



**Faculdades Nova
Esperança**

FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ - FACENE/RN
CURSO DE FARMÁCIA

ROCHELLE PAES DE OLIVEIRA DIÓGENES DE MELO

**PERFIL DOS PEPTÍDEOS BIOATIVOS PRESENTES NO QUEIJO COALHO: uma
revisão integrativa**

MOSSORÓ-RN
2020

ROCHELLE PAES DE OLIVEIRA DIÓGENES DE MELO

**PERFIL DOS PEPTÍDEOS BIOATIVOS PRESENTES NO QUEIJO COALHO: uma
revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado à Faculdade Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN) como exigência parcial para obtenção do título de Bacharelado em Farmácia.

Orientadora: Prof. Ma. Lidianne Pinto de Mendonça

MOSSORÓ-RN
2020

M528p Melo, Rochelle Paes de Oliveira Diógenes de.
Perfil dos peptídeos bioativos presentes no queijo
coalho: uma revisão integrativa / Rochelle Paes de Oliveira
Diógenes de Melo. – Mossoró, 2020.
39f. : il.

Orientadora: Profa. Ma. Lidiane Pinto de Mendonça.
Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade
Nova Esperança de Mossoró.

1. Saúde. 2. Alimentos funcionais. 3. Caseína. 4.
Laticínios. I. Mendonça, Lidiane Pinto de. II. Título.

CDU 637.354

ROCHELLE PAES DE OLIVEIRA DIÓGENES DE MELO

**PERFIL DOS PEPTÍDEOS BIOATIVOS PRESENTES NO QUEIJO COALHO: uma
revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado à
Faculdade Nova Esperança de Mossoró
(FACENE/RN) como exigência parcial para
obtenção do título de Bacharelado em Farmácia.

Aprovada em: 15/06/2020.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Ma. Lidiane Pinto de Mendonça - Presidente
Faculdade Nova Esperança de Mossoró - FACENE/RN



Andreza Rochelle do Vale Morais - 1º membro
Faculdade Nova Esperança de Mossoró - FACENE/RN



Luanne Eugênia Nunes - 2º membro
Faculdade Nova Esperança de Mossoró - FACENE/RN

MOSSORÓ-RN
2020

*“A tarefa não é tanto ver aquilo
que ninguém viu, mas pensar o
que ninguém ainda pensou
sobre aquilo que todo mundo
vê.” (Arthur Schopenhauer)*

AGRADECIMENTOS

À Deus e Nossa Senhora, por serem meu apoio divino e por me darem ânimo nos momentos de dificuldade;

Aos meus pais, esposo e filha por serem a fonte da minha força e por me ajudarem a seguir em frente e não desistir;

A minha orientadora, Prof. Ma. Lidiane Pinto de Mendonça, pois sempre, com muito entusiasmo, me apoiou para poder desenvolver o meu Trabalho de Conclusão de Curso, nunca duvidou que desse tudo certo, uma verdadeira fonte de inspiração em pesquisa acadêmica.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01 - Artigos encontrados por ano de publicação.....	24
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 – Caracterização dos estudos.....	24
Quadro 02 – Atividades dos peptídeos isolados.....	25
Quadro 03 - Atividades dos peptídeos encontradas de acordo com os analisados.....	28
Quadro 4 - Atividades quelante dos peptídeos de acordo com os estudos analisados.....	29
Quadro 5: Atividades antimicrobiana dos peptídeos de acordo com os estudos analisados.....	30
Quadro 6: Atividades inibitória da enzima conversora de angiotensina I dos peptídeos de acordo com os estudos analisados.....	31
Quadro 07 – Cronograma.....	34
Quadro 08 – Orçamento financeiro.....	35

LISTA DE FLUXOGRAMA

Fluxograma 01 – Fluxograma da metodologia utilizada na presente revisão integrativa.....	21
--	----

RESUMO

Os chamados alimentos funcionais ganham preferência quando se trata de prevenção de doença relacionado à mudança de hábitos alimentares. O queijo por ser um alimento bastante consumido no Brasil, torna-se um alimento de escolha para a estudo. Os peptídeos bioativos presentes em produtos lácteos possuem inúmeras ações capazes de promover a saúde do indivíduo, por exemplo, atuam no sistema cardiovascular, são imunomoduladores, antimicrobianos. Assim, objetiva-se realizar uma pesquisa do tipo integrativa com a finalidade de encontrar evidências de peptídeos bioativos no queijo coalho. Utilizando os descritores cheese/queijo and peptides/peptídeos and bioactive/bioativo, cheese/queijo and rennet/coalho e cheese/queijo and casein/caseína nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo* e *Google Acadêmico* foi levantado inicialmente 708 artigos, os quais após os critérios de exclusão e disponibilidade na íntegra, um total de 6 artigos foram considerados relevantes para compor a presente revisão integrativa. Algumas pesquisas desenvolvidas *in vitro* observou a presença de diferentes tipos de peptídeos bioativos no queijo coalho, dentre as funções estão o efeito anti-hipertensivo, imunológico, antioxidante, antimicrobiano e quelante. Estes peptídeos podem se comportarem de formas diferentes após o processo de digestão humana, por isso alguns estudos simularam todo este processo e perceberam que poderiam haver mudanças de posição dos aminoácidos que compõem os peptídeos bioativos. Ao avaliar as bases de dados, não foi encontrado pesquisas utilizando os efeitos bioativos do queijo coalho em grupo de pessoas, algo importante para poder atestar o queijo coalho como uma boa opção para uma alimentação funcional. Percebe-se que de fato o queijo do tipo coalho carrega alguns tipos de peptídeos bioativos, os quais desenvolvem de acordo com sua origem as mais diversas funções no nosso organismo, desde a promoção da saúde até a prevenção de agravos pelo efeito antimicrobiano.

Palavras-chave: Saúde, alimentos Funcionais, Caseína, Laticínios.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	JUSTIFICATIVA	11
1.2	PROBLEMÁTICA	11
2	OBJETIVOS	12
2.1	OBJETIVO GERAL	12
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1	LEITE	13
3.2	QUEIJO	15
3.2.1	Queijo Coalho.....	16
3.3	QUEIJO COMO ALIMENTO FUNCIONAL	16
3.4	PEPTÍDEO BIOATIVO.....	18
4	METODOLOGIA	20
4.1	TIPO DA PESQUISA.....	20
4.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA	20
4.3	ANÁLISE DE DADOS.....	22
4.4	ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS.....	22
4.4.1	Riscos e benefícios da pesquisa.....	22
4.5	DESFECHO.....	22
4.5.1	Desfecho primário.....	22
4.5.2	Desfecho secundário.....	23
4.6	FINANCIAMENTO.....	23
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	24
5.1	PEPTÍDEOS ENCONTRADOS NO QUEIJO COALHO E SEUS BENEFÍCIOS.....	25
6	CONCLUSÕES	29
7	CRONOGRAMA.....	30
8	ORÇAMENTO FINANCEIRO.....	31
	REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

É notória a busca da população por uma vida saudável, assim, a dieta contendo componentes nutritivos suficientes para equilibrar as necessidades fisiológicas passa a ser uma grande aliada. A ingestão do aporte nutricional em quantidades diárias abaixo e/ou acima das recomendações, como também, a dificuldade de encontrar um produto acessível para a rotina diária da população, torna-se obstáculos para uma vida equilibrada (NITZKE, 2012).

As mudanças no estilo alimentar de países desenvolvidos já demonstram uma redução nos números de mortalidade causada por doenças cardiovasculares, mas que em países em desenvolvimento, no caso o Brasil, revelam elevado crescimento nos números de indivíduos acometidos por esse tipo de doença crônica. Estes números são justificados pelo fato de o Brasil possuir um Programa de estímulo ao consumo de alimentos que proporcionam promoção e prevenção de agravos menos efetivo que em países desenvolvidos (BRASIL, 2009).

