Capítulo 07
DOI: 10.53934/agronfy-2025-01-07

A IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DA BIOACESSIBILIDADE EM ALIMENTOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA COM ÊNFASE EM COMPOSTOS FENÓLICOS

Nathasha Sampaio Teixeira Siqueira*; Graciete Silva dos Santos ; Lucas Carvalho Ferreira Serrano; Carolina Pinto de Carvalho Martins; Erick Almeida Esmerino; Flávia dos Santos Gomes; Mônica Marques Pagani

**Autor correspondente (Corresponding author) – Email: nathashasampaio@ufrrj.br*

A bioacessibilidade é de extrema importância para compreender a fração de compostos bioativos que se tornam disponíveis para absorção no trato gastrointestinal humano. Dentre esses compostos, os fenólicos se destacam significativamente por seus inúmeros benefícios à saúde, incluindo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antidiabéticas e anticancerígenas. Esses compostos, amplamente encontrados em frutas, vegetais e grãos, desempenham um papel crucial na prevenção de diversas doenças crônicas e enfermidades graves, como o câncer, especialmente aqueles que afetam o trato gastrointestinal. Para avaliar a bioacessibilidade desses compostos, são utilizados métodos *in vitro* e *in vivo* que simulam a digestão, utilizando modelos estáticos e dinâmicos. Esses métodos permitem uma análise detalhada e aprofundada dos processos de absorção. Fatores como o processamento de alimentos, a composição da matriz alimentar e as interações com outros nutrientes influenciam diretamente a bioacessibilidade dos compostos fenólicos. Portanto, é essencial realizar pesquisas mais aprofundadas para melhorar a compreensão dos mecanismos de bioacessibilidade e otimizar a biodisponibilidade desses compostos bioativos.

Palavras chaves: compostos bioativos; método *in vitro*; digestão; modelos experimentais

INTRODUÇÃO

A preferência dos consumidores por produtos alimentícios que fornecem benefícios para a saúde a longo prazo, para além da função energética nutricional padrão, tem sido cada vez mais observada (1). Há diferentes associações positivas relacionadas à ingestão de compostos bioativos e benefícios à saúde, em especial relacionado a substâncias com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, como por exemplo o papel que compostos fenólicos podem desempenhar na prevenção de doenças crônicas, como câncer, diabetes, mal de Alzheimer e doenças cardiovasculares (2).

De modo geral, a biodisponibilidade pode ser entendida como a fração do biocomponente ingerido que atinge a circulação sistêmica (fluxo sanguíneo), para ser distribuído aos tecidos e então manifestar sua atividade biológica (3). Todavia, a complexidade do fenômeno de biodisponibilidade torna sua avaliação complexa, o que

motiva sua segmentação em diferentes fatores capazes de descrevê-la, dentre os quais destacam-se a bioacessibilidade, a absorção e a transformação das biomoléculas (4).

O conceito de absorção dos compostos bioativos, quando a nível intestinal (epitélio) é considerado como parte do fenômeno de bioacessibilidade; enquanto a absorção a nível tecidual atrelado ao metabolismo e a resposta fisiológica compõem o fenômeno de "bioatividade" (5,6). Sendo assim, a bioacessibilidade é entendida como primeira etapa da biodisponibilidade, que é entendida como a fração do nutracêutico ingerido que se torna acessível para a absorção através da membrana epitelial do intestino (7). Desta forma, conhecer a bioacessibilidade é um passo importante no estudo de biocompostos, pois auxilia na interpretação dos resultados da efetividade da administração (8).

Embora seja uma temática de grande relevância, é preciso ressaltar a relação desproporcional de produções de pesquisa envolvendo os biocompostos. Isso se explica pelo fato do número de publicações relatando a presença de novos compostos bioativos em alimentos e suas ações potenciais *in vitro* e *in vivo* crescer em uma velocidade maior do que os estudos sobre mecanismo de ação e perfil cinético de absorção, metabolização e excreção, gerando um desequilíbrio na evidência científica que sugere e padroniza o uso. Secundariamente, por serem constituintes de alimentos, a pesquisa com compostos bioativos deve considerar o efeito do processamento de tais alimentos na biodisponibilidade dos compostos de interesse (9).

Neste contexto, este levantamento bibliográfico se propôs a investigar os métodos de avaliação da bioacessibilidade dos compostos fenólicos em alimentos, os principais fatores que podem afetá-la e seus impactos à saúde humana.

O levantamento bibliográfico foi realizado levando em consideração trabalhos do período de 2020 a 2024 utilizando os termos bioacessibilidade, compostos fenólicos, digestão *in vitro* e compostos bioativos resultando em 63 resultados, sendo 27 artigos de revisão na base de dados Google Acadêmico, PubMed, Scielo, ScienceDirect e Scopus.

1. Compostos bioativos

Os compostos bioativos são substâncias naturais, tanto essenciais quanto não essenciais, que podem afetar a saúde humana de maneira positiva ou negativa. Sob a visão nutricional, os compostos que trazem benefícios à saúde são chamados de nutracêuticos, pois, quando consumidos, oferecem vantagens à saúde além da nutrição básica (10).

Certos compostos bioativos podem ser encontrados naturalmente em pequenas quantidades em frutas, vegetais, sementes e grãos. Quando consumidos em quantidades significativas, podem oferecer benefícios à saúde e contribuir para a regulação da função metabólica (11). Essas substâncias podem exercer seus efeitos de diversas formas, tais como agindo como antioxidantes, ativando enzimas, bloqueando a atividade de toxinas virais ou antibacterianas, inibindo a absorção de colesterol, reduzindo a agregação plaquetária ou eliminando bactérias gastrointestinais nocivas (12).

Os compostos bioativos podem ser classificados com base na sua estrutura química. Assim, são divididos em três grupos principais: terpenos, substâncias que contêm nitrogênio (alcaloides), e, por último, os compostos fenólicos (13).

2. Compostos fenólicos

Os compostos fenólicos, também chamados de polifenóis, são substâncias secundárias encontradas em abundância em plantas, vegetais e frutas. Eles têm um papel importante em proteger esses organismos contra diversos tipos de estresse, como ataques de patógenos, insetos e radiação UV. A estrutura química desses compostos inclui um anel aromático com uma ou mais hidroxilas substituintes (14,15).

