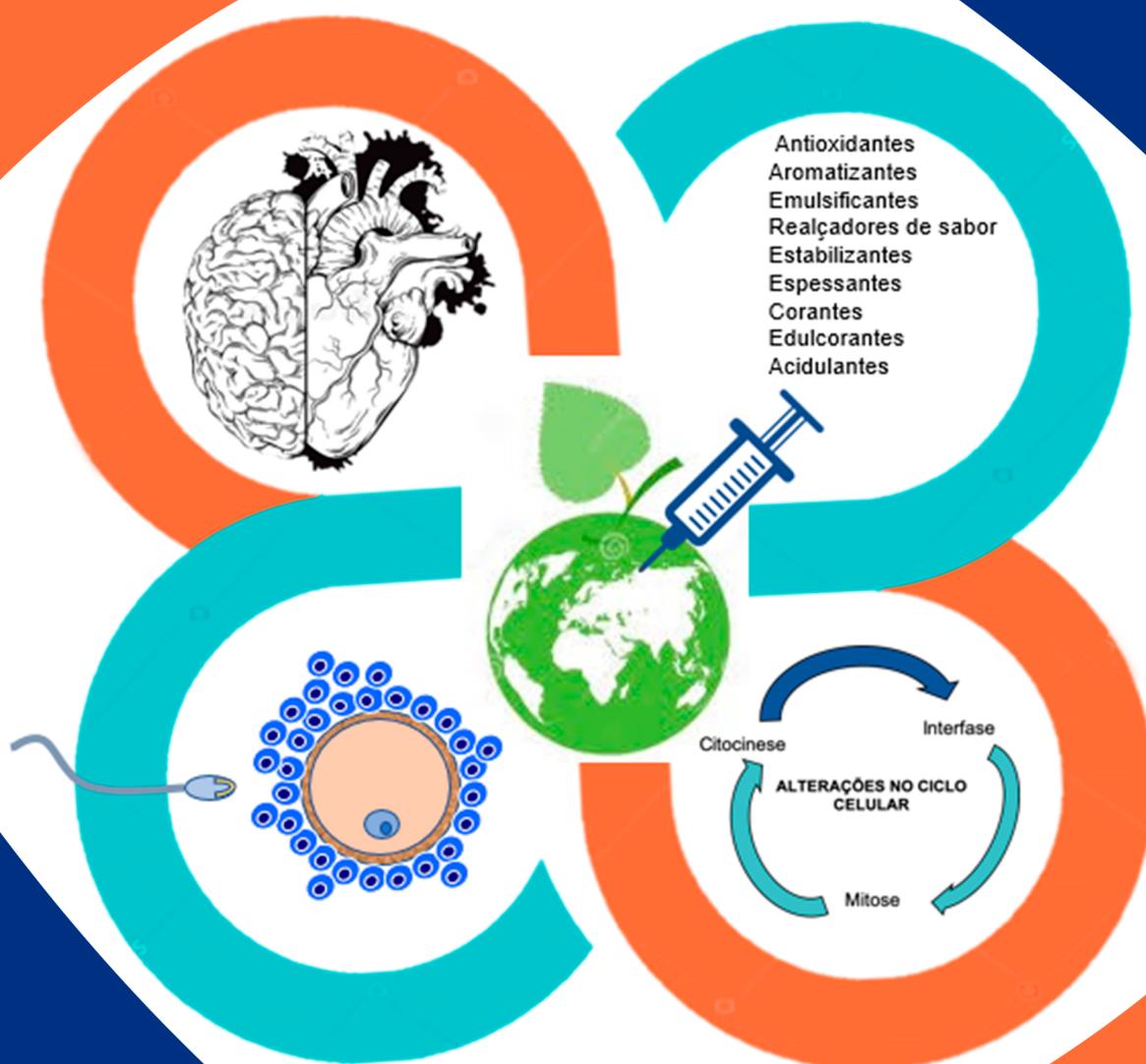


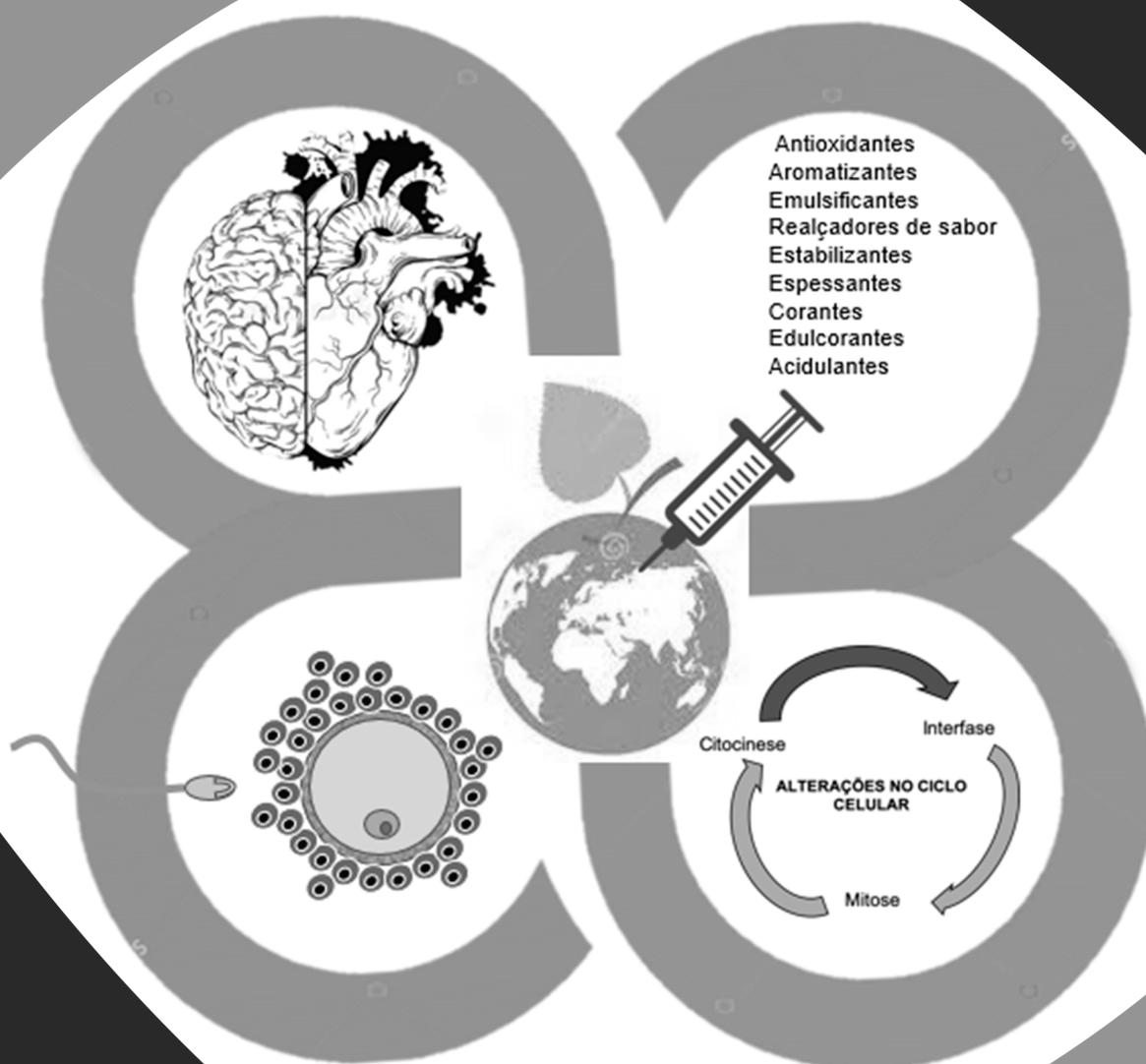
# Aspectos Translacionais da Toxicodinâmica de Aditivos Alimentares

Paulo Michel Pinheiro Ferreira  
Joilane Alves Pereira Freire  
(Organizadores)



# Aspectos Translacionais da Toxicodinâmica de Aditivos Alimentares

Paulo Michel Pinheiro Ferreira  
Joilane Alves Pereira Freire  
(Organizadores)



