente de estresse oxidativo acentuado provocado pelo tamoxifeno no grupo em que houve a coadministração, atuando como pró-oxidante nestas condições.

REFERÊNCIAS

- ARAUZ, J.; RAMOS-TOVAR, E.; MURIEL, P. **Redox state and methods to evaluate oxidative stress in liver damage: From bench to bedside.** *Hepatol.* v. 15, n. 2, p. 160-73, 2016. doi: 10.5604/16652681.1193701.
- BIRDEN, E. *et al.* **Oxidative Stress and Antioxidant Defense.** *WAO J.* v. 5, p. 9–19, 2012. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613
- BORGNA, J.L.; ROCHEFORT, H. **Hydroxylated metabolites of tamoxifen are formed in vivo and bound to estrogen receptor in target tissues.** *J. Biol. Chem.* v. 256, n. 34, p. 859–868, 1981. PMID: 7451477
- CICHOŹ-LACH, H; MICHALAK, A. **Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases.** *World J Gastroenterol.* v. 20, n. 25, p. 8082–8091, 2014. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8082
- CIMASONI, G. **Inhibition of cholinesterase by fluoride *in vitro*.** *Biochem. J.* v. 99, p. 133-137, 1996. PMID: 6007454
- DUTERTRE, M.; SMITH, C.L. **Molecular mechanisms of selective estrogen receptor. modulator (SERM) action.** *The journal of pharmacology and experimental therapeutics,* v. 295, n. 2, p. 431-437, 2000. PMID: 11046073
- ELLMANN, G.L. *et al.* **New and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity.** *Biochem. Pharmacol.* v. 7, p. 88-95, 1961.
- FLYNN, M.; HEALE, K.A.; ALISARAIE, L. **Mechanism of Off-Target Interactions and Toxicity of Tamoxifen and Its Metabolites.** *Chem Res Toxicol.* v. 17, n. 30, p. 1492-1507, 2017. doi: 10.1021/acs.chemrestox.7b00112.
- GIBELLINI, L. *et al.* **Interfering with ROS metabolism in cancer cells: the potential role of quercetin.** *Cancers.* v. 2, n. 2, p. 1288-1311, 2010. doi: 10.3390/cancers2021288
- HOLLMAN, P.C.H.; KATAN, M.B. **Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability.** *Food and Chemical Toxicology,* v. 37, p. 937-942, 1999. PMID: 10541448
- INSTITUTO INTERNACIONAL DE PESQUISA EM CÂNCER (IARC). **The Cancer Atlas.** Atlanta, GA: American Cancer Society, ed. 3, 2019. ISBN 978-1-60443-265-7
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação.** Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2019. ISBN 978-85-7318-377-1
- JIN, Y. *et al.* **CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment.** *J Natl Cancer Inst* v. 97, n. 1, p. 9-30, 2003. doi: 10.1093/jnci/dji005
- JORDAN, V.C. *et al.* **The evolution of nonsteroidal antiestrogens to become selective estrogen receptor modulators.** *Steroids.* v. 90, p. 3-12, 2014. doi:10.1016/j.steroids.2014.06.009
- KAZANCI, N.; SEVERCAN, F. **Concentration Dependent Different Action of Tamoxifen on Membrane Fluidity.** *Biosci Rep.* v. 27, n. 4-5, p. 247-255, 2007. doi: 10.1007/s10540-007-9050-3
- LEMMENS, K.J.A. *et al.* **The minor structural difference between the antioxidants quercetin and 4’O-methylquercetin has a major impact on their selective thiol toxicity.** *International journal of molecular sciences.* 15(5): 7475-7484, 2014. doi: 10.3390%2Fijms15057475
- LIPSCOMBE, L.L. *et al.* **Association between tamoxifen treatment and diabetes a population-based study.** *Cancer.* v. 118, n. 10, p. 2615-2622, 2012. doi:10.1002/cncr.26559