Esses compostos constituem um dos maiores grupos de compostos naturais, exibindo uma vasta gama de atividades biológicas, como antioxidante, anti-inflamatória, antialérgica, antiviral, anticâncer, antimicrobiana, antimutagênica e cardioprotetora, entre outras, devido à sua diversidade estrutural (16). Nos últimos 30 anos, as pesquisas têm se concentrado principalmente em: (a) identificação do perfil de compostos fenólicos em diversos materiais vegetais (17,18); (b) investigação da atividade biológica, com ênfase na atividade antioxidante e, mais recentemente, na atividade antitumoral (19); (c) desenvolvimento e otimização de diferentes métodos de extração para compostos fenólicos (16,20,21).

Esses compostos são considerados antioxidantes naturais importantes e estão associados a uma série de benefícios à saúde, como redução da inflamação, inibição da proliferação celular, entre outros, que ajudam na prevenção e tratamento de várias doenças relacionadas ao estresse oxidativo (22).

Na indústria alimentícia, os compostos fenólicos são frequentemente adicionados para conferir e intensificar características sensoriais como adstringência, acidez e cor aos produtos. Além disso, desempenham um papel fundamental na inibição da oxidação lipídica e na prevenção da proliferação de bactérias e fungos (23,24).

Frutas e vegetais são fontes significativas de compostos fenólicos, como ácidos fenólicos, taninos e flavonoides, que podem estar presentes de forma solúvel (livre ou esterificado) ou insolúvel (ligado a macromoléculas da parede celular, como celulose).

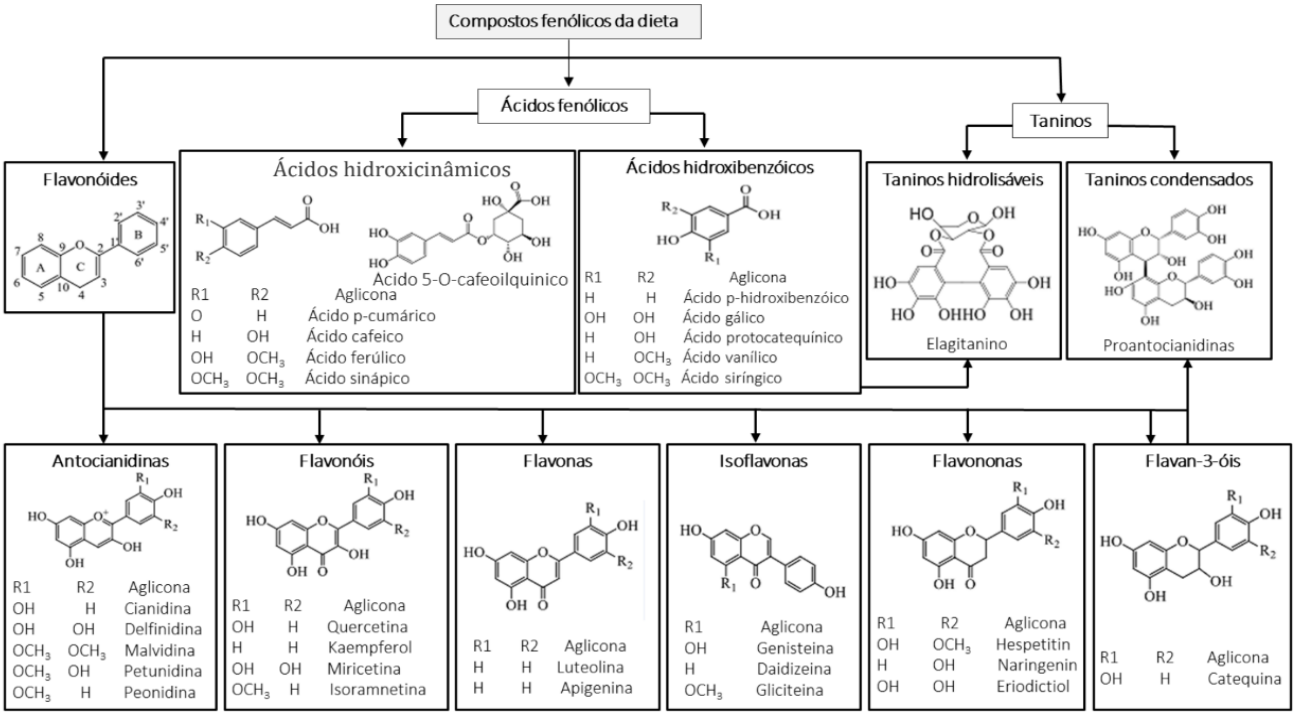

Figura 1: Principais compostos fenólicos da dieta (25).

Os flavonoides representam o grupo predominante entre os compostos fenólicos e são frequentemente encontrados em frutas e vegetais na forma de glicosídeos

conjugados. Entre eles, destacam-se as antocianidinas, que são pigmentos importantes de plantas e pertencem à subclasse dos flavonoides. Estas substâncias são comumente encontradas em uvas, mirtilos, amoras, repolho roxo e outras frutas e vegetais de tonalidade semelhante. Os flavonóis, tais como quercetina, kaempferol e miricetina, estão amplamente distribuídos em diversas frutas e vegetais, incluindo couve e espinafre. Por outro lado, as flavonas, como luteolina e apigenina, são menos prevalentes na dieta e podem ser encontradas em grãos e chás.

As isoflavonas, como a genisteína e daidzeína, são conhecidas por sua abundância na soja. Um subgrupo particular de flavonoides são as flavanonas, cujos exemplos principais incluem a naringenina e a hesperidina, encontradas em frutas cítricas. Por fim, os flavan-3-óis, altamente presentes em vegetais e chás como o chá verde, são exemplificados pela catequina (26).

Os ácidos fenólicos se dividem em duas categorias principais: os hidroxicinâmicos, exemplificados pelo ácido cafeico, e os hidroxibenzoicos, como os ácidos gálico e vanílico. Este grupo está presente em uma variedade de fontes, como frutas, cereais e ervas (27).

Após a ingestão, os compostos fenólicos dos alimentos passam por alterações físico-químicas, e sua liberação da matriz alimentar ocorre através de reações enzimáticas durante a digestão gastrointestinal. A bioacessibilidade desses compostos depende da fração retida na fase aquosa, isto é, não precipitada ou complexada com sais minerais e enzimas. As formas livres dos compostos fenólicos podem ser absorvidas no intestino delgado, onde sofrem reações como carboxilação, clivagem, descarboxilação, entre outras, dentro das células intestinais (28).