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:** Natália Sandrini de Azevedo

**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

Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di 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 Fernando 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

### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
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  
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  
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  
Profª Drª 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  
Profª Drª 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
Prof<sup>a</sup> Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Prof<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas  
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Prof<sup>a</sup> 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. 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<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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. Me. Heriberto Silva Nunes Bezerra – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof<sup>a</sup> Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
Prof<sup>a</sup> 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  
Prof<sup>a</sup> Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
Prof<sup>a</sup> Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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. 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. 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

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
A838	<p>Aspectos translacionais da toxicodinâmica de aditivos alimentares [recurso eletrônico] / Organizadores Paulo Michel Pinheiro Ferreira, Joilane Alves Pereira Freire. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-86002-97-3 DOI 10.22533/at.ed.973200904</p> <p>1. Alimentos – Adulteração e inspeção – Brasil. 2. Indústria alimentar. 3. Rotulagem. I. Ferreira, Paulo Michel Pinheiro. II. Freire, Joilane Alves Pereira.</p> <p style="text-align: right;">CDD 614.31</p>
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

Atena Editora  
Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br

## PREFÁCIO

Os aditivos alimentares são substâncias adicionadas aos alimentos intencionalmente sem o objetivo de nutrir, mas de modificar as características do alimento, aumentar sua vida útil e alterar direta ou indiretamente suas características ao desempenhar funções tecnológicas, como a finalidade de colorir (corantes), adoçar (edulcorantes), preservar (conservantes) e/ou conferir sabor e odor (aromatizantes).

Diante da multiplicidade de aditivos hoje presentes no mercado, da pluralidade de formas de apresentação e da quantidade em que são misturados a somente um tipo de alimento, começaram a surgir suspeitas, depois acompanhadas de evidências científicas, que os aditivos possam causar toxicidade aguda ou crônica em mamíferos, incluindo nos seres humanos. As evidências científicas relatam: i) a nível sistêmico: alergias, hipersensibilidade, diarreia, redução do peso fetal, enjoos e alterações no comportamento; ii) a nível tecidual: nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hipoproteinemia, aumento sérico de transaminases, mielossupressão, diabetes tipo II e bronquiolite obliterante; iii) a nível celular e molecular: embriotoxicidade, indução de morte celular por apoptose, quebra de cromátides, ativação de caspases, e aumento de micronúcleos, da peroxidação lipídica e da fragmentação de DNA, o que sugere riscos de indução de instabilidade genética e de carcinogenicidade. Porém, alguns desses efeitos de exposição podem ser observados somente a longo prazo, o que dificulta sobremaneira o entendimento dos mecanismos farmacotoxicológicos, a relação de causalidade e os impactos ambientais.

Portanto, nasceu, recentemente, uma maior preocupação, inclusive entre leigos, sobre a falta de determinações legislativas e da padronização de limites para a fiscalização e controle da adição de aditivos aos alimentos, já que em muitos países foram registradas violações ao se acrescentar tais substâncias acima do limite estabelecido. Evidentemente, tudo isso exige o aperfeiçoamento constante das ações sanitárias de controle alimentar e a atualização de regulamentos técnicos governamentais sobre uso e limites diários, o que denota a grande importância da aplicação da lei para assegurar ao consumidor uma segurança alimentar efetiva, sempre visando melhor qualidade de vida e proteção da saúde da coletividade.

Esse livro então relata, do ponto de vista científico, as descobertas sobre os impactos celulares e orgânicos dos aditivos diante da substituição de alimentos *in natura* por produtos processados, e levanta questionamentos a serem discutidos e desafios a serem enfrentados perante o empobrecimento da dieta associado ao crescimento de doenças crônicas não transmissíveis.

Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira  
Dra. Joilane Alves Pereira-Freire

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
ADITIVOS ALIMENTARES: ASPECTOS GERAIS E REGULAMENTAÇÃO	
Nárcia Mariana Fonseca Nunes Joilane Alves Pereira-Freire Stella Regina Arcanjo Medeiros Sabrina Almondes Teixeira Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009041</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>16</b>
APLICAÇÕES TECNOLÓGICAS DE BIOADITIVOS ALIMENTARES E EFEITOS SOBRE FATORES DE TRANSCRIÇÃO GÊNICA	
Joilane Alves Pereira-Freire Ana Cibele Pereira Sousa Rafaella Cristhine Pordeus Luna Fernanda Maria de Carvalho Ribeiro George Laylson da Silva Oliveira Stella Regina Arcanjo Medeiros	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009042</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>32</b>
PERFIL FARMACOTOXICOLÓGICO E DANOS EM SISTEMAS ORGÂNICOS	
Nárcia Mariana Fonseca Nunes Joilane Alves Pereira-Freire Jurandy do Nascimento Silva Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009043</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>61</b>
MECANISMOS DE INSTABILIDADE GENÔMICA	
Ana Amélia de Carvalho Melo Cavalcante Antônia Maria das Graças Lopes Citó Maria das Graças Freire de Medeiros Márcia Fernanda Correia Jardim Paz Maria dos Remédios Mendes Brito Kátia da Conceição Machado Ranyelison Silva Machado Maria Luisa Lima Barreto do Nascimento Ag-Anne Pereira Melo de Menezes Antonielly Campinho dos Reis João Marcelo de Castro e Sousa	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009044</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>82</b>
AÇÕES NEURO-HORMONAIS E COMPORTAMENTAIS DOS ADITIVOS ALIMENTARES	
Antonia Amanda Cardoso de Almeida Vivianne Rodrigues Amorim Rayran Walter Ramos de Sousa Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009045</b>	

<b>CAPÍTULO 6 .....</b>	<b>106</b>
A INFLUÊNCIA DE ADITIVOS ALIMENTARES NA QUALIDADE DO SONO: ASPECTOS CLÍNICOS E MECANISMOS DE AÇÃO	
Renato Mendes dos Santos	
Thially Braga Gonçalves	
Clinton Henry Colaço Conegundes	
Edvaldo Lucas da Costa Silva	
William Caracas Moreira	
John Fontenele Araújo	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009046</b>	
<b>CAPÍTULO 7 .....</b>	<b>121</b>
EFEITOS DE ADITIVOS ALIMENTARES NA MICROBIOTA INTESTINAL	
Thially Braga Gonçalves	
Renato Mendes dos Santos	
Emanuel Victor Cordeiro da Costa Silva	
Ana Patrícia de Alencar Rêgo	
Renata Kelly dos Santos e Silva	
Rute Emanuela da Rocha	
Maria Clara Feijó de Figueiredo	
João Matheus Ferreira do Nascimento	
Francilany Antonia Rodrigues Martins Neiva	
Joilane Alves Pereira-Freire	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009047</b>	
<b>CAPÍTULO 8 .....</b>	<b>142</b>
AÇÕES TOXICOLÓGICAS DOS ADITIVOS ALIMENTARES NO SISTEMA CARDIOVASCULAR	
Railson Pereira Souza	
Rayran Walter Ramos de Sousa	
Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
Aldeídia Pereira de Oliveira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009048</b>	
<b>SOBRE OS ORGANIZADORES.....</b>	<b>159</b>

## APLICAÇÕES TECNOLÓGICAS DE BIOADITIVOS ALIMENTARES E EFEITOS SOBRE FATORES DE TRANSCRIÇÃO GÊNICA

Data de aceite: 14/02/2020

### **Joilane Alves Pereira-Freire**

Departamento de Nutrição, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.  
joilane@hotmail.com

### **Ana Cibele Pereira Sousa**

Departamento de Nutrição, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

### **Rafaella Cristhine Pordeus Luna**

Departamento de Nutrição, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

### **Fernanda Maria de Carvalho Ribeiro**

Graduanda em Nutrição- Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Picos – PI.