Em busca de acompanhar esta nova cultura alimentar e com ajuda dos avanços na tecnologia, as indústrias alimentícias estão investindo nos chamados alimentos funcionais, produtos fabricados com a finalidade de atender o desejo do consumidor de um alimento que proporcione uma melhor qualidade de vida através dos seus efeitos metabólicos e fisiológicos, uma vez que, estes apresentam uma maior concentração de compostos bioativos responsáveis pela a atividade benéfica no organismo (CRUZ, 2017).

Para que o alimento funcional agrade o consumidor é importante que ele seja acessível em relação ao custo e também a cultura alimentar da população. Partindo do princípio que a região nordeste é uma das maiores produtoras e fornecedoras de leite do país, a criação de um produto tendo como matéria prima o leite, contribui para uma valorização do produto regional, bem como uma boa aceitação do consumidor (EMBRAPA, 2019). O queijo é um laticínio rico em nutrientes e bastante consumido por todos os brasileiros diariamente, por isso, é um produto de representatividade sensorial e nutricional importante para introdução de composto bioativo, transformando-o em um alimento funcional (BRASIL, 1996).

Todo o processo de produção do queijo deve ser realizado de acordo com as Boas Práticas de Fabricação, pois, por ser produto rico em nutrientes, o queijo também é propício ao desenvolvimento de micro-organismos. A manipulação durante o processo, desde a ordenha do leite, transporte da matéria prima, e a fabricação do queijo também possibilita a contaminação por diversos agentes patológicos (LIMA; LEAL, 2017).

Muitas substâncias e nutrientes podem ser encontrados no queijo coalho, inclusive substâncias bioativas originária da proteólise intensa realizados por ação das enzimas exógenas

ou por bactérias ácidos lácticas naturais durante a produção do leite. O produto dessa proteólise são os chamados peptídeos bioativos os quais possuem propriedades anti-inflamatória, antitrombótica e anti-hipertensiva (DIAS, 2019).

Levando em consideração a presença desses compostos bioativos na composição nutricional do queijo, contempla a necessidade de suplementação

1.1 JUSTIFICATIVA

A alimentação saudável e equilibrada vem demonstrando em muitos estudos e pesquisas evidências dos seus benefícios para prevenir agravos e promover saúde e bem estar. Poder encontrar na cultura alimentar fontes de nutrientes e bioativos que possam proporcionar uma melhora no sistema fisiológico se torna de grande valia, pois ajuda na inserção da alimentação funcional no cotidiano da população (NITZKE, 2012).

Suplementos vitamínicos são bastante vendidos em redes de farmácia objetivando proporcionar os benefícios que podem estar presentes em um alimento do tipo funcional, porém, pode se tornar menos acessível devido ao custo elevado destes produtos por algumas classes sociais. Poder introduzir um alimento que desempenha o mesmo aporte de promoção e em alguns casos até prevenção de agravos, proporciona uma alternativa efetiva para a substituição e/ou associação com tratamentos terapêuticos objetivando uma melhor recuperação e manutenção do bem-estar do indivíduo.

O queijo coalho faz parte da cultura alimentar nordestina e também é consumido por diferentes classes sociais se tornando acessível e uma excelente escolha para iniciar uma alimentação funcional. Sabe-se da sua composição nutricional e o quão rico de minerais, proteínas e lipídeo, mas para que ele seja também um alimento funcional e possa desenvolver uma ação fisiológica benéfica é preciso realizar uma pesquisa da composição e de que tipos de bioativos podem ser encontrados neste produto para que venha a agregar valor ao produto regional, bem como proporcionar a população uma opção de alimento funcional mais acessível (CRUZ, 2017).

Partindo desde principio, o alimento funcional vai além das necessidades biológicas, pois agrega significados culturais, comportamentais e efetivos que devem ser valorizadas e estudados. Logo, a garantia de uma alimentação saudável deve contemplar o resgate de hábitos e práticas alimentares regionais que valorizem a produção e consumo de alimentos de baixo custo e elevado valor nutritivo.

1.2 PROBLEMÁTICA

Diante disso questiona-se: será possível encontrar evidências de que há bioativos no queijo coalho?

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar se o queijo coalho é constituído por peptídeos bioativos e discutir seus benefícios para a saúde por meio de uma revisão integrativa.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar quais os tipos de bioativos presentes no queijo coalho;
- Analisar os benefícios que esses peptídeos bioativos possam trazer a saúde do indivíduo;
- Verificar se o queijo coalho se adéqua como alimento funcional.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 LEITE

O leite pode possuir definições distintas levando em consideração os diferentes pontos de vista a serem avaliados, estes, podem ser em relação às boas práticas de fabricação, aspectos físico-químicos e/ou biológicos. Assim, o leite pode ser definido como sendo um produto integral, desnatado e/ou semidesnatado, sem contaminantes e não adulterado, produzido pelas glândulas mamárias de fêmeas de mamíferos, sendo uma mistura homogênea de várias substâncias (lactose, glicérides, proteínas e sais), as quais, podem estar em emulsão, suspensão ou dissolvidas verdadeiramente (ORDÓÑEZ, 2005).

Este é um alimento bastante nutritivo, sendo o seu valor nutricional total maior que sua composição fracionada. Possui uma grande quantidade de água em sua composição, sendo 90% desta. Possui também um significativo valor de carboidratos, sendo a lactose o principal representante, constituindo em média 5% do valor nutricional. Já o valor proteico pode variar entre 3% a 4% e a gordura varia entre 3,5 a 6 % do alimento. É ainda uma excelente fonte de minerais necessários para o crescimento, sendo composto em maior quantidade por cálcio, fósforo e ferro. Vale ressaltar que estes valores nutricionais sofrem variação de acordo com o tipo de alimentação do animal, raça da vaca e estação do ano (WATTIAUX, 1996).

Tendo em vista seu rico valor nutricional, o leite é um produto propício para contaminação microbiológica, a qual se inicia desde a ordenha quando as tetas das vacas não passam por um processo de higienização adequada, ou até são higienizadas e o animal está saudável mas ainda existe micro-organismo no interior do úbere que pode contaminar o leite. Há também a contaminação por ordenha mecânica, quando não há uma limpeza correta dos utensílios que são utilizados no processo, até os possíveis transportes e armazenamentos são passíveis de contaminação (SALVADOR et al, 2012).

No caso de animal doente a maior incidência é por *Mycobacterium tuberculosis* e por o gênero *rucellas*. Os demais micro-organismos adquiridos no manejo do leite são os coliformes, estreptococos fecais, micrococos, bactérias psicotróficas, bactérias lácticas e os patógenos oriundos do animal e das pessoas que ordenham (ORDÓÑEZ, 2005).

A contaminação do leite acontece principalmente pelo seu manejo. Os micro-organismos que possivelmente são encontrados no leite são os mesmo do úbere da vaca e do meio ambiente. Logo, após a ordenha as mais prevalentes são as bactérias do grupo Gram negativa como as psicotróficas, após refrigeração há a proliferação dos micro-organismos

mesófilos que deixam o meio mais ácido, em temperaturas entre 4 a 7°C um outro grupo pode surgir, são os chamados psicotróficos. Após a pasteurização o gênero *Pseudomonas* é o mais identificado (DOMARESKI et al, 2010).

A viabilidade do leite para utilização na produção de seus derivados vai depender da sua qualidade. E esta, está intrinsecamente ligada à utilização de tecnologias voltadas para o controle de qualidade, equipamentos, gerenciamento e qualificação da mão de obra, ou seja, investir na qualidade da matéria prima, garante a fabricação de um novo produto competitivo no mercado comercial (RODRIGUES; CASTAGNA; DIAS; ARONOVICH, 2013).