Na fase intestinal, a absorção de compostos fenólicos é complexa devido à ação da pancreatina, que facilita a liberação de flavonoides monoglicosídeos. No entanto, os grupos hidroxilas desses compostos podem ser degradados ou precipitados por reações enzimáticas e variações de pH, afetando sua estabilidade. Isso pode levar à formação de derivados fenólicos de alto peso molecular e baixa solubilidade, impactando a bioacessibilidade e o potencial bioativo desses compostos (29).

Estudos recentes indicam que compostos fenólicos não absorvidos podem exercer ação biológica no organismo, pois são suscetíveis ao catabolismo pela microbiota do cólon através de reações de fermentação. A microbiota, composta por uma diversidade de microrganismos, secreta enzimas que aumentam a solubilidade desses compostos não digeridos, convertendo-os em formas de menor peso molecular (30).

Na literatura, os dados mais robustos sobre absorção e metabolismo dos compostos fenólicos concentram-se nos flavonoides, como isoflavonas, quercetina, catequinas e ácidos fenólicos (28,31,32).

3. Bioacessibilidade: modelos experimentais

O conceito de bioacessibilidade pode ser entendido como a quantidade ou porção do composto bioativo ingerido que se mantém disponível para absorção após liberada da matriz alimentar no trato gastrointestinal (33). Este fenômeno engloba todo o processo digestivo que transforma o alimento em material pronto para absorção nas células epiteliais intestinais e, finalmente, disponível para o metabolismo pré-sistêmico (intestinal, gastrointestinal e hepático). Para alguns compostos, os efeitos benéficos do nutriente não absorvido (como a ligação de sais biliares ao cálcio no açúcar) são, vide regra, ignorados por definições baseadas na absorção (28).

Compreender o processo de bioacessibilidade dos compostos é essencial para entender a eficácia do consumo dessas substâncias. Além de auxiliar no estabelecimento de estratégias de processamento de alimentos e na determinação da dose/quantidade a ser ingerida (2).

Os testes *in vitro* podem ser feitos usando diferentes métodos, como a simulação de digestão usando células ou segmentos intestinais isolados e o uso de vesículas de membrana basolateral, como modelos mais utilizados para o estudo das características e da regulação dos processos envolvidos na digestão e absorção (34). Os testes *in vivo* geralmente utilizam modelos experimentais animais, em experimentos controlados em biotérios. Os dados de biodisponibilidade e bioacessibilidade em experimentos utilizando seres humanos em condições reais de alimentação humana são escassos, especialmente por serem extremamente dispendiosos, demorados e por envolverem importantes restrições éticas (35).

3.1 Ensaios de bioacessibilidade *in vitro*

Os estudos de digestão *in vitro* representam uma metodologia preciosa e mais acessível em comparação com estudos epidemiológicos, proporcionando uma alternativa eficaz para investigar as transformações de compostos bioativos em alimentos. Esses modelos *in vitro* podem ser classificados em duas categorias principais: dinâmicos e estáticos.

Os modelos dinâmicos, apesar de sua relativa complexidade e dos custos elevados associados à sua configuração e manutenção, têm a capacidade limitada de testar apenas uma amostra por vez. Isso faz com que a implementação desse método demande considerável tempo, sendo acessível apenas a um número restrito de pesquisadores. Por outro lado, os modelos estáticos replicam as condições fisiológicas do trato gastrointestinal, geralmente contemplando as três principais áreas: boca, estômago e intestino. Estes modelos levam em conta uma série de variáveis, como temperatura, velocidade de agitação, pH, tempo de digestão, além da composição química e enzimática dos fluidos salivar, gástrico, duodenal e biliar (36,37).

Entre os modelos estáticos existentes, destaca-se o PBET (*Physiologically Based Extraction Test*), pioneiro entre os métodos de digestão gastrointestinal *in vitro*. Este método consiste em duas etapas distintas: a fase gástrica e a fase intestinal. Na fase gástrica, a amostra é exposta a uma solução ácida contendo pepsina, ácido maleico, ácido cítrico, ácido acético e ácido láctico, ajustada a um pH de 1,3, por um período de uma hora. Na fase intestinal subsequente, a amostra é incubada em uma solução alcalina contendo sais biliares, amilase e pancreatina, ajustada a um pH de 7,0, por três horas, mantida a uma temperatura constante de 37 °C (38,39). Entretanto, apesar de seu pioneirismo, o PBET é considerado um método simplificado devido à ausência de consideração dos sais presentes no sistema digestório, que desempenham papel fundamental no equilíbrio iônico e no tamponamento das fases gástrica e intestinal.

Outro método utilizado é o da solubilidade, que simula a digestão gastrointestinal através de duas etapas. Na fase gástrica, a amostra é exposta a uma solução ácida de HCl e pepsina com pH de 2,0, sob agitação por duas horas. Na fase intestinal, a amostra é exposta a uma solução contendo bile, pancreatina e $NaHCO_3$, ajustada a um pH de 7,5, por duas horas a 37 °C. Ao final do processo, o produto da fase intestinal é centrifugado para obter um sobrenadante e um precipitado, sendo que a fração solúvel é analisada para determinar o teor de minerais bioacessíveis (40).

O método de dialisabilidade, por sua vez, é semelhante ao método de solubilidade até a fase gástrica, mas diferencia-se ao adicionar uma membrana semipermeável que simula a parede intestinal após esta fase. Este método permite a medição da fração de minerais solúveis de baixo peso molecular que atravessam a membrana, indicando quais compostos estão disponíveis para absorção (40).

O protocolo de digestão *in vitro* da rede INFOGEST é crucial para avaliar a liberação de fitoquímicos, como polifenóis e carotenoides, de alimentos usados como matriz, especialmente frutas, durante a digestão simulada. Esta metodologia padronizada e confiável estuda como esses compostos são liberados e se tornam disponíveis para absorção no intestino. Um aspecto fundamental do protocolo INFOGEST é o preparo cuidadoso das frutas, incluindo a maceração, para assegurar a consistência necessária na simulação (41).