### **George Laylson da Silva Oliveira**

Setor de Biologia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso – MT

### **Stella Regina Arcanjo Medeiros**

Departamento de Nutrição, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

**RESUMO:** Aditivos alimentares são usados há séculos, como o cloreto de sódio, ervas e especiarias para conservar produtos perecíveis. Atualmente, a lista de aditivos é bem mais

extensa é assim como suas aplicações, porém pesquisas apontam potenciais efeitos deletérios sob a saúde. Assim, as indústrias têm procurado alternativas para aumentar a produção tecnológica utilizando-se de substâncias naturais, promovendo a substituição dos aditivos tradicionais pelos bioaditivos obtidos inclusive por vias biotecnológicas, como enzimas e microrganismos. Essa inovação tecnológica reduz danos ambientais ao demandarem menores custos energéticos na sua produção. Portanto, os bioaditivos configuram uma tendência crescente em detrimento dos aditivos convencionais, pois não tem impacto direto ao meio ambiente e ao alimento e até mesmo pode-se agregar alguma substância com alegação de benefício à saúde, respeitando-se para isso os limites de ingestão diária aceitável. Diante disso, este capítulo busca reunir um levantamento dos principais bioaditivos utilizados na indústria, destacar as implicações advindas do uso destes sob a saúde e seus efeitos na expressão gênica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Bioaditivos. Biotecnologia. Expressão gênica.

TECHNOLOGICAL APPLICATIONS OF FOOD  
BIOADITIVES AND EFFECTS ON GENE

**ABSTRACT:** Food additives has been used for centuries by ancient civilizations such as sodium chloride, herbs and spices in order to preserve perishable products. Currently, the list of additives and their applications is extensive, but research indicates potential deleterious effects upon health. So, industries have been looking for alternatives to increase technological production using natural substances, promoting the substitution of traditional additives by bioadditives, some of them obtained by biotechnology, such as enzymes and microorganisms. This technological innovation reduces environmental damage by requiring lower energy costs in its production. Therefore, bioadditives are been more used at the expense of conventional additives because they have no impact on the environment and food and bring technological benefits to the manufacturing process, and may even add some substance with health benefits, considering IDA limits. Therefore, this chapter presents a survey of the main bioadditives used in industry, highlighting the main implications arising from their use on health and their effects on gene expression.

**KEYWORDS:** Bioadditives. Biotechnology. Gene expression.

### 1 | INTRODUÇÃO

Os aditivos são utilizados na alimentação humana há séculos, principalmente para garantir a conservação de alimentos. Sua aplicação é datada desde civilizações antigas ao utilizar cloreto de sódio para conservar produtos perecíveis, além de ervas e especiarias que ajudavam a estender o período de utilização dos alimentos daquela época.

Atualmente é extenso o número e as finalidades para quais os aditivos podem ser empregados, e num mesmo alimento pode ser observado um exacerbado número destes que podem ser encontrados, como, por exemplo, macarrão instantâneo (11 aditivos) e mini bolos (16 aditivos). Embora a legislação brasileira exija que as indústrias de alimentos listem todos os aditivos nos rótulos dos alimentos, a quantidade aditiva utilizada não é necessariamente declarada (TEIXEIRA, 2018). Essa crescente utilização de aditivos químicos preocupa órgãos ligados à saúde pública e tem despertado o interesse de pesquisadores, devido aos riscos da utilização desses produtos relacionados ao desenvolvimento de diversas doenças, pois os aditivos alimentares têm sido relacionados a reações alérgicas (ABDELHAKIM et al., 2018), irritabilidade, distúrbios do sono, hiperatividade, câncer (PROQUIN et al., 2017), sensibilização, inflamação tecidual e aumento de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas (KOLLER et al., 2016).

Algumas pesquisas científicas indicam toxicidade dos aditivos tradicionais, e

assim, a indústria tem se movido para aumentar a produção tecnológica para o uso de substâncias naturais, promovendo o crescimento de substituição dos aditivos tradicionais pelos bioaditivos, que podem ser obtidos por vias biotecnológicas, através de enzimas e microorganismos. Esses bioaditivos são inovações tecnológicas que trazem menores danos ambientais ao demandarem menores custos energéticos na sua produção (FELIPE; BICAS, 2016). Porém, mesmo essas substâncias utilizadas como aditivos, que estão presentes naturalmente nos alimentos (bioaditivos), se consumidas em altas concentrações podem causar efeitos adversos à saúde, e assim é estabelecido para tal um limite de ingestão diária aceitável (IDA) e o consumo acima do IDA pode causar toxicidade, incluindo, genotoxicidade e alterações na expressão gênica (PROQUIN et al., 2017; TEIXEIRA, 2018).

Assim biotecnologias em seu sentido mais amplo compreendem a manipulação de microrganismos, plantas e animais, para a obtenção de processos e produtos de interesse. Nesse contexto os bioaditivos configuram uma tendência crescente em detrimento dos aditivos convencionais, pois causam impacto positivo ao alimento ao ser de origem natural que trará benefícios tecnológicos ao processo fabril, e até mesmo podem agregar alguma substância com alegação de benefício a saúde, apenas deve-se respeitar os limites da IDA, como mencionado anteriormente. Conforme indicado na **Figura 1** será destacado nos próximos tópicos alguns estudos e aplicações dos aditivos biológicos.

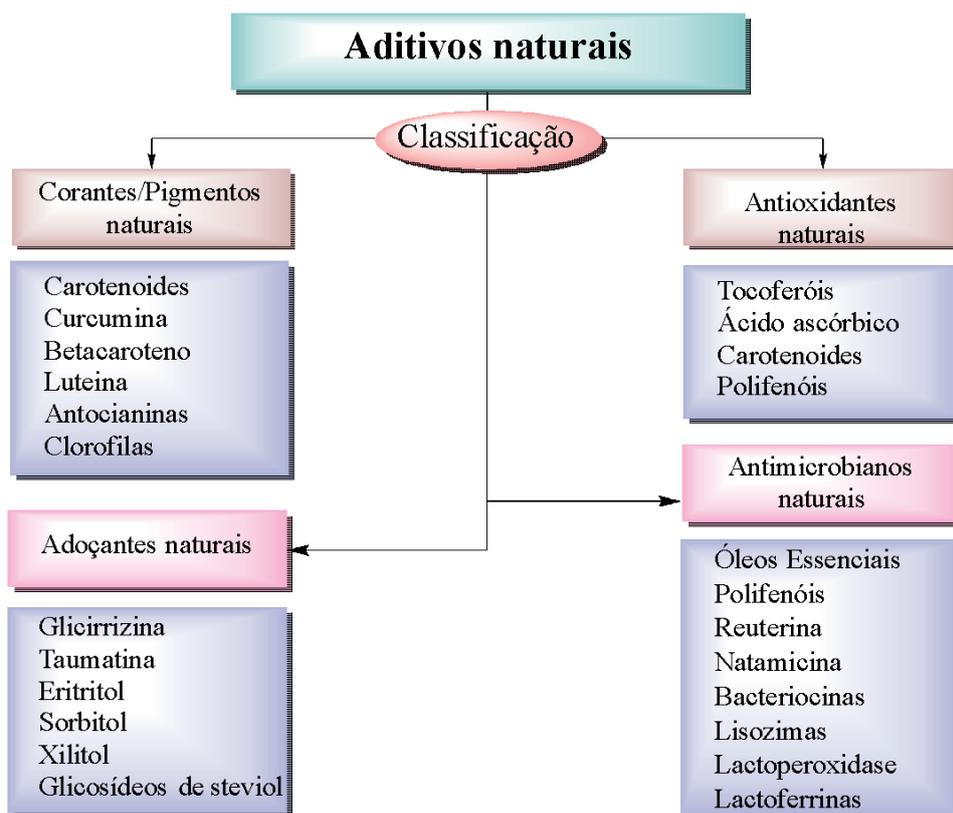


Figura 1 - Classificação por categorias dos aditivos naturais mais comuns.

## 2 | APLICAÇÕES TECNOLÓGICAS DE BIOADITIVOS

### 2.1 Biocorantes e pigmentos naturais

As cores e pigmentos presentes naturalmente nos alimentos (muito embora possam apresentar alguma instabilidade na presença de calor, luz e oxigênio) passaram a ser manipulada desde tempos remotos, havendo evidências de que os humanos já utilizavam alguns extratos naturais a fim de prolongar a cor dos alimentos, através de plantas, tinta de lula e pigmentos minerais incluindo alguns danosos a saúde como cobre, chumbo e estanho (SCHWEIGGERT, 2018). Os pigmentos naturais podem ser classificados como orgânicos, inorgânicos, naturais e os biológicos (DARSHAN; MANONMANI, 2015).