Tendo em vista a importância de uma matéria prima para produção de alimentos isenta ou com o menor índice de contaminação, a Portaria de nº065 de 2005 Regulamentou a inspeção sanitária e industrial para leites e seus derivados. De acordo com este documento algumas exigências são primordiais para garantir o atestado de boas práticas de fabricação do produto.

A sanidade dos animais deve ser atestada por profissionais capacitados as quais devem garantir a não contaminação por parasitoses, mamites, brucelose, tuberculoses e outras infecções infecto-contagiosa de origem animal, a ordenha deve ser regular e diária. Do início da ordenha até o resfriamento, não pode ultrapassar três horas, todos os utensílios utilizados para a prática devem ser de fácil higienização e esta, deve ser realizada antes e após a ordenha (RODRIGUES; CASTAGNA; DIAS; ARONOVICH, 2013).

O profissional responsável pelo manejo deve estar aseado usando macacão e gorro de preferência; o transporte do leite deve ser realizado em carros tanques isotérmicos e invioláveis os quais devem atingir no máximo 10°C sendo permitidos o armazenamento por no máximo 48 horas; é proibida a coleta e entrega de leite congelado; a transferência do leite do tanque para o veículo coletor deve ser realizada em sistema fechado (BRASIL, 2005).

3.2 QUEIJO

Não há registros na literatura que especifique o ano exato para o início da produção de queijos, porém, as primeiras menções sobre leite e gado bovino são citados nos escritos sânscritos dos sumérios por volta do ano 4000 a.C. Acredita-se que a sua descoberta tenha sido de forma acidental, pois o leite era armazenado em recipientes feitos de estômagos de ruminantes, entrando em contato com a enzima que ajudava na coagulação, facilitava a fermentação e obtenção de um produto nutritivo com um sabor agradável ao paladar (ORDÓÑEZ, 2005).

O queijo é um produto frequentemente consumido pela população, tendo características nutricionais que o diferencia de alguns grupos alimentares. De origem animal, é composto por carboidratos, proteínas, gorduras totais, gorduras saturadas, fibra alimentar e sódio (OLIVEIRA et al; 2017).

Definido como sendo um produto que pode ser fresco ou maturado, oriundo da separação parcial do soro do leite ou do leite reconstituído. A coagulação pode ser através da utilização de enzimas ou utilização do ácido láctico, pode haver ou não adição de substâncias alimentícias, especiarias, condimentos ou aditivos permitidos. De acordo com a sua classificação o queijo pode ser fresco se for consumido logo após sua fabricação, ou maturado onde sua liberação deve ser para o consumo após um período determinado para que haja as necessárias trocas bioquímicas e físicas permitindo assim a sua caracterização (BRASIL, 1996).

Em geral o queijo é produzido através de coagulação utilizando enzimas físicas que induzem este processo. A coagulação do leite é permitida através de processos enzimáticos ou de acidificação. O processo enzimático se dá através da utilização de enzimas proteolíticas comercializadas, as quais agem sobre a porção *Kapa* da caseína destruindo a porção protetora, propiciando a ação de íons de cálcio que vão causar a coagulação. Já a coagulação por acidificação baseia-se na utilização de um fermento biológico ao qual produz ácido láctico que também promove a desestabilização da caseína (FERNANDES, 2013).

Segundo o Ministério de Agricultura do Abastecimento e da Reforma Agrária, o queijo pode ser classificado de acordo com alguns parâmetros equivalentes ao seu conteúdo. O conteúdo de matéria gorda no extrato seco que varia entre 60% a 10% de gordura e são denominados como sendo extrato gordo, gordo, semigordo, magros e desnatados. Ou ainda quanto ao seu conteúdo de umidade que variam entre 35,9% a 55%, denominado de queijo de baixa umidade, média umidade, alta umidade e muito alta umidade.

3.2.1 Queijo Coalho

A definição do queijo coalho segundo a normativa técnica que regulamenta a sua identidade e qualidade, estabelece que trata-se de um queijo obtido através da coagulação ou não do leite por meio do coalho ou de enzimas coagulantes específicas e comercializadas para este fim, onde este processo de coagulação pode ser completado ou não pela ação de bactérias lácteas e que pode durar cerca de 10 dias (BRASIL, 2001).

O queijo do tipo coalho é um produto bastante difundido na região Nordeste, sendo responsável pelo sustento de inúmeras famílias da zona rural, bem como o aquecimento da

economia local. Entre os principais estados produtores do queijo coalho destaca-se: Ceará, Minas Gerais; Rio Grande do Norte; Paraíba e Pernambuco (NASSU; BENEMÁRIA; LIMA, 2006).

As BPF de laticínios são regulamentadas pela portaria nº 368 de 04/09/1997 e pela resolução nº10 de 22/05/2003 do Ministério da agricultura, Pecuária e Abastecimento. Estas trazem um conjunto de requisitos a serem seguidos pelas indústrias desde o projeto da indústria, ambientação, pessoal, procedimentos, armazenamentos, como também, controle de pragas, registros e controles para que se enquadrem as boas práticas de fabricação e garantam a qualidade do produto. (BRASIL, 1997; BRASIL, 2003).

3.3 QUEIJO COMO ALIMENTO FUNCIONAL

A importância de uma boa alimentação para promoção da saúde apesar de estar em alta no mundo contemporâneo, já era bastante difundida há muitos anos pela medicina Chinesa por volta de 1000 anos a.C. Hipócrates já dizia "Que seu remédio seja seu alimento e que seu alimento seja o seu remédio". Os alimentos funcionais surgiram no Japão na década de 1980, onde foram chamados de alimentos para uso específico da saúde (BRASIL, 2002).

É notório que a população está passando por um período de evolução cada vez maior, onde estão inseridas a ciência e a mudança do estilo de vida das pessoas. Estas buscam melhorar a qualidade de vida de uma forma mais natural possível, buscando a promoção e prevenção de agravos a saúde através da sua alimentação diária, pois acreditam trazer mais comodidade e segurança se comparado a tratamentos medicamentosos. Esse novo estilo se deu pela descoberta da ciência sobre os Compostos Bioativos (CB), que podem estar presentes no alimento e são capazes de melhorar ou afetar a fisiologia normal do corpo, além do seu valor nutricional normal, são os chamados Alimentos Funcionais (COZZOLINO, 2012).

Produzir um alimento funcional, implica na formulação de um produto onde contenha a forma concentrada do seu composto bioativo, ou simplesmente acrescentar um extrato de um alimento formado apenas por seu composto bioativo, em uma outra forma alimentar que seja compatível com suas características físico-química, por exemplo, com a finalidade de obter um alimento que possa melhorar a saúde do indivíduo (COZZOLINO, 2012).

Segundo a Comissão de Assessoramento Técnico Científico em Alimentos Funcionais, um Alimento Funcional deve ser semelhante em aparência aos alimentos convencionais, onde podem ser utilizados como parte da dieta diária do indivíduo e deve demonstrar efeitos no metabolismo corporal fisiológico demonstráveis e úteis na manutenção de uma boa saúde física

e mental, podendo auxiliar na redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis, além de suas funções nutricionais básicas já apresentadas (BRASIL, 1999).

Tendo em vista toda essa difusão de alimentos funcionais na população através principalmente das mídias, a Agência Nacional de Saúde regulamentou três resoluções principais voltadas para garantir que o consumidor esteja adquirindo um produto dentro dos parâmetros legais de fabricação, rotulagem e comercialização (BRASIL, 2005).