O Método Unificado de Bioacessibilidade (UBM), desenvolvido pelo grupo europeu BARGE, avalia a bioacessibilidade de contaminantes como arsênio, chumbo e cádmio em solos, simulando o trato gastrointestinal humano. Adaptado do método do RIVM, o UBM reproduz as condições de saliva, estômago e intestino em jejum. Entre os métodos dinâmicos, destacam-se o Modelo Comercial Gastrointestinal (TIM) da TNO e o SHIME (Simulador do Ecossistema Microbiano Intestinal Humano) (42).

O TIM é um modelo computacional que simula processos digestivos, como movimentos peristálticos, variações de pH e secreção de sucos digestivos. Usando câmaras controladas, ele replica essas funções por 6 horas, permitindo que o quimo passe por etapas de digestão e absorção, com membranas de diálise removendo contaminantes e metabólitos bioacessíveis (43).

O SHIME é um modelo in vitro do trato gastrointestinal humano, composto por cinco compartimentos que simulam diferentes partes do sistema digestivo. O procedimento utiliza substratos nos compartimentos do estômago e intestino delgado, mantendo o pH específico em cada fase. Os compartimentos do cólon são inoculados com microbiota fecal (44).

Os ensaios *in vitro* oferecem vantagens sobre os modelos *in vivo*, como menor custo, simplicidade da técnica, ampla seleção de modelos, uso de pequenas amostras (essencial para materiais raros ou caros), capacidade de segmentar análises e isolar mecanismos de ação, além de possibilitar a validação de materiais de referência. A principal limitação é a dificuldade de extrapolar resultados para o contexto humano, devido à ausência de mecanismos homeostáticos e à dificuldade de replicar movimentos peristálticos e a complexidade da microbiota e do metabolismo hepático (45).

Ademais, cabe ao pesquisador identificar corretamente o modelo *in vitro* mais adequado para a matriz alimentar avaliada. Os principais ajustes observados nos modelos de digestão *in vitro* envolvem a seleção das etapas a serem mimetizadas (boca, estômago, intestino delgado, intestino grosso); a composição dos sucos digestivos utilizados em cada etapa (enzimas, sais, tampões, polímeros biológicos e surfactantes), e o tipo de estresse mecânico e fluxo de fluído adotados durante a digestão simulada (46).

4. Fatores que afetam a bioacessibilidade de compostos fenólicos

Diversos elementos podem influenciar a bioacessibilidade de compostos fenólicos, podemos citar a presença de alimentos no sistema gastrointestinal que altera as condições fisiológicas do trato gastrointestinal humano, como os volumes de fluidos, a motilidade gástrica e intestinal, o esvaziamento gástrico, os níveis de pH luminal, a capacidade enzimática, a osmolalidade e o teor de sais biliares. Essas mudanças, por sua

vez, afetam a estabilidade e a solubilidade de compostos fenólicos específicos. Ademais, os polifenóis podem formar complexos com nutrientes presentes na refeição, como fibras alimentares, carboidratos, lipídios e proteínas, o que pode influenciar significativamente a sua bioacessibilidade. Os nutrientes também podem interagir com o processo de absorção dos polifenóis, através de interações com transportadores intestinais de influxo e efluxo, com a permeabilidade da monocamada intestinal, ou com a bioacessibilidade das enzimas metabolizadoras intestinais (47,48,49).

Outrossim, a compreensão adequada sobre a natureza e o impacto das interações entre polifenóis e alimentos (nutrientes) possibilita a utilização direcionada dessas interações para otimizar a absorção. Isso facilita o desenvolvimento de alimentos excipientes que aumentam a biodisponibilidade de polifenóis específicos (50).

A matriz alimentar influencia diretamente os processos de digestão e absorção de compostos no trato gastrointestinal (TGI). Ela também desempenha um papel importante na fermentação microbiana de certos compostos que não são absorvidos, assim como na absorção dos metabólitos resultantes no cólon. Após a absorção no TGI, e antes de entrarem na circulação sistémica, alguns compostos liberados da matriz alimentar passam por biotransformações no epitélio intestinal e no fígado, antes de alcançarem os tecidos-alvo no corpo ou serem excretados na urina (51).

O processamento de alimentos afeta a bioacessibilidade e a biodisponibilidade dos compostos fenólicos de diferentes maneiras. Em primeiro lugar, um maior teor nos alimentos normalmente implica mais compostos liberados e absorvidos no intestino (52). Por outro lado, o processamento de alimentos muitas vezes induz a degradação de compostos fenólicos, reduzindo assim sua quantidade em alimentos processados. No entanto, o processamento também pode levar a modificações químicas ou físicas nos alimentos de forma a promover a liberação e absorção de compostos fenólicos durante a digestão (53).

5. Benefícios dos compostos fenólicos bioacessíveis para a saúde humana

Diversos efeitos benéficos associados aos compostos fenólicos bioacessíveis têm sido amplamente documentados na literatura científica. Reconhecidos principalmente por suas propriedades antioxidantes, os polifenóis podem manifestar efeitos anti-inflamatórios, potencialmente através da inibição da interação de citocinas pró-inflamatórias com seus respectivos receptores, e exercer uma ação antidiabética ao auxiliar na prevenção da resistência à insulina (54,55).

Os compostos fenólicos oferecem uma ampla gama de benefícios para a mitigação do envelhecimento tanto a nível neuronal quanto comportamental, resultando, por conseguinte, em uma redução na incidência de doenças relacionadas à idade (56). Evidências provenientes de estudos *in vitro* demonstraram que esses compostos possuem uma notável atividade neuroprotetora, conseguindo inibir danos teciduais induzidos por peróxido de hidrogênio (57). Além disso, as propriedades dos fenóis contribuem para a diminuição do risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, devido à sua potente atividade antioxidante e à capacidade de quelar metais, como o ferro (56).

Os polifenóis têm demonstrado benefícios significativos também em relação a doenças crônicas e de progressão lenta, como doenças cardiovasculares, respiratórias, câncer e diabetes. Estudos indicam que o consumo de compostos fenólicos pode promover a vasodilatação, reduzir a vascularização anormal e a hiperlipidemia, e contribuir para a regressão da aterosclerose (56,58).