Além da função de colorir alimentos e do apelo comercial dessa alegação, os corantes naturais, em destaque para os produzidos por microrganismos, apresentam matriz extensa de pigmentos, e ainda revelam funções biológicas importantes no organismo humano, podendo desenvolver atividades protetoras. A prodigiosina de pigmento vermelho, metabólito secundário bioativo de bactérias *gram* positivas e *gram* negativas, apresenta função pró-apoptótica eficiente contra múltiplas células cancerígenas, inclusive células que são resistentes à fármacos tradicionais, apresentando baixa ou nenhuma toxicidade em células saudáveis (DARSHAN; MANONMANI, 2015). As ficocianinas e ficocianobilinas são corantes naturais utilizados em países como Japão, Tailândia e China para colorir cosméticos, doces, leite fermentado, bebidas suaves e alcoólicas. Não obstante as cores raras das ficocianinas e ficocianobilinas demonstram ainda eficiência na eliminação de EROs (Espécies reativas de oxigênio) (DARSHAN; MANONMANI, 2015; SIMON et al., 2017). A utilização de corantes naturais é fundamental e completamente possível na indústria de alimentos.

Nasce agora uma preocupação crescente a respeito da falta de determinações legislativas de padronização de toxicidade e fiscalização do controle e segurança alimentar na adição dessas substâncias naturais, e em alguns países foi possível registrar violação de segurança alimentar na adulteração dessas colorações, sendo de suma importância que se regulamente a fim de assegurar ao consumidor que busca alimentos mais naturais, efetiva segurança alimentar e melhor qualidade de vida (ESIMBEKOVA et al., 2017). A **Tabela 1** demonstra a variedade de alguns pigmentos já utilizados na indústria de alimentos em alternativa às fontes sintéticas.

Substância	Fonte	Coloração	Benefício à saúde	Referência
<b>Carotenos:</b> Alfa/ beta caroteno Licopeno	Plantas, algas, fungos e bactérias	Amarelo-alaranjado e Vermelho	Atividade pró-vitamina A	SHEN et al., 2014; RODRIGUEZ-CONCEPCION et al., 2018.
<b>Xantofilas:</b> Luteína; Zeaxantina, Mixol; Osciloxantina, Aloxantina e Astaxantina	Plantas e frutos Peixes, crustáceos, aves e microorganismos	Amarelo; marrom avermelhado Rosa-avermelhado	Retardar o início da degeneração macular relacionada à idade (DMRI)	KRUGER et al., 2002; JONES et al., 2005; AMBATI et al., 2014
<b>Dicinomoilmetânicos:</b> Curcuma	Curcuma longa	Amarelo-alaranjado	Redução de resposta inflamatória e estresse oxidativo	CHEN et al., 2013; GÓMEZ-ESTACA et al., 2015; EL-DESOKY et al., 2017.
<b>Betanina:</b> Betacianinas Beta-ananinas	Beterraba Pitaya; Amarantho	Vermelho-violeta Laranja-amarelas	Antioxidante Regulador de genes	ESATBEYOGLU et al., 2015; MARTINS et al., 2017; CHHIKARA et al., 2019;.
<b>Antocianos:</b> Antocianinas Elagitaninos conservante e estabilizante	Cascas e Extrato de casca de romã; frutas vermelhas; uva Rabanete vermelho	Vermelho	Antioxidante natural, prebióticos	AKHTAR et al., 2015; PEREIRA-FREIRE et al., 2018
<b>Porfirínicos</b> (clorofilas)	Algas e microalgas marinhas <i>Thylakoids</i> e cloroplastos	Verde	Atividade antimutagênica e anti genotóxica	BEGUM et al., 2015
<b>Iso-aloxazínicos</b> Riboflavina, vitamina B2	Carnes, leites, ovos, cereais e vegetais verde-escuro *produção industrial <i>Bacillus subtilis</i> e <i>Ashbya gossypii</i>	Amarelo-laranja	Precursor de enzimas, reparos em DNA, metabolismo de lipídios, degradação de compostos químicos, inibe estresse oxidativo, regulação do relógio biológico.	SOUZA et al., 2005; GIMÉNEZ et al., 2015; SCHWECHHEIMER et al., 2016; REVUELTA et al., 2017

Tabela 1 - Pigmentos utilizados na indústria de alimentos em alternativa às fontes sintéticas.

## 2.2 Conservantes naturais: antioxidantes, antimicrobianos e inibidores enzimáticos

Atualmente, existe uma ampla utilização de conservantes na indústria alimentar, e alguns estudos sugerem que os aditivos tradicionais apresentam efeitos deletérios a saúde humana, em vários níveis e em diversos órgãos (ZENGIN et al., 2011; ESIMBEKOVA et al., 2017; DEGHAN et al., 2018; NOWAK et al., 2018). De modo que, os conservantes naturais podem ser uma excelente alternativa para a indústria, muitos apresentam característica antioxidante, bem como ação antimicrobiana, aumentando a vida de prateleira do produto adicionado sem prejuízo nutricional e sensorial. Esses conservantes naturais, incluindo os compostos fenólicos extraídos

da Camomila (*Matricaria recutita L*), são mais efetivos em sua ação antioxidante em iogurtes quando comparado a aditivos sintéticos tradicionais (CALEJA et al., 2016). Conforme representado na **Figura 2**, os antioxidantes são um grupo de conservantes alimentares que retardam ou impedem a deterioração dos nutrientes pelo controle radicais livres [espécies reativas derivadas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs)].

Nas carnes o crescimento microbiano, perda de cor e oxidação lipídica são os primeiros fatores de deterioração que encurtam sua validade, essas modificações afetam a qualidade do produto interferindo na absorção de nutrientes presentes na carne como ácido fólico e proteínas, e ainda estão associadas a patologias na mucosa gastrointestinal e produção de compostos mutagênicos, sendo que a opção de conservantes industrial para carnes o sal, nitrito e nitratos também são associada a riscos aumentados para desenvolvimento de patologias. Testes foram feitos observando o efeito inibitório de microorganismo em carne suína, bovina e aves com extratos de canela, orégano, cravo, extrato de casca de pinheiro, alecrim, *bearberry*, ameixa, *cranberry*, romã e extrato de semente de uva e a conclusão mostrou que todos apresentam algum benefício, com destaque para o cravo-da-índia com maior atividade bacteriana e efeito antioxidante (SHAN et al., 2009; KARRE et al., 2013; FALOWO et al., 2014; GIMÉNEZ et al., 2015; OSWELL et al., 2018).

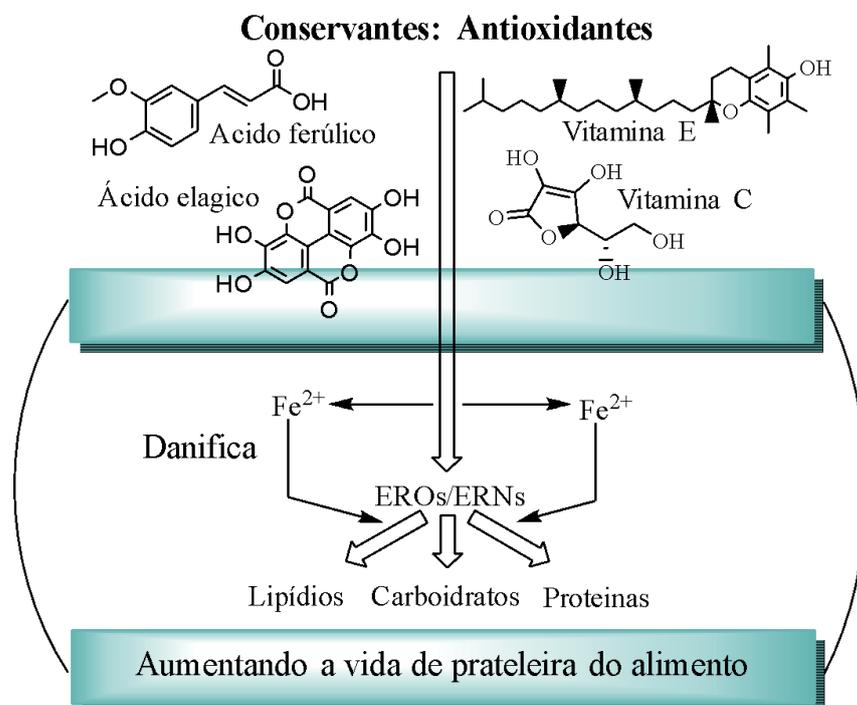


Figura 2 - Conservantes em alimentos que retardam ou impedem a deterioração dos nutrientes pelo controle de radicais livres.