As Resoluções nº17 de 30 de abril de 1999, nº18 de 19 de setembro de 1999 e a nº19 de 30 de abril de 1999, respectivamente, estabelece as diretrizes básicas para a avaliação de risco e segurança dos alimentos funcionais, ou seja, verificar se há algum agente patológico, físico, químico ou qualquer outra composição do alimento que possa ser nocivo ao ser humano.

Além disso, estabelecer a probabilidade de um possível efeito adverso relacionado ao consumo do alimento; as avaliações e análises que comprovem as propriedades funcionais determinada nos alimentos, se há alguma nutriente capaz de produzir efeitos metabólicos e ou funcionais benéficos a saúde; dispõe sobre os procedimentos necessários para a o registro de alimentos funcionais, determinando quais os documentos e procedimentos são necessários, incluindo sua alegação funcionai, rotulagem, comprovação documental que atestam a classificação de alimento funcional (BRASIL; 1999).

O queijo coalho, mesmo que não acrescido de extratos bioativos, pode ser uma importante escolha para compor uma dieta alimentar voltada para a promoção da saúde, é bastante popular na cultura alimentar do Nordeste, possuindo um sabor agradável, além de ser de bastante resistente ao calor podendo ser consumido até mesmo assado. Estudos revelam que após a digestão do queijo são liberadas proteínas, principalmente originárias da caseína, as quais possuem efeitos fisiológicos adicionais provocados por inúmeros peptídeos bioativos que exercem diferentes formas de prevenção a saúde e combate a agravos (SILVA et AL; 2012).

Um número maior de publicações aponta que os alimentos, em especial os lácteos, podem ser utilizados como fonte de uma variedade de peptídeos possuidores de inúmeras atividades biológicas. Estes peptídeos são liberados após a hidrólise ou fermentação de proteínas alimentares (DIAS et al., 2019).

3.4 PEPTÍDEOS BIOATIVOS

Peptídeos são moléculas derivadas a partir de proteínas de origem animal, bacteriana e vegetal, compostas por sequências de aminoácidos que apresentam grande variedade estrutural e possuem ação opióides, antitrombóticas, imunomoduladoras, antibacterianas, anti-gástricas, carreadoras de minerais e diminuição do colesterol. Alguns peptídeos possuem função

biológicas ou efeitos fisiológicos, por esta razão são chamados de peptídeos bioativos (SILVA, MALCATA, 2005).

Os produtos lácteos, bem como o queijo coalho, podem conter peptídeos bioativos em sua composição e ainda podem aumentar o seu teor através de processos físicos e químicos, que estimulam a proteólise do leite por ação das enzimas exógenas ou processos naturais das enzimas ácido-lática, estas últimas são as principais responsáveis pelo aumento da formação dos peptídeos bioativos agregando valor assim ao produto (PERRY, 2004).

As proteínas do leite que tem demonstrado maior potencial de formação de peptídeos bioativos são a caseína e as soroproteínas, sendo que as soroproteínas do queijo atuam de forma benéfica no sistema imunológico, nervoso, gastrointestinal e cardiovascular, o que tornam esses componentes potenciais ingredientes de produtos promotores de saúde (ALMEIDA; CARLOS JÚNIOR; SILVA; ALVES, 2013).

Os peptídeos funcionais originados da caseína presente no leite e em produtos lácteos, tem demonstrado ação no sistema cardiovasculares, principalmente, com ação anti-trombótica e anti-hipertensiva. Dois tripeptídeos derivados da caseína possuem atividade inibidora da enzima conversora de angiotensina e efeitos anti-hipertensivo foram observados em estudos *in vivo* através de leites fermentados com *Lactobacillos helvéticos* e *Sachoramyces cerevisiae* (VARGAS et al, 2014).

Os peptídeos antimicrobianos são outra linha de peptídeos funcionais que já foram mencionados na literatura e estes são derivados da caseína, os chamados casecidas que foi o primeiro peptídeo purificado a exibir atividade contra *Staphylococcus* spp., *Sarcina* spp., *Bacillus subtilis*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Listeria monocytogenes* (VARGAS et al, 2014).

Os peptídeos funcionais anti-bacterianos são moléculas que se enquadram como a primeira linha de defesa do organismo contra invasão de agentes patogênicos. O mecanismo de ação que envolve essa função, geralmente é proposto por pesquisas, como sendo atividades dos peptídeos que envolvem ação de ruptura da membrana do patógeno, provocando um dano na membrana celular através da formação de poros ou por outros meios de ação que alterem a estrutura (DIAS, 2019).

Há ainda estudos que revelam ação antioxidante dos peptídeos presentes no queijo, eliminando os radicais livres por impedir a formação de espécies ativas do oxigênio que causam envelhecimento, câncer e doenças cardiovasculares. Processo esse que foi comparado inclusive ao poder antioxidante do vinho (SILVA et al, 2012).

A pesquisa por peptídeos bioativos com atividade antimicrobiana em alimentos lácteos regionais, como o queijo de coalho, é importante para garantir uma maior valorização do produto, além de permitir o desenvolvimento da região através da agregação de valor ao produto. Além disso a diversidade de pequenas frações proteicas originadas da hidrólise de ligações peptídicas, é um dos fatores de maior influência para a diferenciação das características sensoriais, funcionais e até tecnológicas dos produtos (FOX et al., 2015).

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DA PESQUISA

A pesquisa realizada trata-se de uma revisão integrativa com abordagem qualitativa. A revisão integrativa é definida como um método de pesquisa amplo pois possibilita a investigação de estudos de caráter empírico e teórico através de uma análise de pesquisas relevantes que podem subsidiar a melhoria da prática clínica, além disso pode apontar possíveis lacunas do conhecimento que podem ser preenchidos em novos estudos (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

As amostras foram encontradas a partir de pesquisas nas bases de dados *LILACS*, *PubMed*, *Scielo* e *Google Acadêmico* em busca de artigos científicos captados de uma triagem de publicações segundo as palavras chave: queijo/cheese, caseína/casein, peptídeos/peptídes, alimento funcional, bioativo/bioctive. No rastreamento das publicações foi utilizado o operador lógico “END”, de modo a combinar os termos acima citados.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: a) estudos experimentais, pré-experimentais e quase experimentais que realizaram investigação científica; b) Estudos que realizaram análise da composição de queijo tipo coalho bovino, os quais apontaram algum padrão para a classificação do mesmo como alimento funcional; c) os artigos selecionados podem estar nas línguas portuguesa e inglesa.