Além disso, esses compostos são reconhecidos por seu papel essencial na prevenção do câncer. Evidências epidemiológicas têm revelado que a ingestão diária de alimentos ricos em fenóis pode mitigar o risco de vários tipos de câncer, especialmente aqueles que afetam o trato gastrointestinal, como os cânceres de boca, estômago, duodeno e cólon, além de outros, como os cânceres hepático, pulmonar, mamário e de pele (56,58). Em uma investigação com células de carcinoma mamário, observou-se uma redução na viabilidade celular após exposição ao conteúdo fenólico do azeite extravirgem (59). Outro estudo, conduzido com chá Kuding, revelou que os compostos fenólicos também atuam como indutores do apoptose em linhagens celulares cancerígenas (60). Para além das investigações mencionadas, numerosos outros estudos têm sido realizados com o propósito de compreender os efeitos oncológicos de diversos fenóis. Os compostos fenólicos têm sido objeto de investigação devido aos seus efeitos benéficos no controle da diabetes e na mitigação da inflamação (61). Evidências epidemiológicas sugerem que o consumo diário de vegetais pode reduzir a incidência de diabetes. Além disso, estudos *in vitro* demonstram que os fenólicos podem melhorar a secreção de insulina (58).

Os compostos fenólicos têm revelado notáveis propriedades antibacterianas, antifúngicas e antivirais. Investigações conduzidas com folhas de tabaco concluíram que os polifenóis presentes nelas são capazes de inibir a proliferação de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* (56). Além disso, esses compostos demonstraram a habilidade de suprimir fatores de virulência, reduzindo a adesão dos ligantes ao hospedeiro, inibindo a formação de biofilmes e neutralizando toxinas (62). A atividade antifúngica também foi extensivamente evidenciada em diversos polifenóis (63).

Em síntese, é possível constatar que os compostos fenólicos representam fitoquímicos de grande potencial, e que a análise aprofundada de seu perfil bioquímico se reveste de importância crucial para elucidar suas propriedades protetoras e os benefícios que oferecem à saúde. No entanto, é imperativo realizar mais pesquisas para que tais evidências sejam plenamente corroboradas e estabelecidas.

CONCLUSÃO

A bioacessibilidade constitui um fenômeno de elevada complexidade, que interage de forma intrincada com variáveis intrínsecas ao sistema digestivo do indivíduo, assim como com características peculiares do próprio composto de interesse e da matriz alimentar em que este está contido. Diante dessa complexidade, emerge a demanda de empreender investigações mais aprofundadas sobre a bioacessibilidade de compostos bioativos, com o objetivo primordial de otimizar a biodisponibilidade desses compostos. Sendo assim, reforça-se a necessidade da continuidade da pesquisa e estudos científicos mais robustos envolvendo a bioacessibilidade de compostos bioativos, no que tange a investigação dos mecanismos de interação dessas moléculas com outros componentes ao longo do processo digestivo, além da otimização e melhoramento de processos de forma com que sejam mitigadas as interferências quanto à sua absorção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Dima C, Assadpour E, Dima S, Jafari SM. Bioavailability of nutraceuticals: Role of the food matrix, processing conditions, the gastrointestinal tract, and nanodelivery

systems. Compr Rev Food Sci Food Saf [Internet]. 4 mar 2020 [citado 7 ago 2024]; 19(3):954-94. Disponível em: https://doi.org/10.1111/1541-4337.12547
[2] Constant LD. Repositório de Múltiplos Acervos da UFRRJ: Home [Internet]. Adaptação de metodologia de digestão in vitro para avaliação da bioacessibilidade de carotenoides em suco de melancia; 2016 [citado 7 ago 2024]. Disponível em: https://rima.ufrrj.br/jspui/handle/20.500.14407/11066
[3] Dima C, Assadpour E, Dima S, Jafari SM. Bioavailability and bioaccessibility of food bioactive compounds; overview and assessment by in vitro methods. Compr Rev Food Sci Food Saf [Internet]. 31 ago 2020 [citado 7 ago 2024]; 19(6):2862-84. Disponível em: https://doi.org/10.1111/1541-4337.12623
[4] Shahidi F, Pan Y. Influence of food matrix and food processing on the chemical interaction and bioaccessibility of dietary phytochemicals: A review. Crit Rev Food Sci Nutr [Internet]. 31 mar 2021 [citado 7 ago 2024]:1-25. Disponível em: https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1901650
[5] Evrendilek GA. Effects of High Pressure Processing on Bioavaliability of Food Components. J Nutr Amp Food Sci [Internet]. 2018 [citado 7 ago 2024]; 08(02). Disponível em: https://doi.org/10.4172/2155-9600.1000676
[6] Fernández-García E, Carvajal-Lérida I, Pérez-Gálvez A. In vitro bioaccessibility assessment as a prediction tool of nutritional efficiency. Nutrition Research [Internet]. Nov 2009 [citado 7 ago 2024]; 29(11):751-60. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.09.016
[7] Jafari SM, McClements DJ. Nanotechnology Approaches for Increasing Nutrient Bioavailability. Adv Food Nutr Res [Internet]. 24 jan 2017 [citado 7 ago 2024]; 81:1-30. Disponível em: https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2016.12.008
[8] Ribeiro JC, Cunha LM, Sousa-Pinto B, Fonseca J. Allergic risks of consuming edible insects: A systematic review. Mol Nutr Amp Food Res [Internet]. 31 jul 2017 [citado 10 ago 2024];62(1):1700030. Disponível em: https://doi.org/10.1002/mnfr.201700030
[9] Arfaoui L. Dietary Plant Polyphenols: Effects of Food Processing on Their Content and Bioavailability. Molecules [Internet]. 16 maio 2021 [citado 7 ago 2024]; 26(10):2959. Disponível em: https://doi.org/10.3390/molecules26102959
[10] Bioactive Compounds: Biosynthesis, Characterization and Applications [Working Title] [Internet]. [local desconhecido]: IntechOpen; 2021 [citado 7 ago 2024]. Disponível em: https://doi.org/10.5772/intechopen.91131
[11] Pateiro M, Munekata PE, Tsatsanis C, Domínguez R, Zhang W, Barba FJ, Lorenzo JM. Advances in Food and Nutrition Research [Internet]. [local desconhecido]: Elsevier; 2020. Evaluation of the protein and bioactive compound bioaccessibility/bioavailability and cytotoxicity of the extracts obtained from aquaculture and fisheries by-products; [citado 10 ago 2024]; p. 97-125. Disponível em: https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.12.002
[12] Queiroz ED. Frações de lichia: caracterização química e avaliação de compostos bioativos. [Dissertação de Mestrado na Internet]. Minas Gerais: Universidade Federal de Lavras; 2012 [citado 7 ago 2024]. 122 p. Disponível em: http://repositorio.ufla.br/jspui/handle/1/810
[13] Vásquez-Reyes S, Velázquez-Villegas LA, Vargas-Castillo A, Noriega LG, Torres N, Tovar AR. Dietary bioactive compounds as modulators of mitochondrial function. J Nutr Biochem [Internet]. Out 2021 [citado 10 ago 2024];96:108768. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108768