Muitos alimentos são de curta durabilidade e de alto risco microbiológico de modo

que podem sofrer deterioração rapidamente em virtude de sua composição química composta de alto teor de água e nutrientes, pouco tecido conjuntivo e pH neutro. Como exemplo desses alimentos, têm-se os peixes e mariscos que rapidamente após a captura é possível observar alteração do odor, textura e sabor do produto. Como alternativa para evitar essas modificações no produto, existe atualmente a utilização dos fitoquímicos (polifenóis, flavonoides, taninos, alcalóides, terpenóides, isotiocianatos, lectinas e polipeptídeos) extraídos de plantas que possuem ação antimicrobiana (SIMON et al., 2017; RÍOS et al., 2018) e são potentes agentes antioxidantes (ALVES et al., 2016; GOKOGLU, 2018; PEREIRA-FREIRE et al., 2018).

A biotecnologia desenvolve pesquisas que ampliam o conhecimento da utilização e mecanismos de ação desses bioaditivos, de modo que interfiram cada vez menos no produto original. Algumas enzimas, composta de oligopeptídeos de aminoácidos, naturalmente encontrado nos sistemas de defesa de organismos vivos, participam da proteção dos pescados e moluscos como a lisozima, lactoferrina, ova-transferrina, pleurocidina, defensinas e quitosana, estas substâncias apresentam elevado espectro bactericida e bacteriostático (SHIMIZU et al., 2016).

Vale ainda destacar a utilização da transgenia aplicada à indústria de alimentos. Essa pode ser dividida em pelo menos três grupos de aplicação: agricultura, medicina e indústria. Segundo Pereira (2008), a transgenia na indústria transforma os animais em biorreatores. Um exemplo é a cabra transgênica que produz em seu leite uma proteína da teia de aranha. A purificação em grande escala desses polímeros a partir do leite permite a criação de um material leve e flexível com enorme resistência, que poderá ser usado em aplicações militares (coletes e uniformes a prova de bala) e médicas (fio de sutura), entre outras.

### **2.3 Fitoquímicos com função de aditivo alimentar em nanossistemas e biofilmes de embalagens inteligentes**

Muitos fitoquímicos são de grande interesse mercadológico, e nos últimos anos aumentou o número de patentes de vários compostos advindos de plantas com funções de aditivos industriais, e muitos desses fitoquímicos apresentam inúmeros benefícios à saúde humana (DAGLIA et al., 2014; ORDAZ-TRINIDAD et al., 2015). Devido aos receios do uso de aditivos alimentares sintéticos inseridos em alimentos industrializados, a tendência é ampliar e expandir os métodos de conservação indireto, de forma que as embalagens inteligentes estão sendo cada vez mais pesquisadas e, os extratos de vários compostos naturais como o alecrim, estão sendo empregados nessas embalagens com ação antioxidante e antimicrobiana, formando filmes de embalagem biodegradável (SANCHES-SILVA et al., 2014).

Certamente que a biotecnologia sustentável é o caminho para melhorar

a qualidade de vida da população e ampliar o consumo de recursos naturais (PEREIRA-FREIRE et al., 2018). Outro ponto a considerar são as pesquisas com nanossistemas de encapsulamento de compostos antioxidantes e antimicrobiano que estão sendo testados para que essas substâncias sejam ativadas no alimento estendendo a validade dos produtos, além disso, embalagens comestíveis também são vistas como o próximo passo de condutas a serem tomadas e aceitas em diversos lugares (GOMEZ-ESTACA et al., 2015; VENKATASUBBU et al., 2016; ZAMBRANO-ZARAGOZA et al., 2018).

### 3 | EDULCORANTES: ADIÇÃO DE SABORES AOS ALIMENTOS INDUSTRIALIZADOS

Os edulcorantes são definidos pela Portaria nº 540, de 27 de outubro de 1997, como “substâncias diferentes dos açúcares que conferem sabor doce aos alimentos” (BRASIL, 1997). Estão disponíveis em texturas diferentes como pós e xaropes, e além de conferir sabor doce aos alimentos, podem ter outras funções tecnológicas apresentando ou não valor calórico nutricional (BRASIL, 2008).

Atualmente, muitos consumidores têm optado cada vez mais por produtos com edulcorantes em sua composição ou adoçantes naturais derivados de plantas, que tenham doçura e menor quantidade calórica possível (PARKER, 2018; SEKI et al., 2018), de modo que é relevante conhecer os edulcorantes que apresentam menor teor calórico que possa atuar em substituição ao açúcar convencional. Essas substâncias estão descritas a seguir:

#### 3.1 Álcool poli-hídrico

Os polióis também conhecidos como álcoois de açúcares ou álcoois polihídricos compreendem 7 tipos: sorbitol, xilitol, maltitol, manitol, eritritol, isomalte e lactitol são carboidratos de pouca digestibilidade presentes naturalmente em frutas, legumes, cogumelos e no organismo humano. Os compostos da **Figura 3** são conhecidos na indústria de alimentos como açúcar em massa pois adicionam volume aos produtos. Além de adicionarem sabor, retêm umidade e a textura auxiliando na preservação do alimento; não escurecem quando aquecidos, e devido sua digestibilidade incompleta fornecem apenas 2 kcal por grama. Outro ponto importante desses produtos é que possuem índice glicêmico menor que os açúcares convencionais, tornando estes uma opção para serem consumidos por diabéticos. Além disso, o autor relata que podem ser usados como probióticos e por não serem fermentados por bactérias são usados como agentes anticárie em gomas de mascar (GREMBECKA, 2015).

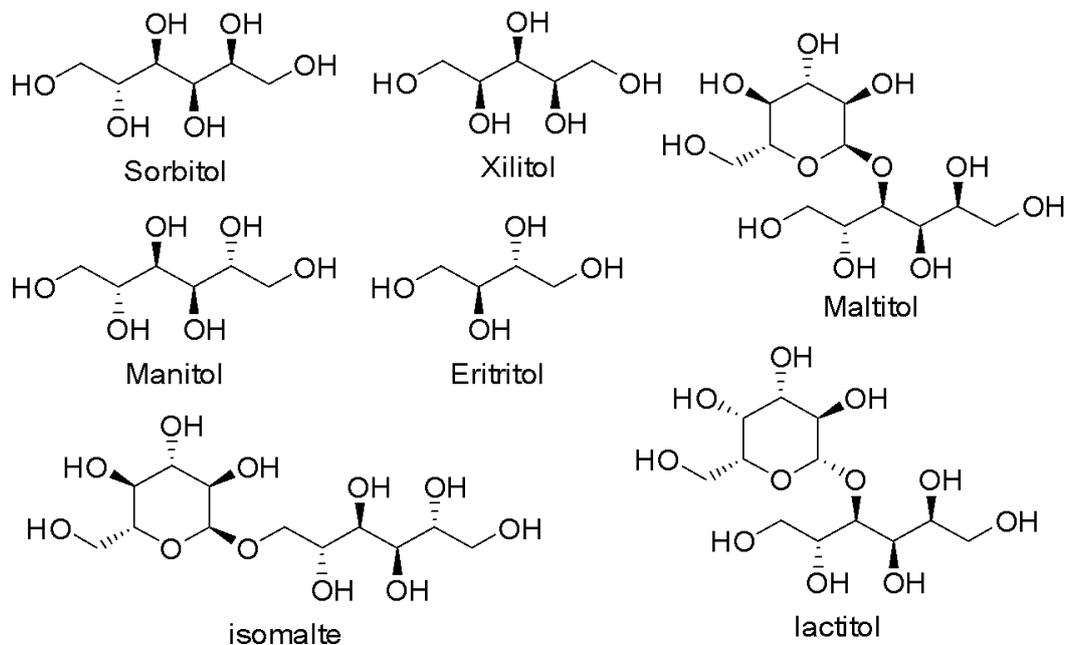
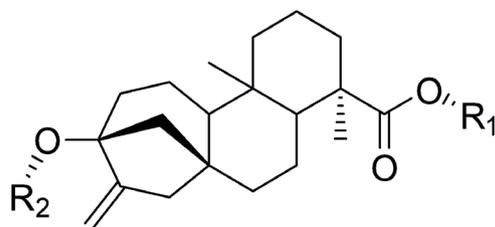


Figura 3 - Adoçantes constituídos por álcool polihídrico.