- LOWRY, O.H. *et al.* **Protein measurement with the Folin phenol reagent.** J Biol Chem. 193: 265–275, 1951.
- MAALIK, A. **Pharmacological Applications of Quercetin and its Derivatives: A Short Review.** Tropical Journal of Pharmaceutical Research. v. 13, n. 9, p. 1561-1566, 2014. doi: 10.4314/tjpr.v13i9.26
- MATSUYAMA, Y. *et al.* **Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer in Japan.** Annals of Oncology. v. 11, n. 12, p. 1537-1543, 2000. PMID: 11205460
- MCDONNELL, D.P. **The molecular pharmacology of SERMs.** Trends in endocrinology and metabolism. v. 10, n. 8, p. 301-310, 1999. doi: 10.1016/S1043-2760(99)00177-0
- OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. **Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction.** Anal. Biochem. v. 95, p. 351–358, 1979.
- PARVEZ, S. *et al.* **Taurine prevents tamoxifen-induced mitochondrial oxidative damage in mice.** Journal Compilation. v. 102, n. 4, p. 382-387, 2008. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00208.x
- PINKERTON, J.V.; THOMAS, S. **Use of SERMs for treatment in postmenopausal women.** J Steroid Biochem Mol Biol. v. 142, p. 142-54, 2014. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.12.011.
- RAHATE, K.P.; RAJASEKARAN, A. Hepatoprotection by active fractions from *Desmostachya bipinnata* stapf (L.) against tamoxifen-induced hepatotoxicity. Indian J Pharmacol. 47(3): 311-315, 2015.
- RESENDE, A.D. *et al.* **Hepatic effects of long-term tamoxifen administration to cycling female rats.** J Biochem Mol Toxicol. v. 33, n. 5, 2019. doi: 10.1002/jbt.22293.
- RIBEIRO, M.P.; SANTOS, A.E.; CUSTÓDIO, J.B. **Mitochondria: the gateway for tamoxifen-induced liver injury.** Toxicology, v. 323, p. 10-18, set. 2014. doi: 10.1016/j.tox.2014.05.009.
- ROBERTSON, D.W. *et al.* **Tamoxifen antiestrogens. A comparison of the activity, pharmacokinetics, and metabolic activation of the cis and trans isomers of tamoxifen.** J. Steroid. Biochem. v. 16, n. 1, p. 1–13, 1982.
- SAIJA, A. *et al.* **'In vitro' antioxidant and photoprotective properties and interaction with model membranes of three new quercetin esters.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. v. 56, n. 2, p. 167-174, 2003. PMID: 12957629
- SHAGUFTA; AHMAD, I. **Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives.** Eur J Med Chem. v. 1, n. 143, p. 515-531, JAN, 2018. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.11.056.
- SHAPIRA, N. **Women's higher health risks in the obesogenic environment: a gender nutrition approach to metabolic dimorphism with predictive, preventive, and personalised medicine.** The EPMA Journal. v. 4, n. 1, p. 1-12, 2013. doi: 10.1186/1878-5085-4-1
- SIES, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine (Mini review). Redox Biology. v. 4, p. 180-183, 2015. Doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002
- SPENCER, J.P.E. *et al.* **Intracellular metabolism and bioactivity of quercetin and its in vivo metabolites.** Biochem. v. 371, n. 1, p. 173-181, 2003.
- STEARNS, V. *et al.* **Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine.** J. Natl. Cancer Inst. v. 95, n. 23, p. 1758-1764, 2003.

SUN, L.M. *et al.* **Association of tamoxifen use and increased diabetes among Asian women diagnosed with breast cancer.** British Journal of Cancer. v. 111, n. 9, p. 1836-1842, 2014. doi:10.1038/bjc.2014.488

TAKAHAMA, U. **Inhibition of Lipoxygenase-Dependent Lipid Peroxidation by Quercetin: Mechanism of antioxidative Function.** Phytochemistry. v. 24, n. 7, p. 1443-1446, 1985. doi: 10.1016/S0031-9422(00)81040-7

URMILA, J.J. *et al.* **Anti-inflammatory, antioxidant and anticancer activity of Quercetin and its analogues.** International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. v. 2, n. 4, p. 1756-1766, 2011.

YANG, G. *et al.* **Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs.** Pharmacol Ther. v. 139, n. 3, p. 392-404, 2013. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.05.005.