[14] Rasera GB, de Camargo AC, de Castro RJ. Bioaccessibility of phenolic compounds using the standardized INFOGEST protocol: A narrative review. Compr Rev Food Sci Food Saf [Internet]. 17 nov 2022 [citado 7 ago 2024]. Disponível em: https://doi.org/10.1111/1541-4337.13065
[15] Rathee P, Chaudhary H, Rathee S, Rathee D, Kumar V, Kohli K. Mechanism of Action of Flavonoids as Anti-inflammatory Agents: A Review. Inflamm Amp Allergy Drug Targets [Internet]. 1 jul 2009 [citado 7 ago 2024]; 8(3):229-35. Disponível em: https://doi.org/10.2174/187152809788681029
[16] Bucić-Kojić A, Grgić J, Šelo G, Planinić M, Tišma M. Role of the Encapsulation in Bioavailability of Phenolic Compounds. Antioxidants [Internet]. 26 set 2020 [citado 7 ago 2024]; 9(10):923. Disponível em: https://doi.org/10.3390/antiox9100923
[17] Acero N, Gradillas A, Beltran M, García A, Muñoz Mingarro D. Comparison of phenolic compounds profile and antioxidant properties of different sweet cherry (Prunus avium L.) varieties. Food Chem [Internet]. Maio 2019 [citado 7 ago 2024]; 279:260-71. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.12.008
[18] Peixoto Araujo NM, Prado LG, Arruda HS, de Oliveira Braga LE, Banzato TP, Pereira GA, Figueiredo MC, Ruiz AL, Eberlin MN, de Carvalho JE, Vendramini-Costa DB, Pastore GM. Antioxidant, antiproliferative and healing properties of araticum (*Annona crassiflora* Mart.) peel and seed. Food Res Int [Internet]. Jul 2020 [citado 7 ago 2024]; 133:109168. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109168
[19] Garcia-Lazaro RS, Lamdan H, Caligiuri LG, Lorenzo N, Berengeno AL, Ortega HH, Alonso DF, Farina HG. In vitro and in vivo antitumor activity of Yerba Mate extract in colon cancer models. J Food Sci [Internet]. 22 jun 2020 [citado 7 ago 2024]; 85(7):2186-97. Disponível em: https://doi.org/10.1111/1750-3841.15169
[20] Ji S, Yoo TK, Jin S, Ju HJ, Eom SH, Kim JS, Hyun TK. Changes in the phenolic compounds profile, antioxidant and anti-melanogenic activity from organs of Petasites japonicas under different extraction methods. Rev Mex Ing Química [Internet]. 1 mar 2020 [citado 7 ago 2024]; 19(3):1453-64. Disponível em: https://doi.org/10.24275/rmiq/bio1186
[21] Yoo M, Diep T, Pook C. Phenolic and Anthocyanin Compounds and Antioxidant Activity of Tamarillo (*Solanum betaceum* Cav.). Antioxidants [Internet]. 18 fev 2020 [citado 7 ago 2024]; 9(2):169. Disponível em: https://doi.org/10.3390/antiox9020169
[22] Flamini R. Mass spectrometry in grape and wine chemistry. Part I: Polyphenols. Mass Spectrom Rev [Internet]. Jul 2003 [citado 7 ago 2024]; 22(4):218-50. Disponível em: https://doi.org/10.1002/mas.10052
[23] Espín JC, Tomás-Barberán FA, Selma MV. Interaction between Phenolics and Gut Microbiota: Role in Human Health. J Agric Food Chem [Internet]. 12 ago 2009 [citado 7 ago 2024]; 57(15):6485-501. Disponível em: https://doi.org/10.1021/jf902107d
[24] Del Rio D, Costa LG, Lean ME, Crozier A. Polyphenols and health: What compounds are involved? Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet]. Jan 2010 [citado 7 ago 2024]; 20(1):1-6. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.05.015
[25] Batista PS. Propriedades biológicas, digestão in vitro e transporte celular de duas frutas nativas da Mata Atlântica: Cambuci e Uvaia [Tese de Doutorado na Internet]. Piracicaba, São Paulo: Universidade de São Paulo; 2024 [citado 7 ago 2024]. 72 p. Disponível em: https://doi.org/10.11606/T.11.2024.tde-14032024-164410
[26] Spínola VA. Nutraceuticals and functional foods for diabetes and obesity control [doctoral thesis na Internet]. [Universidade da Madeira]; 2018 [citado 7 ago 2024]. Disponível em: http://hdl.handle.net/10400.13/2218

