

INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO CEARÁ
CAMPUS LIMOEIRO DO NORTE
MESTRADO ACADÊMICO EM TECNOLOGIA DE ALIMENTOS

FERNANDA TAYLA DE SOUSA SILVA

**EFEITO HIPOGLICEMIANTE DO EXTRATO CONCENTRADO DE PITAIA
VERMELHA (*Hylocereus* spp.) EM MODELO DE ZEBRAFISH (*Danio rerio*)**

LIMOEIRO DO NORTE – CE

2021

FERNANDA TAYLA DE SOUSA SILVA

EFEITO HIPOGLICEMIANTE DO EXTRATO CONCENTRADO DE PITAIA
VERMELHA (*Hylocereus* spp.) EM MODELO DE ZEBRAFISH (*Danio rerio*)

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Tecnologia de Alimentos do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará, *Campus* Limoeiro do Norte, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Tecnologia de Alimentos.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Farley Herbster Moura.

Coorientadora: Dra. Ana Paula Dionísio.

LIMOEIRO DO NORTE – CE

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Instituto Federal do Ceará - IFCE
Sistema de Bibliotecas - SIBI
Ficha catalográfica elaborada pelo SIBI/IFCE, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S586e Silva, Fernanda Tayla De Sousa.
Efeito hipoglicemiante do extrato concentrado de pitaia vermelha (*hylocereus* spp.) em modelo de zebrafish (*Danio rerio*) / Fernanda Tayla De Sousa Silva. - 2021.
81 f. : il. color.
- Dissertação (Mestrado) - Instituto Federal do Ceará, Mestrado em Tecnologia de Alimentos, Campus Limoeiro do Norte, 2021.
Orientação: Prof. Dr. Carlos Farley Herbster Moura.
Coorientação: Profa. Dra. Ana Paula Dionísio.
1. Cactaceae. 2. Pitaia. 3. Diabetes mellitus. 4. Zebrafish. I. Título.

CDD 664



INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO CEARÁ
Rua Estevão Remígio de Freitas, 1145 - Bairro Centro - CEP 62930-000 - Limoeiro do Norte - CE - www.ifce.edu.br

ANEXO

FERNANDA TAYLA DE SOUSA SILVA

EFEITO HIPOGLICEMIANTE DO EXTRATO CONCENTRADO DE PITAYA VERMELHA (*Hylocereus spp*) EM MODELO DE ZEBRAFISH (*Danio rerio*)

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Tecnologia de Alimentos do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará *Campus* Limoeiro do Norte como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tecnologia de Alimentos.

Aprovado em: 23/12/2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Farley Herbster Moura (Orientador)
Embrapa Agroindústria Tropical

Profª Dra. Renata Chastinet Braga (Membra Interna Titular)
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará
(IFCE) – *campus* Limoeiro do Norte

Profª. Dra. Sandra Machado Lira (Membra Externa Titular)
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará
(IFCE) – *campus* Iguatu



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Farley Herbster Moura, Usuário Externo**, em 21/01/2022, às 08:33, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sandra Machado Lira, Professora de Ensino Básico, Técnico e Tecnológico - Substituta**, em 24/01/2022, às 13:15, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Renata Chastinet Braga, Professora do Ensino Básico, Técnico e Tecnológico**, em 11/02/2022, às 10:42, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

A autenticidade do documento pode ser conferida no site https://sei.ifce.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0 informando o código verificador **3338683** e o código CRC **0CAF34F7**.



A Deus e a minha família
Aos meus mestres
Dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por estar sempre presente na minha vida, por guiar todos os meus passos e abençoar grandemente meus sonhos.

A minha família, em especial aos meus amados pais Maria Valcinete de Sousa e Francisco Simplício da Silva, irmãos (Fábio, Francisca Thaís, Fábila Thalila, Fernando Wilkins e Milena) e meus pequenos sobrinhos (Helen, Vinícius e Lívia) por todo apoio dado durante essa árdua trajetória.

Ao meu companheiro Silvino Deolino Neto por sempre acreditar nos meus sonhos e ser um dos maiores incentivadores da minha vida.

Ao meu orientador Dr. Carlos Farley Herbster Moura e a minha coorientadora Dra. Ana Paula Dionísio, pela orientação, disponibilidade e paciência.

A minha amiga de infância Ana Cristina Lopes Costa, que tenho grande admiração e carinho e minha grande amiga Maria de Fátima Costa Carneiro que sempre me ajudou em todos os momentos.

Aos meus colegas de turma do mestrado, Ana Thaís, Fátima Rafaela, Kenedy Rocha e Otaniel Lima ao qual compartilhamos muitos momentos de aprendizagem em sala de aula e no laboratório.

A todos que me ajudaram e ensinaram todas as técnicas de laboratórios no IFCE, aos técnicos de laboratório Kéllbia e Jorge, meus colegas de mestrado e graduação Sônia, Lidynes, Vitória, Evelândia, Patrícia, Ana Paula, Silvia, Jéssica Janine, Felipe, Maico e Daiane de Moura, vocês foram a base de tudo.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Alimentos do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará (IFCE) – *campus* Limoeiro do Norte - CE, Dra. Renata Chastinet Braga, Dr. Antônio Belfort Dantas Cavalcante (*in memoriam*), Dra. Marlene Nunes Damaceno, Dra. Sandra Maria Lopes dos Santos, Dra. Luana Guabiraba Mendes, Dra. Ana Cristina da Silva Moraes (*in memoriam*), Dra. Virna Luiza de Farias, Dra. Antonia Lucivania de Sousa Monte e Dra. Daniele Maria Alves Teixeira, por proporcionar oportunidade de crescimento pessoal e intelectual e por todo ensinamento repassado.

Ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará, por me proporcionar todo conhecimento e oportunidade.

A todos do Laboratório de Processos Agroindustriais, Arthur Cláudio, Fernando Abreu, ao Fábio do Laboratório de Biomassa e a Márcia Régia do Laboratório de Pós Colheita e Gisele Silvestre por todo auxílio e ensinamentos.

A toda equipe do Laboratório de Análise de Alimentos, Ídila Maria, Emily, Sofia, Jéssica, Yago, Joabson e Jonas por todos os ensinamentos e carinho.

À Embrapa Agroindústria Tropical e toda a sua equipe por todo o apoio dado a pesquisa.

À Universidade Estadual do Ceará *campus* Itaperi, onde parte da pesquisa foi desenvolvida, em especial a Profa Dra. Maria Izabel Florindo Guedes e todos do Laboratório de Biotecnologia e Biologia molecular, Emanuela de Lima, Marnielle Rodrigues, Ana Paula Apolinário, Xavier e Antônio Wlisses.

Agradeço a banca examinadora Profa Dra. Sandra Machado Lira, Profa. Dra. Renata Chastinet Braga e Prof. Dr. Carlos Farley Herbster Moura pela disponibilidade de correção do trabalho e por todas as considerações.

À Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pelo apoio financeiro dado a pesquisa.

A todos que de algum modo me ajudaram durante esse percurso e contribuíram de alguma forma para realização e conclusão deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos.

“Pois serás como a árvore plantada junto a ribeiros de águas, a qual dá o seu fruto no seu tempo; as suas folhas não cairão, e tudo quanto fizer prosperará.” (Salmos 1:3)

RESUMO

A pitaia vermelha (*Hylocereus* spp) ou fruta do dragão é uma fruta tropical bastante comercializada no mundo, de uma cultura que requer pouco investimento para o seu cultivo, capaz de tolerar ambientes com escassez de água e solos pobres em nutrientes. Apresenta um alto valor nutricional, encontrando uma variedade de compostos bioativos, incluindo os polifenóis, flavonoides, betacianinas, quercetina, vitamina C e fibras, conhecidos por conferir benefícios potenciais à saúde e atuar na prevenção de doenças crônicas, como o *diabetes mellitus* e as doenças cardiovasculares. A prevalência de *diabetes mellitus* está aumentando no Brasil, e a hiperglicemia é um fator que gera uma série de consequências para a saúde dos indivíduos, entre elas: pé diabético, lesões oculares, mau funcionamento de vários órgãos e a mortalidade. Diante disso, este estudo teve por objetivo realizar a caracterização físico-química, centesimal do extrato concentrado da pitaia vermelha *Hylocereus polyrhizus* (Weber) Britton & Rose bem como investigar *in vivo* o modelo de diabetes induzido em *zebrafish* e o seu potencial terapêutico. O experimento foi conduzido na Embrapa Agroindústria Tropical e na Universidade Estadual do Ceará, *campus* Itaperi, Fortaleza – CE. Foi avaliada a composição centesimal e físico-química do extrato concentrado de pitaia que apresentou baixa umidade, baixo conteúdo de proteína, lipídios e cinzas. Os resultados dos testes *in vivo* indicaram que o extrato concentrado de pitaia, em todas as concentrações testadas, não foi capaz de causar mortalidade de 50% dos *zebrafish*, sugerindo ser um produto atóxico. As análises mostram que o valor de glicemia foi significativamente ($p < 0,05$) menor nos grupos tratados com o concentrado de pitaia em comparação ao grupo-controle. Portanto, este estudo serve como base promissora para novas pesquisas e testes com outras concentrações deste produto.

Palavras-chave: *Cactaceae*; Pitaia; *diabetes mellitus*; *zebrafish*.

ABSTRACT

The red pitaya (*Hylocereus* spp) or dragon fruit is a tropical fruit widely traded in the world, from a culture that requires little investment for its cultivation, capable of tolerating environments with scarcity of water and soils poor in nutrients. It has a high nutritional value, finding a variety of bioactive compounds including polyphenols, flavonoids, betacyanins, quercetin, vitamin C and fibers, known to confer potential health benefits and act in the prevention of chronic diseases such as diabetes mellitus and cardiovascular diseases. The prevalence of diabetes mellitus is increasing in Brazil and hyperglycemia is a factor that generates a series of consequences for the health of individuals, including diabetic foot, eye injuries, malfunction of various organs and mortality. Therefore, this study aimed to carry out the physicochemical, proximate characterization of the concentrated extract of the red pitaya *Hylocereus polyrhizus* (Weber) Britton & Rose and to investigate in vivo the model of diabetes induced in *zebrafish* and its therapeutic potential. The experiment was carried out at Embrapa Agroindústria Tropical and at the State University of Ceará, Itaperi campus, Fortaleza – CE. The proximate and physicochemical composition of the concentrated pitaya extract, which showed low moisture, low protein, lipid and ash content, was evaluated. The results of in vivo tests indicated that the concentrated dragon fruit extract at all concentrations tested was not able to cause 50% mortality of *zebrafish*, suggesting that it is a non-toxic product. The analyzes show that the blood glucose value was significantly ($p < 0.05$) lower in the groups treated with pitaya concentrate compared to the control group. Therefore, this study serves as a promising basis for further research and testing with other concentrations of this product.

Keywords: *Cactaceae*; pitaya; *diabetes mellitus*; *zebrafish*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Variedades da pitaia	20
Figura 2 – Planta de <i>Hylocereus</i> spp.	22
Figura 3 - Flores das espécies de pitaia <i>Hylocereus</i> spp.	23
Figura 4 – Estádios de desenvolvimento do fruto de pitaia.....	24
Figura 5 – Fruto de <i>Hylocereus</i> spp.	25
Figura 6 - Fórmula geral das betalaínas. Porção do ácido betalâmico presente em todas as betalaínas (A); Estrutura variável representa a betaxantina ou betacianina, dependendo dos resíduos R1 e R2 (B).	30
Figura 7 – Síntese das betalaínas.....	31
Figura 8 – Estrutura química dos flavonoides.	32
Figura 9 - <i>Zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>)	43
Figura 10 - Fluxograma de obtenção do concentrado de pitaia.....	46
Figura 11 - Efeito do extrato concentrado de pitaia vermelha sob a atividade locomotora do <i>zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>) adulto no Teste de Campo Aberto (0-5min), 2021.....	62
Figura 12 - Efeito do extrato concentrado de pitaia vermelha sob hiperglicemia aguda em <i>zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>) adulto, 2021.....	63
Figura 13 - Indução de hiperglicemia crônica em <i>zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>) por imersão em solução de glicose 111 mM por 14 dias, 2021.	65
Figura 14 - Efeito do extrato concentrado de pitaia vermelha na hiperglicemia crônica em <i>zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>) adulto, 2021.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de referência para o diagnóstico de diabetes mellitus.....	41
Tabela 2 - Grupos experimentais.....	49
Tabela 3 - Análise da composição centesimal (média $\pm$ DP) em diferentes etapas de produção do extrato concentrado de pitaia vermelha, 2021.	52
Tabela 4 - Análise físico-química (média $\pm$ DP) em diferentes etapas de produção do extrato concentrado de pitaia vermelha, 2021.	55
Tabela 5 - Análise de colorimetria (média $\pm$ DP) em diferentes etapas de produção do extrato concentrado de pitaia vermelha, 2021.	57
Tabela 6 - Caracterização do extrato concentrado de pitaia vermelha, 2021.	59
Tabela 7 - Resultados do ensaio de toxicidade aguda do extrato concentrado de pitaia vermelha <i>Hylocereus polyrhizus</i> em zebrafish (<i>Danio rerio</i>) adulto, 2021.	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
AOAC	<i>Association of Official Analytical Chemists</i>
CEAGESP	Companhia de Entrepósitos e Armazéns Gerais de São Paulo
CEASAS	Centrais de Abastecimento
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
DMG	<i>Diabetes</i> gestacional
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
FDI	Fibra alimentar dietética insolúvel
FDS	Fibra alimentar dietética solúvel
FDT	Fibra alimentar dietética total
HbA1c	Hemoglobina glicada
IAA	Autoanticorpos anti-insulina
IAL	Instituto Adolfo Lutz
ICA	Autoanticorpos citoplasmáticos anti-ilhotas
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IMC	Índice de Massa Corporal
NASH	Esteatohepatite Não Alcoólica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PROHORT	Programa Brasileiro de Modernização do Mercado Hortigranjeiro
RCQ	Relação cintura quadril
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SST	Sólidos solúveis totais
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo Geral	18
2.2 Objetivos específicos.....	18
3. REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1 Origem e regiões produtoras de pitaia	19
3.2 Características gerais da pitaia vermelha <i>Hylocereus polyrhizus</i> (Weber) Britton & Rose.....	21
3.3 Composição química da pitaia vermelha	26
3.4 Compostos bioativos de pitaia	28
3.4.1 Betalaínas.....	29
3.4.2 Polifenóis	31
3.4.3 Oligossacarídeos	34
3.5 Diabetes mellitus	35
3.5.1 Classificação de Diabetes mellitus	36
3.5.1.1 Diabetes mellitus tipo 1	36
3.5.1.2 Diabetes mellitus tipo 2	38
3.5.1.3 Diabetes gestacional	40
3.5.1.4 Diagnóstico e tratamento	41
3.6 Modelo experimental zebrafish (<i>Danio rerio</i>).....	42
4. MATERIAL E MÉTODOS	45
4.1 Matéria-prima.....	45
4.2 Preparação do extrato concentrado de pitaia	45
4.3 Composição centesimal	46
4.3.1 Proteínas	46
4.3.2 Lipídeos	47
4.3.3 Umidade	47
4.3.4 Cinzas.....	47
4.3.5 Carboidratos.....	47
4.3.6 Fibra alimentar.....	47
4.4 Análises físico-químicas	48
4.4.1 Potencial hidrogeniônico (pH).....	48
4.4.2 Acidez titulável.....	48

4.4.3 Sólidos solúveis	48
4.4.4 Relação sólidos solúveis/Acidez titulável	48
4.4.5 Colorimetria	48
4.5 Condições de cuidados <i>zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>)	49
4.6 Toxicidade aguda <i>zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>) adulto	50
4.7 Atividade locomotora <i>zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>) adulto	50
4.8 Indução do diabetes experimental	50
4.8.1 Hiperglicemia aguda <i>zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>) adulto	50
4.8.2 Hiperglicemia crônica <i>zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>) adulto	50
4.8.3 Medição dos níveis de glicose no sangue	51
4.9 Aspectos éticos	51
4.10 Análise estatística	51
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
5.1 Composição centesimal e físico-química nas diferentes etapas de processamento do extrato concentrado de pitaia vermelha	52
5.2 Caracterização do extrato concentrado de pitaia vermelha	58
5.3 Toxicidade aguda modelo <i>zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>) adulto	60
5.4 Cruzamento de linhas <i>zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>) adulto	62
5.5 Hiperglicemia aguda <i>zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>) adulto	63
5.6 Indução do DM crônico <i>zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>) adulto	64
6. CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS	68

1. INTRODUÇÃO

As frutas desempenham um papel fundamental na alimentação humana, pois proporcionam grandes benefícios à saúde e atuam na prevenção de doenças, isto porque são excelentes fontes de nutrientes como vitaminas, minerais, fibras e compostos com propriedades antioxidantes (VERRUCK *et al.*, 2018).

De acordo com a Confederação da Agricultura e Pecuária, o Brasil ocupa o terceiro lugar na produção mundial de frutas, ficando atrás da China e Índia. No Brasil a produção de frutas corresponde a cerca de 2,4 milhões de hectares, totalizando uma produção de 41,5 milhões de toneladas de frutas, e essa grande escala de produção é resultante das boas condições de clima, solo, infraestrutura e inovação tecnológica. Além disso, as diferentes condições climáticas permitem que o país produza uma grande variedade de espécies. No entanto, o país tem desperdício de cerca de 30% da sua produção e apenas 24,1% dos brasileiros ingerem 400 g diários de frutas e hortaliças, quantidade mínima recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (SEBRAE, 2018).

Ainda, o baixo consumo regular de frutas, legumes e verduras é persistente em vários países, e alguns fatores que influenciam no consumo inadequado são: o perfil sociodemográfico, a maior faixa etária, a menor escolaridade e renda, além do tabagismo e do consumo de álcool estarem associados a uma alimentação menos saudável (SOUZA *et al.*, 2019).

Nesse sentido, a fruticultura é um segmento de extrema importância para geração de emprego e renda, além de impulsionar o desenvolvimento rural em locais com estrutura deficiente e poucas oportunidades, sendo assim é um setor que se destaca na agricultura brasileira, possuindo um papel importante no fortalecimento do agronegócio nacional (FACHINELLO, 2011).

Desse modo, o setor de frutas, no Brasil, é considerado um dos mais diversificados do mundo em função da ampla extensão territorial e sua variabilidade de clima e solo. Além disso, as projeções de demanda de frutas nos mercados interno e externo para os próximos anos indicam que ocorrerá um potencial crescimento em ambos os mercados, ou seja, a fruticultura é uma atividade comercial em constante expansão (GERUM *et al.*, 2019).

As principais frutíferas cultivadas no Brasil são as tradicionais: laranja, banana, abacaxi, melancia, coco, limão, manga, maçã e mamão (ANDRADE, 2017). No entanto, o cultivo e a comercialização de frutas exóticas vêm ganhando importância nos últimos anos, atraindo cada vez mais o interesse de consumidores e produtores de todo mundo (LESSA, 2019).

A pitiaia, que é popularizada mundialmente como “fruta do dragão”, pode ser classificada em três variedades de pitiaia vermelha, a qual compreende as seguintes espécies: *Hylocereus costaricensis* (Web.) Britton & Rose; *Hylocereus purpusii* (Weing.) Britton & Rose; *Hylocereus polyrhizus* (Weber) Britton & Rose; *Hylocereus triangularis* (L.) Britton & Rose, etc.); pitiaia de casca vermelha e polpa branca *Hylocereus undatus* (Haw.) Britton e Rose; e a de casca amarela e polpa branca *Selenicereus megalanthus* (Schum.) Britt & Rose. As diferentes espécies de *Hylocereus* são separadas com base em sua forma, tamanho e cor da casca bem como da polpa (SONG *et al.*, 2016; CHOO *et al.*, 2016).

No Ceará, especificamente na Chapada do Apodi, nos municípios de Limoeiro do Norte e Quixeré, ocorre produção de pitiaia o ano inteiro. No ano de 2018, os cultivos somaram cerca de 40 hectares, e os produtores locais buscam cada vez mais a aprimoração do manejo e a exploração comercial do fruto (OLIVEIRA, 2019).

Desse modo, o crescente interesse por esse fruto vem aumentando, e pesquisas afirmam que o seu consumo pode reduzir a ocorrência de doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, doenças neurodegenerativas, anemia e câncer. A pitiaia está associada à melhora de diversas condições clínicas, e isso está relacionado ao conteúdo disponível de nutrientes, minerais e compostos bioativos, dentre eles, os polifenóis, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina C, oligossacarídeos e pigmentos, como betacianinas e betaxantinas (CHOO *et al.*, 2016).

Entre os problemas de saúde que afetam os brasileiros, o *diabetes mellitus* (DM) apresenta alta prevalência e elevada taxa de morbidade e mortalidade, que vem tornando-se um grave problema de saúde pública. O DM é uma doença crônica, que se caracteriza por níveis elevados de glicose no sangue, devido a alterações ou à ausência da secreção ou da ação da insulina. Estima-se que, mundialmente, cerca de 90% dos casos de DM sejam do tipo 2, uma doença pouco sintomática, o que dificulta o seu diagnóstico no estágio inicial, levando a múltiplas complicações quando o tratamento não é iniciado precocemente (LEITE *et al.*, 2019).

A Federação Internacional de Diabetes (IDF) (2021) estima que cerca de 537 milhões de pessoas apresentam o diagnóstico de diabetes, e esse número está projetado para chegar a 643 milhões em 2030 e 783 milhões até 2045. Os resultados da 10ª edição do IDF confirmam que o DM está entre as principais causas de morte no mundo e é considerado uma das maiores emergências de saúde a nível global do século 21, juntamente com outras três Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT), citando, as doenças cardiovasculares, câncer e doenças respiratórias, que representam mais de 80% de todas as mortes prematuras.

O modelo experimental com *zebrafish* é bastante popular para o estudo de doenças metabólicas, dentre elas o *diabetes*. Algumas similaridades com órgãos como o pâncreas exócrino e endócrino, proteínas que controlam o metabolismo da glicose entre o peixe-zebra e mamíferos, fazem dele um modelo experimental promissor para estudar compostos que alteram ou regulam os níveis de glicose (KAKOURI *et al.*, 2020).

Diante do exposto, o presente estudo visa caracterizar o concentrado natural feito a partir de pitaiá vermelha *Hylocereus polyrhizus* (Weber) Britton & Rose e testar sua atividade hipoglicemiante *in vivo*, utilizando como modelo o *zebrafish*.

Justificativa

O *diabetes mellitus* (DM) é um grave problema de saúde pública, que afeta pessoas de todas as idades, em todo o mundo, com elevada prevalência global, e está aumentando cada vez mais, decorrente de fatores, como envelhecimento, crescimento populacional, urbanização além do elevado percentual de obesidade e sedentarismo. O controle glicêmico inadequado aumenta o uso de recursos da saúde, os custos médicos e interfere diretamente na qualidade de vida, intensificando o aumento das taxas de mortalidade e morbidade, principalmente em países industrializados, onde os fatores de risco, como hábitos alimentares pouco saudáveis e a obesidade são mais comuns (LAMBRINOU *et al.*, 2019).

A prevalência de *diabetes mellitus* no Brasil acomete um grande número de pessoas, e a progressão da doença está associada a uma série de consequências para a saúde delas, como o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, amputação, lesões oculares, neuropatia, doença renal, comprometimento cognitivo, além disso implica no mau funcionamento de vários órgãos, desse modo vê-se a importância de estudar e aplicar métodos naturais que auxiliem, de forma combinada com outros tratamentos, na redução e no controle do quadro de hiperglicemia desses indivíduos.