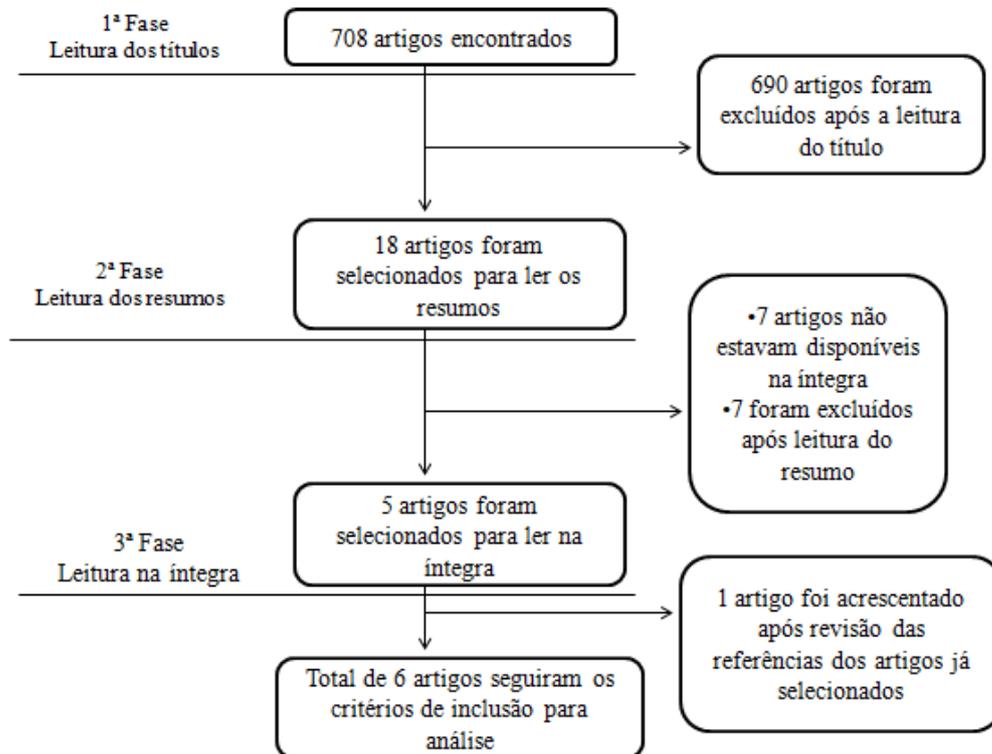
A seleção dos artigos se deu em três etapas: 1º Etapa: leitura dos títulos; 2º Etapa: leitura dos resumos; 3º Etapa: leitura na íntegra. Logo após, inclusão de outros estudos contidos nas referências dos artigos selecionados anteriormente e, cujo, os padrões de inclusão deveriam ser obedecidos.

Após a seleção foram analisados os seguintes aspectos: a) Quais os tipos de queijos foram utilizados no estudo; b) Quais os métodos utilizados para realizar a extração dos peptídeos bioativos; c) Quais os achados encontrados após as análises e se os mesmos poderiam contribuir de forma positiva ou não para as funções fisiológicas, bem como para a melhoria de alguma condição fisiopatológica. A busca nas bases de dados já mencionadas se deu durante o dia 18 ao dia 20 de maio de 2020.

Dentro os 708 artigos inicialmente encontrados na primeira busca, um total de 18 artigos foram selecionados após leitura do título (1ª etapa), dentre eles 7 artigos não estavam disponíveis na íntegra. Dos 12 artigos restantes, 6 foram excluídos após a leitura dos resumos (2ª etapa), por não atenderem aos critérios de inclusão (DIAS, 2010; ARAUJO, 2017; HARAGUCHI; ABREU; PAULA, 2006; PETRAT-MELIM et al., 2015; NILSEN, 2016; LOPEZ et al., 2018).

Após a subtração apenas 5 foram selecionados para leitura na íntegra (3ª etapa – SILVA et al., 2012; LIMA et al., 2017; DIAS et al., 2019; SANTOS et al., 2019; IANNE et al., 2020), em seguida foi avaliado as referências destes para uma possível captura de estudos que contemplassem os critérios de inclusão e apenas 1. (MULLALY; MEISEL; FITZGERALD, 1998) Seguiu para formar um total geral de 6 artigos. Esses dados estão expressos no fluxograma 1.

Fluxograma 1: processo de seleção dos artigos publicados sobre queijo coalho e peptídeos funcionais.



Fonte: AUTOR, 2020.

4.3 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram tabulados em planilha do Excel para torná-los mais eficientes e seguros.

4.4 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

A pesquisa não necessita de submissão ao comitê de ética em pesquisas em seres humanos, levando em consideração que na sua metodologia usa-se dados de domínio público.

4.4.1 Riscos e benefícios da pesquisa

O estudo em questão busca achados que comprovem através de estudos científicos a importância dos benefícios do queijo do tipo coalho, agregando valor ao produto. Além disso, pode proporcionar a população uma opção segura e eficaz de um alimento funcional mais acessível que possa contribuir para a saúde e bem estar através da promoção à saúde e prevenção a agravo de doenças.

A pesquisa tem como risco apontado no queijo tipo coalho, a não garantia de que os achados possam contribuir para a melhoria do bem estar da população que o utiliza, o que pode levar a conclusão de que o produto em questão não pode ser considerado um alimento funcional.

4.5 DESFECHO

4.5.1 Desfecho primário

A presente pesquisa revelou que o queijo do tipo coalho, bem como outros derivados do leite, pode conter inúmeros compostos bioativos úteis para promoção da saúde. Porém, se faz necessário pesquisas que envolvam grupos de pessoas para avaliar melhor a relação do queijo coalho como uma opção de alimento funcional.

4.5.2 Desfecho Secundário

Os resultados da pesquisa integrativa servirão como instrumento de comprovação de conclusão do curso de Farmácia da Faculdade Nova Esperança de Mossoró. Há a pretensão de

publicação em revistas para que possa estar exposto ao público os achados da pesquisa que poderão ser relevantes para estudos posteriores.

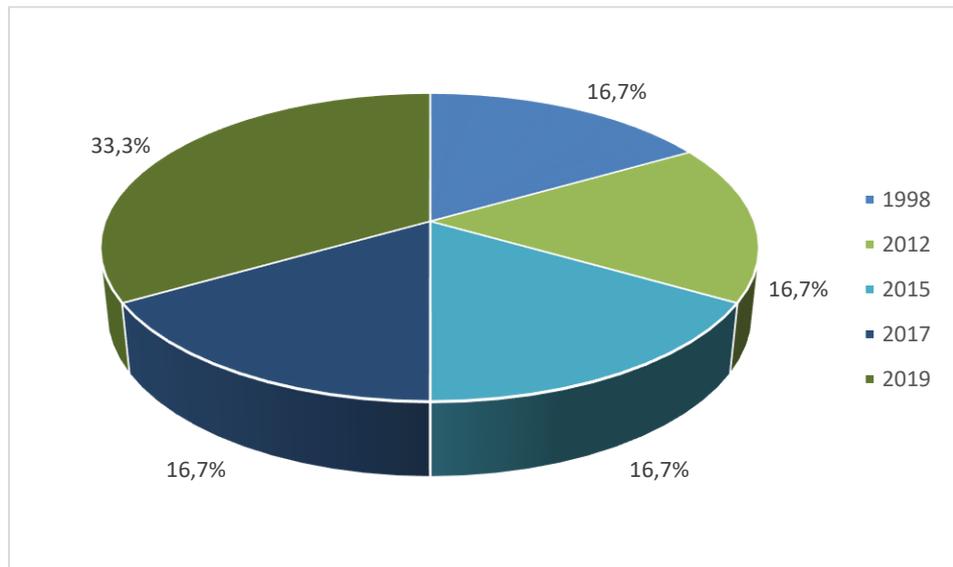
4.6 FINANCIAMENTO

Todos os custos da pesquisa foram de responsabilidade dos pesquisadores envolvidos no estudo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na presente pesquisa integrativa foram selecionados 708 artigos e somente 6 atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Dos 6 artigos selecionados 1 (16,7%) foi publicado em 1998, 1 (16,7%) em 2012, 1 (16,7%) em 2015, 1 (16,7%) em 2017 e 2 (33,3) em 2019. Esses dados estão expressos no gráfico 1.

Gráfico 1: Artigos encontrados por ano de publicação.



Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Os resultados da análise serão apresentados de forma descritiva segundo os dados obtidos dos autores correspondente de cada artigo analisado, o ano de publicação, o título do artigo e os peptídeos encontrados. Esses dados estão expressos no quadro 1.