[27] Fernández-Fernández R, López-Martínez JC, Romero-González R, Martínez-Vidal JL, Alarcón Flores MI, Garrido Frenich A. Simple LC–MS Determination of Citric and Malic Acids in Fruits and Vegetables. Chromatographia [Internet]. 8 maio 2010 [citado 7 ago 2024]; 72(1-2):55-62. Disponível em: https://doi.org/10.1365/s10337-010-1611-0
[28]Carbonell-Capella JM, Buniowska M, Barba FJ, Esteve MJ, Frígola A. Analytical Methods for Determining Bioavailability and Bioaccessibility of Bioactive Compounds from Fruits and Vegetables: A Review. Compr Rev Food Sci Food Saf [Internet]. 21 fev 2014 [citado 7 ago 2024]; 13(2):155-71. Disponível em: https://doi.org/10.1111/1541-4337.12049
[29] Li ZH, Guo H, Xu WB, Ge J, Li X, Alimu M, He DJ. Rapid Identification of Flavonoid Constituents Directly from PTP1B Inhibitive Extract of Raspberry (Rubus idaeus L.) Leaves by HPLC–ESI–QTOF–MS-MS. J Chromatogr Sci [Internet]. 18 fev 2016 [citado 7 ago 2024]; 54(5):805-10. Disponível em: https://doi.org/10.1093/chromsci/bmw016
[30] Neves ND, Stringheta PC, Gómez-Alonso S, Hermosín-Gutiérrez I. Flavonols and ellagic acid derivatives in peels of different species of jabuticaba (Plinia spp.) identified by HPLC-DAD-ESI/MS^n. Food Chem [Internet]. Jun 2018 [citado 7 ago 2024]; 252:61-71. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.01.078
[31] Alencar SM, Sartori AGO, Dag D, Batista PS, Rosalen PL, Ikegaki M, Kong F. Dynamic gastrointestinal digestion/intestinal permeability of encapsulated and nonencapsulated Brazilian red propolis: active compounds stability and bioactivity. Food Chem [Internet]. Jan 2023 [citado 7 ago 2024]:135469. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135469
[32] Spricigo PC, Correia BS, Borba KR, Taver IB, Machado GD, Wilhelms RZ, Queiroz Junior LH, Jacomino AP, Colnago LA. Classical Food Quality Attributes and the Metabolic Profile of Cambuci, a Native Brazilian Atlantic Rainforest Fruit. Molecules [Internet]. 12 jun 2021 [citado 7 ago 2024]; 26(12):3613. Disponível em: https://doi.org/10.3390/molecules26123613
[33] Heaney RP. Factors Influencing the Measurement of Bioavailability, Taking Calcium as a Model. J Nutr [Internet]. 1 abr 2001 [citado 8 ago 2024]; 131(4):1344S—1348S. Disponível em: https://doi.org/10.1093/jn/131.4.1344s
[34] Failla ML, Chitchumroonchokchai C. In vitro models as tools for screening the relative bioavailabilities of provitamin A carotenoids in foods. [Internet]. Harvestplus, Technical monograph series 3; 2005 [citado 7 ago 2024]
[35] Van de Wiele TR, Oomen AG, Wragg J, Cave M, Minekus M, Hack A, Cornelis C, Rompelberg CJ, De Zwart LL, Klinck B, Van Wijnen J, Verstraete W, Sips AJ. Comparison of five in vitro digestion models to in vivo experimental results: Lead bioaccessibility in the human gastrointestinal tract. J Environ Sci Health A [Internet]. 18 jul 2007 [citado 7 ago 2024]; 42(9):1203-11. Disponível em: https://doi.org/10.1080/10934520701434919
[36] Souza LA, Souza TL, Santana FB, Araujo RG, Teixeira LS, Santos DC, Korn MG. Determination and in vitro bioaccessibility evaluation of Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Mo, Na, P and Zn in linseed and sesame. Microchem J [Internet]. Mar 2018 [citado 7 ago 2024]; 137:8-14. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.09.010
[37] Cardoso C, Afonso C, Lourenço H, Costa S, Nunes ML. Bioaccessibility assessment methodologies and their consequences for the risk–benefit evaluation of food. Trends Food Sci Amp Technol [Internet]. Jan 2015 [citado 7 ago 2024]; 41(1):5-23. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.08.008

[38] Dang F, Jiang Y, Li M, Zhong H, Peijnenburg WG, Shi W, Zhou D. Oral bioaccessibility of silver nanoparticles and ions in natural soils: Importance of soil properties. Environ Pollut [Internet]. Dez 2018 [citado 7 ago 2024]; 243:364-73. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.08.092
[39] Llorente-Mirandes T, Llorens-Muñoz M, Funes-Collado V, Sahuquillo À, López-Sánchez JF. Assessment of arsenic bioaccessibility in raw and cooked edible mushrooms by a PBET method. Food Chem [Internet]. Mar 2016 [citado 7 ago 2024]; 194:849-56. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.08.047
[40] Miller DD, Schricker BR, Rasmussen RR, Van Campen D. An in vitro method for estimation of iron availability from meals. Am J Clin Nutr [Internet]. 1 out 1981 [citado 7 ago 2024]; 34(10):2248-56. Disponível em: https://doi.org/10.1093/ajcn/34.10.2248
[41] Brodkorb A, Egger L, Alminger M, Alvito P, Assunção R, Ballance S, Bohn T, Bourlieu-Lacanal C, Boutrou R, Carrière F, Clemente A, Corredig M, Dupont D, Dufour C, Edwards C, Golding M, Karakaya S, Kirkhus B, Le Feunteun S, Lesmes U, Macierzanka A, Mackie AR, Martins C, Marze S, McClements DJ, Ménard O, Minekus M, Portmann R, Santos CN, Souchon I, Singh RP, Vegarud GE, Wickham MS, Weitschies W, Recio I. INFOGEST static in vitro simulation of gastrointestinal food digestion. Nat Protoc [Internet]. 18 mar 2019 [citado 12 ago 2024]. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41596-018-0119-1
[42]Broadway A, Cave MR, Wragg J, Fordyce FM, Bewley RJ, Graham MC, Ngwenya BT, Farmer JG. Determination of the bioaccessibility of chromium in Glasgow soil and the implications for human health risk assessment. Sci Total Environ [Internet]. 15 dez 2010 [citado 7 ago 2024]; 409(2):267-77. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.09.007
[43] Oomen AG, Hack A, Minekus M, Zeijdner E, Cornelis C, Schoeters G, Verstraete W, Van de Wiele T, Wragg J, Rompelberg CJ, Sips AJ, Van Wijnen JH. Comparison of Five In Vitro Digestion Models To Study the Bioaccessibility of Soil Contaminants. Environ Sci Amp Technol [Internet]. Ago 2002 [citado 12 ago 2024];36(15):3326-34. Disponível em: https://doi.org/10.1021/es010204v
[44] Van de Wiele T, Boon N, Possemiers S, Jacobs H, Verstraete W. Prebiotic effects of chicory inulin in the simulator of the human intestinal microbial ecosystem. FEMS Microbiol Ecol [Internet]. Dez 2004 [citado 12 ago 2024];51(1):143-53. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.femsec.2004.07.014
[45] Cheng L, Ye A, Hemar Y, Singh H. Modification of the interfacial structure of droplet-stabilised emulsions during in vitro dynamic gastric digestion: Impact on in vitro intestinal lipid digestion. J Colloid Interface Sci [Internet]. Fev 2022 [citado 7 ago 2024]; 608:1286-96. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.10.075
[46] Hur SJ, Lim BO, Decker EA, McClements DJ. In vitro human digestion models for food applications. Food Chem [Internet]. Mar 2011 [citado 8 ago 2024]; 125(1):1-12. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.08.036
[47] Koziolek M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B, Hoad CL, Jedamzik P, Madla CM, Maliepaard M, Marciani L, Maruca A, Parrott N, Pávek P, Porter CJ, Reppas C, van Riet-Nales D, Rubbens J, Statelova M, Trevaskis NL, Valentová K, Vertzoni M, Čepo DV, Corsetti M. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. Eur J Pharm Sci [Internet]. Jun 2019 [citado 10 ago 2024];134:31-59. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.003