Portanto, a prevenção do *diabetes mellitus* requer uma abordagem integral, e as modificações no estilo de vida têm um papel fundamental na prevenção e redução da progressão da doença. Por se tratar de uma patologia com alta prevalência associada a complicações, é de suma importância a busca por tratamentos alternativos para o DM, que tragam qualidade de vida para os indivíduos acometidos (MEDEIROS *et al.*, 2019).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito hipoglicemiante do extrato concentrado de pitaia vermelha *Hylocereus polyrhizus* (Weber) Britton & Rose por meio de ensaios físico-químicos e biológicos.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar os subprodutos provenientes das etapas de processamento do extrato concentrado feito a partir de pitaia vermelha *Hylocereus polyrhizus* (Weber) Britton & Rose através de análises centesimal e físico-químicas;
- Determinar as características físico-químicas e centesimal do extrato concentrado natural de pitaia vermelha *Hylocereus polyrhizus* (Weber) Britton & Rose;
- Realizar teste de toxicidade *in vivo* utilizando o modelo *zebrafish*;
- Realizar testes de hiperglicemia aguda e crônica *in vivo*, usando o modelo *zebrafish*.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Origem e regiões produtoras de pitaia

As espécies da família *Cactaceae*, possivelmente, foram originadas na América do Norte, Central e do Sul, sendo largamente distribuídas desde as zonas costeiras, percorrendo as montanhas e florestas tropicais. São plantas que se adaptam facilmente a novos ambientes, capazes de tolerar frio e calor extremos, períodos de seca e solos pobres em nutrientes (NUNES *et al.*, 2014).

As *cactáceas* são plantas que possuem 120 gêneros e cerca de 1600 espécies, das quais mais de 70% encontram-se em regiões áridas e semiáridas do México, Peru, Argentina e Chile. No Brasil podem ser encontrados cerca de 39 gêneros em regiões, como o Cerrado, a Caatinga e a Mata Atlântica, sendo os dois últimos biomas o terceiro maior centro de diversidade desta família (DIÓGENES, 2017).

As *cactáceas* são subdivididas em quatro subfamílias: *Opuntioideae*, *Cactoideae*, *Pereskioideae* e *Maihuenioideae* e, de acordo com a Working list of all Plants Species, foram identificados cerca de 176 gêneros e 2.233 aceitas. Conforme Nunes *et al.* (2014), a família *Cactaceae* apresenta em torno de 35 espécies, que se mostram promissoras para serem cultivadas com a finalidade de produção de alimentos para humanos e ração animal, destacando-se, principalmente, as pertencentes aos gêneros *Hylocereus*, *Selenicereus*, *Cereus*, *Leptocereus*, *Escontria*, *Myrtilloactos*, *Stenocereus* e *Opuntia*.

O gênero *Hylocereus* compreende 14 espécies, as quais dispõem de caules e frutos em formato triangulares com escalas amplas. Das espécies de *Hylocereus* cultivadas mundialmente, destacam-se: *H. undatus*, *H. monacanthus* e *H. megalanthus* (HUA *et al.*, 2018). Essa variedade de espécies de *Hylocereus* diferem de acordo com a forma, tamanho e cores da casca e polpa (CHOO *et al.*, 2016), e seus frutos são bastante apreciados por dispor de uma aparência exótica e cores marcantes, sabor suave assim como conter nutrientes e compostos que contribuem para manutenção da saúde (HUA *et al.*, 2018).

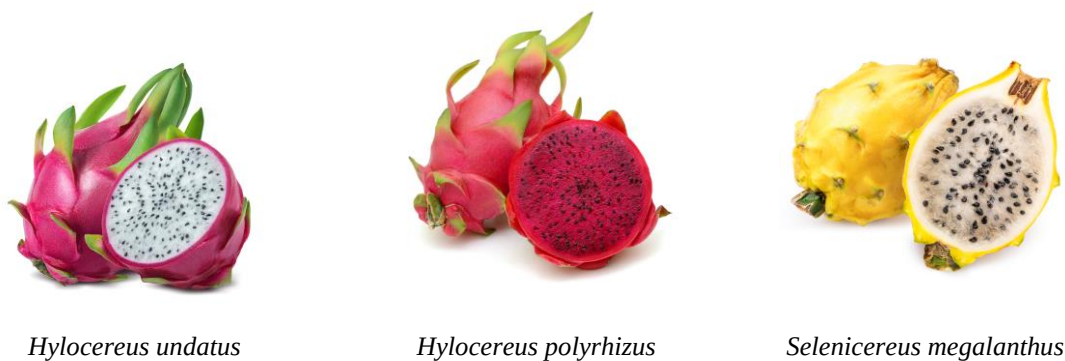
Outra espécie bastante apreciada é a *H. setaceus*, nativa do Cerrado brasileiro, também conhecida como pitaia-do-cerrado ou saborosa. Há relatos do seu plantio em áreas, como Bahia, Rio de Janeiro, Paraguai e Argentina. Seu fruto é de casca avermelhada ao roxo, possuindo espinhos, polpa branca e flores ornamentais com coloração branca e em tons amarelos (JUNQUEIRA *et al.*, 2002).

A palavra pitaia tem sua origem indígena, significando fruto com escamas, e algumas das suas espécies possuem propriedades medicinais. Por meio de estudos etnobotânicos, sabe-

se que as espécies de *Hylocereus* foram cultivadas por culturas pré-colombianas como fonte de alimento e, atualmente, estão distribuídas em todo mundo, principalmente em regiões tropicais e subtropicais das Américas. Além disso, a pitaia é mencionada em documentos históricos, tratando-se de uma fruta popular entre os astecas e nativa do México, América Central e do Sul (JUNQUEIRA *et al.*, 2002; LE BELLEC; VAILLANT 2011; KIM *et al.*, 2011).

Conforme a espécie (Figura 1), seus frutos podem dispor de características físicas e químicas diversificadas quanto ao formato, cor da casca e da polpa, presença ou ausência de espinhos, teor de sólidos solúveis e pH na polpa, em consequência da alta diversidade genética desta frutífera (LIMA *et al.*, 2013).

Figura 1 – Variedades da pitaia



Hylocereus undatus

Hylocereus polyrhizus

Selenicereus megalanthus

Fonte adaptada: <https://www.shutterstock.com/pt/image-photo/yellow-pitahaya-hylocereus-megalanthus-on-white-1280285125> (2021).

A pitaia, há algumas décadas, era desconhecida no mercado mundial, no entanto vem ocupando um crescente espaço no comércio de frutos exóticos na Europa e nos Estados Unidos, passando a ser cultivada em diversas partes do mundo (NUNES *et al.*, 2014). A sua produção, com finalidade comercial, a princípio, iniciou no Vietnã, sendo o primeiro país a exportar a fruta para outras regiões do mundo na década de 90. Atualmente, mais de 20 países cultivam e vendem a fruta. A maior parte dos clones existentes hoje tem sua origem dos clones do Vietnã, contudo melhorados para o alcance de maior produção e frutos saborosos (DE PAULA QUEIROGA, 2021).

Alguns países, como Colômbia, México, Nicarágua e Vietnã, consomem tradicionalmente a pitaia, porém foi somente nos últimos anos que sua comercialização começou a ganhar destaque no mercado de frutas exóticas (ORTIZ; TAKAHASHI, 2015). Ainda, a espécie *Hylocereus spp.*, pertencente à família *Cactaceae*, está amplamente distribuída em países, como Costa Rica, Venezuela, Uruguai, Panamá, Colômbia, Brasil e

México. Seus frutos têm aspecto globosos ou subglobosos, cobertos por brácteas, que medem de 10 a 20 cm de diâmetro, e sua coloração pode variar de amarela a vermelha (SANTOS *et al.*, 2018).

A Colômbia e o México são os maiores produtores mundiais de pitaia. No Brasil, a demanda do consumidor pela fruta aumentou devido às suas características organolépticas e suas propriedades nutraceuticas. Em consequência, os produtores de frutas estão cada vez mais interessados em cultivá-la, tendo em vista o aumento da demanda e o valor agregado a essa espécie (SANTOS *et al.*, 2018).

A partir de dados PROHORT, em 2018, a comercialização da pitaia para as CEASAS (centrais de abastecimento) do Brasil ocorreu, principalmente, nos seguintes estados: São Paulo (658.750 kg), Rio Grande do Sul (101.246 kg), Minas Gerais (70.093 kg), Paraná (55.446 kg), Santa Catarina (29.718), Espírito Santo (14.306 kg), Pará (10.902 kg), Goiás (10.761 kg), Ceará (1.512 kg), Distrito Federal (218 kg) e Bahia (141 kg) (NEPOMOCENO *et al.*, 2019).

O cultivo da pitaia está em fase de expansão no Brasil, e sua maior área produtora está localizada no estado de São Paulo, principalmente na região de Catanduva (FERNANDES *et al.*, 2018). No Brasil encontram-se alguns plantios, como o da região da Chapada do Apodi, situada nos municípios de Quixeré e Limoeiro do Norte, no estado do Ceará. Conforme Nunes *et al.* (2014), a produção, no ano 2014, teve um total aproximado de 15 hectares da cultura. O cultivo da pitaia teve expansão no ano de 2018, somando-se cerca de 40 hectares, um aumento de 166% na área produtiva. Sua produção ocorre durante o ano inteiro, decrescendo um pouco nos meses mais chuvosos, entre os meses de janeiro a abril. A fruta é comercializada principalmente em Fortaleza, na capital do estado (OLIVEIRA, 2019).

No estado do Ceará, a fruta é comercializada conforme a sua classificação: classe I, acima de 250 g, vendida em mercados mais criteriosos quanto ao tamanho e à massa do fruto; classe II, entre 100 e 250 g, comercializada em mercados menos exigentes; e classe III, abaixo de 100 g, utilizada, principalmente, para a fabricação de polpa de fruta congelada (SANTANA, 2019).

3.2 Características gerais da pitaia vermelha *Hylocereus polyrhizus* (Weber) Britton & Rose

Nos últimos anos, várias espécies de cactos vêm se destacando quanto ao seu potencial como fonte de alimento, dentre elas, a pitaia, que é considerada um “superalimento” e a cactácea frutífera mais cultivada do mundo (CAVALCANTE, 2008).

Os cactos de videira são nativos das regiões tropicais, nomeadas em latim como pitaiaíá ou pitaia. Nomeia-se, ainda, como fruta-do-dragão em razão do aspecto externo da sua casca, que se assemelha a escamas de dragão. É uma planta perene, cresce comumente sob árvores ou rochas, fixando-se por meio de raízes adventícias e fibrosas. Tem o seu florescimento no período noturno, em razão disso deu origem à nomenclatura popular de dama da noite. A fruta é de tamanho médio a grande, apresentando grandes escamas foliares (ESQUIVEL; STINTZING; CARLE, 2007; SANTOS *et al.*, 2018) (Figura 2).

Figura 2 – Planta de *Hylocereus* spp.



Fonte adaptada: <https://www.shutterstock.com/pt/image-photo/ripe-pitahaya-fruit-growing-on-tree-2016309329> (2021).

O caule dessa cultura é classificado como do tipo cladódio, com formato triangular e coloração verde, com 20 cm de comprimento e 5 a 7 cm no segmento transversal. Os cladódios são estruturas suculentas com capacidade de realizar fotossíntese, a partir deles são desenvolvidas raízes que auxiliam na fixação da planta e na obtenção de nutrientes. Portanto, o sistema radicular superficial, fasciculado da planta, tem alta capacidade de extração de nutrientes mesmo estando em baixas concentrações no solo (MARTINS *et al.*, 2011).

A flor da pitaia é hermafrodita e há a possibilidade de ser única no ramo ou em cacho, de cor branca, aromática e tamanho grande em média 25 a 30 cm de comprimento. Sua abertura noturna ocorre apenas uma única vez, com duração de, aproximadamente, 15 horas, e o início do fechamento acontece nas primeiras horas da manhã. Posteriormente à polinização, inicia-se o desenvolvimento do fruto marcado pela dessecação dos restos florais (LIM, 2012; DE PAULA QUEIROGA 2021) (Figura 3).

Sugere-se que a *H. polyrhizus* parece ter pouca capacidade de autopolinização, precisando do auxílio da polinização manual para aumentar sua produtividade comercial, no entanto a polinização biótica, realizada principalmente por morcegos e mariposas, é capaz de produzir resultados satisfatórios no desenvolvimento desses frutos. Já as abelhas (*Apis*

mellifera scutellata Lepeletier) não conseguem realizar a polinização de forma eficiente (MUNIZ *et al.*, 2019; DE PAULA QUEIROGA 2021).

Figura 3 - Flores das espécies de pitaia *Hylocereus* spp.



<https://www.naturezabela.com.br/2014/03/pitaia-hylocereus-undatus.html> (2020).

Em relação a sua propagação, esta pode ser realizada a partir das sementes ou do enraizamento dos cladódios, sendo, frequentemente, feita através da estaquia. O método sexual é mais utilizado em programas de melhoramento genético que buscam aumentar a produtividade e obter frutos com melhores características agronômicas, como cor da polpa e casca, aparência externa desejáveis, além de plantas adaptáveis às mais diversas condições. Dentre as vantagens da propagação de plantas oriundas da estaquia, está o seu rápido florescimento e produção precoce, além de ser uma forma rápida e prática de obter plantações uniformes importante para o cultivo comercial (MARTINS, 2011).

Planta rústica, faz parte da ordem *Caryophyllales*, família *Cactaceae*, do gênero *Hylocereus*, sendo capaz de tolerar ambientes com estresse hídrico, além disso apresenta alto valor nutricional. Dois tipos de pitaias são produzidas comercialmente em larga escala: a *Hylocereus undatus* Haw. Britton e Rose, que possui casca vermelha e polpa branca; e *Hylocereus polyrhizus* Webb. Britton e Rose, que dispõe de casca e polpa vermelha. Essas são as espécies mais cultivadas e de interesse comercial, seus frutos apresentam alto potencial para serem usados em ornamentações, consumidos *in natura* ou utilizados como matéria-prima na indústria de alimentos (CHENG *et al.*, 2017).

Desse modo, a fruta do dragão vermelho ou pitaia *Hylocereus polyrhizus* Webb. Britton & Rose é uma fruta tropical com alta demanda no mercado internacional (SANTOS, 2018). Os atributos físicos e físico-químicos dos frutos são características importantes para o seu manuseio e comercialização. O aspecto externo dos frutos, tais como cor da casca, tamanho do fruto, sua forma, consistência e espessura são fatores imprescindíveis para a

aceitação dos consumidores (COSTA *et al.*, 2015). A Figura 4 apresenta os estádios de desenvolvimento do fruto (NUNES *et al.*, 2014).

Os frutos são epígenos, com baga de aparência globosa ou subglobosa, cobertos por brácteas, medindo em torno de 10 a 20 cm de diâmetro, com desenvolvimento em um período relativamente curto, de 34 a 42 dias após a antese. Pode ocorrer antecipação da sua maturação em ambientes com temperaturas elevadas. A colheita dos frutos é feita quando estes adquirem uma coloração rosada na casca, indicando que atingiram a maturidade fisiológica (ALMEIDA *et al.*, 2016).

Figura 4 – Estádios de desenvolvimento do fruto de pitaia



Fonte: WU *et al.* (2019).

Segundo Wong; Siow (2015), essa fruta exibe um formato redondo ou oval, com uma casca de coloração vermelha. Sua polpa, succulenta, apresentando um sabor ligeiramente doce (Figura 4), dispõe de tonalidade entre rosa e vermelho, além disso, no seu interior intercalado, existem pequenas sementes pretas. A cor roxa da polpa e vermelha da fruta é atribuída, principalmente, à presença do pigmento betalaína (RAMLI; ISMAIL; RAHMAT, 2014).

A polpa (mesocarpo) corresponde a 60 a 80% da massa dos frutos maduros, sendo constituída por uma massa de textura mucilagínosa, com sementes pequenas e macias, distribuídas de forma homogênea. Sua polpa sem as sementes tem um rendimento equivalente a 55% do fruto, embora maiores variações possam ser achadas entre as diferentes espécies. Dentre os açúcares presentes na polpa, é dado destaque à presença de glicose e frutose (LIMA *et al.*, 2013).

Quanto à casca do fruto, é a porção que representa, aproximadamente, 18 a 24% da sua massa total, e pode conter até 150 mg de betacianina por 100 g de amostra fresca (CHEW *et al.*, 2019).

De acordo com Choo *et al.* (2016), as sementes medem, aproximadamente, 3 mm de diâmetro, possuem cor escura, com distribuição por toda a polpa. Além disso, o óleo das

sementes de *Hylocereus polyrhizus* Webb. Britton & Rose contém ácidos graxos, como o ácido linoleico, que desempenha papel importante na saúde, prevenindo o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus* e alguns tipos de câncer, uma vez que o tipo de gordura que compõe a alimentação está envolvido em diversas funções metabólicas no organismo humano e animal, como formação de compostos reguladores, as prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanas além de modificação na composição e atividade bioquímica das membranas celulares (MOREIRA *et al.*, 2002).

Dentre as variáveis físicas observadas nas variedades de pitaia, destacam-se a presença de aréolas espinhosas, sementes pequenas e comestíveis bem como polpa de cores diversificadas (Figura 5), variando do branco, amarelo, rosa, laranja, vermelho ou roxo (GARCÍA-CRUZ *et al.*, 2017).

Figura 5 – Fruto de *Hylocereus* spp.



Fonte: Elaborado pela autora

A pitaia vermelha *Hylocereus polyrhizus* Webb. Britton & Rose tem um desenvolvimento satisfatório em regiões quentes e em áreas semidesérticas (ORTIZ; TAKAHASHI, 2015). Essa planta vem atraindo o interesse da fruticultura por razões, como a facilidade e baixo custo para o seu cultivo por ser uma espécie que tolera bem ambientes quentes e secos, possibilitando o seu plantio em áreas atingidas pela escassez de água (ZHOU *et al.*, 2020). Este fruto tem, em sua estrutura, algumas modificações que colaboram para a sua tolerância a diferentes condições climáticas. No seu caule, existem modificações que possibilitam o armazenamento de água, dispõem de pouca ou ausência de folhas, superfícies recobertas com ceras naturais, e seus estômatos fazem abertura no período noturno para a absorção de dióxido de carbono, chamado de metabolismo ácido das crassuláceas (CAM) (NUNES *et al.*, 2014).

A principal vantagem do cultivo de pitaia é a potencialidade para contribuir com o desenvolvimento agrícola nas regiões secas, tendo em vista a sua grande tolerância a solos pobres em nutrientes e ao estresse hídrico a longo prazo (HUA *et al.*, 2018).

Em relação à pós-colheita, esse fruto se deteriora facilmente em condições de temperatura ambiente, possuindo uma vida útil pós-colheita relativamente curta, em torno de 6 a 8 dias sob condições naturais (CAVALCANTE, 2008). No estudo de Choo *et al.* (2018), foi citado que a sua vida-útil tem um curto período de tempo comparado a outras frutas, podendo ficar fresca por, no máximo, 14 dias a 10 °C e 5 dias em temperatura ambiente.

O estágio adequado de maturidade, isto é, o ponto ideal da colheita e seu armazenamento são fatores fundamentais para a qualidade final dos frutos de pitaia. Por ser um fruto não climatérico, ou seja, não amadurece depois de colhido, a pitaia precisa ser colhida no estágio de maturação ideal, para preservar características sensoriais, nutritivas e manter um ótimo sabor pós-colheita (CHITARRA; CHITARRA, 2005).

Quanto à aplicação, as folhas e flores da pitaia já eram tradicionalmente utilizadas pelos Maias na América Latina para fins medicinais, como efeito hipoglicêmico, diurético e cicatrizante. Seu uso medicinal está cada vez mais acentuado conforme descrito em estudos, pela sua capacidade de exercer atividade protetora a danos microvascular e propriedade cicatrizante em pessoas diabéticas (LE BELLEC; VAILLANT, 2011).

3.3 Composição química da pitaia vermelha

A pitaia é considerada um alimento funcional, pois além de nutrir promove benefícios adicionais à saúde dos consumidores, sendo uma fruta com excelentes propriedades nutricionais. Em sua composição, é encontrada uma variedade de compostos bioativos conhecidos por atribuir benefícios à saúde, como os polifenóis, incluindo flavonoides, betacianinas, quercetina, vitamina C e fibras (RAMLI *et al.*, 2014).

A fruta possui um alto conteúdo de umidade, poucos lipídeos, podendo, com outros alimentos, contribuir para uma alimentação nutricionalmente equilibrada, porém o que atrai bastante a atenção de pesquisadores e produtores é a sua capacidade antioxidante, quantidade de compostos bioativos, em especial os pigmentos e compostos fenólicos, geralmente associados à defesa do vegetal (NUNES *et al.*, 2014).

No estudo de Montoya-Arroyo *et al.* (2014), eles citam que os principais açúcares presentes na casca (pericarpo) são glicose, galactose e arabinose, seguidas de fucose e ribose em menores quantidades.

Outros açúcares presentes nessa fruta, e com grande destaque, são os oligossacarídeos, que melhoram a saúde intestinal ao estimular alterações na composição da microbiota, reduzir populações de bactérias indesejáveis e afetar, de forma positiva, a motilidade intestinal. A fermentação no intestino grosso resulta em produtos, como ácidos graxos de cadeia curta, incluindo o acetato, propionato e butirato. Esses compostos são fonte de energia para células epiteliais do intestino, desempenham função de transporte de eletrólitos, diferenciação, crescimento celular e motilidade colônica (KHUITUAN *et al.*, 2019).

Portanto, os oligossacarídeos da polpa de pitaia são resistentes às condições ácidas do estômago humano e à hidrólise parcial da amilase salivar humana. Esses açúcares exercem funções prebióticas por estimular o crescimento de lactobacilos e bifidobactérias (HOR *et al.*, 2012). Essa fruta também é fonte de betaninas, filocactinas, hilocereninas, betacianinas com 5-O-glicosídeos e 6-O-glicosídeos (JERONIMO *et al.*, 2017).

Na polpa são encontrados fitoquímicos, como os compostos fenólicos e as betalainas. Os compostos fenólicos exercem diversas atividades biológicas benéficas à saúde, como propriedades antialérgica, antimicrobiana, antioxidante, antitrombótico e cardioprotetora. A capacidade antioxidante da pitaia tem sido relacionada, principalmente, às betalainas e aos compostos fenólicos, tanto presente na polpa como na casca destes frutos (GARCÍA-CRUZ *et al.*, 2017).

As sementes contêm altos teores de ácidos graxos essenciais, como os ácidos linoleico e linolênico. Igualmente, o óleo contido na semente dispõe de boa quantidade desses compostos, cerca de 50% de ácidos graxos insaturados, sendo 1,5% de ácido linolênico e 48% de ácido linoleico. O óleo natural da semente pode ser utilizado na produção de produtos terapêuticos e cosméticos para a pele, cabelos e cuidados com as unhas (HUA *et al.*, 2018; ABREU *et al.*, 2012).

Desse modo, o óleo da semente tem propriedade laxativa, reduz a concentração sérica de colesterol total e colesterol de baixa densidade (LDL) por dispor de elevada concentração de lipídeos funcionais, podendo ser usado como uma nova fonte de óleos essenciais, já que seu conteúdo supera as quantidades, comparando-se com outros óleos bastante descritos, como a linhaça e o óleo de canola (JERONIMO *et al.*, 2017).