Quadro 1: Dados obtidos dos autores correspondente de artigo analisado, o ano de publicação, o título do artigo e os peptídeos encontrados

AUTORES	ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO DO ARTIGO	PEPTÍDEOS
MULLALY; MEISEL, FITZGERALD	1998	Identificação de um novo Peptídeo inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA-1) correspondente a um fragmento tríptico de beta-	Peptídeo beta-lactoglobulina derivado da caseína

		lactoglobulina bovina.	
SILVA et al	2012	O queijo artesanal “Coalho” do Nordeste Brasileiro pode ser usado como alimento funcional?	Foram encontrados um total de 67 tipos de peptídeos solúveis em água (PSA) com um peso molecular variando entre 800 a 3500 Da.
PETRAT MELIM et al	2015	Efeitos na capacidade inibitória da enzima conversora de antioxidantes e angiotensina.	Encontrados as variantes originárias da caseína: beta-casein, alfa-s1, alfa-s2 e kappa-caseína.
LIMA et al.	2017	Queijo de coalho artesanal: fonte alternativa de peptídeos antimicrobianos	Lactoferrina (80 kDa), soroalbumina (66,33 kDa), α S1-caseína (23,61 kDa), α S2-caseína (25,23 kDa), β -caseína (23,98 kDa) e κ -caseína (19,02 kDa); e α -lactoalbumina (14,2 kDa)
DIAS et al.	2019	Perfil dos peptídeos bioativos obtidos de queijos de coalho com potencial antimicrobiano	Encontrado peptídeos originários da lactoferrina, soroalbumina e alfa-lactoferrina (alfa-S1, alfa-S2, beta-caseína, k-caseína).
SANTOS et al.	2019	Potencial biológico e estudo in vitro da digestão de peptídeos solúveis obtidos de diferentes variedades de queijo	Realizou extração de peptídeos solúveis em água.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

5.1 PEPTÍDEOS ENCONTRADOS NO QUEIJO COALHO E SEUS BENEFÍCIOS

Os artigos que foram analisados apresentaram respostas positivas acerca dos peptídeos isolados. 3 estudos citaram peptídeos com atividade antioxidante, 2 com atividade quelante, 3 com atividade antimicrobiana e 2 com ação de inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA-1). Dados esses expressos no quadro 2.

Quadro 2: Atividades dos peptídeos encontradas de acordo com os 6 estudos analisados

Atividade encontrada	*Nº estudos	Autores	Tipo de peptídeos
Antioxidante	3	Silva et al., 2012; Santos et al., 2019; Petra-Melim et al., 2015.	Extratos de PSA, variantes da beta-caseína
Quelante	2	Silva et al., 2012; Santos et al., 2019.	Extratos de PSA
Antimicrobiana	3	Silva et al., 2012; Lima et al., (2017); Dias et al., 2019.	Variantes da caseína: alfa-S1, beta-caseína, alfa-lactoalbumina, extratos de peptídeos brutos
IECA	2	Santos et al. (2019); Mulalli e colaboradores (1998).	Peptídeo beta-lactoglobulina, maior inibição nas bandas alfa-S1 e alfa-S2,

Fonte: Dados da pesquisa, 2020. *Estudos analisaram mais de uma atividade dos peptídeos.

Segundo Silva e colaboradores (2012), o processo de proteólise responsável pela formação de vários peptídeos bioativos a qual já era evidenciada na maturação de outros tipos de queijo, também foi percebida durante o processo de produção do queijo coalho. O mesmo utilizou amostras de queijos coalho coletados em diferentes produtores do Estado de Pernambuco e extraiu em seu estudo um total de 67 tipos diferentes de peptídeos, com variação de peso molecular entre 800 a 3500 Da. Estes foram utilizados para testar atividade antioxidante, quelante e antimicrobiana.

Foi percebida uma atividade antioxidante em função do tempo com variação entre 73,2% a 84,23% (dependendo da localização da fabricação do queijo), sendo utilizado um total de 17,5 Da de extrato solúvel de peptídeo para reação com o radical livre eliminado de espécies ativas do oxigênio (ABTS+) (SILVA et al., 2012). Dados que corroboram com o estudo de Santos et al., (2019), que avaliou uma atividade sequestradora dos radicais livres ABTS+(ácido 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) e DPPH+ (1,1-difenil-2-picrilhidrazil) em uma média de 93,6% e 86,2%, respectivamente, antes da digestão e de 38,54 a 87,54 após a digestão através dos peptídeos. Esses dados se encontram no quadro 3.

Quadro 3: Atividades dos peptídeos encontradas de acordo com os analisados

AUTOR	ANTES DA DIGESTÃO		APÓS A DIGESTÃO	
	RADICAL ABTS+	RADICAL DPPH+	RADICAL ABTS+	RADICAL DPPH+
SILVA et al, 2012	73%	-	84,23%	-
SANTOS et al, 2019	93%	86,2%	38,54%	87,54%

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Petra-Melim e colaboradores (2015), realizaram estudo avaliando a atividade antioxidante *in vitro* dos peptídeos originários da purificação da beta-caseína (beta-caseína, alfa-S1, alfa-S2 e k-caseína), onde observou uma capacidade antioxidante ainda maior destes compostos após o processo de digestão.

A partir dos dados obtidos através da análise dos estudos foi possível observar que os peptídeos poderiam ter uma resposta positiva em relação aos radicais livres produzidos no organismo, levando em consideração que, as espécies reagentes do oxigênio (EROs) podem trazer grandes prejuízos as membranas celulares e ao DNA.

O consumo de alimentos que proporcionem atividade antioxidante pode trazer efeitos protetivos ao organismo sob diferentes níveis; evitando e reparando lesões e degradação celular, retardando o envelhecimento precoce, além de estarem associados a menor incidência e menor mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis, sobretudo o câncer (PEREIRA, 2012).

Em relação à atividade quelante dos peptídeos com o íon zinco, Silva e colaboradores (2012), detectaram um aumento da biodisponibilidade que variou em 61,78% a 75,47% do zinco, justificado pela ação facilitada dos chamados caseinofosfopeptídeos (CPPs) presentes no queijo coalho, fenômeno que pode ser observado tanto *in vitro* como *in vivo*. Já Santos e colaboradores (2019), realizaram estudo semelhante utilizando o íon ferro onde obtiveram uma atividade quelante do ferro antes da digestão de 67,73% e após a digestão de 16,25%, avaliaram ainda em relação ao cobre o qual demonstrou uma atividade quelante antes da

digestão de 14,98% a qual se tornou mais evidente após o processo digestivo 87,06%. Esses dados se encontram no quadro 4.

Quadro 4: Atividades quelante dos peptídeos de acordo com os estudos analisados

AUTOR	ANTES DA DIGESTÃO			APÓS A DIGESTÃO		
	ÍON Fe ²⁺	ÍON Cu ²⁺	ÍON Zn ²⁺	ÍON Fe ²⁺	ÍON Cu ²⁺	ÍON Zn ²⁺
SILVA et al, 2012	-	-	61,78%	-	-	75,47%
SANTOS et al, 2019	67,73%	4,98%	-	16,25%	87,06%	-

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Quelantes são compostos com poder de estabilizar e inativar íons metálicos, estes, podem causar problemas pontuais aos indivíduos. A quelação pode ser utilizada no tratamento de intoxicação com metais pesados (SILVA, MALCATA, 2005), sendo de grande interesse, levando em consideração os peptídeos encontrados pelos autores com atividade quelante, nota-se grande contribuição destes a saúde.

A atividade quelante desempenhada pelos peptídeos bioativos do queijo coalho aumentam a biodisponibilidade dos metais essenciais (Fe, Cu, Zn) acima citados, os quais atuam em vários processos fisiológicos, agindo como cofatores ou como grupos funcionais de proteínas. Como o caso do Ferro na formação da hemoglobina, do Zinco e o Cobre que atuam estimulando o sistema imunológico.