### 3.2 Stevia

*Stevia rebaudiana* Bertoni é um arbusto que tem origem na América do Sul, é considerado um adoçante não calórico, considerado em média 200 vezes mais doce que a sacarose (PERRIER et al., 2018). Em alguns países como Japão, China, Rússia, Coreia, Paraguai, Argentina, Indonésia, Malásia, Austrália, Novo Zelândia e América do Sul, *S. rebaudiana* é amplamente utilizada em chás, remédios, alimentos e bebidas. É considerada segura pela Comissão Europeia desde 2011 para utilização em produtos industriais (ASHWELL, 2015; GREMBECKA, 2015).

Os componentes de sabor doce da *S. rebaudiana* são denominados glicosídeos de steviol representados na **Figura 4**. Apresentam estabilidade em altas temperaturas podendo ser usados em alimentos cozidos e aquecidos, além de ser também estável em meio ácidos e alcalinos. Não sofrem escurecimento e não fermentam, sendo assim pode ser armazenado por longos períodos, além de apresentar atividade antimicrobiana, possíveis ação não redução da glicemia de diabéticos e ação antioxidante (PERRIER et al., 2018).



Compostos	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Rebaudiosídeo A (Reb A)	β-glc-	(β-glc) <sub>2</sub> -β-glc-
Rebaudiosídeo B (Reb B)	H	(β-glc) <sub>2</sub> -β-glc-
Rebaudiosídeo C (Reb C)	β-glc-	(β-glc), α-rha-)-β-glc-
Rebaudiosídeo D (Reb D)	β-glc-β-glc-	(β-glc) <sub>2</sub> -β-glc-

Figura 4 - Estruturas dos glicosídeos de steviol.

### 3.3 Taumatina

A taumatina é uma mistura de duas proteínas extraídas de uma planta da África ocidental (*Thaumatococcus daniellii*) com alto poder edulcorante, solúvel em água e resistente a altas temperaturas, além de ser estável em pH ácido (KANEKO; KITABATAKE, 2001) e possuir 200 vezes mais doçura que a sacarose. Por ser uma proteína seu valor calórico e de 4 kcal por grama, no entanto devido seu alto potencial de doçura o valor adicionado aos alimentos é insignificante. Este produto é usado no Japão desde 1979 e é considerado seguro nos Estados Unidos desde 1984, usado principalmente em gomas de mascar. Outros adoçantes naturais como a monelina, miraculina, neohesperidina dihidrochalcona, xarope de milho, yacon e hernandulcina são alternativas de alto impacto para substituição dos açúcares convencionais na indústria que além de conferir sabor, agregam valor por possuírem menos calorias que o açúcar tradicional e ainda podem apresentar efeitos funcionais (ALONSO, 2010).

## 4 | ADITIVOS ALIMENTARES E EXPRESSÃO GÊNICA

O efeito dos aditivos alimentares sobre fatores de transcrição gênica ainda é uma área a ser explorada. Os fatores de transcrição são proteínas que se ligam em sequências específicas de nucleotídeos na região promotora dos genes, induzindo a transcrição gênica. A transcrição gênica é um processo rigidamente controlado e sofre influência de diversos fatores ambientais, como a dieta (LUNA, 2019).

Um estudo avaliou as alterações nos níveis de expressão de RNA mensageiro (mRNA) dos fatores de transcrição PPAR-α, PPAR-γ e do fator de necrose tumoral α (TNF-α). Proliferadores de peroxissomas (PPARs) estão envolvidos na transcrição de genes que codificam proteínas do metabolismo de lipídios e carboidratos, termogênese e processos inflamatórios. Quarenta ratos adultos *Sprague-Dawley*

foram distribuídos em quatro grupos e receberam água por via oral com aditivos amplamente utilizados: pirofosfato (SAPP) (12,6mg / kg), ácido cítrico (CA) (180mg / kg), ou acetato de sódio (SA) (13,5mg / kg), diariamente por 90 dias. Observou-se regulação negativa de PPAR- $\alpha$  e PPAR- $\gamma$  e positiva de TNF- $\alpha$ . Estes resultados indicam que altas doses de SAPP, SA e CA exercem efeitos hematotóxicos e imunotóxicos com exposição a longo prazo (ABD-ELHAKIM et al., 2018).

Vale aqui destacar estudos que avaliaram danos ao DNA a partir do consumo excessivo de aditivos são mais frequentes. O corante, o dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>), usado para branquear produtos alimentícios como molhos para saladas, gomas de mascar, biscoitos e doces, foi classificado pela Agência Internacional para Pesquisa do Câncer, *International Agency for Research in Cancer* (IARC), como possível carcinogênico (PROQUIN et al., 2017). Um estudo que avaliou a administração diária a longo prazo de ácido benzóico (BA), sorbato de potássio (PS), clorofila (CPL), tartrazina (TAZ) e hidroxianisol butilado (BHA) sugere a ocorrência de alterações hepato-renais e danos no DNA de ratos. Os pesquisadores observaram que a maioria dos aditivos alimentares testados podem provocar genotoxicidade e hepato-nefropatia, esses resultados indicam a gravidade do consumo dessas substâncias para a saúde humana. Portanto, é necessário informações adicionais sobre os efeitos nocivos dos aditivos alimentares, bem como o impacto sobre a expressão gênica, e mais atenção deve ser dada ao uso de substitutos naturais (ABD-ELHAKIM et al., 2018).

Problemas acerca da regulamentação dos aditivos alimentares tem sido alvo de preocupação na comunidade científica. Uma declaração da Academia Americana de Pediatria chama atenção para a necessidade de testes governamentais mais rigorosos e regulamentação de produtos químicos usados como aditivos alimentares nos Estados Unidos (MCBRIDE, 2018). Estudos revelam que as concentrações de aditivos estão excedendo os limites máximos permitidos, portanto, o aumento da vigilância é crucial para avaliar o progresso da redução de alguns aditivos, a conformidade dos rótulos que atendem ao tamanho e o limite máximo admissível de aditivos para promoção da saúde pública e, conseqüentemente, reduzir os custos de saúde (MESQUITA et al., 2017; TEIXEIRA, 2018).

## 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a biodiversidade brasileira, a biotecnologia tem buscado nos recursos naturais a obtenção de conservantes naturais que exerçam atividade antioxidante, antimicrobiana e antibiótica dentre outras atividades biológicas. É preciso compreender os fatores que explicam o crescimento do mercado de aditivos alimentares, além do mecanismo de ação de todos os bioaditivos, para favorecer

à segurança alimentar, saúde e nutrição, especialmente priorizando à necessidade do controle de doenças tais como diabetes, obesidade e alergias alimentares.

Vale ainda destacar a relevância de estudos que comprovam os danos ao DNA a partir do consumo excessivo de aditivos alimentares, demonstrando que transcrição gênica é um processo que sofre influência de diversos fatores ambientais, inclusive da dieta, com resultados que indicam a gravidade do consumo dessas substâncias para a saúde humana. Assim, essa busca crescente por novos produtos aditivados acarreta uma necessidade de se realizar investimentos significativos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), além da necessidade de aprovação em processos regulatórios para promoção e prevenção de riscos à saúde.