Salienta-se, ainda, que a pitaia contém outros nutrientes: vitaminas do complexo B, tiamina, riboflavina e niacina; minerais, como potássio e magnésio; compostos antioxidantes, como betacaroteno, licopeno, ácido ascórbico (vitamina C) e vitamina E. O licopeno está correlacionado à diminuição do risco de desenvolvimento de câncer, doenças cardíacas e redução da pressão arterial (ABREU *et al.*, 2012; HOR *et al.*, 2012).

3.4 Compostos bioativos de pitaia

Frutas frescas são essenciais em uma alimentação equilibrada. As evidências científicas apontam os efeitos nutricionais e terapêuticos da ingestão de frutos exóticos, pois a maior parte exibe um conteúdo rico em fitoquímicos, que podem reduzir, de forma eficiente, a incidência de doenças crônicas e minimizar os danos causados por radicais livres (BHAT; PALIYATH, 2016).

O organismo humano está sujeito, frequentemente, ao contato com radicais livres, produzidos de forma endógena através de processos bioquímicos ou exógena por meio do estilo de vida. As principais espécies reativas de oxigênio (ERO) que podem ser mencionadas são o radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrogênio, peroxila ($ROO^{\bullet}$) e alcóxila ($RO^{\bullet}$), produzidos pelo metabolismo celular. As ERO's estão diretamente relacionadas ao desenvolvimento e à progressão de várias doenças, como as doenças crônicas (BAO *et al.*, 2019).

Os compostos bioativos são definidos como componentes de alimentos capazes de regular processos metabólicos em humanos ou animais melhorando sua saúde. Suas principais fontes são hortaliças, frutas e grãos integrais. Vários efeitos benéficos de compostos bioativos foram relatados, incluindo a diminuição da inflamação, a neutralização de radicais livres e a regulação das vias de sinalização celular. O uso de compostos bioativos foi proposto para reduzir a incidência ou retardar a progressão de várias doenças. Alguns exemplos de compostos bioativos compreendem os polifenóis, carotenoides, fitoesteróis, prebióticos e as vitaminas (LI *et al.*, 2019).

Desenvolver alimentos que promovam a saúde e bem-estar é o objetivo principal das pesquisas na indústria de alimentos, em consequência disso tem levado ao aumento da produção e consumo de alimentos com ingredientes bioativos benéficos à saúde, capazes de modular funções fisiológicas, superando somente a função de atender as necessidades nutricionais, sendo estes denominados de alimentos funcionais (CHOO *et al.*, 2018).

Kim *et al.* (2011) relatam que a pitaia vermelha oferece muitos benefícios à saúde, como proteção contra câncer, citando que a fruta mostrou citotoxicidade para câncer de boca, antidiabetes, redução do risco de mortalidade por doenças cardiovasculares assim como propriedades antioxidantes.

Tratando-se do uso e da aplicação da pitaia, países, como Malásia e Indonésia, comercializam geleias, doces e vinho. Por dispor de um sabor levemente adocicado, esse fruto tornou-se grande potencial para ser utilizado na culinária brasileira, podendo ser aplicado em sucos, sorvetes, doces em compotas e apreciado *in natura*, além de matéria-prima para

bebidas fermentadas ou produzidas com enzimas (KHAN; GIRIDHAR 2015; JERONIMO *et al.*, 2017).

Os compostos bioativos são, em grande parte, metabólitos secundários, produzidos pelas plantas para sua defesa contra a radiação ultravioleta ou agressões de insetos e patógenos, no entanto, nos seres humanos, em baixas concentrações, podem funcionar como ótimos agentes antioxidantes, retardando ou inibindo a oxidação de diversos componentes (LIRA *et al.*, 2019).

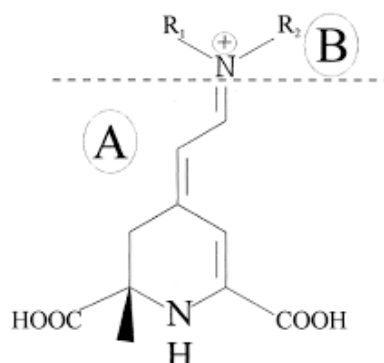
3.4.1 Betalaínas

Betalaínas são compostos nitrogenados, hidrossolúveis, que compõem uma das principais classes de pigmentos, fornecendo cores marcantes a uma ampla variedade de tecidos vegetais, incluindo folhas, caule, flores, frutos, raízes e sementes. Ocorre de forma natural e são descritos mais de 50 tipos desse pigmento somente em espécies da ordem Caryophyllales, como a beterraba, amaranto, cacto de pera espinhosa e a pitaia. Possivelmente desempenha uma função importante de atrair os polinizadores e participar da defesa da planta contra o estresse biótico e abiótico (CHENG *et al.*, 2017; POLTURAK; AHARONI, 2018).

Ainda sobre as betalaínas, esses pigmentos são derivados de aminoácidos aromáticos (L-fenilalanina e a L-tirosina) e sintetizados a partir do ácido betalâmico, subdividida em duas classes, as betaxantinas e betacianinas. A betaxantina é formada pela junção entre o ácido betalâmico e aminoácidos, resultando em coloração amarelo-alaranjada. Por outro lado, as betacianinas são produtos da condensação entre o mesmo ácido e derivados glicosilados do ciclo-DOPA, dando origem a pigmentos de coloração violeta intensa. A capacidade antioxidante da pitaia é atribuída, principalmente, à presença das betalaínas, que são bons doadores de elétrons e podem atuar como antioxidantes por meio das suas atividades biológicas, promovendo bem-estar e saúde aos consumidores (WU *et al.*, 2019).

Trabalhos sobre a estrutura de pigmentos de *H. polyrhizus* demonstram a presença de vários tipos de betalaínas, mas dando destaque para três betacianinas: betanina, filocactina e hilocerenina (LE BELLEC; VAILLANT, 2011). A Figura 6 representa a fórmula geral das betalaínas.

Figura 6 - Fórmula geral das betalaínas. Porção do ácido betalâmico presente em todas as betalaínas (A); Estrutura variável representa a betaxantina ou betacianina, dependendo dos resíduos R1 e R2 (B).

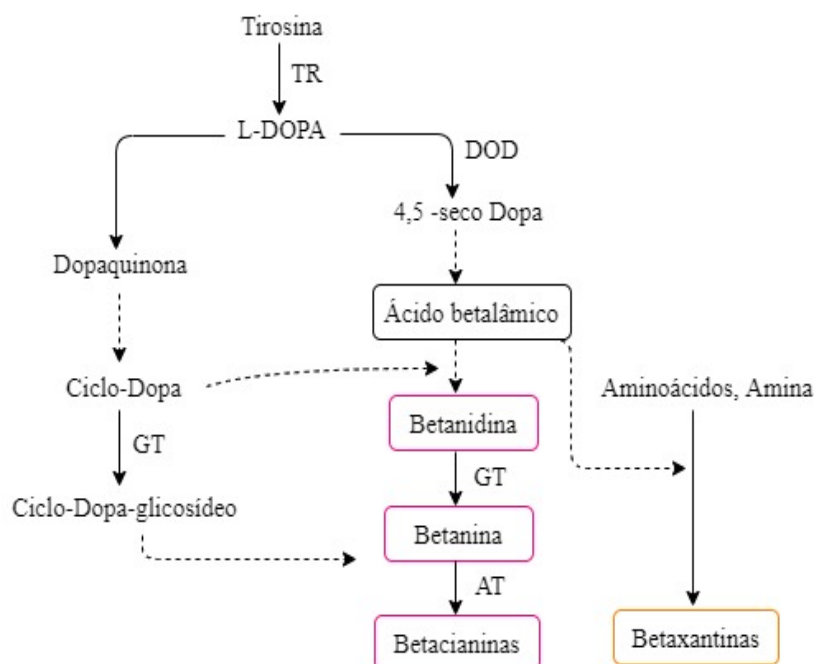


Fonte: GONÇALVES (2018).

As etapas da biossíntese das betalaínas envolvem a presença do aminoácido aromático tirosina, que é hidroxilado, dando origem ao composto 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina (L-DOPA), posteriormente esse composto é convertido em ácido betalâmico por reação iniciada pela enzima dopa-4,5-dioxigenase. Paralelamente, a L-DOPA pode, também, ser oxidada e clivada para o ciclo-dopa e, de forma espontânea, condensar-se com o ácido betalâmico, formando a betanidina, que, depois, é glicosilada, dando origem à betanina, a qual, da mesma forma, pode passar por reações de glicosilação e acilação, culminando na síntese de uma ampla variedade de compostos de betacianina. Desse modo, o ácido betalâmico pode se condensar com aminoácidos, aminas ou com derivados do ciclo-dopa, originando precursores dos pigmentos de cor amarela/alaranjada ou vermelha/violeta, respectivamente. A Figura 7 apresenta o ciclo de síntese das betalaínas (POLTURAK; AHARONI, 2018).

Acrescentando-se que as betacianinas estão presentes em grande quantidade na pitaia vermelha, como o principal componente do pigmento responsável por atribuir sua cor e também suas atividades biológicas, esse composto é sensível a temperatura, umidade, luz, acidez, oxigênio e algumas enzimas que podem facilmente alterá-lo, no entanto os autores Le Bellec, Vaillant (2011) citam que as betacianinas de *Hylocereus polyrhizus* Webb. Britton & Rose apresentam maior estabilidade ao tratamento de calor comparado as provenientes da beterraba (LIAO *et al.*, 2020).

Figura 7 – Síntese das betalaínas



Setas de cor preta indicam reações enzimáticas e setas pontilhadas indicam reações espontâneas, TR – tirosinase, DOD – dopa-4,5-dioxigenase, GT – glicosiltransferase, AT – aciltransferase. Fonte adaptada: WU *et al.* 2019.

A betacianina dispõe de alguns benefícios para a saúde, destacando-se sua atividade antioxidante capaz de eliminar radicais livres e espécies reativas de oxigênio, evitar a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL), proteger o DNA de danos, mecanismos reguladores de genes e atividade anti-inflamatória (CHOO *et al.*, 2018).

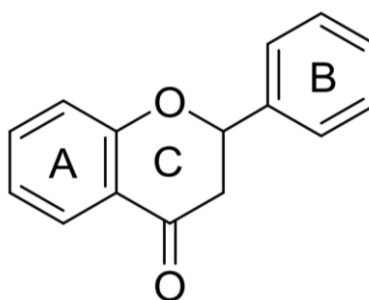
3.4.2 Polifenóis

Os compostos fenólicos são formados por uma estrutura de anel aromático ligada a um ou mais substituintes hidroxílicos, incluindo seus grupos funcionais. A maioria apresenta-se na forma de glicosídeos ou ésteres, desempenhando várias funções em virtude da sua grande variabilidade estrutural. De acordo com sua estrutura química podem ser classificados em dois grupos: flavonoides subdivididos em flavanóis, flavanonas, flavonas, flavonóis, isoflavonoides e antocianinas) e não-flavonoides compreendendo os fenóis simples, ácidos fenólicos (anéis simples), lignanas (vários anéis), estilbenos e taninos (ANGELO; JORGE, 2007; DE MORAES *et al.*, 2019).

De certo, os flavonoides têm ampla distribuição nos tecidos vegetais e são os principais compostos fenólicos. O esqueleto estrutural dos flavonoides é formado por dois anéis aromáticos (A) e (B) ligados por uma cadeia de três carbonos, formando um anel heterocíclico (C) com a presença do oxigênio, denominado de heteroátomo (Figura 8). Em

relação à biossíntese, o anel aromático (A) é proveniente do ciclo acetato/malonato, enquanto o anel (B) é derivado da fenilalanina. Mudanças nos anéis (A) e (B) formam diferentes compostos flavonoides, as substituições pode incluir alquilação, oxigenação, glicosilação, sulfatação e acilação (LORENZO *et al.*, 2019; DOS SANTOS; RODRIGUES 2017; ANGELO; JORGE 2007).

Figura 8 – Estrutura química dos flavonoides.



Fonte: DOS SANTOS; RODRIGUES (2017)

Os polifenóis são metabólitos secundários de uma grande diversidade de plantas, envolvidos em várias funções fisiológicas, tornando-se imprescindíveis para o desenvolvimento e defesa vegetal contra radiação (UV), patógenos e pragas. Estruturalmente são divididos em diversas classes de acordo com o número de anéis aromáticos e de hidroxilas além de ligações com outros grupos funcionais. Dessa forma, as diferenças estruturais entre esses compostos podem afetar suas atividades biológicas (DAWN; DEEP 2020; NAZZARO *et al.*, 2020).

Além disso, os compostos fenólicos acumulam-se, algumas vezes, nas plantas em resposta ao estresse biótico ou abiótico, exercendo diversas funções de proteção contra os fatores prejudiciais, como o estresse oxidativo, que interfere na conservação do vegetal por meio da sua capacidade de eliminar radicais livres, inibir processos enzimáticos e evitar o crescimento de fungos (GARCÍA-PÉREZ *et al.*, 2017).

A estrutura química dos polifenóis determina sua biodisponibilidade, como o seu grau de polimerização, ligação com açúcares aumenta sua solubilidade ou fica na forma livre. As propriedades biológicas dos compostos fenólicos são dependentes da sua biodisponibilidade e a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na biotransformação desses componentes, convertendo-os em metabólitos biodisponíveis (ANNUNZIATA *et al.*, 2020; CARDONA *et al.*, 2013).

Recentemente a crescente evidência dos inúmeros benefícios dos polifenóis à saúde tem despertado grande interesse por alimentos fonte deste fitoquímico, já que estudos epidemiológicos indicam uma relação direta entre a ingestão de alimentos ricos em compostos fenólicos e a prevenção de doenças, incluindo aterosclerose, alergias, *diabetes mellitus* e câncer (GARCÍA-PÉREZ *et al.*, 2017).

Para exercerem seus diversos benefícios, esses compostos precisam ser liberados da matriz alimentar durante a digestão gastrointestinal a fim de tornarem-se absorvíveis, ou seja, bioacessíveis. Dessa forma, quando a fração fenólica que não foi absorvida alcança o cólon, eles são transformados pelo microbioma, levando a formação de compostos mais ativos e melhores absorvidos (MORAIS *et al.*, 2019).

Conforme Matakchione *et al.* (2020), o envelhecimento natural do ser humano é marcado por um processo inflamatório crônico, subclínico e sistêmico, sendo relatado que os polifenóis podem atenuar a inflamação, tornando-se um fator protetor contra uma variedade de doenças relacionadas à idade. Esses fitoquímicos, também, podem ser considerados prebióticos em virtude da capacidade de modular a microbiota intestinal e gerar benefícios à saúde, sendo encontrados em ampla variedade de alimentos de origem vegetal, incluindo frutas (maçã, pera, cereja, ameixa, uvas etc.), hortaliças (cebola, brócolis, repolho, aipo etc.) além de alimentos industrializados, como azeite, vinho, chás e chocolate (DAWN; DEEP 2020; MOORTHY *et al.*, 2020).

A pitaia vermelha possui elevado conteúdo de compostos fenólicos, incluindo os flavonoides e ácido fenólicos. Esses compostos apresentam vários mecanismos para auxiliar no controle da hiperglicemia como inibição das enzimas α -amilase e α -glucosidase, que são envolvidas na hidrólise dos carboidratos, além disso inibem o transporte da glicose nos enterócitos, ambos mecanismos contribuem na redução da glicemia pós-prandial (MORAIS *et al.*, 2019; ANNUNZIATA *et al.*, 2020).

A quercetina é um flavonoide com efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e antiapoptóticos, que tem potencial para o tratamento do *diabetes* e suas complicações, influenciando na homeostase da glicose no fígado e no músculo esquelético, além do mais aumenta a captação de glicose e translocação de GLUT4 assim como reduz a produção de glicose hepática (LI *et al.*, 2019).

Dessa forma, estudos apontam que uma maior ingestão de alimentos (grãos integrais, legumes, frutas, azeite extra-virgem) fonte de polifenóis está diretamente relacionada à redução de doenças crônicas e degenerativas, como *diabetes* tipo 2, doenças cardiovasculares e alguns tipos de cânceres (GIACCO *et al.*, 2020).

Dentre os benefícios relacionados à ingestão de polifenóis, destaca-se a prevenção contra doenças cardiovasculares e envelhecimento, além da diminuição dos riscos de obesidade. Esses compostos são eficazes no restabelecimento da cognição, a capacidade do cérebro humano e retardo do envelhecimento associado ao comprometimento cognitivo. Sendo assim, é de suma importância elucidar os mecanismos que otimizem os efeitos dos polifenóis na saúde humana (MA; CHEN 2020).

A ingestão dos polifenóis tem sido ligada à redução da incidência de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) em humanos. Portanto, os polifenóis atuam como anti-inflamatórios e podem influenciar na taxa glicêmica por diferentes mecanismos, incluindo a atenuação da absorção de glicose no intestino e a melhora da resistência à insulina (GUASCH-FERRÉ *et al.*, 2017).

3.4.3 Oligossacarídeos

Os oligossacarídeos não digeríveis são carboidratos com função prebiótica, cuja estrutura química é formada por unidades de glicose, nas quais 2 a 10 monômeros de frutossil, galactossil, entre outros monômeros estão ligados por ligações glicosídicas, que não são digeridas pelo trato gastrointestinal, porém atuam em um processo de fermentação no intestino, estimulando o crescimento de *Bifidobacterium* spp e *Lactobacillus* spp (RADUNZ *et al.*, 2018).

Os prebióticos tradicionalmente mais conhecidos podem ser classificados em três grupos: os oligossacarídeos, como frutooligossacarídeos (FOS), galactooligossacarídeo (GOS), xilooligossacarídeos (XOS), isomaltulose e inulina; as fibras em β -glucanas, pectinas, celulose, dextrinas; e, por último, os polióis (xilitol, manitol, lactiol lactulose), considerados componentes alimentares com função prebiótica (NAZZARO *et al.*, 2020).

A nível intestinal, os carboidratos não digeríveis quando fermentados geram a formação de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), incluindo o acetato, butirato e propionato. A liberação desses metabólitos está associada a vários efeitos fisiológicos, como a regulação do metabolismo da glicose e dos lipídios, a melhora da absorção de minerais além da prevenção de ocorrência de infecções por meio do crescimento das bactérias benéficas (NAZZARO *et al.*, 2020).

Portanto, os prebióticos são substâncias alimentares não digeríveis pelo trato gastrointestinal, que entram no cólon sem sofrer alterações pela digestão e absorção. Sua principal função é servir como fonte de nutrientes para bactérias benéficas no cólon. Os prebióticos, além de mudanças específicas na composição e nas atividades da microbiota gastrointestinal, também induzem competição microbiana, reduzindo, assim, populações de

bactérias indesejáveis. Na pitaia vermelha, são encontrados oligossacarídeos na sua polpa e casca (KHUITUAN *et al.*, 2019). Esses componentes auxiliam as bactérias benéficas, contribuindo com o seu crescimento, o que gera modificações positivas na composição e na atividade microbiana do trato gastrointestinal do hospedeiro (STÜRMER *et al.*, 2012).

O termo disbiose é utilizado para descrever alterações na microbiota intestinal, que contribuem para inflamação intestinal bem como para o desenvolvimento de doenças metabólicas, tratando-se de um distúrbio de causas multifatoriais, como estresse, alimentação, ingestão de antibióticos, entre outros (SERRA *et al.*, 2018).

A microbiota exerce papel fundamental no equilíbrio intestinal e em doenças crônicas não transmissíveis. A relação direta do microbioma com *diabetes mellitus* tipo 2 tem sido alvo de investigação, já que alterações na sua composição podem gerar inflamação sistêmica, que é característica dessas doenças metabólicas. Dessa forma, é bem estabelecido o seu papel na modulação do sistema imune, da função intestinal, da eliminação de toxinas e é participante na prevenção da obesidade e na resistência à insulina (ALENCAR 2019; GOWD *et al.*, 2019).

Em síntese, o termo prebiótico pode ser empregado a todos os compostos que influenciam o aumento dos seguintes microbianos: *Roseburia*, *Faecalibacterium* ou *Eubacterium*, que, recentemente, demonstraram efeitos benéficos no hospedeiro, semelhantemente aos mais conhecidos, dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Desse modo, “prebióticos” são substâncias que são usadas de forma seletiva por microrganismos, influenciando como todo o microbioma do seu hospedeiro, incluindo não apenas as fibras alimentares, mas outros compostos, dentre eles ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs), oligossacarídeos (FOS, inulina, GOS, MOS, XOS), polifenóis e fitoquímicos em geral (NAZZARO *et al.*, 2020).

3.5 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) compreende um conjunto de distúrbios metabólicos complexos, que propicia o aumento dos níveis de glicose no sangue, conhecido como hiperglicemia, decorrente da deficiência na produção de insulina ou na falha da sua ação nos tecidos periféricos, ou ambos os mecanismos. A hiperglicemia persistente pode gerar, a longo prazo, complicações micro e macrovasculares, aumentando a taxa de morbidade e reduzindo a qualidade de vida. Dessa forma, o controle glicêmico é considerado fator chave para prevenção de complicações e sintomas clássico da doença, como poliúria, polidipsia, perda de peso inexplicável, alterações visuais e suscetibilidade a infecções (RUIZ, 2012; SBD, 2017).

A insulina é um hormônio responsável pela redução da glicemia ao promover a entrada da glicose nas células. Através da sua ligação em receptores ligados à membrana plasmática em células-alvo, conduz a uma resposta anabólica quando há a disponibilidade de nutrientes (PETERSEN; SHULMAN, 2018).

Desse modo, a resistência à insulina é caracterizada por uma condição de resposta reduzida das células-alvo à ação da insulina, em que os níveis normais desse hormônio são insuficientes para gerar ligação nos seus receptores presentes nos tecidos-alvo, como miócitos, adipócitos e hepatócitos. A insulina tem como principal ação, nesses tecidos-alvo, a captação de glicose na fase pós-prandial e inibição da lipólise nos adipócitos (BURHANS *et al.*, 2018).

O diabetes é determinado por desordens fisiológicas, como hiperglicemia, alteração no metabolismo dos lipídios, carboidratos e das proteínas, afetando a qualidade de vida em termos de bem-estar social, psicológico e problemas de saúde (RAMACHANDRAN, 2013). Essa patologia está classificada em diferentes formas: *diabetes mellitus* tipo 1, *diabetes mellitus* tipo 2, diabetes gestacional e outras causas desconhecidas, relacionadas a várias complicações, incluindo nefropatia, retinopatia, neuropatia e aterosclerose (LI *et al.*, 2019; SBD, 2017).

3.5.1 Classificação de Diabetes mellitus

3.5.1.1 Diabetes mellitus tipo 1

O *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) representa em torno 5 a 10% de todos os casos de *diabetes* e trata-se de uma doença de etiologia autoimune. A patologia se dá como consequência da destruição imune das células β , estas são células endócrinas produtoras de insulina, que estão presentes nas ilhotas de Langerhans no pâncreas, resultando, assim, na deficiência completa da produção de insulina. A doença tem como principal característica um quadro clínico de perda progressiva da função das células β ao longo dos anos,⁴ tornando-se obrigatório o tratamento diário com insulina, que é indispensável à sobrevivência do paciente (BLUESTONE, HEROLD, EISENBARTH, 2010; SBD, 2019).