ZHANG-QI, J. *et al.* **Therapeutic detoxification of quercetin against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice and its mechanism.** Journal of Zhejiang University Science B. v. 15, n. 12, p. 1039-1047, 2014. doi: 10.1631/jzus.B1400104

ÍNDICE REMISSIVO

A

Alimento funcional 42, 52, 62

Alimentos 6, 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 32, 41, 42, 43, 44, 45, 47, 49, 54, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 72, 73, 76, 79, 85, 86, 99, 101, 102, 107, 108, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 128, 131, 132, 133, 134, 135, 139, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 172, 175, 177, 180, 181, 182, 183

Alimentos funcionais 1, 26, 49, 54

Análise sensorial 4, 66, 69, 71, 72, 75, 78, 79, 82, 86, 99, 101, 104, 112, 115, 183

Antioxidante 4, 5, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 43, 47, 49, 50, 54, 85, 87, 89, 95, 115, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 142

Apidae 51, 52, 59, 60, 61, 62

Aplicações em Alimentos 1

B

Belém 12, 13, 14, 15, 23, 24, 182

Benefício 144

Beta caroteno 134, 140

C

Caju 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86

Capsaicina 41, 42, 43, 46, 47, 49

Característica físico-química 64

Clean label 41, 42, 43, 46, 49

Compostos naturais 1, 8

Consumo 2, 4, 8, 19, 41, 45, 46, 49, 52, 54, 55, 56, 76, 80, 81, 85, 86, 100, 101, 117, 118, 119, 120, 121, 127, 130, 131, 134, 135, 139, 151, 176, 178, 179, 180, 181

Contaminação 6, 14, 17, 19, 21, 22, 24, 34, 56, 57, 60, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 156, 157, 159, 160, 161, 162, 164, 179, 180, 181, 182

Cultura-independente 33

D

Desperdício de alimentos 117, 118, 119, 120

Digestão in vitro 25, 26, 27, 28, 29

E

Espectrometria 32, 33, 34, 35, 39, 116

Estresse oxidativo 87, 89, 94, 95

F

Farinha de resíduos de frutas 99

Farinha de trigo 75, 77, 78, 99, 101, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 113, 114, 166, 167, 168, 169, 170, 172

Feira livre 13, 23, 24

Fermentação 25, 26, 27, 53, 153, 166, 168, 172, 173, 174, 178

Fibra 55, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 99, 103, 107

Flavonóides 87, 101

H

Higiênico sanitária 13

I

Impacto ambiental 6, 42, 113, 118

L

Leite 8, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 65, 67, 68, 73, 103, 142, 154, 166, 167, 169, 170, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182

Leite humano 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182

Licopeno 47, 49, 50, 134, 135, 136, 137, 139, 140, 141

M

Maillard 166, 167, 168, 172, 173, 174, 175

Meia cura 64

Meliponíneos 51, 52

Microbiológica 5, 23, 28, 33, 34, 39, 56, 58, 60, 61, 62, 64, 66, 71, 86, 161, 162, 176, 178, 180, 181, 182

Morangos 5, 6, 144, 145

N

Não conformidades 12, 13, 14, 15, 17, 19, 20

P

Perfil livre 63, 64, 66, 73

Pólen armazenado 51, 52, 53, 55, 58

Processamento 23, 33, 49, 56, 57, 67, 75, 76, 77, 99, 101, 102, 105, 106, 133, 134, 140, 142, 149, 151, 153, 158, 166, 168, 174, 178, 181

Processamento de alimentos 57, 133, 134, 151

Produtos panificados 99, 101

Proteína 32, 45, 51, 54, 58, 63, 65, 71, 77, 90, 91, 103, 106, 107, 172

Q

Queijo macio 64

R

Radiação 144, 145

Resíduos orgânicos 118, 119, 131

S

Secagem 35, 54, 65, 101, 102, 104, 106, 133, 134, 135, 138, 139, 141, 142

SERM 87, 88, 96

Solanum lycopersicum 134

Subproduto 85, 99, 101, 106

Substituição parcial 64, 99, 101

Sustentabilidade 23, 41, 42, 43, 45, 49, 50, 114, 132

T

Tabela nutricional 45, 47, 75, 79, 81

 **Atena**
Editora

2 0 2 0