## REFERÊNCIAS

- ABD-ELHAKIM, Y. M.; HASHEM, M. M.; ANWAR, A.; EL-METWALLY, A. E.; ABO-EL-SOUD, K.; MOUSTAFA, G. G.; MOUNEIR, S. M.; ALI, H. A. **Effects of the food additives sodium acid pyrophosphate, sodium acetate, and citric acid on hemato-immunological pathological biomarkers in rats: Relation to PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  signaling pathway.** *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v.62, n.1, p.98-106, 2018.
- AKHTAR, C.; ISMAIL, T.; FRATERNALE, D.; SESTILI, P. **Pomegranate peel and peel extracts: Chemistry and food features.** *Food Chemistry*, v.174, n.1, p.417-425, 2015.
- ALONSO, J. R. **Edulcorantes naturales.** *Revista La Granja*, v.2, n.2, p.3-12, 2010.
- ALVES, A. D. C. S.; MAINARDES, R. M.; KHALIL, N. M. **Nanoencapsulation of gallic acid and evaluation of its cytotoxicity and antioxidant activity.** *Materials Science and Engineering: C, Materials for Biological Applications*, v. 60, n.1, p.126-134, 2016.
- AMBATI, R. R. **Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications.** *Review Marine Drugs*, v.7, n.12, p.128-52, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 18, de 24 de março de 2008.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/Microsoft+Word+Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+18%2C+de+24+de+mar%C3%A7o+de+2008.pdf/4b266cfd-28bc-4d60-a323-328337bfa70e>. Acesso em: 15 set. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 540, de 27 de outubro de 1997.** Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/PORTARIA\\_540\\_1997.pdf/3c55fd22-d503-4570-a98b-30e63d85bdad](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/PORTARIA_540_1997.pdf/3c55fd22-d503-4570-a98b-30e63d85bdad). Acesso em: 30 out. 2019.
- BEGUM, H.; YUSOFF, F. M. D.; BANERJEE, S.; KHATOON, H.; SHARIFF, M. **Availability and utilization of pigments from microalgae.** *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v.56, n.13, p.2209-2222, 2015.
- CALEJA, C.; BARROS, L.; ANTONIO, A. L.; CAROCHO, M.; OLIVEIRA, M. B. P.; FERREIRA, I. C. **Fortification of yogurts with different antioxidant preservatives: A comparative study between natural and synthetic additives.** *Food Chemistry*, v.210, n.1, p.262-268, 2018.
- CHEN, T. H.; YANG, Y. C.; WANG, J. C.; WANG, J. J. **Curcumin treatment protects against renal ischemia and reperfusion injurie induced cardiac dysfunction and myocardial injury.** *Transplantation Proceedings*, v.45, n.10, p.3546-3549, 2013.

- CHHIKARA, N.; KUSHWAHA, K., SHARMA, P.; GAT, Y.; PANGHAL, A. **Bioactive compounds of beetroot and utilization in food processing industry: A critical review.** Food Chemistry, v.272, n.30, p.192-200, 2019.
- DAGLIA, M.; DI LORENZO, A.; NABAVI, S. F.; TALAS, Z. S.; NABAVI, S. M. **Polyphenols: well beyond the antioxidant capacity: gallic acid and related compounds as neuroprotective agents: you are what you eat!** Current Pharmaceutical Biotechnology, v.15, n.4, p.362-372, 2014.
- DARSHAN, N.; MANONMANI H. K. **Prodigiosin and its potential applications.** Journal of Food Science and Technology, v.52, n.9, p.5393-5407, 2016.
- DEHGHAN, P.; MOHAMMADI, A.; MOHAMMADZADEH-AGHDASH, H.; DOLATABADI, J. E. N. **Pharmacokinetic and toxicological aspects of potassium sorbate food additive and its constituents.** Food Science & Technology, v.80, n.1, p.123-130, 2018.
- EL-DESOKY, G. E.; ABDEL-GHAFFAR, A.; AL-OTHMAN, Z. A.; HABILA, M. A.; AL-SHEIKH, Y. A.; GHNEIM, H. K.; ABOUL-SOUD, M. A. M. **Curcumin protects against tartrazine-mediated oxidative stress and hepatotoxicity in male rats.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences, v.21, n.3, p. 635-645, 2017.
- ESATBEYOGLU, T.; WAGNER, A. E.; SCHINI-KERTH, V. B.; RIMBACH, G. **Betanin- A food colorant with biological activity.** Molecular Nutrition & Food Research, v.59, n.1, p.36-47, 2015.
- ESIMBEKOVA, E. N.; ASANOVA, A. A.; DEEVA, A. A.; KRATASYUK, V. A. **Inhibition effect of food preservatives on endoproteinases.** Food Chemistry, v.235, n.15, p.294-297, 2017.
- FALOWO, A. B.; FAYEMI, P. O.; MUCHENJE, V. **Natural antioxidants against lipid-protein oxidative deterioration in meat and meat products: A review.** Food Research International, v.64, n.1, p.171-181, 2014.
- FELIPE L. O.; BICAS J. L. **O Mercado de Bioaditivos para a Indústria de Alimentos.** Revista Processos Químicos, v.10, n.19, p.25-36, 2016.
- GIMÉNEZ, P. J.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J. A.; ANGOSTO, J. M.; OBÓN, J. M. **Comparative thermal degradation patterns of natural yellow colorants used in foods.** Plant Foods for Human Nutrition, v.70, n.4, p.380-387, 2015.
- GOKOGLU, N. **Novel natural food preservatives and applications in seafood preservation: a review.** Journal of the Science of Food and Agriculture, v.99, n.1, p.2068–2077, 2018.
- GOMEZ-ESTACA, J.; GAVARA, R.; HERNÁNDEZ-MUÑOZ, P. **Encapsulation of curcumin in electrospayed gelatin microspheres enhances its bioaccessibility and widens its uses in food applications.** Innovative Food Science and Emerging Technologies, v.29, n.1, p.302-307, 2015.
- GREMBECKA, M. **Natural sweeteners in a human diet.** Roczniki Państwowego Zakładu Higieny, v.66, n.1, p.195-202, 2015.
- JONES, S. T.; ARIANA, K.J.; LOSSO, J. N. **Storage stability of lutein during ripening of cheddar cheese.** Journal of Milk Science, v.88, n.5, p.1661-1670, 2005.
- KANEKO, R.; KITABATAKE, N. **A doçura da proteína doce taumatina é mais termorresistente em condições ácidas do que em condições neutras ou alcalinas.** Biociência, Biotecnologia e Bioquímica, v.65, n.2, p.409-413, 2001.
- KARRE, L.; LOPEZ, K.; GETTY, K. J. **Natural antioxidants in meat and poultry products.** Meat Science, v.94, n.2, p.220-227, 2013.

KUAN, G.; NOGIN, A.; KOPYLOV, A. **Language-based missing function call detection**. U.S. Patent Application n. 10/366, p. 232, 2019.

KRUGER, F. J.; SNIJDER, B.; PENTER, M. G.; MATHUMBU, J. M. **refinamento adicional dos parâmetros de exportação 'pinkerton'**. *Anuário da associação dos produtores de abacate da África do sul*. South African Avocado Growers' Association Yearbook, v.25, n.1, p.51-55, 2002.

LUNA, R. C. P. **Nutrigenômica e Câncer**. In: Hordonho, ACC; Coppini LZ; Fidelix, MSP. (Org.). PRONUTRI Programa de Atualização em Nutrição Clínica. 7ed. Porto Alegre: Artmed Panamericana, v.4, p.79-96, 2019.

MARTINS, N.; RORIZ, C. L.; MORALES, P.; BARROS, L.; FERREIRA, I. C. **Coloring attributes of betalains: a key emphasis on stability and future applications**. *Food Function*, v.19, n.8, p.1357-1372, 2017.

MCBRIDE, D. L. **Safety Concerns About Food Additives and Children's Health**. *Journal of Pediatric Nursing*, [s. l.], 2018.

MESQUITA, S. S.; TEIXEIRA, C. M. L. L.; SERVULO, E. F. C. **Carotenoides: Propriedades, Aplicações e Mercado**. *Revista Virtual de Química*, v.9, n.2, p.672-688, 2017.