Da mesma forma, o DM1 é definido como uma doença endócrina, crônica e de natureza autoimune. A patogenia da doença é bastante complexa, envolvendo vários fatores, como genes de histocompatibilidade (HLA), fatores ambientais, incluindo infecções e resposta autoimune contra antígenos próprios pancreáticos, dentre outros. Acredita-se que a ocorrência da infiltração gradativa de células inflamatórias mononucleares com

predominância de linfócitos T autorreativos nas ilhotas Langerhans, processo mediado pelo sistema imune, seja responsável pela perda acentuada das células beta, desse modo instalando um quadro permanente de hiperglicemia e outras anormalidades metabólicas comuns no DM1 (LUCINDO; SOUZA, 2021).

Acrescenta-se que as células β participam, também, da regulação da homeostase da glicose a partir da identificação da sua presença no sangue, estimulando a liberação de insulina para manter os níveis fisiológicos de glicose entre uma faixa considerada adequada (saudável). Em vista disso, a destruição dessas células em pacientes com DM1 gera perda do controle da glicose no sangue de tal maneira que colabora para condições agudas como cetoacidose e hiperglicemia grave bem como complicações crônicas, incluindo doença cardíaca, cegueira e insuficiência renal (BLUESTONE; HEROLD; EISENBARTH, 2010).

O DM1 tem o início do seu desenvolvimento precoce decorrente da combinação da predisposição genética e fatores ambientais que agem em conjunto, propiciando o surgimento da doença, que é mais frequentemente diagnosticada em crianças, jovens e adultos, por isso, muitas vezes, é chamada de diabetes juvenil. A principal característica dessa doença é a falta de insulina e, portanto, os pacientes com DM1 são tratados com diferentes tipos de insulina exógena, de ação curta, intermediária e lenta (LI; HUANG; GAO 2017; BLUESTONE; HEROLD; EISENBARTH, 2010).

Desse modo, as primeiras manifestações clínicas do DM1 acontecem quando cerca de 80% das células beta pancreáticas sofrem danos, todavia o grau de destruição celular pode variar, uma vez que é rápido e intenso em crianças e adolescentes, já em adultos ocorre de forma mais lenta, podendo manter o funcionamento das células beta por alguns anos após o seu diagnóstico (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

Apesar de a causa de *diabetes mellitus* tipo 1 não estar claramente definida, vários fatores foram apontados como possíveis responsáveis pelo desenvolvimento dessa doença, incluindo vírus da rubéola, Coxsackie, citomegalovírus, retrovírus, toxinas como pesticidas e nitratos, deficiência de vitamina D e a introdução abrupta e precoce do leite de vaca na alimentação de bebês (DE SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016).

Embora ainda não exista na literatura um total esclarecimento (elucidado) sobre a etiologia do *diabetes mellitus* tipo 1, sabe-se que, para uma melhor compreensão da doença, é necessário entender alguns mecanismos imunológicos que estão envolvidos na patogênese do DM1. Nesse sentido, um possível mecanismo de lesão tecidual é a formação de linfócitos T citotóxicos autorreativos e autoanticorpos, que reconhecem moléculas próprias (células-beta)

como autoantígenos, gerando uma resposta inflamatória (imune) sobre as células-alvo (DE SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016).

Dentre os marcadores da resposta imunológica contra células β pancreáticas, podem ser citados: os autoanticorpos citoplasmáticos anti-ilhotas (ICA), anti-insulina (IAA), autoanticorpos para GAD (GAD65) e autoanticorpos para tirosina fosfatases IA-2 e IA-2 β , os quais apontam ter relação direta com o surgimento da doença, pois um ou mais desses autoanticorpos são detectados em 85 a 90% dos indivíduos com DM1 (ASSOCIATION, 2011).

Em suma, a sequência de atividades autoimune que originam o DM1 pode ser por falha no desenvolvimento ou manutenção da tolerância imunológica aos autoantígenos, esse mecanismo de destruição ocorre no pâncreas mediado por células T CD4⁺, CD8⁺ e macrófagos, que infiltram nas ilhotas *Langerhans* (DE SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016).

Em outras palavras, o mecanismo envolvido no DM1 decorre de alterações apoptóticas nas células beta, levando a liberação de autoantígenos, que são reconhecidos por células dendríticas e macrófagos, estes se encarregam de apresentá-los para os linfócitos B e linfócitos T, os quais, posteriormente, são ativados pelo autoantígeno, seguindo-se a uma resposta imune órgão específica, suficiente para destruição das células β pancreáticas. Dessa maneira, a infiltração de células da imunidade inata, os neutrófilos, os macrófagos e as células dendríticas produzem citocinas, que propiciam a apoptose de células beta e o aumento do infiltrado de células T (DE SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016).

3.5.1.2 *Diabetes mellitus tipo 2*

Esta forma de diabetes compreende de 90 a 95% de todos os casos de DM. É uma doença metabólica, crônica, complexa, em que sua fisiopatologia é de causas multifatoriais, envolvendo a interação entre a predisposição genética e gatilhos ambientais. No *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), a hiperglicemia é provocada por meio do comprometimento da secreção de insulina combinada com ou sem a resistência à insulina (RAMACHANDRAN, 2013). Dentre os principais fatores de riscos, estão os hábitos dietéticos inadequados, inatividade física, tabagismo e a obesidade. É uma doença de difícil diagnóstico, pois a hiperglicemia desenvolve de forma gradual e, nos estágios iniciais, frequentemente, não é grave o suficiente para que o paciente sinta qualquer dos sintomas clássicos do DM (SBD, 2019).

A principal causa da patogênese do DM2 é o quadro de “resistência à insulina”, denominado quando a insulina é produzida pelo pâncreas, mas não é utilizada de forma eficiente pelas células tanto para captação da glicose no músculo esquelético bem como para a supressão da sua produção endógena no fígado (NIE et al., 2020). A resistência insulínica é expressa como a redução na capacidade da insulina de ativar a cascata de sinalização celular e, conseqüentemente, inibe os processos celulares mediados por esse hormônio, uma vez que o músculo esquelético é o principal órgão encarregado de reduzir a glicose pós-prandial, assim a resistência à insulina nesse órgão limita drasticamente a capacidade de eliminação da glicose em pacientes com DM2 (JAVEED; MATVEYENKO, 2018).

O DM2 ocorre, principalmente, em idosos, nos países desenvolvidos. Já nos países em desenvolvimento, é comum o diabetes afetar pessoas com idades entre 34-65 anos, além disso o índice de massa corporal (IMC) e a relação cintura quadril (RCQ) também estão associados ao risco (SHAH et al., 2021). Conforme Li et al. (2019), a obesidade, em especial a central, é frequentemente encontrada em pessoas com resistência à insulina e dislipidemias que são taxa de triglicerídeos, colesterol e LDL elevados e HDL baixo. Outro fator agravante é que grande parte desses pacientes têm um estilo de vida sedentário e alimentação rica em calorias e gorduras.

A maior parte dos pacientes DM2 são obesos, e a própria obesidade favorece desenvolver algum grau de resistência à insulina. De acordo com Stumvoll et al (2005), em estado de normalidade, a secreção de insulina do pâncreas desempenha as seguintes funções fisiológicas: no fígado reduz a produção de glicose, já no músculo esquelético aumenta a captação de glicose e, no tecido adiposo, inibe a liberação de ácidos graxos, no entanto todo esse mecanismo fica alterado no DM2 devido aos fatores que afetam a secreção ou a ação da insulina nos seus tecidos-alvo. Portanto, a resistência à insulina leva ao aumento de ácidos graxos circulantes e a hiperglicemia do diabetes, resultando em concentrações elevadas de glicose e ácidos graxos livres na corrente sanguínea, que irão agravar ainda mais esse quadro e contribuir no comprometimento da secreção desse hormônio.

Devido aos impactos negativos da hiperglicemia, no organismo é gerado um completo estado inflamatório, que compromete o bom funcionamento do sistema circulatório, células β pancreáticas, fígado e os músculos esqueléticos, por isso esses pacientes comumente desenvolvem algumas patologias secundárias ao DM, incluindo doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e doenças cardiovasculares (DARYABOR et al., 2020).

3.5.1.3 Diabetes gestacional

Diabetes gestacional (DMG) refere-se a uma condição de intolerância a carboidratos reconhecida pela primeira vez na gravidez. A gestação promove condição diabetogênica, pois a placenta produz hormônios hiperglicemiantes e enzimas placentárias que degradam a insulina, resultando no aumento compensatório da sua produção e na sua resistência, podendo evoluir com disfunção das células β . O DMG traz riscos tanto para a mãe quanto para o neonato, sendo geralmente diagnosticado no segundo ou terceiro trimestres da gestação (SBD, 2019).

O período gestacional é uma condição metabólica complexa, que estabelece alterações hormonais, adipocinas e citocinas inflamatórias, como aumento nos níveis de estrogênio, progesterona, prolactina, cortisol, hormônio do crescimento, TNF- α , fetal e leptina. Ocorre redução da adiponectina a partir do segundo semestre gestacional, intensificando a resistência da mãe à insulina para facilitar a alimentação do bebê (DOLATKHAH; HAJIFARAJI; SHAKOURI, 2018).

Em uma gravidez saudável, as condições de resistência à insulina na mãe promovida pelos hormônios placentários permitem que o feto obtenha os nutrientes adequados para o seu desenvolvimento e crescimento saudável, no entanto, quando as células betas maternas não conseguem se adaptar a essas alterações metabólicas, ocorre o DMG (ALEJANDRO *et al.*, 2020).

Os fatores de risco associados à DMG são idade materna avançada, obesidade, origem étnica, histórico familiar de DM2, aumento de peso materno além do recomendado, histórico e prévia de nascimentos de bebê macrossômico (4 kg ou mais). Além disso, existe evidência de que a hiperglicemia materna pode acarretar a doenças na prole, filhos de mãe diabéticas são mais propensos à obesidade, à dislipidemia e à hipertensão na vida adulta (DIRAR; DOUPIS, 2017; ALEJANDRO *et al.*, 2020).

A alimentação interfere diretamente na prevenção do DMG, e o consumo de frutas, vegetais, aves, peixes é um fator protetor. Por outro lado, o padrão alimentar ocidental, que inclui elevado consumo de carne vermelha, carne processada, produtos refinados, doces, baixo consumo de fibras, influencia no risco de hiperglicemia e DMG (DIRAR; DOUPIS, 2017).

Outras causas de diabetes são formas menos comuns de DM, cuja manifestação clínica é bastante variada e depende da alteração de base, o que provoca o distúrbio do metabolismo glicídico. Destacam-se, ainda, os defeitos genéticos, que proporcionam disfunção das células

β na ação da insulina, e as doenças do pâncreas exócrino, induzidas por uso de medicamentos e outras condições (SBD, 2019).

3.5.1.4 Diagnóstico e tratamento

A observação da evolução clínica do DM é marcada por alterações fisiopatológicas, que antecedem anos antes ao seu diagnóstico. Uma condição de valores glicêmicos acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos padrões de diagnóstico de DM, designa-se como pré-diabetes, pois a resistência à insulina já se encontra instalada. O não cumprimento das medidas de controle dos fatores de risco modificáveis poderá evoluir clinicamente para o DM, e, frequentemente, o diagnóstico é realizado com base em exames laboratoriais.

Desse modo, alguns testes podem ser realizados como critérios para o diagnóstico do diabetes (Tabela 1), como glicemia em jejum, que consiste na coleta de sangue periférico após jejum calórico de 8 h. No teste oral de tolerância à glicose (TOTG), coleta-se uma amostra de sangue em jejum e, após 2 horas, ingere outra sobrecarga oral com 75 g de glicose dissolvida em água e mede novamente a glicemia. Outro teste é hemoglobina glicada (HbA1c), que reflete os níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses (SBD, 2019).

Tabela 1 - Valores de referência para o diagnóstico de *diabetes mellitus*

Classificação	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 h após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso (mg/dL)	HbA1c (%)
Glicemia normal	< 100	< 140	-	< 5,7
Tolerância à glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200	-	$\geq 5,7$ < 6,5
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)	$\geq 6,5$

Fonte: SBD (2019)

O diagnóstico correto e precoce do *diabetes mellitus* e das suas alterações advindas da intolerância à glicose é extremamente importante, pois permite que sejam adotadas medidas terapêuticas que podem evitar o desenvolvimento de DM em indivíduos com tolerância diminuída ou atenuar/retardar o aparecimento de complicações nos pacientes com o diagnóstico (GROSS *et al.*, 2002). Assim, o tratamento do DM é feito através de mudanças no estilo de vida centrado no controle glicêmico, a partir da prática de exercícios físicos, dos hábitos alimentares saudáveis e do tratamento farmacológico indicado para cada situação (MEDEIROS *et al.*, 2019).

Dentre os tratamentos farmacológicos existente, a metformina é um antidiabético oral amplamente utilizado, considerado a primeira escolha para o tratamento inicial da maioria dos pacientes com DM2, devido a sua segurança e eficácia clínica. É um fármaco com propriedades anti-hiperglicemiante que atua normalizando os níveis elevados de glicose no sangue. A redução da glicemia deve-se principalmente ao efeito sensibilizador da insulina no hepatócito e na musculatura esquelética. No fígado, promove inibição da gliconeogênese e da glicogenólise, enquanto, nos tecidos periféricos, principalmente no tecido muscular, aumenta a captação de glicose acarretando na redução da glicemia plasmática (NETO *et al.*; 2015; SANTOMAURO *et al.*, 2008).

O uso da metformina no tratamento de pacientes com DM2 apresenta como vantagens a melhora do controle glicêmico, a redução do valor da hemoglobina glicada (HbA1c) e redução dos marcadores lipídicos, tais como, colesterol LDL e os triglicerídeos (SALAZAR ÁLVAREZ, 2011).

A metformina possui poucos efeitos adversos de baixa gravidade, são relatadas as intolerâncias gastrointestinal, náuseas, vômitos, distensão abdominal e diarreia que tendem a resolver com a continuidade do tratamento. Algumas estratégias que podem ser usadas para reduzir a ocorrência dos efeitos adversos são a ingestão do medicamento juntamente com refeições e o aumento da dose de forma gradual de acordo com os níveis glicêmicos até que seja alcançado as metas terapêuticas (NETO *et al.*, 2015).

Considerando que o *diabetes mellitus* é uma patologia associada a um completo estado de estresse oxidativo e de inflamação de baixo grau, onde ocorre liberação e ação de citocinas pró-inflamatórias, proteínas que interferem na ação da insulina em tecidos periféricos como no músculo esquelético, tecido adiposo e fígado, o consumo de frutas, hortaliças e legumes mostra-se também uma estratégia promissora para auxiliar no tratamento do DM, visto que a ingestão de alimentos fonte de compostos bioativos pode favorecer a melhora da resistência à insulina e fatores de risco relacionados ao *diabetes*, como atenuação da inflamação e estresse oxidativo (GUASCH-FERRÉ *et al.*, 2017; RAMLI; ISMAIL; RAHMAT, 2014).

3.6 Modelo experimental Zebrafish (*Danio rerio*)

O *zebrafish*, (*Danio rerio*) ou paulistinha (Figura 9), é um pequeno peixe tropical de água doce, geralmente encontrado no seu habitat natural, próximo ao fundo da água, para minimizar o ataque de predadores. Com relação aos seus hábitos alimentares, ele é classificado como onívoro e come uma variedade de alimentos (TEAME *et al.*, 2019). Além disso, apresenta órgãos principais de vertebrados, incluindo coração batendo, vasos principais

com sangue circulante e um intestino rudimentar, tornando-o vantajoso para estudos do cérebro, olhos, sangue, intestinos, vasos, sistema endócrino e coração, entre outros sistemas orgânicos (GUT *et al.*, 2017).

Este peixe é um modelo amplamente utilizado para o estudo de muitas doenças humanas, incluindo câncer, doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e metabólicas, e apresenta numerosas vantagens como modelo animal em relação a outras espécies, dentre elas: genoma sequenciado; fácil manipulação; alta fecundidade; tempo de geração curto (aproximadamente 3 meses); e rápido desenvolvimento embrionário, tornando-se uma ferramenta útil em muitas áreas de investigação (KAKOURI *et al.*, 2020; TEAME *et al.*, 2019).

Além do mais, o *zebrafish* é considerado, também, modelo adequado para investigação do desenvolvimento, da imunidade, do comportamento, da fisiologia e da nutrição, devido à semelhança genética com humanos e à semelhança da fisiologia e do metabolismo dos órgãos (KAKOURI *et al.*, 2020).

Figura 9 - Zebrafish *Danio rerio*



Fonte: SBORGI *et al.* (2018).

Embora a grande maioria dos modelos animais utilizados ainda sejam os roedores, outros organismos surgiram como alternativa. O peixe-zebra (*Danio rerio*) é considerado uma escolha promissora para elucidar a patogênese de diversas doenças relacionadas ao metabolismo humano bem como para identificar os possíveis tratamentos terapêuticos. Outra vantagem é que esse pequeno vertebrado apresenta cerca de 70% de genes semelhantes aos dos humanos (SANTORO, 2014).

O peixe-zebra é também um ótimo modelo para estudar a toxicidade e o efeito biológico de várias substâncias e produtos químicos por sua capacidade de absorver substâncias por via oral e através da pele por meio da exposição à água. Além disso, a taxa de consumo de oxigênio e o seu comportamento locomotor comumente monitorado em ensaios podem ser indicativos de distúrbios metabólicos (HUANG *et al.*, 2021).

Entretanto, existem algumas desvantagens no uso desse modelo. Certos sistemas e órgãos, como o respiratório e o reprodutivo, diferem morfológicamente dos humanos, assim o

seu pequeno tamanho pode ser benéfico para alguns experimentos, porém pode dificultar a coleta de quantidades adequadas de tecido, sangue e outros (GUT *et al.*, 2017).

Nesse contexto, o peixe-zebra tem sido considerado um vertebrado adequado para induzir estado semelhante ao DM, considerando a facilidade de imersão de drogas na água. A função das células betas é similar aos dos mamíferos, além de dispor de duas formas de receptores de insulina semelhantes aos receptores humanos. Com isso, a hiperglicemia crônica pode ser obtida imergindo os animais em água contendo glicose ou via de administração intraperitoneal de drogas que causam lesão de células beta pancreáticas (SANTOS *et al.*, 2020).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Matéria-prima

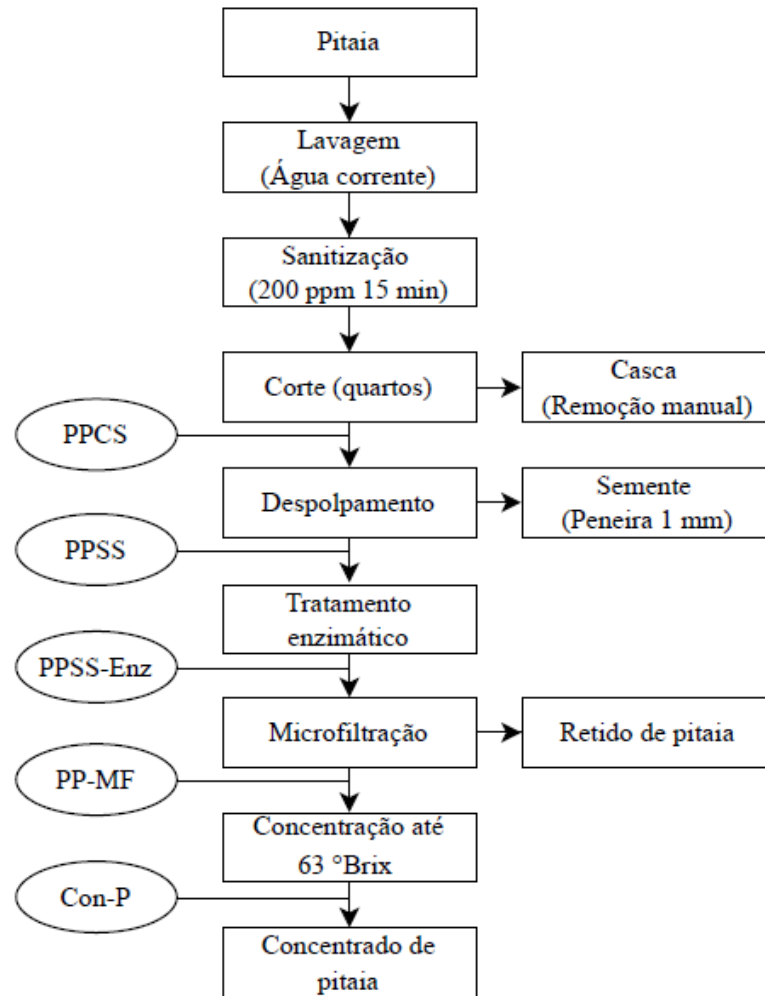
Os frutos de pitaia vermelha (*Hylocereus spp*) maduros utilizados no experimento foram fornecidos pela empresa Frutacor, localizada no município de Quixeré, no Vale do Jaguaribe, Ceará, Brasil (05 ° 53'26 " S; 38 ° 37'19 " W), logo depois transportados para a Embrapa Agroindústria Tropical em Fortaleza, Ceará, Brasil, e mantidos sob 7 °C ($\pm$ 2°C) em câmara de refrigeração até o momento do processamento. Os frutos foram lavados com água corrente para retirada de sujeiras superficiais (insetos, poeira e parasitos aderidos à superfície), em seguida imersos por 15 minutos em solução clorada com 200 ppm para sua sanitização.

4.2 Preparação do extrato concentrado de pitaia

O extrato concentrado de pitaia vermelha foi obtido conforme apresentado no fluxograma da Figura 10. O procedimento para obtenção do produto foi desenvolvido pela Embrapa Agroindústria Tropical (Fortaleza, Ceará, Brasil), e o processamento foi realizado no Laboratório de Processos Agroindustriais da Embrapa Agroindústria Tropical, Fortaleza, Ceará, Brasil. A princípio, os frutos foram cortados em quartos e, em seguida, a casca foi removida manualmente. Para o despulpamento, foi utilizada uma despulpadeira (marca Itametal, Bonina 0,25 df), e os frutos descascados passaram por uma peneira (1 mm), separando polpa e sementes.

A polpa de pitaia foi tratada com Pectinex® Ultra AFP 2000 mg L⁻¹, tratado a 40 °C, durante 45 min a 150 rpm e, em sequência, a enzima foi inativada a 80 °C por 5 minutos. A polpa foi filtrada por meio do sistema de microfiltração, formado por quadros módulos de membrana cerâmica tubular, dispostos em série (0,2 µm de diâmetro dos poros) (Pall industrie, modelo Membralox, Saint-Germain-en-Laye, França). Posteriormente a fração permeada foi concentrada até 63 °Brix em concentrador a vácuo (Tecnint), com as seguintes condições: temperatura de evaporação 40 $\pm$ 5 °C, pressão de vácuo de 700 mmHg. O extrato concentrado de pitaia e subprodutos das etapas de processamento foram armazenados em garrafas de vidro de 220 mL a 7 °C ($\pm$ 2 °C) e submetidos às análises.

Figura 10 - Fluxograma de obtenção do concentrado de pitaia



PPCS = Polpa de pitaia com semente; PPSS = Polpa de pitaia sem semente; PPSS-Enz = Polpa de pitaia sem semente com enzima; PP-MF = Polpa de pitaia após microfiltração; Con-P = Extrato concentrado de pitaia.
Fonte: Elaborado pela autora.