Ao utilizar os peptídeos solúveis em água para avaliar a atividade antimicrobiana, Silva e colaboradores (2012), observaram sensibilidade contra *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Lima et al., (2017), ao analisar os mesmos aspectos antimicrobianos utilizando os derivados da caseína do tipo alfa-S1, alfa-S2,

beta-caseína e para-k-caseína os quais demonstraram ação contra os mesmos tipos de micro-organismos testados por Silva et al., 2012. (Quadro 5).

No estudo de Dias e colaboradores (2019), duas amostras de queijo coalho foram utilizadas para extrair os peptídeos solúveis (alfa-lactoalbumina, e as bandas alfa-S1, alfa-S2, beta-caseína e k-caseína, não foi encontrado a banda para-k-caseína) os quais foram testadas quanto à atividade antimicrobiana para bactérias gram positivas: *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, e também gram negativas: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*. Foi possível observar ação antimicrobiana apenas contra a *Bacillus subtilis* e o *Enterococcus faecalis*. Talvez a ausência da sensibilidade para os demais micro-organismos possa ser explicada pela falta da banda para-k-caseína na análise em relação aos estudos citados anteriormente. Dados expressos no quadro 5.

Quadro 5: Atividades antimicrobiana dos peptídeos de acordo com os estudos analisados

AUTOR	TIPO DE PEPTÍDEO	BACTÉRIAS GRAM +	BACTÉRIAS GRAM -
SILVA et al, 2012.	PEPTÍDEOS SOLÚVEIS EM ÁGUA	Enterococcus faecalis, Bacillus subtilis	Escherichia coli e Pseudomonas aeruginosa
LIMA et al, 2017.	PEPTÍDEOS SOLÚVEIS EM ÁGUA	Enterococcus faecalis, Bacillus subtilis	Escherichia coli e Pseudomonas aeruginosa
DIAS et al, 2019	ALFA-LACTOALBUMINA, E AS BANDAS ALFA-S1, BETA-CASEÍNA	Enterococcus faecalis, Bacillus subtilis,	--

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Os micro-organismos são seres que podem trazer graves problemas de saúde por causar as conhecidas doenças infecciosas transmitidas por alimentos (DIAS, 2019). Substâncias com atividade antimicrobiana são de grande interesse a saúde pública, assim, os peptídeos que apresentaram essa característica podem trazer grande contribuição em diversas áreas de estudo, além de aumentarem a vida de prateleira do produto.

Santos et al. (2019), avaliaram a atividade inibitória da enzima conversora de angiotensina I das proteínas e peptídeos solúveis em água dos diferentes tipos de queijo antes e após a simulação da digestão *in vitro*, para o queijo do tipo coalho foi encontrada uma atividade anti-hipertensiva antes da digestão *in vitro* 14,56% e após a digestão de 39,02%. (Quadro 6).

Quadro 6: Atividades inibitória da enzima conversora de angiotensina I dos peptídeos de acordo com os estudos analisados

	ANTES DA DIGESTÃO	APÓS A DIGESTÃO
SANTOS et al, 2019.	14,56%	39,02%

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Mulalli e colaboradores (1998), identificaram um fragmento triptico de beta-lactoglobulina originada da caseína do leite com ação inibitória da ECA-1, a qual foi sintetizada em laboratório para estudos de investigação para uma possível ação anti-hipertensiva. O estudo demonstrou um efeito anti-hipertensivo *in vivo* após digestão oral por ratos. Vale ressaltar que os índices de inibição da ECA-1 do hidrolizado do leite são compatíveis ao hidrolizado da caseína presente no queijo.

Petrat-Melim e colaboradores (2015), através do purificado beta-caseína do leite realizaram digestão *in vitro* usando pepsina gástrica suína, simulando inclusive as condições de temperatura e agitação semelhantes à digestão gastrointestinal, para obterem o hidrolizado de beta-caseína que foi usada para tentar inibir a ECA. Após o processo, foi possível observar um aumento acentuado da inibição da ECA na digestão inicial, mas após 120min diminuiu. Os autores justificaram esse declínio pela alteração da posição de alguns aminoácidos após a ação enzimática durante a digestão, algo que pode interferir na ação anti-hipertensiva da sua forma original.

A utilização de um alimento que promova redução nos índices pressóricos arteriais através da inibição da ECA possibilita diminuição da incidência das formas mais graves das doenças cardiovasculares, promovendo saúde e qualidade de vida a população (PETRAT-MELIM et al., 2015).

Os estudos avaliados testaram a função dos peptídeos bioativos presentes no queijo coalho sob condições semelhantes ao processo digestivo humano, pois existe a possibilidade de haver alteração na composição destes peptídeos levando a uma possível redução ou ausência dos efeitos fisiológicos de promoção e prevenção de agravos.

Não foi possível encontrar artigos através do levantamento de dados para a presente pesquisa que realizaram estudos randomizados utilizando grupos de pessoas para o que queijo coalho em específico, a fim de avaliar se todos os achados encontrados em estudos *in vitro*, bem como utilizando animais trariam a mesma eficácia em humanos.

6 CONCLUSÕES

Após o levantamento de dados e pesquisa em relação ao tema em questão pode-se perceber que de fato o queijo do tipo coalho carrega alguns tipos de peptídeos bioativos, os quais desenvolvem de acordo com sua origem as mais diversas funções no organismo, desde a promoção da saúde até a prevenção de agravos pelo efeito antimicrobiano e de inibição da ECA.

Foi evidenciado a eficiência dos peptídeos derivados da caseína alfa-S1, beta-caseína e alfa-lactoalbumina em estimular fagocitose dos microrganismos e aumentar proliferação e maturação de linfócitos T e células natural Killer, como também, a dos derivados da caseína, alfa-S1 e alfa-S2 apresentando maior inibição da ECA 1, e todas as variantes da beta-caseína apresentando efeito antioxidante, demonstrando a importância e eficácia desse tipo de proteína para originar peptídeos bioativos importantes.

Todos os achados analisados demonstraram alta eficiência dos peptídeos bioativos do queijo coalho, comprovando a classificação do mesmo como um potencial alimento funcional com elevado poder nutritivo e de fácil acesso.

Vale ressaltar que os achados foram processados e desenvolvidos envolvendo estudos *in vitro* ou utilizando animais, que mesmo utilizando meios que tente simular ao máximo os eventos da digestão humana, se faz necessário pesquisas envolvendo grupos de pessoas para que possa determinar se os compostos bioativos presentes no queijo do tipo coalho sofrem alteração na sua cadeia de aminoácidos que possam alterar a função de origem.

8 ORÇAMENTO FINANCEIRO

Recursos Necessários: Usos e Fontes				
Itens	Quantidade	Valor Unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	OBSERVAÇÕES
1 - Material de Consumo	1 Resma de papel	25,00	25,00	
	Internet	90,00	90,00	
4	Caneta	4,00	16,00	
1	Brochura	50,00	50,00	
5	Impressão	0,10	50,00	
Total			231	

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C. C. ; CARLOS JÚNIOR, C. D ; SILVA, A. C. O. ; ALVES, T. S. **Proteína do soro do leite: composição e suas propriedades funcionais**. Enciclopédia biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.9, N.16; p. 1841, 2013.

BRASIL. Ministerio da agricultura e abastecimento e da reforma agrária. **Regulamentos Técnicos de Identidade e Qualidade dos Produtos Lácteos**, Portaria Nº 146, DE 07 de março de 1996 Diário oficial da União, Brasília, DF, 1996.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 368, de 04 de Setembro de 1997. **Regulamento Técnico sobre as condições Higiénico-Sanitárias e de Boas Práticas de Fabricação para Estabelecimentos Elaboradores/ Industrializadores de Alimentos**. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 1997.