[48] Jakobek L. Interactions of polyphenols with carbohydrates, lipids and proteins. Food Chem [Internet]. Maio 2015 [citado 10 ago 2024];175:556-67. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.12.013
[49] Bermúdez-Oria A, Rodríguez-Gutiérrez G, Fernández-Prior Á, Knicker H, Fernández-Bolaños J. Confirmation by solid-state NMR spectroscopy of a strong complex phenol-dietary fiber with retention of antioxidant activity in vitro. Food Hydrocoll [Internet]. Maio 2020 [citado 10 ago 2024];102:105584. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105584
[50] McClements DJ. Enhancing nutraceutical bioavailability through food matrix design. Curr Opin Food Sci [Internet]. Ago 2015 [citado 10 ago 2024];4:1-6. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cofs.2014.12.008
[51] Motilva MJ, Serra A, Rubió L. Nutrikinetic studies of food bioactive compounds: fromin vitrotoin vivoapproaches. Int J Food Sci Nutr [Internet]. 30 jan 2015 [citado 10 ago 2024];66(sup1):S41—S52. Disponível em: https://doi.org/10.3109/09637486.2015.1025721
[52] Amarowicz R, Carle R, Dongowski G, Durazzo A, Galensa R, Kammerer D, Maiani G, Piskula MK. Influence of postharvest processing and storage on the content of phenolic acids and flavonoids in foods. Mol Nutr Amp Food Res [Internet]. 8 dez 2008 [citado 10 ago 2024];53(S2):S151—S183. Disponível em: https://doi.org/10.1002/mnfr.200700486
[53] Ribas-Agustí A, Martín-Belloso O, Soliva-Fortuny R, Elez-Martínez P. Food processing strategies to enhance phenolic compounds bioaccessibility and bioavailability in plant-based foods. Crit Rev Food Sci Nutr [Internet]. 24 ago 2017 [citado 10 ago 2024];58(15):2531-48. Disponível em: https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1331200
[54] Duarte ID. Análise nutrigenômica e bioquímica das propriedades cardiometabólicas do consumo de suco de Passiflora setacea em indivíduos com sobrepeso [Tese de Doutorado na Internet]. Brasília: Universidade de Brasília; 2020a [citado 7 ago 2024]. 149 p. Disponível em: http://repositorio2.unb.br/jspui/handle/10482/40634
[55] Duarte ID, Milenkovic D, Borges TK, Rosa AJ, Morand C, Oliveira LD, Costa AM. Acute Effects of the Consumption of Passiflora setacea Juice on Metabolic Risk Factors and Gene Expression Profile in Humans. Nutrients [Internet]. 16 abr 2020 [citado 7 ago 2024]; 12(4):1104. Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu12041104
[56] Li AN, Li S, Zhang YJ, Xu XR, Chen YM, Li HB. Resources and Biological Activities of Natural Polyphenols. Nutrients [Internet]. 22 dez 2014 [citado 7 ago 2024]; 6(12):6020-47. Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu6126020
[57] Jin A, Li X, Zhu YY, Yu HY, Pi HF, Zhang P, Ruan HL. Four new compounds from the bulbs of Lycoris aurea with neuroprotective effects against $CoCl_2$ and H_2O_2-induced SH-SY5Y cell injuries. Arch Pharmacal Res [Internet]. 18 jun 2013 [citado 7 ago 2024]; 37(3):315-23. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12272-013-0188-1
[58] Haminiuk CW, Maciel GM, Plata-Oviedo MS, Peralta RM. Phenolic compounds in fruits - an overview. Int J Food Sci Amp Technol [Internet]. 4 jul 2012 [citado 7 ago 2024]; 47(10):2023-44. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2012.03067.x
[59] Reboredo-Rodríguez P, González-Barreiro C, Cancho-Grande B, Forbes-Hernández TY, Gasparrini M, Afrin S, Cianciosi D, Carrasco-Pancorbo A, Simal-Gándara J, Giampieri F, Battino M. Characterization of phenolic extracts from Brava extra virgin olive oils and their cytotoxic effects on MCF-7 breast cancer cells. Food

Chem Toxicol [Internet]. Set 2018 [citado 7 ago 2024]; 119:73-85. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.05.026
[60] Zhao X, Pang L, Li J, Song JL, Qiu LH. Apoptosis Inducing Effects of Kuding Tea Polyphenols in Human Buccal Squamous Cell Carcinoma Cell Line BcaCD885. Nutrients [Internet]. 5 ago 2014 [citado 7 ago 2024]; 6(8):3084-100. Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu6083084
[61] Mikulic-Petkovsek M, Stampar F, Veberic R, Sircelj H. Wild Prunus Fruit Species as a Rich Source of Bioactive Compounds. J Food Sci [Internet]. 27 jul 2016 [citado 7 ago 2024]; 81(8):C1928—C1937. Disponível em: https://doi.org/10.1111/1750-3841.13398
[62] Daglia M. Polyphenols as antimicrobial agents. Curr Opin Biotechnol [Internet]. Abr 2012 [citado 7 ago 2024]; 23(2):174-81. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.08.007
[63] Karioti A, Sokovic M, Ciric A, Koukoulitsa C, Bilia AR, Skaltsa H. Antimicrobial Properties of Quercus ilex L. Proanthocyanidin Dimers and Simple Phenolics: Evaluation of Their Synergistic Activity with Conventional Antimicrobials and Prediction of Their Pharmacokinetic Profile. J Agric Food Chem [Internet]. 22 jun 2011 [citado 7 ago 2024]; 59(12):6412-22. Disponível em: https://doi.org/10.1021/jf2011535