4.3 Composição centesimal

4.3.1 Proteínas

A proteína foi quantificada conforme o método de Dumas (VELP, 2019) em equipamento analisador de nitrogênio/proteína NDA 701 Dumas. A análise consiste na determinação de nitrogênio e proteína por meio da combustão da amostra para obter seus componentes elementares, ocorrendo a redução, separação e permitindo que apenas o nitrogênio elementar seja detectado pelo detector LoGas™, com base no método AOAC 992.23 (AOAC, 2016).

4.3.2 Lipídeos

O conteúdo lipídico foi determinado, pesando-se com o auxílio de uma balança analítica 1 g de celite e 2 g de amostra em bags de filtro (XT4, Ankom Technology) anteriormente tarado em estufa a 105 ± 2 °C por 1 h, em sequência a extremidade dos bags foram selados em seladora a quente. As bolsas de filtro (bags) apresentam material inerte, filtrante, resistente ao calor que permite a penetrabilidade dos reagentes. As amostras foram previamente secas em estufa e esfriada em dessecador, em seguida analisadas de acordo com método Am 5-04 (AOCS, 2005; ANKOM, 2009), utilizando o sistema de extração sob alta pressão e temperatura no equipamento analisador automático de gordura ANKOM, modelo XT15 nas seguintes condições: tempo de extração 60 minutos e temperatura 60 °C.

4.3.3 Umidade

A umidade foi medida conforme o (método 925.10) descrito pela AOAC (2016), onde foi pesado 1 g de celite e 2 g em bags de filtro (XT4, Ankom Technology) que posteriormente foram levados a estufa com circulação de ar por 6 h à temperatura de 105 ± 2 °C para remoção de água por aquecimento.

4.3.4 Cinzas

As amostras foram pesadas com auxílio de balança analítica, juntamente com celite em cadinhos de porcelana taradas anteriormente e, em seguida, calcinados em forno mufla a 550 °C durante 6 horas. Posteriormente as amostras foram resfriadas em dessecador por 1 hora e pesadas em balança analítica (método 940.26 – AOAC, 2016).

4.3.5 Carboidratos

O teor de carboidratos foi determinado conforme AOAC (2005) a partir da diferença entre o total da amostra, que representa os 100%, e os valores obtidos a partir das análises de proteínas, lipídeos, umidade e cinzas.

$$\% \text{Carboidratos} = (100) - (\% \text{Proteínas} + \% \text{Cinzas} + \% \text{Umidade} + \% \text{Lipídios})$$

4.3.6 Fibra alimentar

As frações insolúveis (IDF) e solúveis (IDS) da fibra dietética alimentar foram analisadas segundo o método 991.43 da AOAC (2005), com auxílio de um analisador

automático de fibra alimentar TDF da ANKON (ANKON Technology Corporation). A fibra alimentar total foi obtida por meio da soma das frações insolúvel e solúvel.

4.4 Análises físico-químicas

4.4.1 Potencial hidrogeniônico (pH)

O pH foi medido a partir de leitura da amostra em pHmetro digital (Metller JEMWA 3510pH) previamente calibrado com soluções tampão de pH 4,0 e 7,0 (AOAC, 2016).

4.4.2 Acidez titulável

A acidez titulável foi determinada pelo método titulométrico, utilizando-se um titulador automático (HI 901/HI 902 – HANNA INSTRUMENTS) em solução padronizada NaOH a 0,1 N até obter pH 8,1, pesando-se 1 g da amostra e diluindo em 50 mL de água destilada (AOAC, 2016). Os valores encontrados foram expressos em % de ácido cítrico.

4.4.3 Sólidos solúveis

O teor de sólidos solúveis totais (SST) foi mensurado a partir de leituras realizadas com o auxílio de um refratômetro digital (Atago, modelo Pocket PAL-1, Tóquio, Japão), homogeneizando-se a amostra e transferindo 3 gotas para o prisma do refratômetro. Os resultados foram expressos em °Brix, de acordo com (AOAC, 2016).

4.4.4 Relação sólidos solúveis/Acidez titulável

Foi obtida por meio do quociente entre os sólidos solúveis e acidez titulável.

4.4.5 Colorimetria

A cor foi analisada em um colorímetro (HunterLab, modelo ColorQuest XE, Virginia, EUA), instrumento que mede a cor refletida ou transmitida de um produto por meio do método de reflexão especular exclusiva. Os resultados baseiam-se no sistema de escala de cor L* a* b* (CIE Lab) nas seguintes coordenadas de cores: L* representa a faixa de 0 (preto) a 100 (branco); a* está na faixa de verde (-60) ao vermelho (+60); b * está na faixa de azul (-60) ao amarelo (+60); C* indica pureza ou intensidade da cor; e h* corresponde à tonalidade.

4.5 Condições de cuidados zebrafish (*Danio rerio*)

No modelo experimental induzido, o animal foi submetido a um procedimento capaz de provocar uma patologia ou agravo observado na espécie humana, com a finalidade de realizar um procedimento experimental (FERREIRA *et al.*, 2005).

Para os experimentos, foram utilizados *zebrafish* (*Danio rerio*) selvagens, adultos com 60 a 90 dias, com média de peso $0,4 \pm 0,1$ g, machos e fêmeas, adquiridos na Agroquímica, fornecedora comercial da cidade de Fortaleza, Ceará. Os experimentos foram desenvolvidos no Laboratório de Biotecnologia e Biologia Molecular da Universidade Estadual do Ceará, *campus* Itaperi, Fortaleza – CE.

Primeiramente os peixes passaram um período de adaptação, sendo aclimatados durante 48 h em aquário de plástico, antecedendo a realização das atividades experimentais. Quanto aos procedimentos e cuidados adotados, os animais foram mantidos em aquários de plástico ($n=5$ indivíduos/L), densidade máxima de 5 peixes por litro, com bomba de ar e filtros submersos, em condições controladas de temperatura (25 ± 1 °C), pH 7 e em ciclos de fotoperíodo claro/escuro 14/10 horas por 24 h.

Além disso, foi utilizada a água da torneira previamente tratada com anticloro (Protec Plus ®), 2 gotas / L e, diariamente, verificava-se o pH com o auxílio do papel tornassol e a temperatura com o uso do termômetro. Os peixes foram alimentados duas vezes ao dia com ração em flocos de peixe comercial (Spirulina), seguindo os critérios de alimentação e ambiência recomendados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). A Tabela 2 apresenta os grupos experimentais.

Tabela 2 - Grupos experimentais

Nome do grupo experimental	Animais/Dose de tratamento
Grupo naïve	Animais saudáveis que não receberam tratamento
Grupo veículo	Animais hiperglicêmicos que receberam água
Grupo insulina	Animais hiperglicêmicos que receberam insulina
Grupo metformina	Animais hiperglicêmicos que receberam metformina
Grupo tratamento 5%	Animais hiperglicêmicos que receberam 5% de pitaia
Grupo tratamento 25%	Animais hiperglicêmicos que receberam 25% de pitaia
Grupo tratamento 50%	Animais hiperglicêmicos que receberam 50% de pitaia
Grupo tratamento 75%	Animais hiperglicêmicos que receberam 75% de pitaia
Grupo tratamento 100%	Animais hiperglicêmicos que receberam 100% de pitaia

Fonte: Elaborado pela autora.

4.6 Toxicidade aguda zebrafish (*Danio rerio*) adulto

O ensaio foi realizado baseando-se em metodologia de Ni *et al.* (2019) com adaptações. Os animais (n=7 indivíduos/grupo) foram tratados por via oral com 20 µL do concentrado de pitaia diluído em água destilada (5%; 25%; 50%; 75% e 100%). Como controle, foi utilizado o grupo naive, que não receberam tratamento, bem como o grupo veículo, que receberam água destilada 20 µL via oral. Nos intervalos de 24, 48, 72 e 96 horas, foi anotado o número de animais mortos em cada grupo para a determinação da concentração letal capaz de matar 50 % dos animais (CL50) através do método matemático Trimmed Spearman-Kärber com intervalo de confiança de 95%.

4.7 Atividade locomotora zebrafish (*Danio rerio*) adulto

O teste de Campo Aberto foi feito conforme Magalhães *et al.* (2017). Os animais (n=7 indivíduos/grupo) foram tratados via oral, com soluções de pitaia nas concentrações (5%; 25%; 50%; 75% e 100%), com uso de uma micropipeta e 20 µL de volume ofertado. Após 1 hora dos tratamentos, os animais, individualmente, foram colocados em placas de Petri (10 x 15 cm), contendo a mesma água do aquário, marcadas com quadro quadrantes, dessa forma a atividade locomotora (sedação e/ou relaxamento muscular) foi analisada por meio da contagem do número de cruzamento de linhas (CL) durante 5 minutos. Foram usados os animais não tratados (naive) como linha de base (100% de atividade locomotora), calculando-se o percentual de cruzamentos de linhas (CL%).

4.8 Indução do diabetes experimental

4.8.1 Hiperglicemia aguda zebrafish (*Danio rerio*) adulto

Ensaio feito conforme Dorsemans *et al.* (2017) com adaptações. A hiperglicemia aguda foi induzida por via oral com oferta de 20 µL de D-glicose (2,5 g/kg de peso corporal). Após 1 h, os peixes foram tratados com soluções do concentrado de pitaia nas concentrações (5%; 25%; 50%; 75% e 100%) e, após 30 minutos de tratamento, os animais foram sacrificados em banho de gelo para as leituras de glicemia.

4.8.2 Hiperglicemia crônica zebrafish (*Danio rerio*) adulto

Uma vez que as concentrações de pitaia testadas não causaram sinais aparentes de toxicidade, foram escolhidas as concentrações 25%; 50%; 75%, que tiveram melhor efeito na hiperglicemia aguda para usar no modelo de hiperglicemia crônica.

A hiperglicemia foi induzida pela imersão do peixe em uma solução de D-glicose (111 mM) por 14 dias, conforme descrito anteriormente por Dorsemans *et al.* (2017). A solução de glicose foi trocada todos os dias para evitar uma possível contaminação.

4.8.3 Medição dos níveis de glicose no sangue

Os níveis de glicose no sangue foram medidos após um período de jejum de 8 horas. Antes da medição, os animais foram mantidos em água sem glicose para reduzir possíveis resíduos de glicose nos peixes conforme Santos *et al.* (2018). Posteriormente os animais foram eutanasiados por banho de gelo, em seguida, sua calda foi cortada com um bisturi e medida a glicemia com a colocação de uma tira do glicosímetro Accu-Chek® Active diretamente na cauda cortada.

4.9 Aspectos éticos

Após os experimentos, os animais foram sacrificados por imersão em água gelada (2-4 °C) por 10 minutos até a perda total dos movimentos operculares (CONCEA, 2018). O presente trabalho foi submetido à comissão de Ética no uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Ceará e o estudo com número de aprovação 04983945/2021.

4.10 Análise estatística

Os resultados obtidos para análises físico-químicas foram examinados por meio da análise de variância (ANOVA). As médias foram comparadas pelo teste de Tukey com 5% de significância ($p \leq 0,05$), com o auxílio do software STATISTICA versão 10.0. Os resultados dos testes biológicos, médias e teste de Tukey com 5% de significância ($p \leq 0,05$) foram analisados com uso do programa GraphPad Prism versão 8.0.1.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Composição centesimal e físico-química nas diferentes etapas de processamento do extrato concentrado de pitaia vermelha

As amostras das seguintes etapas de processamento para elaboração do extrato concentrado natural de pitaia vermelha *Hylocereus polyrhizus* (Weber) Britton & Rose foram analisadas: despulpamento, processamento enzimático, microfiltração e concentração a vácuo (Tabela 3) quanto a sua composição centesimal: umidade, proteína, lipídios, carboidratos, cinzas e conteúdo de fibras.

Tabela 3 - Análise da composição centesimal (média $\pm$ DP) em diferentes etapas de produção do extrato concentrado de pitaia vermelha, 2021.

Variáveis	Etapas de processamentos da pitaia				
	PPCS (<i>In natura</i>)	PPSS (Despulpamento)	PPSS-Enz (Enzima)	PP-MF (Microfiltração)	Con-P (Concentrado)
Umidade (%)	90,62 $\pm$ 0,16c	92,38 $\pm$ 0,17a	90,37 $\pm$ 0,28c	91,06 $\pm$ 0,04b	31,65 $\pm$ 0,27d
Proteína (%)	0,10 $\pm$ 0,00b	0,11 $\pm$ 0,00b	0,10 $\pm$ 0,01b	0,11 $\pm$ 0,02b	1,69 $\pm$ 0,09a
Lipídios (%)	ND	ND	0,23 $\pm$ 0,02b	ND	1,02 $\pm$ 0,02a
Carboidrato (%)	8,80 $\pm$ 0,15bc	7,16 $\pm$ 0,16d	8,85 $\pm$ 0,28b	8,43 $\pm$ 0,04c	62,06 $\pm$ 0,03a
Cinza (%)	0,47 $\pm$ 0,03b	0,36 $\pm$ 0,04b	0,45 $\pm$ 0,01b	0,40 $\pm$ 0,02b	3,58 $\pm$ 0,17a
IDF (%)	0,85 $\pm$ 0,13a	0,57 $\pm$ 0,06ab	0,51 $\pm$ 0,29ab	0,56 $\pm$ 0,06ab	0,10 $\pm$ 0,00b
Fibras SDF (%)	3,52 $\pm$ 0,11b	4,54 $\pm$ 0,18a	3,61 $\pm$ 0,13b	3,12 $\pm$ 0,57b	3,30 $\pm$ 0,14b
TDF (%)	4,38 $\pm$ 0,24ab	5,11 $\pm$ 0,24a	4,16 $\pm$ 0,47ab	3,68 $\pm$ 0,01b	3,5 $\pm$ 0,14b

PPCS = Polpa de pitaia com semente; PPSS = Polpa de pitaia sem semente; PPSS-Enz = Polpa de pitaia sem semente com enzima; PP-MF = Polpa de pitaia após microfiltração; Con-P = Extrato concentrado de pitaia; ND = Não detectável. Os valores são dados como médias $\pm$ desvio padrão de determinações em quintuplicata. Médias na mesma linha seguidas de letras diferentes diferem significativamente ($p < 0,05$) pelo teste de Tukey. Fonte: Elaborado pela autora.

No referido estudo, a polpa *in natura* e os processamentos, despulpamento, processamento enzimático, microfiltração e concentração a vácuo apresentaram diferença significativa ($p < 0,05$) para as variáveis umidade, lipídios e carboidratos.

Nas amostras de polpa de pitaia vermelha *Hylocereus polyrhizus* (Weber) Britton & Rose, obteve-se alto teor de umidade desde a *in natura* até a microfiltrada, variando de 90,62 % $\pm$ 0,16 a 92,38 % $\pm$ 0,17 (Tabela 3). Os resultados identificados foram superiores aos verificados no trabalho de Coelho *et al.* (2020) de 89,46 $\pm$ 0,06 ao analisarem polpa de pitaia vermelha *in natura*. No estudo de Cordeiro *et al.* (2015), ao caracterizarem pitaia vermelha obtiveram valor de 87,14 % $\pm$ 1,58 para essa mesma variável.

Nesse contexto, resultados vistos por Abreu *et al.* (2012) mostraram, também, alto teor de umidade para polpa de pitaia vermelha de $85,52\% \pm 0,61$ e, para casca desse fruto, de $89,46\% \pm 0,20$. Em outro estudo realizado por Jamilah *et al.* (2011), identificaram valor de $92,65\% \pm 0,10$ para umidade em casca de pitaia *Hylocereus polyrhizus* Webb. Britton & Rose.

A umidade desempenha um papel imprescindível na manutenção da qualidade da fruta, pois a perda de água pode propiciar o murchamento assim como reduzir a qualidade e o tempo de vida útil do fruto (DING *et al.*, 2021).

As características físico-químicas e a composição centesimal da pitaia são de grande importância para o desenvolvimento de produtos pela indústria de alimentos, bem como, para conhecer o valor nutricional dessa fruta presente na alimentação humana (MIRANDA *et al.*, 2021).

Assim, nas análises da composição centesimal, observou-se que não foram encontrados valores detectáveis de lipídios para polpa *in natura*, despulpada e microfiltrada. Também, apresentaram baixo conteúdo de proteína em todos os processamentos, variando de $0,10\% \pm 0,00$ a $1,69 \pm 0,09$, e maior teor de carboidratos, variando de $7,16\% \pm 0,16$ a $8,85\% \pm 0,28$, comparando as outras variáveis citadas. Os resultados obtidos condizem com a literatura já descrita por Santos *et al.* (2020), que obtiveram valores de $0,5\% \pm 0,03$ de proteína, $9,65\% \pm 0,06$ de carboidratos para polpa de pitaia.

Quanto ao teor de proteína, Abreu *et al.* (2012) encontraram $1,06\% \pm 0,08$ em polpas de pitaia, valor superior ao observado nos produtos resultantes dos processamentos despulpamento, processamento enzimático e microfiltração. Da mesma forma, García-Cruz *et al.* (2013) obtiveram resultados superiores para proteína de $1,3\% \pm 0,05$ ao analisar as características de pitaia *Stenocereus pruinosus* Otto Buxbaum. Em um estudo reportado por Jamilah *et al.* (2011), observou-se $0,95\% \pm 0,15$ para essa mesma variável quando caracterizaram a casca da pitaia vermelha *Hylocereus polyrhizus* Webb. Britton & Rose e confirmaram o valor nutricional agregado a esta porção do fruto.

No que diz respeito aos lipídios, foi relatado que, na semente da pitaia, contém quantidade significativa desse componente de $22,8\% \pm 0,5$ com predominância de ácidos graxos insaturados (EHSAN *et al.*, 2010). Santos *et al.* (2020) encontraram grandes proporções de ácido linoleico $45,86\% \pm 0,12$ e oleico $23,26\% \pm 0,30$, estudando a composição de ácidos graxos na semente da fruta do dragão. No estudo de Santos e Marinho (2016), analisando a composição centesimal de pitaia *Hylocereus costaricensis* FAC Weber Britton & Rose, obteve-se valor de $0,05 \pm 0,00$ para lipídios na casca e $0,46 \pm 0,01$ na polpa

assim como Utpott *et al.* (2020) obtiveram $1,31 \% \pm 0,16$ de lipídios, superior as polpas processadas do presente estudo.

Para os carboidratos, Nurul e Asmah (2014), analisando suco obtido a partir de pitaia vermelha cultivada na Malásia, encontraram $12,97 \% \pm 0,11$ de carboidrato. Já Utpott *et al.* (2020), em seu estudo avaliando pó da casca de pitaia vermelha, obtiveram $8,92 \% \pm 1,15$ para esse nutriente.

Conforme Cordeiro *et al.* (2015) a pitaia apresenta baixo conteúdo de açúcares, e também menor quantidade de sacarose é encontrada em frutos de *Hylocereus* spp. compreendendo aproximadamente 2% do açúcar total. Os baixos níveis de açúcares em pitaia de diferentes espécies possibilita que seus frutos sejam recomendados para pessoas que precisam de uma alimentação com redução ou restrição de carboidratos (CONSTANTINO *et al.*, 2021).

Sobre cinzas, obtiveram-se médias variando de $0,36 \% \pm 0,04$ a $0,47 \% \pm 0,03$ entre os processamentos das polpas. O teor de cinzas reflete no conteúdo total de minerais contido nas amostras, e as frutas são consideradas as principais fontes de minerais na alimentação humana. Conforme a pesquisa de Santiago (2015), o autor encontrou resultados semelhantes para cinzas de $0,44 \% \pm 0,04$ comparando aos achados deste estudo.

Em outros estudos, também observaram valores próximos como Jamilah *et al.* (2011) e Nurul; Asmah. (2014), que obtiveram os seguintes valores correspondentes: $0,10 \% \pm 0,01$ para a casca do fruto e $0,54 \% \pm 0,01$ de cinzas em suco de pitaia. No trabalho Nizamlioglu; Ünver; Kadakal (2021), ao determinarem os principais minerais e conteúdo de cinzas em sementes de pitaia das espécies *Hylocereus polyrhizus* Webb. Britton & Rose e *Hylocereus undatus* (Haw.) Britton e Rose cultivadas na Turquia, eles encontraram $2,78 \% \pm 0,62$ e $4,09 \% \pm 0,10$ respectivamente.

De acordo com Serafim (2020) a pitaia apresenta um conteúdo relativamente alto de alguns minerais, como o potássio, cálcio e ferro que são fundamentais para o bom funcionamento do organismo, logo, o consumo do fruto pode ser uma boa fonte de minerais que contribuem para a saúde e o bem-estar dos consumidores.

Quanto ao conteúdo de fibras observado, variou de $0,51 \% \pm 0,29$ a $0,85 \% \pm 0,13$ fibra dietética insolúvel, de $3,12 \% \pm 0,57$ a $4,54 \% \pm 0,18$ de fibra dietética solúvel e de $3,68 \% \pm 0,01$ de fibra total entre os processamentos. Cordeiro *et al.* (2015) observaram $11,35 \% \pm 0,57$ para resultado de conteúdo de fibra bruta em polpa de pitaia. No estudo de Coelho *et al.* (2020), obtiveram valores de fibra alimentar solúvel ($6,00 \% \pm 0,00$), fibra alimentar insolúvel ($1,9 \% \pm 0,01$) e fibra alimentar total ($7,92 \% \pm 0,02$). Resultados do presente estudo são

semelhantes também aos de Abreu *et al.* (2012), que obtiveram $3,26 \% \pm 0,47$ de fibra alimentar total.

Nesse cenário, Chaouch e Benvenuti (2020) ressaltam que o interesse nas fibras dietéticas está diretamente relacionado ao seu papel na redução de vários agravos à saúde. A celulose, hemicelulose e lignina atuam na regulação intestinal pela absorção de água, enquanto as pectinas têm efeitos na redução do colesterol e glicose. Além disso, as fibras são amplamente utilizadas na indústria de alimentos sendo adicionadas em produtos de panificação, retendo mais água, melhorando a textura e prolongando o frescor.

Desse modo, os resultados encontrados são similares a outras frutas referidas na literatura em que a maior parte da sua composição é água, com isso o teor de umidade em polpas pode variar de 85 a 89,9% (RABELO *et al.*, 2020). Também, possuem baixo conteúdo de proteínas e lipídios e destacam-se por serem ricas em fibras bem como em compostos bioativos.

De acordo com Paško *et al.* (2021), as diferenças no conteúdo e na quantidade de nutrientes em frutos estão relacionadas a vários fatores, como o genótipo, condições ambientais, maturidade do fruto, forma de colheita bem como o processamento pós-colheita, e esses fatores são determinantes para a qualidade dessas frutas.

A tabela a seguir apresenta os resultados das análises físico-químicas para todas as etapas de processamento do extrato concentrado obtido a partir de pitaia vermelha (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise físico-química (média $\pm$ DP) em diferentes etapas de produção do extrato concentrado de pitaia vermelha, 2021.