_____. Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem alimentos funcionais**, Portaria nº 368 de 30 de abril de 1999. Brasília, DF, 1999.

_____. **Encontro Franco Brasileiro de Biociência e Biotecnologia- Alimentos Funcionais e Nutraceuticos**. EMBRAPA, 2002.

_____. Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil). **Manual técnico de promoção da saúde e prevenção de riscos e doenças na saúde suplementar** / Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil). – 3. ed. rev. e atual. – Rio de Janeiro, 2009.

_____. Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento -secretaria de defesa agropecuária. **Regulamento técnico de identidade e qualidade de queijo de coalho**, normativa nº 30, de 26 de junho de 2001.

_____. Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento. **Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal**, Nº 10, DE 22 DE MAIO DE 2003. Brasília, DF, 2003.

_____. **Rotulagem Nutricional Obrigatória - Manual de orientação aos consumidores Educação para o consumo saudável**. Alimentos / Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Universidade de Brasília – Brasília: Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária / Universidade de Brasília, 2005. Fonte <<http://portal.anvisa.gov.br/>>.

COZZOLINO, Silvia. **Nutraceuticos: o que Significam?** ABESO (Associação Brasileira para o estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica). Ed.55, pag. 18-19, Fev.2012.

CERVA, C. **Manual de Boas Práticas na Produção de Leite em Propriedades de Agricultura Familiar do Rio Grande do Sul**. Porto Alegre: FEPAGRO, 2013.

CRUZ, G. F. R.; FERREIRA, M. C. O.; SILVA, J. G.; CUCATO, J. S. T. **O comportamento do consumidor de alimentos funcionais**. Anais do VI SINGEP – São Paulo – SP – Brasil – 13 e 14/11/2017.

DIAS, G. M. P.; SILVA, F. O.; PORTO, T. S.; HOLANDA, M. T. C.; PORTO, A. L. F. **Perfil dos peptídeos bioativos obtidos de queijos de coalho com potencial antimicrobiano**. Disponível: <https://pap.emnuvens.com.br/pap/article/view/196>. Acesso em: 08 de maio de 2020.

DOMARESKI, J. L.; BANDIERA, N. S.; SATO, R. T. ; ARAGON, A. L. C. ; SANTANA, E. H. W. **Avaliação físico-química e microbiológica do leite UHT comercializado em três países do Mercosul (Brasil, Argentina e Paraguai)**. ALAN; v.60; n.3; Caracas sep. 2010.

EMBRAPA. **Empresa Brasileira de Agricultura, Pecuária e Abastecimento**. Manual do Anuário do leite, 2019.

FERNANDES, J. Produção de queijo: origem dos coalhos. **Revista técnico-científica agrícola**. N. 8, páginas 101-102, Portugal, 2013. Disponível em <https://digitalis-dsp.uc.pt/bitstream/10316.2/33613/1/Agrotec8_artigo33.pdf>. Acesso em: 29 de outubro de 2019.

FOX, P. F.; Uniacke-Lowe, P. L. H.; McSweeney, J. A.; O'Mahony. Dairy chemistry and biochemistry. 2nd ed. Berlin: Springer International Publishing, 2015.

LIMA, B. B. ; LEAL, M. C. **Parâmetros indicadores de qualidade de queijos artesanais comercializados em castro-pr**. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Departamento Acadêmico de Tecnologia de Alimentos, 2017.

LIMA, M.S.F.; SILVA, R. A.; LIMA FILHO, J.L.; PORTO, A.L.F.; CAVALCANTI, M.T.H. Queijo de coalho artesanal: fonte alternativa de peptídeos antimicrobianos. Acesso em: Queijo de coalho artesanal: fonte alternativa de peptídeos antimicrobianos. Acesso em: 21 de maio de 2020.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem**. Texto Contexto – Enfermagem, vol.17, no.4, Florianópolis, 2008.

MULLALLY, M.M; MEISELB, H.; FITZGERALC, R.J. Identification of a novel angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptide corresponding to a tryptic fragment of bovine β -lactoglobulin. Disponível em: <file:///C:/Users/rochele/Documents/FACULDADE/PEPTÍDEOS%20BIOATIVOS/MULLALY,%201998.pdf>. Acesso em: 21 de maio de 2020.

NASSU, R. T. ; BENEMÁRIA, A. M. ; LIMA, M. H. P. **Queijo coalho-Embrapa Informação Tecnológica**, Brasília, DF, 2006.

NITZKE, J. A. **Alimentos funcionais – uma análise histórica e conceitual. Agronegócio: panorama, perspectivas e influência do mercado de alimentos certificados**. p 11-23 Curitiba, 2012.

OLIVEIRA E. N. A. ; FERNANDES, A. E. R. ; SANTOS, J. E. F. ; OLIVEIRA, D. B. ; DIAS, A. R. M. ; OLIVEIRA, S. N. Rotulagem de queijos coalho comercializados em pau dos ferros-m. **Revista brasileira de agrotecnologia**. v. 7, n. 1, páginas 30 – 33, Pau dos Ferros, 2017.

ORDÓÑEZ, J. A. Tecnologia de alimentos-Origem animal, 2ª ed., Artemd, Porto Alegre, 2005.

PETRAT-MELIN, B.; ANDERSEN, P.; RASMUSSEN, J. T.; POULSEN, N. A.; LARSEN, L. B.; YOUNG, J. F. IQ Yitro digHstioQ oI pXriliHd ù-casHiQ YariaQts A1, A2, B, and I: Effects on antioxidant and angiotensin-converting enzyme inhibitory capacity.

PERRY, K.S.P. **Queijos: aspectos químicos, bioquímicos e microbiológicos**. Química Nova vol.27, no.2, São Paulo, 2004.

RODRIGUES, E. ; CASTAGNA, A. A. ; DIAS, M. T. ; ARONOVICH, M. **Qualidade do leite e derivados: processos, processamento tecnológico e índices. Programa de Desenvolvimento Rural Sustentável em Microbacias Hidrográficas do Estado do Rio de Janeiro**. Secretaria de Agricultura e Pecuária. Niterói: Programa Rio Rural, 2013.

SALVADOR, F. C.1 BURIN, A. S.2 FRIAS, A. A. T.3 OLIVEIRA, F. S.4 FAILA, N. **Avaliação da qualidade microbiológica do leite pasteurizado comercializado em apucarana-pr e região**. Revista F@pciência, Apucarana-PR, ISSN 1984-2333, v.9, n. 5, p. 30 – 41, 2012.

SANTOS, W.L.; SILVA, E.G.; SILVA, M.E.B.; SILVA, E.F.T.; MOREIRA, K. A. **Potencial biológico e estudo in vitro da digestão de peptídeos solúveis obtidos de diferentes variedades de queijo**. Disponível em: <http://www.pubvet.com.br/artigo/5691/potencial-bioloacutegico-e-estudo-in-vitro-da-digestatildeo-de-peptiacutedeos-soluacuteteveis-obtidos-de-diferentes-variedades-de-queijo>. Acesso em 22 de maio de 2020.

SILVA, S. V.; MALCATA, F. X. Caseins as source of bioactives peptides. **Internationall dairy Journal**, v.15, p. 1-15, 2005.

VARGAS, D. P. ; NORBERG, J. L.; RITT, L. A.; SHELBLI, R. B.; RIZZO, F. A.; MILANI, M. P. **Potencialidades funcionais e nutraceuticas das proteínas do leite bovino**. Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental – REGET, v. 18, p. 25-35., 2014.

WATTIAUX, M. A. Composição do leite e seu Valor nutricional. Instituto Babcock para pesquisa e Desenvolvimento da Pecuária Leiteira Internacional. Universit y of Wisconsin-Madison, 1996.