NOWAK, D.; GOŚLIŃSKI, M.; WOJTOWICZ, E.; PRZYGOŃSKI, K. **Antioxidant Properties and phenolic compounds of vitamin C-rich juices**. *Journal of Food Science*, v.83, n.8, p.2237-2246, 2018.

ORDAZ-TRINIDAD, N.; DORANTES-ALVAREZ, L.; SALAS-BENITO, J. **Patents on phytochemicals: Methodologies of extraction, application in food and pharmaceutical industry**. *Recent Patents on Biotechnology*, v.9, n.3, p.158-167, 2015

OSWELL, N. J.; THIPPAREDDI, H.; PEGG, R. B. **Practical use of natural antioxidants in meat products in the U.S.: A review**. *Meat Science*, v.145, n.1, p.469-479, 2018.

PARKER, M. N.; LOPETCHARAT, K.; DRAKE, M. A. **Consumer acceptance of natural sweeteners in protein beverages**. *Journal of Dairy Science*, v.101, ed.10, p.8875-8889, 2018.

PERRIER, J. D.; MIHALOV, J. J.; CARLSON, S. J. **FDA regulatory approach to steviol glycosides**. *Food and Chemical Toxicology*, v.122, n.1, p.132-142, 2018.

PROQUIN, H.; RODRÍGUEZ-IBARRA, C.; MOONEN, C. G. J.; ORTEGA, I. M. U.; BRIEDÉ, J. J. THE DE KOK, T. M.; LOVEREN, H. V.; CHIRINO, Y. I. **Titanium dioxide food additive (E171) induces ROS formation and genotoxicity: contribution of micro and nano-sized fractions**. *Mutagenesis*, v.32, n.1, p.139-149, 2017.

PEREIRA, L. V. **Animais Transgênicos – Nova Fronteira do Saber**. *Ciência e Cultura*, v.60, n.2, p.40-42, 2008.

PEREIRA-FREIRE, J. A.; OLIVEIRA, G. L. D. S.; LIMA, L. K. F.; RAMOS, C. L. S.; ARCANJO-MEDEIROS, S. R.; LIMA, A. C. S.; TEIXEIRA, S. A.; OLIVEIRA, G. A. L.; NUNES, N. M. F.; AMORIM, V. R.; LOPES, L. D. S.; ROLIM, L. A.; COSTA-JÚNIOR, J. S.; FERREIRA, P. M. P. **In vitro and ex vivo chemopreventive action of *Mauritia flexuosa* products**. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine*, v. 2051279, p.1-12, 2018.

RAPOSA, B.; PÓNUSZ, R.; GERENCSÉR, G.; BUDÁN, F.; GYÖNGYI, Z.; TIBOLD, A.; HEGYI, D.; KISS, I.; KOLLER, Á.; VARJAS, T. **Food additives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tartrazine modify the expression of NFκB, GADD45α, and MAPK8 genes**. *Physiology International*, v.103, n.3, p.334-343, 2016.

REVUELTA, J. L.; LEDESMA-AMARO, R.; LOZANO-MARTINEZ, P.; DÍAZ-FERNÁNDEZ, D.; BUEY, R. M.; JIMÉNEZ, A. **Bioproduction of riboflavin: a bright yellow history.** Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology, v.44, n.4-5, p.659-665, 2017.

RÍOS, J. L.; GINER, R. M.; MARÍN, M.; RECIO, M. C. **A pharmacological update of ellagic acid.** Planta Medica, v.84, n.15, p.1068-1093, 2018.

ROCHA, F.; SUGAHARA, L. Y.; LEIMANN, F. V.; DE OLIVEIRA, S. M.; DA SILVA BRUM, E.; CALHELHA, R. C.; BARREIRO, M. F.; FERREIRA, I. C. F. R.; PORTO INEU, R.; GONÇALVES, O. H. **Nanodispersions of beta-carotene: effects on antioxidant enzymes and cytotoxic properties.** Food Function, v.9, n.7, p.3698-3706, 2018.

RODRIGUEZ-CONCEPCION, M.; AVALOS, J.; BONET, M. L.; BORONAT, A.; GOMEZ-GOMEZ, L.; HORNERO-MENDEZ, D.; RIBOT, J. **A global perspective on carotenoids: Metabolism, biotechnology, and benefits for nutrition and health.** Progress in Lipid Research, v.70, n.1, p.62-93, 2018.

SEKI, H.; TAMURA, K. E.; MURANAKA, T. **Adoçantes isoprenóides derivados de plantas: progresso recente na descoberta de genes biossintéticos e perspectivas na produção microbiana.** Biociência, Biotecnologia e Bioquímica, v.82, n.6, p.927-934, 2018.

SCHWEIGGERT, R. M. **Perspective on the ongoing replacement of artificial and animal-based dyes with alternative natural pigments in foods and beverages.** Journal of Agricultural and Food Chemistry, v.66, n.12, p.3074-3081, 2018.

SCHWECHHEIMER, S. K.; PARK, E. Y.; REVUELTA, J. L.; BECKER, J.; WITTMANN, C. **Biotechnology of riboflavin.** Applied Microbiology and Biotechnology, v.100, n.5, p.2107-2119, 2016.

SANCHES-SILVA, A.; COSTA, D.; ALBUQUERQUE, T. G.; BUONOCORE, G. G.; RAMOS, F.; CASTILHO, M. C.; COSTA, H. S. **Trends in the use of natural antioxidants in active food packaging: a review.** Food Additives & Contaminants: Part A: Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment, v.31, n.3, p.374-395, 2014.

SHEN, Y.; ZHANG, X.; PRINYAWIWATKUL, W.; XU, Z. **Simultaneous determination of red and yellow artificial food colorants and carotenoid pigments in food products.** Food Chemistry, v.157, n.1, p.553-558, 2014.

SHIMIZU, T.; KOREHISA, T.; IMANAKA, H.; ISHIDA, N.; IMAMURA, K. **Characteristics of proteinaceous additives in stabilizing enzymes during freeze-thawing and -drying.** Journal Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, v.81, n.4, p.687-697, 2017.

SIMON, J. E.; GIUSTI, M. M.; DECKER, E. A.; FERRUZZI, M. G.; MEJIA, C. D.; TALCOTT, S. D. **Establishing standards on colors from natural sources.** Journal of Food Science, v.82, n.11, p.11, 2017.

SOUZA, A. C. S. D.; FERREIRA, C. V.; JUCÁ, M. B.; AOYAMA, H.; CAVAGIS, A. D. M.; PEPPELENBOSCH, M. P. **Riboflavina: uma vitamina multifuncional.** Química Nova, v.28, n.5, p.887-891, 2005.

SULAIMAN, S. F.; OOI, K. L. **Antioxidant and anti-food borne bacterial activities of extracts from leaf and different fruit parts of *Myristica fragrans* Houtt.** Food Control, v.25, n.2, p.533-536, 2012.

TEIXEIRA, A. Z. A. **Sodium content and food additives in major brands of Brazilian children's foods.** Ciência & Saúde Coletiva, v.23, n.12, p.4065-4075, 2018.

VENKATASUBBU, G. D.; BASKAR, R.; ANUSUYA, T.; SESHAN, C. A.; CHELLIAH, R. **Toxicity**

**mechanism of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles against food pathogens.** Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, v.148, n.1, p.600-606, 2016.

ZAMBRANO-ZARAGOZA, M.; GONZÁLEZ-REZA, R.; MENDOZA-MUÑOZ, N.; MIRANDA-LINARES, V.; BERNAL-COUOH, T.; MENDOZA-ELVIRA, S.; QUINTANAR-GUERRERO, D. **Nanosystems in edible coatings: A novel strategy for food preservation.** International Journal of Molecular Science, v.19, n.3, p.705, 2018.

ZENGIN, N.; YÜZBAŞIOĞLU, D.; ÜNAL, F.; YILMAZ, S.; AKSOY, H. **The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: Sodium benzoate and potassium benzoate.** Food and Chemical Toxicology, v.49, n.4, p.763-769, 2011.

 **Atena**  
Editora

**2 0 2 0**