Variáveis	Etapas de processamentos da pitaia				
	PPCS (<i>In natura</i>)	PPSS (Despolpamento)	PPSS-Enz (Enzima)	PP-MF (Microfiltração)	Con-P (Concentrado)
Acidez titulável em ácido cítrico (%)	$0,47 \pm 0,02b$	$0,49 \pm 0,00b$	$0,41 \pm 0,03c$	$0,40 \pm 0,03c$	$2,13 \pm 0,05a$
Sólidos solúveis (°Brix)	$10,28 \pm 0,19b$	$7,98 \pm 0,04d$	$9,38 \pm 0,04c$	$10,06 \pm 0,05bc$	$68,70 \pm 0,98a$
Relação SS/Acidez	$21,95 \pm 0,99c$	$16,19 \pm 0,10d$	$23,10 \pm 1,64bc$	$25,22 \pm 2,06b$	$32,31 \pm 0,78a$
pH	$4,12 \pm 0,03b$	$4,20 \pm 0,02a$	$4,13 \pm 0,01b$	$4,10 \pm 0,02b$	$3,78 \pm 0,01c$

PPCS = Polpa da pitaia com semente; PPSS = Polpa de pitaia sem semente; PPSS-Enz = Polpa de pitaia sem semente com enzima; PP-MF = Polpa de pitaia após microfiltração; Con-P = Extrato concentrado de pitaia. Os valores são dados como médias $\pm$ desvio padrão de determinações em quintuplicata. Médias na mesma linha seguidas de letras diferentes diferem significativamente ($p < 0,05$) pelo teste de Tukey. Fonte: Elaborado pela autora

Quanto às variáveis físico-químicas, a acidez titulável variou de $0,40 \% \pm 0,03$ a $2,13 \% \pm 0,05$ enquanto sólidos solúveis ($^{\circ}\text{Brix}$) entre $7,98 \pm 0,04$ e $68,70 \pm 0,98$ e o pH de $3,78 \pm 0,01$ a $4,20 \pm 0,02$. Comparando a Yu *et al.* (2021), ao analisarem fruta do dragão de polpa vermelha, encontraram, para o conteúdo de acidez, 1,18 a 2,59 % expresso em ácido málico e sólidos solúveis, variando 10,21 a 13,3 $^{\circ}\text{Brix}$. Sotomayor *et al.* (2019), avaliando pitaia amarela madura *Selenicereus megalanthus* (Schum.) Britt & Rose, encontraram 20,74 $^{\circ}\text{Brix} \pm 0,73$ para sólidos solúveis, $0,14 \% \pm 0,01$ para acidez titulável e pH $4,86 \pm 0,05$.

Além disso, a relação sólidos solúveis/acidez titulável (ratio), encontrada em todos os processamentos, foi inferior ao reportado por Santiago (2015), que foi de $38,35 \pm 0,31$. Menezes *et al.* (2015), que avaliaram as características físicas e físico-químicas de pitaia vermelha durante a maturação, encontraram de 3,80 a 46,23 para ratio e evidenciaram que este parâmetro permanece praticamente constante nos estádios de desenvolvimento assim como aumenta durante a maturação do fruto.

O conteúdo de acidez relaciona-se com o estágio de maturação dos frutos, tendo em vista que frutos mais verdes possuem acidez mais elevada. A doçura e sabor da pitaia é atribuída à acidez titulável inferior a 1 %. Comparando-se a pitaia com outras espécies de frutos, ela pode ser considerada pouco ácida por apresentar valores de pH superiores aos da laranja (3,66) e kiwi (3,30), por exemplo (DUARTE *et al.*, 2017).

Nesse sentido, Cordeiro *et al.* (2015), mencionados anteriormente, ao avaliarem frutos de pitaia *Hylocereus polyrhizus* Webb. Britton & Rose colhidos maduros, obtiveram valores de $0,29 \% \pm 0,30$ para acidez titulável, $13,14^{\circ} \text{Brix} \pm 0,56$ para sólidos solúveis e $5,32 \pm 0,21$ para pH.

De acordo com Fernandes *et al.* (2010), os sólidos solúveis (SS) e a acidez titulável (AT) são importantes características de qualidade em frutos, pois influenciam no sabor por conter os açúcares e ácidos orgânicos da polpa, portanto têm sido usados como indicadores da qualidade de vários frutos.

Em um estudo anterior, Cedeño *et al.* (2019), avaliando a qualidade pós-colheita de frutos de pitaia *Hylocereus undatus* (Haw.) Britton e Rose, em três estádios de maturação, na maturidade completa, obtiveram valor de 0,60 % para acidez expresso em ácido málico. Em contrapartida, Lima *et al.* (2013), estudando quatro espécies de pitaia *Hylocereus costaricensis* Web. Britton & Rose, *Hylocereus undatus* (Haw.) Britton e Rose, *Selenicereus setaceus* Rizz e *Selenicereus megalanthus* (Schum.) Britt e Rose, frutos comerciais e nativos do Cerrado, evidenciaram a baixa acidez em frutos do dragão ao encontrarem valores variando de 0,10% a 0,15% para essa variável, expressa em ácido cítrico.

De acordo com Duarte *et al.* (2017), o teor de sólidos solúveis na fruta pitaia pode variar entre 10 e 24 °Brix, resultado que está diretamente associado ao estágio de maturação e às condições edafoclimáticas de cultivo, além disso, durante o amadurecimento do fruto, ocorre o aumento desse componente resultante da degradação de polissacarídeos. Fernandes *et al.* (2010), estudando pitaia orgânica *Hylocereus undatus* (Haw.) Britton e Rose cultivadas no município de Itajobi – SP, acharam 11,33 °Brix. Já no trabalho de Lima; Faleiro e Junqueira, (2013), verificaram valores entre 13,16 e 16,50 °Brix, analisando características físico-químicas dos frutos de pitaia *Hylocereus undatus* (Haw.) Britton e Rose e *Selenicereus setaceus* Rizz.

Sobre o pH, Ferreira *et al.* (2015), em seu estudo, caracterizaram polpas de pitaia em pó elaboradas a partir de dois processos de secagem, em leito de jorro e spray-dryer, e obtiveram pH de 4,70. Em outro trabalho analisando fruta do dragão *in natura* de polpa branca *Hylocereus undatus* (Haw.) Britton e Rose e de polpa vermelha *Hylocereus polyrhizus* Webb. Britton & Rose, foi observado para pH $4,57 \pm 0,01$ e $4,40 \pm 0,01$, respectivamente (LIAOTRAKOON *et al.*, 2013).

Tratando-se da relação sólido solúveis/acidez titulável, no trabalho de Fernandes *et al.* (2010), foram obtidas 79,42. Ainda, em um estudo Tamby *et al.* (2011) sobre as características de qualidade e aceitabilidade de três tipos de pitaia, foram obtidas 42,9 na polpa e 5,7 na casca para ratio. Já Rabelo *et al.* (2020) encontraram 72,1 para ratio ao estudarem o efeito da adubação potássica na qualidade e na composição centesimal de pitaias.

Desse modo, os valores para análise colorimétrica de cada etapa de processamento para obtenção do extrato concentrado natural obtido a partir de pitaia vermelha, encontram-se dispostos na Tabela 5.

Tabela 5 - Análise de colorimetria (média $\pm$ DP) em diferentes etapas de produção do extrato concentrado de pitaia vermelha, 2021.

Variáveis	Etapas de processamentos da pitaia				
	PPCS (<i>In natura</i>)	PPSS (Despolpamento)	PPSS-Enz (Enzima)	PP-MF (Microfiltração)	Con-P (Concentrado)
<i>L</i> *	56,40 $\pm$ 0,02a	59,64 $\pm$ 5,36a	60,07 $\pm$ 0,43a	59,40 $\pm$ 0,37a	26,53 $\pm$ 0,69b
<i>a</i> *	76,28 $\pm$ 0,07a	66,98 $\pm$ 5,45c	69,23 $\pm$ 0,65bc	73,66 $\pm$ 0,40ab	62,23 $\pm$ 0,81d
Cor <i>b</i> *	-20,27 $\pm$ 0,05d	-17,33 $\pm$ 3,23c	-23,45 $\pm$ 0,39e	-8,20 $\pm$ 0,31b	45,53 $\pm$ 1,19a
<i>c</i> *	78,93 $\pm$ 0,08a	69,23 $\pm$ 5,67c	73,10 $\pm$ 0,71bc	74,12 $\pm$ 0,36abc	77,10 $\pm$ 1,36ab
<i>h</i>	345,11 $\pm$ 0,02b	345,52 $\pm$ 2,44b	341,29 $\pm$ 0,20c	353,65 $\pm$ 0,27a	36,19 $\pm$ 0,36d

PPCS = Polpa da pitaia com semente; PPSS = Polpa de pitaia sem semente; PPSS-Enz = Polpa de pitaia sem semente com enzima; PP-MF = Polpa de pitaia após microfiltração; Con-P = Extrato concentrado de pitaia. Os valores são dados como médias $\pm$ desvio padrão de determinações em quintuplicata. Médias na mesma linha

seguidas de letras diferentes diferem significativamente ($p < 0,05$) pelo teste de Tukey. Fonte: Elaborado pela autora

Acerca da análise colorimétrica, comparando-se as amostras, pode-se observar, quanto a L^* , o corante de pitaia obteve menor luminosidade, portanto um produto mais escuro em relação às polpas. Tratando-se de a^* , esta ficou entre a cor vermelha (+) em todas as amostras, variando de $62,23 \pm 0,81$ a $76,28 \pm 0,07$. A coordenada b^* manteve-se na zona azul (-) para as amostras de polpa e amarelo (+) para o corante de pitaia. Já a coordenada c^* , que indica a saturação ou intensidade da cor, obteve valores de $69,23 \pm 5,67$ a $78,93 \pm 0,08$. Sarmiento (2017), avaliando polpa de pitaia vermelha, encontrou para luminosidade (L^*) $27,26 \pm 0,59$, Ângulo hue ($^\circ H$) $1,07 \pm 0,99$ e cromaticidade (C) $27,03 \pm 1,14$.

As técnicas tradicionais de preservação de alimentos são baseadas em calor, como a pasteurização, tendo como principal desvantagem o uso de temperaturas elevadas que causam efeitos indesejáveis sobre os compostos bioativos sensíveis ao calor além de alterar características sensoriais de frutas e bebidas à base de frutas, compostos, como betalaínas e vitamina C, que são propensos a alterações quando expostas a altas temperaturas (SANDATE-FLORES *et al.*, 2017).

De acordo com Matta, Cabral e Silva (2004), o processo de separação por membranas é uma tecnologia que utiliza baixas temperaturas, dessa forma contribui para manter as características originais das frutas na clarificação de sucos e apresenta, como vantagem, o aumento da qualidade do produto, a redução da turbidez e o bom rendimento. Portanto, a microfiltração e a ultrafiltração permitem a obtenção de alimentos seguros, preservando o valor nutricional e sensorial além de minimizar alterações químicas no produto (SANDATE-FLORES *et al.*, 2017).

Castro-Enríquez *et al.* (2020) verificaram o efeito da ultrafiltração em extratos de pitaia (*Stenocereus thurberi* (Engelm.) Buxb) sobre o seu conteúdo de fitoquímico. A análise evidenciou diminuição dos compostos fenólicos decorrente da ultrafiltração, apesar disso o extrato clarificado apresentou maior capacidade antioxidante comparado ao extrato não clarificado, indicando, assim, que esse processamento pode favorecer às propriedades funcionais por propiciar a concentração dos compostos.

5.2 Caracterização do extrato concentrado de pitaia vermelha

Um atributo relevante na qualidade dos alimentos é a cor, desse modo a indústria de alimentos utiliza substâncias com propriedades pigmentantes com a finalidade de intensificar, realçar ou restaurar a cor dos alimentos durante o seu processamento. Atualmente, cresce o

interesse da substituição de corantes de origem sintética por pigmentos naturais, pois os corantes artificiais são relatados na literatura associados a efeitos adversos à saúde. Por outro lado, os pigmentos naturais podem ser usados como ingredientes ao invés de aditivos na preparação de alimentos sem causar prejuízos à saúde (VARGAS-CAMPOS *et al.*, 2018).

As características e composição nutricional do extrato concentrado de pitaia vermelha estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Caracterização do extrato concentrado de pitaia vermelha, 2021.

Características		Conteúdo
Composição centesimal (%)		
	Umidade (%)	31,65 ± 0,27
	Proteína (%)	1,69 ± 0,09
	Lipídeos (%)	1,02 ± 0,02
	Carboidrato (%)	62,06 ± 0,30
	Cinza (%)	3,58 ± 0,17
	Fibra dietética insolúvel (%)	0,10 ± 0,00
	Fibra dietética solúvel (%)	3,30 ± 0,14
	Fibra dietética total (%)	3,50 ± 0,14
	Energia (Kcal/100g)	264,15 ± 1,36
Variáveis físico-químicas (%)		
	Acidez Titulável em ácido cítrico (%)	2,13 ± 0,05
	Sólidos Solúveis (°Brix)	68,70 ± 0,98
	Relação SS/Acidez	32,31 ± 0,78
	pH	3,78 ± 0,01
Colorimetria		
Cor	<i>L</i> *	26,53 ± 0,69
	<i>a</i> *	62,22 ± 0,81
	<i>b</i> *	45,53 ± 1,19
	<i>c</i> *	77,10 ± 1,36
	<i>h</i>	36,19 ± 0,36

Valores expressos em média e desvio padrão

Fonte: Elaborado pela autora

De modo geral, o extrato concentrado de pitaia vermelha analisado apresentou baixo teor de umidade, baixo conteúdo de proteína, lipídios e cinzas. As fibras solúveis foram as predominantes. Os carboidratos representaram o maior componente seguido de umidade, cinzas e fibra dietética total.

Para o teor de umidade no presente estudo, foi encontrado valor médio de 31,65 % ± 0,27, podendo, assim, ser considerado como um produto de baixa umidade (Tabela 6). As frutas têm elevado conteúdo de umidade, tornando-as susceptíveis aos danos. Dessa forma, a

concentração de um produto contribui para sua conservação, fácil acondicionamento, transporte e estocagem.

Com relação à composição centesimal do extrato concentrado de pitaia no presente estudo, foram encontrados valores de proteína de $1,69 \% \pm 0,09$, lipídios $1,02 \% \pm 0,02$, carboidrato $62,06 \% \pm 0,30$ e cinzas $3,58 \% \pm 0,17$. Portanto, ocorreu aumento dos componentes quando se compara ao fruto *in natura*, o que pode ser constatado nos resultados relatados por Coelho *et al.* (2020), os quais analisaram as características físico-químicas e composição centesimal da polpa, casca e semente da pitaia vermelha *Hylocereus polyrhizus* Webb. Britton & Rose e obtiveram um conteúdo de proteína, carboidratos, cinzas e lipídios na polpa nos valores de $0,5 \% \pm 0,03$, $9,65 \% \pm 0,06$, $0,39 \% \pm 0,03$ e não detectável, respectivamente.

Nas variáveis físico-químicas, o extrato concentrado de pitaia apresentou aumento na acidez, nos sólidos solúveis e na redução do pH após o processamento da polpa *in natura*. Esses resultados estão de acordo com os relatados no estudo anterior de Lima *et al.* (2020), que fez a caracterização do corante de pitaia vermelho microfiltrado e analisou o seu potencial de aplicabilidade em alimentos por meio de análise sensorial, obtendo acidez de $1,61 \pm 0,03$, sólidos solúveis de $63,10 \pm 0,08$ e pH de $3,88 \pm 0,01$.

As frutas têm baixo valor calórico, assim como a pitaia, no trabalho de Nurul e Asmah (2014), apresentou valor de energia de $62,95 \text{ kcal } 100 \text{ g}^{-1} \pm 0,45$ em suco de pitaya da Malásia e $35,36 \text{ kcal } 100 \text{ g}^{-1} \pm 0,15$ em suco de pitaia da Austrália.

Uma importante variável de qualidade e frescor de frutos é a luminosidade, visto que um produto bastante brilhoso é indicativo de um alimento fresco (DUARTE *et al.*, 2017).

Magalhães *et al.* (2019) ao avaliarem as mudanças que ocorrem durante o desenvolvimento dos frutos de pitaia vermelha, confirmaram que, durante o processo de amadurecimento, ocorre redução de L^* e aumento do a^* . Eles referem que valores de a^* correlacionam as cores verde e vermelha, portanto quanto mais madura a fruta maior esse valor, enquanto que L^* reflete no brilho da fruta. A fruta do dragão tem sua pigmentação resultante da produção e estocagem de betalaínas, pigmento que produz diversos benefícios à saúde por meio de ação antioxidante, anti-inflamatória e anticancerígena (MAGALHÃES *et al.*, 2019).

5.3 Toxicidade aguda modelo zebrafish *Danio rerio* adulto

A análise da toxicidade de um produto ou um alimento é fundamental para identificar os parâmetros toxicológicos bem como a relação dose-resposta, e assim esclarecer os

mecanismos de toxicidade de um composto químico e sua segurança clínica (LIMA *et al.*, 2020). A Tabela 7 apresenta os resultados do ensaio de toxicidade aguda frente ao *zebrafish* (*Danio rerio*) adulto.

Tabela 7 - Resultados do ensaio de toxicidade aguda do extrato concentrado de pitiaia vermelha *Hylocereus polyrhizus* em *zebrafish* (*Danio rerio*) adulto, 2021.

Amostra	Mortalidade						LC 50 v/v % 20 µL (96 h)
	CN	5%	25%	50%	75%	100%	
Concentrado de pitiaia	1	0	0	0	0	0	> 100%

CN - Grupo controle negativo: água destilada, n = 7 animais / grupo; LC₅₀ - Concentração letal para matar 50% do *zebrafish* adulto. Unidade de mortalidade: LC₅₀ (96hs) > 100% v/v 20 µL.

Fonte: Elaborado pela autora

O presente estudo constatou que não houve toxicidade do extrato concentrado de pitiaia, pois todas as concentrações utilizadas (5%, 25%, 50% 75% e 100%) não causaram mortalidade de 50% dos *zebrafish* (*Danio rerio*) adultos. Na maior dose testada, também não apresentou mortes, indicativo que não é tóxico (Tabela 7). Os resultados são condizentes com estudos anteriores que avaliaram a segurança clínica de partes e outros produtos derivados do fruto pitiaia.

Recentemente, o estudo de Lira *et al.* (2020) avaliou a toxicidade de polpa e a casca de pitiaia vermelha liofilizadas, com o uso do modelo experimental *zebrafish* e, em ambos os produtos, não encontraram sinais de toxicidade.

Outros autores, entre eles, Hor *et al.* (2012), analisando a segurança do extrato de metanol da fruta do dragão vermelha *Hylocereus polyrhizus*, não detectaram mortalidade ou sinais de toxicidade aguda e crônica em ratos durante 28 dias de experimentos. Yong *et al.* (2018) também não encontraram citotoxicidade em extrato de pitiaia vermelha rico em betacianinas, após 24 h de exposição de células humanas normais (células de rim embrionário e monócitos), em modelo *in vitro* mediante o teste de viabilidade celular (MTT).

Ainda, Paško *et al.* (2021b) examinaram a citotoxicidade em diferentes variedades de frutas colhidas em Israel, obtendo efeito citotóxico de *H. costaricensis* em células cancerosas maior do que a de *H. megalanthus* e *H. undatus*, enquanto nenhuma das espécies foi tóxica para as células normais.

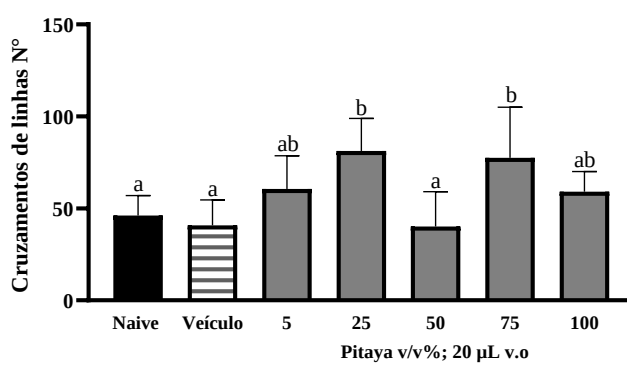
Dessa forma, até então, a fruta pitiaia é considerada atóxica, e estudos com esse fruto e similares confirmam sua segurança clínica.

5.4 Cruzamento de linhas zebrafish (*Danio rerio*) adulto

A resposta comportamental do peixe-zebra frente à exposição aguda e crônica a substâncias é um indicador sensível para estimar se substâncias são capazes de alterar a locomoção do animal. Dentre as respostas comportamentais, a cinética da natação é o parâmetro mais relevante e amplamente estudado (CHAKRABORTY *et al.*, 2016).

A medida da atividade locomotora geral foi obtida a partir do número de cruzamento de linhas para cada peixe por cinco minutos, resultados expressos na Figura 11.

Figura 11 - Efeito do extrato concentrado de pitaya vermelha sob a atividade locomotora do zebrafish (*Danio rerio*) adulto no Teste de Campo Aberto (0-5min), 2021.



Extrato concentrado de pitaya; n = 7 animais / grupo. Letras diferentes diferem significativamente ($p < 0,05$) pelo teste de Tukey. Fonte: Elaborado pela autora

Como resultado, pode-se observar que os peixes tratados com o extrato concentrado de pitaya não reduziram sua atividade locomotora significativamente comparando ao controle naive.

Em suma, o restante das doses testadas (5%, 25%, 75% e 100%) não causaram efeito sedativo ou redução da atividade locomotora nos animais, pois não ocorreu redução no número de cruzamento de linhas na placa de Petri pelos animais, apresentando-se superior aos grupos controle. Comparando-se aos resultados Lira *et al.* (2020), que fez teste do campo aberto com *zebrafish*, usando concentrações de casca e polpa de pitaya liofilizadas, na polpa, nas doses de 0,1, 0,5 ou 1,0 mg / mL também não houve redução da atividade locomotora dos peixes.

O *zebrafish* comporta-se naturalmente em campo aberto com atividade natatória constante e ações de imobilidade não são observadas em condições naturais nesses animais (BEZERRA *et al.*, 2020). Conforme Oliveira *et al.* (2019), é sugestivo de uma possível ação

sedativa, a exemplo, as drogas sedativas/ansiolíticas (benzodiazepínicos), as substâncias ou compostos nos quais reduzem a mobilidade do *zebrafish* adulto em teste de campo aberto.

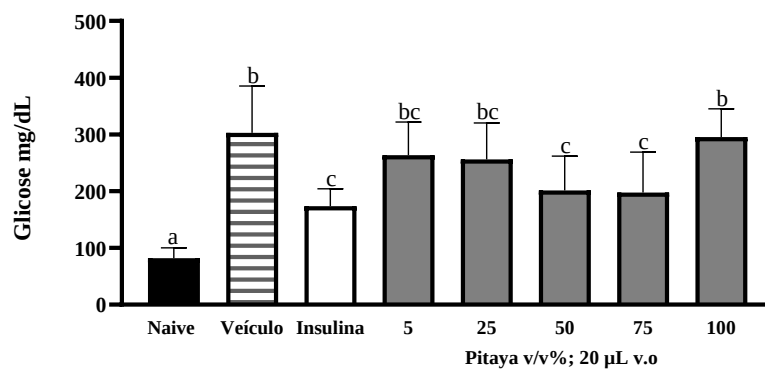
A heterogeneidade no comportamento do *zebrafish*, tais como agressividade, sociabilidade, exploração e locomoção é estudada. Embora essas diferenças individuais de comportamento possam, a princípio, serem consideradas indesejadas, elas têm múltiplas causas biológicas, que podem ser valiosas para estudar as diferenças individuais entre os peixes e sua relação com fisiologia, neuroquímica e genômica dos animais (LIEGGI *et al.*, 2019).

Inclusive, esses animais dispõem de uma variedade de comportamentos naturais para caçar e capturar presas vivas, selecionar e defender locais de desova, formar cardumes e fugir de predadores. Sendo assim, os comportamentos locomotores desempenham papel essencial nas práticas alimentares, sociais e defensivas ao longo da vida dos peixes (COLWILL *et al.*, 2011).

5.5 Hiperglicemia aguda *zebrafish* (*Danio rerio*) adulto

Oscilações agudas da glicose sanguínea após as refeições colaboram de forma significativa para níveis glicêmicos cronicamente altos. A hiperglicemia pós-prandial pode levar a vários mecanismos fisiológicos que alteram a homeostase (MILECH *et al.*, 2001). A Figura 12 apresenta os resultados do teste de hiperglicemia aguda com modelo *zebrafish* D-glicose (2,5 g / kg de peso) administrado via oral (v.o).

Figura 12 - Efeito do extrato concentrado de pitaia vermelha sob hiperglicemia aguda em *zebrafish* (*Danio rerio*) adulto, 2021.



Extrato concentrado de pitaia; n = 8 animais / grupo. Letras diferentes diferem significativamente ($p < 0,05$) pelo teste de Tukey. Fonte: Elaborado pela autora

Nos resultados encontrados, foi observado que todos os animais hiperglicêmicos tratados com extrato concentrado de pitáia (50% e 75% em 20 µL v.o) tiveram níveis glicêmicos significativamente diminuídos ($p < 0,05$), que foram semelhantes ao grupo tratado com insulina de $173,73 \pm 30,95$ mg/dL. Seus valores médios de glicemia foram $201,12 \pm 60,62$ mg/dL na dose 50% do extrato concentrado e $197,62 \pm 71,22$ mg/dL no tratamento 75%. Por outro lado, o grupo controle veículo, composto por animais hiperglicêmicos tratados apenas com água, apresentou média de $302,75 \pm 82,41$ mg /dL.

A redução da hiperglicemia aguda nos zebrafish pode ser influenciada por diversos fatores, dentre eles, um possível mecanismo é a presença de fibras solúveis na composição do extrato concentrado de pitáia. Conforme Geloneze *et al.* (2006) as fibras solúveis melhoram a glicemia pós-prandial por auxiliarem no retardo do esvaziamento gástrico por meio de sua viscosidade, no aumento da saciedade e redução da velocidade de absorção dos carboidratos, e da resposta glicêmica.

No estudo de Nisak *et al.* (2009), ao ofertarem refeições com baixo índice glicêmico e alto teor de fibras para pacientes diabéticos tipo 2, resultou na melhora da hiperglicemia pós-prandial em comparação com refeição de alto índice glicêmico e baixo teor de fibras.

Dessa forma, Lira *et al.* (2020), demonstraram que a polpa e casca da pitáia vermelha (*H. polyrhizus*) contêm compostos fenólicos tais como filocactinas, betaninas, flavanoides e quercetina potencialmente importantes.

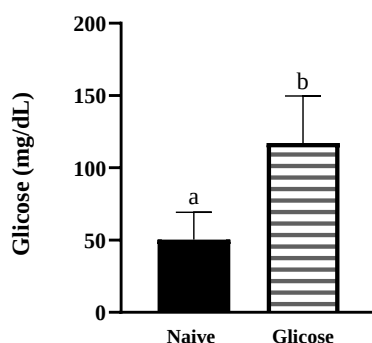
A hiperglicemia produz estresse oxidativo, e o aumento do estresse oxidativo conduz a disfunção, dano e morte celular, uma vez que sua produção ocorre de forma marcante durante o estado hiperglicêmico, assim, o uso de antioxidantes e compostos bioativos são amplamente estudados como efeito terapêutico e protetor (OYELAJA-AKINSIPO *et al.*, 2020).

Desse modo, em um estudo realizado por Coelho *et al.* (2020), que investigaram o efeito do extrato de polpa e semente de pitáia vermelha sobre o estresse oxidativo em camundongos swiss fêmeas diabéticas, os achados mostraram redução da peroxidação lipídica nos animais doentes, indicando, assim o potencial antioxidante e funcional do fruto.

5.6 Indução do DM crônico zebrafish *Danio rerio* adulto

Os resultados da indução do *diabetes* em zebrafish (*Danio rerio*) adulto, mediante a imersão em D-glicose (111 mM) por 14 dias encontram-se disposto na Figura 13.

Figura 13 - Indução de hiperglicemia crônica em zebrafish (*Danio rerio*) por imersão em solução de glicose 111 mM por 14 dias, 2021.

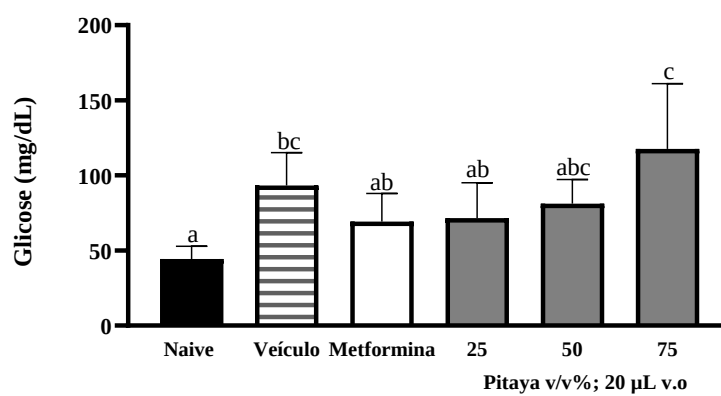


n = 8 animais / grupo. Letras diferentes diferem significativamente ($p < 0,05$) pelo teste de Teste t de Student. Fonte: Elaborado pela autora

A exposição dos peixes a solução de glicose (111 mM) por 14 dias aumentou os níveis de glicose sanguíneos em jejum. Os animais do grupo controle (naive) apresentaram valores médio de glicemia $50,38 \pm 18,94$ mg/dL. Após os 14 dias, os peixes tratados com D-glicose apresentaram valores de $117,12 \pm 32,52$ mg/dL para esse parâmetro. Dessa forma, a exposição contínua à glicose provocou um aumento de 2,32 vezes nos níveis de glicose sanguínea comparando ao grupo controle basal (Figura 13).

A Figura 14 apresenta os resultados do teste de hipoglicemia crônica com tratamento de 5 dias em zebrafish (*Danio rerio*) adulto.

Figura 14 - Efeito do extrato concentrado de pitaia vermelha na hiperglicemia crônica em zebrafish (*Danio rerio*) adulto, 2021.



Extrato concentrado de pitaia; n = 7 animais / grupo. Letras diferentes diferem significativamente ($p < 0,05$) pelo teste de Tukey. Fonte: Elaborado pela autora

Após o tratamento por cinco dias, os animais hiperglicêmicos tratados com extrato concentrado de pitaia 25% e 50% em 20 μ L v.o, comparado ao grupo controle naive, animais

saudáveis, não ocorreu diferença significativa entre eles. Seus valores médios de glicemia foram $71,57 \pm 23,56$ mg/dL na dose 25% do extrato concentrado e $81,14 \pm 16$ mg/dL no tratamento 50%. Em contrapartida, a dose 75% em 20 μ L v.o teve diferença significativa ($p < 0,05$) comparado ao naïve, apresentando aumento médio com um valor de $117,71 \pm 43,41$ mg/dL de glicose.

Os resultados revelaram que a suplementação do extrato concentrado de pitaia vermelha reduziu a glicemia de jejum dos peixes na concentração 25% e 50% em 20 μ L v.o mas não houve diferença significativa comparando ao grupo veículo. Assim, o efeito hipoglicêmico da pitaia vermelha pode ser atribuído ao seu teor de compostos bioativos, antioxidantes e fibra alimentar solúvel presente nesse fruto e já descrito em outros trabalhos (OMIDIZADEH *et al.*, 2014).

Ramli *et al.* (2014), avaliando o efeito hipoglicemiante do suco de pitaia a 5% em camundongos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos e gorduras, obtiveram tendência de normalização da glicose após 8 semanas de tratamento e constataram que o suco de pitaya vermelha pode servir como terapia complementar para reduzir algumas manifestações da síndrome metabólica.

Em outro estudo, Omidizadeh *et al.* (2014), ao investigarem a atividade antirresistência à insulina da pitaia vermelha *Hylocereus polyrhizus* em camundongos, observaram que atenuou a resistência à insulina e reduziu a hipertrigliceridemia.

Considerando que a obesidade e as dislipidemias são características comuns no DM, em trabalhos que investigaram a atividade hipolipidêmica da pitaia, em um modelo experimental de hipercolesterolemia em camundongos, obtiveram uma redução no nível de colesterol total quando comparados ao grupo de doentes não tratados (HOLANDA *et al.*, 2021).

Um estudo conduzido por Song *et al.* (2016) para avaliar a influência do suco de pitaia branca em distúrbios metabólicos relacionados à obesidade, como resistência à insulina e esteatose hepática em camundongos alimentados com dieta rica em gordura, mostrou como resultados uma melhora na resistência à insulina induzida por dieta rica em gordura, esteatose hepática e hipertrofia adiposa.

Conforme Muraki *et al.* (2013), que investigaram a associação do consumo de frutas e o risco de diabetes tipo 2 em homens e mulheres, constataram que um maior consumo de frutas *in natura* em particularmente, uva, maçã, banana e mirtilo podem influenciar de forma positiva ao menor risco da doença.

Dessa forma, a alimentação de uma pessoa com *diabetes* deve ser variada e equilibrada, portanto, o consumo de vegetais e frutas é proposto para auxiliar na redução da hiperglicemia juntamente com o tratamento medicamentoso e outras práticas de manejo da doença, pois, estes alimentos apresentam um conteúdo variável de fibras, compostos antioxidantes, outros nutrientes e fitoquímicos que em conjunto podem reduzir o risco de DM (MURAKI *et al.*, 2013; SONG *et al.*, 2016).

Assim, estudos reportam que a atividade biológica da pitaia ocorre por suas propriedades antioxidantes altas, associada à presença dos fenólicos e betacianinas, com isso a implementação de frutas do dragão na alimentação humana é sugestivo com possíveis efeitos positivos sobre a inflamação, redução da hiperglicemia e suas complicações, redução da pressão arterial, redução das dislipidemias e prevenção de câncer de cólon (PAŠKO *et al.*, 2021; POOLSUP; SUKSOMBOON; PAW, 2017).

6. CONCLUSÃO

Portanto, os resultados da composição centesimal e físico-química mostraram aumento nos teores de proteína, lipídios, carboidratos, cinzas, sólidos solúveis e redução do pH em consequência da concentração do produto.

Nos testes *in vivo*, o concentrado de pitaia mostrou-se atóxico e reduziu a glicemia dos peixes hiperglicêmicos de forma aguda e crônica. A maior parte dos tratamentos para redução da hiperglicemia centra-se na glicemia global, no entanto o uso de compostos direcionados, simultaneamente, ao estado pós-alimentar e à glicemia de jejum, é uma importante estratégia que possibilita um melhor manejo da doença a longo prazo.

Assim, o uso de produtos naturais, como a pitaia, de forma complementar ao tratamento medicamentoso do *diabetes mellitus* é preliminar, assim pesquisas futuras são necessárias para apoiar sua eficácia e elucidar os possíveis mecanismos responsáveis pelo efeito hipoglicemiante.

REFERÊNCIAS

- ABREU, W. C. de et al. Características físico-químicas e atividade antioxidante total de pitaias vermelha e branca. **Revista do Instituto Adolfo Lutz (Impresso)**, v. 71, n. 4, p. 656-661, 2012.
- ALEJANDRO, E. U. et al. Gestational *Diabetes mellitus*: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 14, jul. 2020.
- ALENCAR, L. L. de. **A suplementação de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 com castanha-do-brasil, pode alterar o estado nutricional relativo ao selênio, o grau de inflamação e a microbiota intestinal**. 2019. Tese (Doutorado em Ciência dos alimentos). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.
- ALMEIDA, E. I. B. et al. Cultivo de *Hylocereus* sp. com enfoque na propagação vegetativa, sombreamento e adubação mineral. **Revista Agro@mbiente on-line**, v. 10, n. 1, p. 65-76, 2016.
- ANDRADE, P. F. de S. Fruticultura—análise da conjuntura agropecuária—Safrá 2016/17. **Pará: Secretaria da Agricultura e do Abastecimento Departamento de Economia Rural**, 2017.
- ANGELO, P. M; JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos-uma breve revisão. **Revista do Instituto Adolfo Lutz (Impresso)**, v. 66, n. 1, p. 01-09, 2007.
- ANKOM. **Technology method 2: rapid determination of oil/fat utilizing high temperature solvent extraction**. Macedon, 2009. p. 2
- ANNUNZIATA, G. et al. Microencapsulation as a tool to counteract the typical low bioavailability of polyphenols in the management of diabetes. **Food and Chemical Toxicology**, p. 111248, 2020.
- AOAC (ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS). **Official methods of analysis off AOAC International**. 20 ed. Editor: Dr. George W. Latimer, Jr. Rockville, MD, USA, 2016.
- AOCS. American Oil Chemists' Society. **Official Method Am 5-04, Rapid determination of oil/fat utilizing high temperature solvent extraction**. Urbana: Official Methods and Recommended Practices of the American Oil Chemists' Society, 2005.
- ASSOCIATION, A. D. Diagnosis and Classification of *Diabetes mellitus*. **Diabetes Care**, v. 34, n. Suppl 1, p. S62, jan. 2011.
- BAO, T. et al. Systematic evaluation of polyphenols composition and antioxidant activity of mulberry cultivars subjected to gastrointestinal digestion and gut microbiota fermentation. **Journal of Functional Foods**, v. 58, p. 338-349, 2019.

BEZERRA, A. J. N. et al. Avaliação da segurança não clínica do triterpeno ácido acetil aleurítico (AAA) isolado de *Croton zehntneri* em zebrafish (*Danio rerio*) adulto. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 55932-55940, 2020.

BHAT, R.; PALIYATH, G. Fruits of tropical climates: dietary importance and health benefits. Editor(s): Benjamin Caballero, Paul M. Finglas, Fidel Toldrá, Encyclopedia of Food and Health, Academic Press. p. 144-149, 2016.

BLUESTONE, J. A.; HEROLD, K.; EISENBARTH, G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. **Nature**, v. 464, n. 7293, p. 1293-1300, 2010.

BURHANS, M. S.; HAGMAN, D. K.; KUZMA, J. N.; SCHMIDT, K. A.; KRATZ, M. Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 *Diabetes mellitus*. **Comprehensive Physiology**, v. 9, n. 1, p. 1–58, 2018.

CARDONA, F. et al. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 24, n. 8, p. 1415-1422, 2013.

CASTRO-ENRÍQUEZ, D. D. et al. Effect of Ultrafiltration of Pitaia Extract (*Stenocereus thurberi*) on Its Phytochemical Content, Antioxidant Capacity, and UPLC-DAD-MS Profile. **Molecules**, v. 25, n. 2, jan. 2020.

CAVALCANTE, Í. H. L. Pitaia: propagação e crescimento de plantas. 2008.

CEDEÑO, S. DEL R. V. et al. Calidad poscosecha de frutos de pitahaya (*Hylocereus undatus* Haw.) en tres estados de madurez. **Revista Espamciencia ISSN 1390-8103**, v. 10, n. 1, p. 8–13, 5 ago. 2019.

CHAKRABORTY, C. et al. Zebrafish: A complete animal model to enumerate the nanoparticle toxicity. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 14, 2016.

CHAOUCH, M. A.; BENVENUTI, S. The Role of Fruit by-Products as Bioactive Compounds for Intestinal Health. **Foods**, v. 9, n. 11, nov. 2020.

CHENG, M. et al. The WRKY transcription factor HpWRKY44 regulates CytP450-like1 expression in red pitaia fruit (*Hylocereus polyrhizus*). **Horticulture research**, v. 4, n. 1, p. 1-9, 2017.

CHEW, Y. M.; HUNG, C.-H.; KING, V. A.-E. Accelerated storage test of betalains extracted from the peel of pitaia (*Hylocereus cacti*) fruit. **Journal of food science and technology**, v. 56, n. 3, p. 1595-1600, 2019.

CHITARRA, A. B.; CHITARRA, M. I. F. Pós-Colheita de Frutos e Hortaliças – fisiologia e manuseio. 2 ed. Lavras/MG: Editora UFLA, 2005.

CHOO, J. C.; KOH, R. Y.; LING, A. P. K. Medicinal properties of Pitaia: a review. **Spatula DD**, v. 6, n. 2, p. 69-76, 2016.

CHOO, K. Y. et al. Studies on the storage stability of fermented red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) drink. **Food science and biotechnology**, v. 27, n. 5, p. 1411-1417, 2018.

COELHO, L. C. et al. Características físico-químicas e efeito no estresse oxidativo da pitaiia vermelha em camundongos swiss diabéticos. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e899975035–e899975035, 2020.

COLWILL, R. M.; CRETON, R. Locomotor behaviors in zebrafish (*Danio rerio*) larvae. **Behavioural processes**, v. 86, n. 2, p. 222-229, 2011.

CONCEA (CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL). Diretriz da prática de eutanásia, p. 49, 2018.

CONSTANTINO, L. V. et al. Nutritional quality and technological potential of pitaya species. Qualidade nutricional e potencial tecnológico de espécies de pitaya. **Semina: Ciências Agrárias Londrina**, v. 42, n. 3, suplemento 1, p. 2023-2030, 2021.

CORDEIRO, M. H. M. et al. Caracterização física, química e nutricional da pitaiia-rosa de polpa vermelha. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 37, n. 1, p. 20–26, mar. 2015.

COSTA, R. T. R. do V. **Qualidade pós-colheita e atividade enzimática oxidativa de pitaiia [Hylocereus costaricensis (Web.) Britton & Rose]**. 2015. Monografia (Engenharia de Alimentos) – Universidade Federal de Campina grande Pombal, 2015.

DARYABOR, G. et al. The Effects of Type 2 *Diabetes mellitus* on Organ Metabolism and the Immune System. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. 1582, 2020.

DAWN, A.; DEEP, S. Thinking beyond tradition: Polyphenols as effective refolding modulators. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 148, p. 969-978, 2020.

DING, X. et al. BTH Treatment Delays the Senescence of Postharvest Pitaiia Fruit in Relation to Enhancing Antioxidant System and Phenylpropanoid Pathway. **Foods**, v. 10, n. 4, abr. 2021.

DIÓGENES, M. F. S. **Curva de crescimento e marcha de absorção de nutrientes da pitaiia (Hylocereus undatus)**. 2017 Monografia (Curso de Agronomia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.

DIONÍSIO, A. P. et al. Raiz tuberosa de yacon (*Smallanthus sonchifolius*): obtenção de extrato com manutenção das suas propriedades nutricionais e inativação de enzimas de escurecimento. **Embrapa Agroindústria Tropical-Comunicado Técnico (INFOTECA-E)**, 2013.

DIRAR, A. M.; DOUPIS, J. Gestational diabetes from A to Z. **World Journal of Diabetes**, v. 8, n. 12, p. 489, 15 dez. 2017.

DOLATKHAH, N.; HAJIFARAJI, M.; SHAKOURI, S. K. Nutrition Therapy in Managing Pregnant Women With Gestational *Diabetes mellitus*: A Literature Review. **Journal of Family & Reproductive Health**, v. 12, n. 2, p. 57, jun. 2018.

DOS REIS LIMA, J. et al. Avaliação da segurança não clínica da chalcona (E)-1-(2-hidroxi-3, 4, 6-trimetoxifenil)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-ona frente a zebrafish (*Danio rerio*) adulto. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 55894-55901, 2020.

DOS SANTOS, M. M., et al. Hyperglycemia elicits anxiety-like behaviors in zebrafish: protective role of dietary diphenyl diselenide. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, p. 85, v. 128-135, 2018.

DORSEMANS, Anne-Claire, et al. Acute and chronic models of hyperglycemia in zebrafish: a method to assess the impact of hyperglycemia on neurogenesis and the biodistribution of radiolabeled molecules. **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, v. 124, p. e55203, 2017.

DUARTE, M. H. et al. Qualidade de pitaiá (*Hylocereus undatus*) submetida à adubação orgânica e armazenada sob refrigeração. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 20, n. 0, 2017.

EHSAN, Selangor Darul. Determination of pitaiá seeds as a natural antioxidant and source of essential fatty acids. **International Food Research Journal**, v. 17, p. 1003-1010, 2010.

ESQUIVEL, P.; STINTZING, F. C.; CARLE, R. Phenolic compound profiles and their corresponding antioxidant capacity of purple pitaiá (*Hylocereus* sp.) genotypes. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 62, n. 9-10, p. 636-644, 2007.

FACHINELLO, J. C. et al. Situação e perspectivas da fruticultura de clima temperado no Brasil. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 33, n. SPE1, p. 109-120, 2011.

FERNANDES, D. R. et al. Improvement of production and fruit quality of pitaiás with potassium fertilization. **Acta Scientiarum. Agronomy**, v. 40, 2018.

FERNANDES, L. M. DE S. et al. Características pós-colheita em frutos de pitaiá orgânica submetida a diferentes doses de irradiação. **Biodiversidade**, v. 9, n. 1, 2010.

FERREIRA, A. P. R, et al. Estudo comparativo das características físicas e físico-químicas de pós de pitaya roxa (*hylocereus polyrhizus*) obtidos por secagem em leito de jorro e spray-dryer. **Blucher Chemical Engineering Proceedings**, v.1, n. 2, p. 3247-3253, 2015.

FERREIRA, L. M; HOCHMAN, B.; BARBOSA, M. V. Modelos experimentais em pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, p. 28-34, 2005.

FIRESTONE, D. (Ed.). Official methods and recommended practices of the AOCS. 6th. ed. 3rd print. Urbana, Ill. AOCS, c2009.

GARCÍA-CRUZ, L. et al. Betalains and phenolic compounds profiling and antioxidant capacity of pitaiá (*Stenocereus* spp.) fruit from two species (*S. Pruinosus* and *S. stellatus*). **Food chemistry**, v. 234, p. 111-118, 2017.

GARCÍA-CRUZ, L. et al. Physical, Chemical, and Antioxidant Activity Characterization of Pitaiá (*Stenocereus pruinosus*) Fruits. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 68, n. 4, p. 403–410, 1 dez. 2013.

GARCÍA-PÉREZ, M. E.; KASANGANA, P. B.; STEVANOVIC, T. Bioactive Polyphenols for Diabetes and Inflammation in Psoriasis Disease. In: **Studies in Natural Products Chemistry**. Elsevier, 2017. p. 231-268.

GELONEZE, B.; LAMOUNIER, R. N.; COELHO, O. R. Hiperglicemia pós-prandial: tratamento do seu potencial aterogênico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 5, p. 660-670, 2006.

GERUM, A. de A. et al. Fruticultura tropical: potenciais riscos e seus impactos. **Embrapa Mandioca e Fruticultura-Docmentos (INFOTECA-E)**, 2019.

GIACCO, R. et al. Effects of polyphenols on cardio-metabolic risk factors and risk of type 2 diabetes. A joint position statement of the Diabetes and Nutrition Study Group of the Italian Society of Diabetology (SID), the Italian Association of Dietetics and Clinical Nutrition (ADI) and the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD). **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 30, n. 3, p. 355-367, 2020.

GOWD, V. et al. Dietary polyphenols to combat the metabolic diseases via altering gut microbiota. **Trends in Food Science & Technology**, v. 93, p. 81-93, 2019.

GROSS, J. L. et al. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 1, p. 16–26, fev. 2002.

GUASCH-FERRÉ, M., et al. Dietary Polyphenols, Mediterranean Diet, Prediabetes, and Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. **Oxidative medicine and cellular longevity** v. 2017, 2017.

GUT, P. et al. Little Fish, Big Data: Zebrafish as a Model for Cardiovascular and Metabolic Disease. **Physiological Reviews**, v. 97, n. 3, p. 889, 1 jul. 2017.

HOLANDA, M. O. et al. Intake of pitaia (*Hylocereus polyrhizus* (F.A.C. Weber) Britton & Rose) beneficially affects the cholesterolemic profile of dyslipidemic C57BL/6 mice. **Food Bioscience**, v. 42, p. 101181, 1 ago. 2021.

HOR, S. Y. et al. Safety assessment of methanol extract of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*): Acute and subchronic toxicity studies. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 63, n. 1, p. 106–114, 1 jun. 2012.

HORWITZ, W. et al. Official methods of analysis of AOAC International. Volume I, agricultural chemicals, contaminants, drugs/edited by William Horwitz. **Gaithersburg (Maryland): AOAC International**, 1997, 2010.

HUA, Q. et al. Metabolomic characterization of pitaia fruit from three red-skinned cultivars with different pulp colors. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 126, p. 117-125, 2018.

HUANG, X. et al. Sodium dehydroacetate exposure decreases locomotor persistence and hypoxia tolerance in zebrafish. **Environmental Research**, v. 195, p. 110276, 1 abr. 2021.

IAL, INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Métodos físico-químicos para análise de alimentos. **IAL, Normas Analíticas**, 2008.

IDF. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Belgium:IDF. 2021.

JAMILAH, B. et al. Physico-chemical characteristics of red pitaia (*Hylocereus polyrhizus*) peel. **International Food Research Journal**, v. 18, n. 1, p. 279–285, fev. 2011.

JAVEED, N.; MATVEYENKO, A. V. Circadian Etiology of Type 2 *Diabetes mellitus*. *Physiology*, v. 33, n. 2, p. 138, 1 mar. 2018.

JERONIMO, M. C.; ORSINE, J. V. C.; NOVAES, M. R. C. Gi. Nutritional pharmacological and toxicological characteristics of pitaia (*Hylocereus undatus*): A review of the literature. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 11, n. 27, p. 300-304, 2017.

JUNQUEIRA, K. P. et al. Informações preliminares sobre uma espécie de pitaia do cerrado. **Embrapa Cerrados-Documents (INFOTECA-E)**, 2002.

KAKOURI, E. et al. Crocins from *Crocus sativus* L. in the Management of Hyperglycemia. In Vivo Evidence from Zebrafish. **Molecules**, v. 25, n. 22, 2020.

KHAN, M. I.; GIRIDHAR, P. Plant betalains: Chemistry and biochemistry. **Phytochemistry**, v. 117, p. 267-295, 2015.

KHUITUAN, P. et al. Prebiotic oligosaccharides from dragon fruits alter gut motility in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 114, p. 108821, 2019.

KIM, H. et al. Comparative antioxidant and antiproliferative activities of red and white pitaia and their correlation with flavonoid and polyphenol content. **Journal of food science**, v. 76, n. 1, p. C38-C45, 2011.

LACHOWICZ, Joanna et al. Zebrafish as an Animal Model for Testing Agents with Antidepressant Potential. **Life**, v. 11, n. 8, p. 792, 2021.

LAMBRINOU, E.; HANSEN, T. B.; BEULENS, J. W. J. Lifestyle factors, self-management and patient empowerment in diabetes care. **European journal of preventive cardiology**, v. 26, n. 2_suppl, p. 55-63, 2019.

LE BELLEC, F.; VAILLANT, F. Pitahaya (pitaia) (*Hylocereus* spp.). In: **Postharvest biology and technology of tropical and subtropical fruits**. Woodhead Publishing, p. 247-273e, 2011.

LEITE, C. P. et al. Comportamento Alimentar de Portadores de *Diabetes mellitus* tipo II atendidos em uma UBS/Food Behavior of *Diabetes mellitus* type II carriers at a UBS. **ID on line REVISTA DE PSICOLOGIA**, v. 13, n. 47, p. 911-923, 2019.

LESSA, F. de O. **Caracterização e avaliação sensorial de frutos de pitaia (*Hylocereus* spp.)**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019.

LI, J. et al. Plasma tyrosine and its interaction with low high-density lipoprotein cholesterol and the risk of type 2 *diabetes mellitus* in Chinese. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 10, n. 2, p. 491, mar. 2019.

LI, R. et al. Effects and underlying mechanisms of bioactive compounds on type 2 *diabetes mellitus* and Alzheimer's disease. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2019, 2019.

LI, W.; HUANG, E.; GAO, S. Type 1 *diabetes mellitus* and cognitive impairments: a systematic review. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 57, n. 1, p. 29-36, 2017.

LIAO, H. et al. Evaluation of colour stability of clear red pitaia juice treated by thermosonication. **LWT**, v. 121, p. 108997, 2020.

LIAOTRAKOON, W. et al. Impact of Thermal Treatment on Physicochemical, Antioxidative and Rheological Properties of White-Flesh and Red-Flesh Dragon Fruit (*Hylocereus* spp.) Purees. **Food and Bioprocess Technology**, v. 6, n. 2, p. 416–430, 1 fev. 2013.

LIEGGI, Christine et al. The Influence of behavioral, social, and environmental factors on reproducibility and replicability in aquatic animal models. **ILAR journal**, v. 60, n. 2, p. 270-288, 2019.

LIM, T. K. *Hylocereus polyrhizus*. In: **Edible medicinal and non-medicinal plants**. Springer, Dordrecht, p. 643-649, 2012.

LIMA, A. C. V. et al. Microfiltered red–purple pitaia colorant: UPLC-ESI-QTOF-MSE-based metabolic profile and its potential application as a natural food ingredient. **Food Chemistry**, v. 330, p. 127222, 2020.

LIMA, C. A. D.; FALEIRO, F. G.; JUNQUEIRA, N. T. V. Diversidade genética intra e interespecífica de pitaia com base nas características físico-químicas de frutos. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 35, p. 1066–1072, dez. 2013.

LIMA, C. A. de. et al. Características físico-químicas, polifenóis e flavonoides amarelos em frutos de espécies de pitaia comerciais e nativas do cerrado. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 35, n. 2, p. 565-570, 2013.

LIRA, S. M. et al. Caracterização fitoquímica dos extratos bruto e aquoso da polpa e da casca de pitaia vermelha (*Hylocereus polyrhizus*). **Embrapa Agroindústria Tropical-Capítulo em livro técnico (INFOTECA-E)**, 2019.

LIRA, S. M. et al. Metabolic profile of pitaia (*Hylocereus polyrhizus* (F.A.C. Weber) Britton & Rose) by UPLC-QTOF-MSE and assessment of its toxicity and anxiolytic-like effect in adult zebrafish. **Food Research International**, v. 127, p. 108701, 1 jan. 2020.

LORENZO, J. M. et al. Polyphenols: Bioaccessibility and bioavailability of bioactive components. In: **Innovative Thermal and Non-Thermal Processing, Bioaccessibility and Bioavailability of Nutrients and Bioactive Compounds**. Woodhead Publishing, 2019. p. 309-332.

LUCINDO, A. L. M. M. M.; SOUZA, G. S. DE. A relação entre o sistema imune e endócrino com o desenvolvimento do diabetes Melittus tipo 1 / The connexion between the immune and endocrine system with the development of diabetes Melittus type 1. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 6334–6344, 24 mar. 2021.

- MA, G.; CHEN, Y. Polyphenol supplementation benefits human health via gut microbiota: A systematic review via meta-analysis. **Journal of Functional Foods**, v. 66, p. 103829, 2020.
- MAGALHÃES, D. S. et al. Changes in the physical and physico-chemical characteristics of red-pulp dragon fruit during its development. **Scientia Horticulturae**, v. 253, p. 180–186, 27 jul. 2019.
- MARTINS, A. B. G. et al. Fruit quality of pitaia as a function of pollination time, pollen source and environment for cultivation. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 33, n. 4, p. 1162-1168, 2011.
- MATACCHIONE, G. et al. Pleiotropic Effects of Polyphenols on Glucose and Lipid Metabolism: Focus on Clinical Trials. **Ageing Research Reviews**, p. 101074, 2020.
- MATTA, V. M. DA; CABRAL, L. M. C.; SILVA, L. F. M. Suco de acerola microfiltrado: avaliação da vida-de-prateleira. **Food Science and Technology**, v. 24, p. 293–297, 2004.
- MEDEIROS, A. F. DE et al. Mechanism of the action of bioactive proteins of vegetables in *diabetes mellitus* type 2: Systematic review protocol. **Medicine**, v. 98, n. 39, 2019.
- MENEZES, T. P. et al. Características físicas e físico-químicas de pitaia vermelha durante a maturação. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 36, n. 2, p. 631-643, 2015.
- MILECH, A.; CHACRA, A. R.; KAYATH, M. J. Revisão da hiperglicemia pós-prandial e a hipoglicemia no controle do *diabetes mellitus*: o papel da insulina lispro e suas pré-misturas nos picos e vales. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, p. 423-432, 2001.
- MONTOYA-ARROYO, A. et al. Characterization of cell wall polysaccharides of purple pitaia (*Hylocereus* sp.) pericarp. **Food Hydrocolloids**, v. 35, p. 557-564, 2014.
- MOORTHY, M. et al. Prebiotic potential of polyphenols, its effect on gut microbiota and anthropometric/clinical markers: A systematic review of randomised controlled trials. **Trends in Food Science & Technology**, 2020.
- MORAES A. B. J.; DA COSTA, G. F.; SCHMIDT, B. Biodisponibilidade e classificação de compostos fenólicos. **Nutrição Brasil**, v. 18, n. 1, p. 39-48, 2019.
- MORAIS, S. G. G. et al. Effects of probiotics on the content and bioaccessibility of phenolic compounds in red pitaia pulp. **Food Research International**, v. 126, p. 108681, 2019.
- MOREIRA, N. X.; CURI, R.; MANCINI FILHO, J. Ácidos graxos: uma revisão. **Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr**, p. 105-123, 2002.
- MUNIZ, J. P. de O. et al. Floral biology, pollination requirements and behavior of floral visitors in two species of pitaia. **Revista Ciência Agronômica**, v. 50, n. 4, p. 640-649, 2019.
- MURAKI, I. et al. Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies. **Bmj**, v. 347, 2013.

NAZZARO, F. et al. Polyphenols, the new frontiers of prebiotics. **In: Advances in food and nutrition research. Academic Press**, v. 94, p. 35-89, 2020.

NEPOMOCENO, T. A. R.; PIETROBON, A. J.; FERREIRA, C. A.; ZANELATTO, J. O. O cultivo e a comercialização de pitaia (*hylocereus* sp.) no brasil, com enfoque no estado do Paraná. **13° Seagro**, 2019.

NETO, E. M. R., MARQUES, L. A. R. V., FERREIRA, M. A. D., LOBO, P. L. D., JUNIOR, F. J. G., CAMARÃO, G. C., de MORAES, M. E. A. Metformina: uma revisão da literatura. **Saúde e Pesquisa**, v. 8 n. 2, p. 355-362, 2015.

NIE, X. et al. Oral Nano Drug Delivery Systems for the Treatment of Type 2 *Diabetes mellitus*: An Available Administration Strategy for Antidiabetic Phytocompounds. **International Journal of Nanomedicine**, v. 15, p. 10215, 2020.

NI, H. et al. Effects of maduramicin on adult zebrafish (*Danio rerio*): Acute toxicity, tissue damage and oxidative stress. **Ecotoxicology and environmental safety**, v.168, p. 249-259, 2019.

NIZAMLIOĞLU, N. M.; ÜNVER, A.; KADAKAL, Ç. Mineral Content of Pitaia (*Hylocereus polyrhizus* and *Hylocereus undatus*) Seeds Grown in Turkey. **Erwerbs-Obstbau**, v. 63, n. 2, p. 209–213, 2021.

NUNES, E. N. et al. Pitaia (*Hylocereus* sp.): Uma revisão para o Brasil. **Embrapa Agroindústria Tropical-Artigo em periódico indexado (ALICE)**, 2014.

NURUL, S. R.; ASMAH, R. Variability in nutritional composition and phytochemical properties of red pitaia (*Hylocereus polyrhizus*) from Malaysia and Australia. **International Food Research Journal**, v. 21, n. 4, 2014.

OLIVEIRA, L. M. de et al. [FE(AT)2] (CL)2, onde AT= ácido tânico: atividade antioxidante e avaliação da segurança não clínica. **59º Congresso brasileiro de química**, 2019.

OLIVEIRA, M. M. T. **Sombreamento na fisiologia, produção e qualidade e efeito da temperatura nos aspectos moleculares da pitaia**. 2019. Tese (Doutorado em Agronomia Fitotecnia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

OMIDIZADEH, A. et al. Anti-diabetic activity of red pitaia (*Hylocereus polyrhizus*) fruit. **RSC Advances**, v. 4, n. 108, p. 62978–62986, 2014.

ORTIZ, T. A.; TAKAHASHI, L. S. A. Physical and chemical characteristics of pitaia fruits at physiological maturity. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 4, p. 14422-14439, 2015.

OYELAJA-AKINSIPO, O. B.; DARE, E. O.; KATARE, D. P. Protective role of diosgenin against hyperglycaemia-mediated cerebral ischemic brain injury in zebrafish model of type II *diabetes mellitus*. **Heliyon**, v. 6, n. 1, p. e03296, 2020.

PAŠKO, P. et al. Dragon Fruits as a Reservoir of Natural Polyphenolics with Chemopreventive Properties. **Molecules**, v. 26, n. 8, abr. 2021.

PAŠKO, P. et al. Bioactivity and cytotoxicity of different species of pitaia fruits – A comparative study with advanced chemometric analysis. **Food Bioscience**, v. 40, p. 100888, 1 abr. 2021b.

QUEIROGA, V.P., GIRÃO, Ê. G., GOMES, J. P., de MELO Q., A. J., DE FIGUEIRÊDO, R. M. F., de ALBUQUERQUE, E. M. B. Pitahaya (*hylocereus* spp.) sistema produtivo de cactos trepadeiras, 2021.

PETERSEN, M.C.; SHULMAN G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. **Physiological reviews**, v. 98, n. 4, p. 2133-2223, 2018.

POLTURAK, G.; AHARONI, A. “La Vie En Rose”: biosynthesis, sources, and applications of betalain pigments. **Molecular plant**, v. 11, n. 1, p. 7-22, 2018.

POOLSUP, N.; SUKSOMBOON, N.; PAW, N. J. Effect of dragon fruit on glycemic control in prediabetes and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, 2017.

RABELO, J. M. et al. Potassium fertilization in the quality improvement and centesimal composition of pitaia. **Emirates Journal of Food and Agriculture**, p. 658-665, 2020.

RADUNZ, M. et al. Atividades biológicas do amido resistente e de outros oligossacarídeos não digeríveis: uma breve revisão. **Visão Acadêmica**, v. 19, n. 3, 2018.

RAMACHANDRAN, S; RAJASEKARAN, A.; ADHIRAJAN, N. In Vivo and In Vitro Antidiabetic Activity of Terminalia paniculata Bark: An Evaluation of Possible Phytoconstituents and Mechanisms for Blood Glucose Control in Diabetes. **ISRN pharmacology**.2013: 484675, 2013.

RAMLI, N. S. et al. Effects of red pitaia juice supplementation on cardiovascular and hepatic changes in high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome rats. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 14, n. 1, p. 189, 2014.

RAMLI, N. S.; ISMAIL, P.; RAHMAT, A. Influence of conventional and ultrasonic-assisted extraction on phenolic contents, betacyanin contents, and antioxidant capacity of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*). **TheScientificWorldJournal**, 2014, 964731, 2014.

RUIZ, J. [*Diabetes mellitus*]. **Revue Medicale Suisse**, v. 8, n. 324, p. 88–90, 2012.

SALAZAR ÁLVAREZ, Y. Uso de la metformina en la diabetes mellitus tipo II. **Revista cubana de farmacia**, v. 45 n. 1, p. 157-166, 2011.

SANDATE-FLORES, L. et al. Using high hydrostatic pressures to retain the antioxidant compounds and to reduce the enzymatic activity of a pitaia–pineapple (*Stenocereus* sp. *Fragaria ananassa*) beverage. **Journal of Food Science and Technology**, v. 54, n. 3, p. 611, mar. 2017.

SANTANA, F. M. de S. **Adubação nitrogenada e potássica no cultivo irrigado de pitaia vermelha (*Hylocereus* sp.), sob condições tropicais**. 2019. Tese (Doutorado em Agronomia) – Universidade Federal Do Ceará, Fortaleza, 2019.

SANTIAGO, V. M. dos S. **Secagem por aspersão da polpa de pitaia (*Hylocereus polyrhizus*)**. 2015. Tese (Doutorado em Engenharia de Processos) - Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2015.

SANTOMAURO, J. A. C., UGOLINI, M. R., SANTOMAURO, A. T., SOUTO, R. P. D. Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 1, p. 120-125, 2008.

SANTORO, M. M. Zebrafish as a model to explore cell metabolism. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 25, n. 10, p. 546–554, 1 out. 2014.

SANTOS, B. F. dos, MARINHO H. A. Composição centesimal e determinação de carotenoides em Pitaia (*Hylocereus costaricensis*) Comercializadas nas Feiras da Cidade de Manaus/AM. In: **Anais do V Congresso de Iniciação do INPA-CONIC**, 2016.

SANTOS, D. S.; RODRIGUES, M. M. F. Atividades farmacológicas dos flavonoides: um estudo de revisão. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 3, p. 29-35, 2017.

SANTOS, G. B. M. et al. Effects of processing on the chemical, physicochemical, enzymatic, and volatile metabolic composition of pitaia (*Hylocereus polyrhizus* (F.A.C. Weber) Britton & Rose). **Food Research International**, v. 127, p. 108710, 2020.

SANTOS, J. M. et al. Maturidade fisiológica de sementes de pitaia. **Revista de Ciências Agrárias Amazonian Journal of Agricultural and Environmental Sciences**, v. 61, 2018.

SANTOS, M. M. et al. Modulation of redox and insulin signaling underlie the anti-hyperglycemic and antioxidant effects of diphenyl diselenide in zebrafish. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 158, p. 20–31, 1 out. 2020.

SARMENTO, J. D. A. **Qualidade, compostos bioativos e conservação da pitaia (*Hylocereus polyrhizus*) no semiárido brasileiro**. 2017. Tese (Agronomia: Fitotecnia) – Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, 2017.

SBORGI, S. M. S. et al. Avaliação da atividade ansiolítica e do possível mecanismo de ação do ácido ferúlico em zebrafish. 2018.

SEBRAE. Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e pequenas Empresas. Cenários prospectivos, a fruticultura brasileira, 2018.

SERAFIM, U. **Perfil dos produtores e caracterização de frutos de pitaia vermelha produzidos no sul de Minas Gerais**. 2021. Tese (Doutorado em Agricultura Sustentável). Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, 2021.

SERRA, D.; ALMEIDA, L. M.; DINIS, T. C. P. Dietary polyphenols: A novel strategy to modulate microbiota-gut-brain axis. **Trends in food science & technology**, v. 78, p. 224-233, 2018.

SHAH, S. Z. A. et al. Movement is Improvement: The Therapeutic Effects of Exercise and General Physical Activity on Glycemic Control in Patients with Type 2 *Diabetes mellitus*: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Diabetes Therapy**, v. 12, n. 3, p. 707, mar. 2021.

SILVA, A. V. da.; MIRANDA, A. M. de C.; SILVA, D. M. T. **Processo agroindustrial da geleia de pitaya**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso Técnico em Agroindústria) - ETEC Padre José Nunes Dias, Monte Aprazível, São Paulo, 2021.

SILVA, M. E. R. DA; MORY, D.; DAVINI, E. Marcadores genéticos e auto-imunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 166–180, 2008.

SILVA, M. R. et al. Chemical characterization of native species of fruits from savanna ecosystem. **Ciência Rural**, v. 38, n. 6, p. 1790-1793, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes**. 2017-2018 São Paulo: 2017.

SONG, H. et al. White pitaya (*Hylocereus undatus*) juice attenuates insulin resistance and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. **PLoS One**, v. 11, n. 2, 2016.

SOTOMAYOR, A. et al. Evaluación físico química de fruta de pitahaya *Selenicereus megalanthus* en diferentes estados de desarrollo. **Enfoque UTE**, v. 10, n. 1, p. 89–96, 2019.

SOUSA, A. A. DE; ALBERNAZ, A. C.; SOBRINHO, H. M. R. Diabetes Melito tipo 1 autoimune: aspectos. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 53–65, 2016.

SOUZA, B. B. de et al. Consumo de frutas, legumes e verduras e associação com hábitos de vida e estado nutricional: um estudo prospectivo em uma coorte de idosos. **Ciência & Saúde Coletiva** [online]. v. 24, n. 4, p. 1463-1472, 2019.

STUMVOLL, M.; GOLDSTEIN, B. J.; VAN HAEFTEN, T. W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. **The Lancet**, v. 365, n. 9467, p. 1333-1346, 2005.

STÜRMER, E.S, et al. A importância dos probióticos na microbiota intestinal humana. **Rev Bras Nutr Clin**, v. 27, n. 4, p. 264-72, 2012.

TAMBY CHIK, C. et al. Quality characteristics and acceptability of three types of pitaya fruits in a consumer acceptance test. **Journal of Tourism, Hospitality & Culinary Arts**, v. 3, n. 1, p. 89-98, 2011.

UTPOTT, M. et al. Characterization and application of red pitaya (*Hylocereus polyrhizus*) peel powder as a fat replacer in ice cream. **Journal of Food Processing and Preservation**, v. 44, n. 5, p. e14420, 2020.

VARGAS-CAMPOS, L. et al. Encapsulation and pigmenting potential of betalains of pitaia (*Stenocereus pruinosus*) fruit. **Journal of Food Science and Technology**, v. 55, n. 7, p. 2436, jul. 2018.

VERRUCK, S.; PRUDENCIO, E. S.; DA SILVEIRA, S. M. Compostos bioativos com capacidade antioxidante e antimicrobiana em frutas. **Revista do Congresso Sul Brasileiro de Engenharia de Alimentos**, v. 4, n. 1, 2018.

WONG Y.M.; SIOW L.F. Effects of heat, pH, antioxidant, agitation and light on betacyanin stability using red-fleshed dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) juice and concentrate as models. **Journal of food science and technology**, v. 52, n. 5, p. 3086-92, 2015.

WU, Y., XU, J., HE, Y., SHI, M., et al. Metabolic Profiling of Pitaia (*Hylocereus polyrhizus*) during Fruit Development and Maturation. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 24, n. 6, p. 1114, 2019.

YONG, Y. Y. et al. Effect of refrigerated storage on betacyanin composition, antibacterial activity of red pitahaya (*Hylocereus polyrhizus*) and cytotoxicity evaluation of betacyanin rich extract on normal human cell lines. **LWT**, v. 91, p. 491–497, 1 maio 2018.

YU, Z. H. et al. Winemaking Characteristics of Red-Fleshed Dragon Fruit from Three Locations in Guizhou Province, China. **Food Science & Nutrition**, v. 9, n. 5, p. 2508, 2021.

ZHOU, J. et al. Proteogenomic analysis of pitaia reveals cold stress-related molecular signature. **PeerJ**, v. 8, p. e8540, 2020.