



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS NATURAIS
MESTRADO ACADÊMICO EM CIÊNCIAS NATURAIS

RAIMUNDO RIGOBERTO BARBOSA XAVIER FILHO

PERFIL QUÍMICO E PROPRIEDADES ANTIDIABÉTICAS DE
COMPOSTOS FENÓLICOS DA FIBRA DE CAJU

FORTALEZA – CEARÁ

2024

RAIMUNDO RIGOBERTO BARBOSA XAVIER FILHO

PERFIL QUÍMICO E PROPRIEDADES ANTIDIABÉTICAS DE COMPOSTOS
FENÓLICOS DA FIBRA DE CAJU.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais, do Centro de Ciências e Tecnologia, da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Naturais. Área de concentração: Aproveitamento de Recursos Naturais.

Orientador: Prof. Dr. Kirley Marques Canuto

Coorientadora: Prof. Dra. Marisa Jadna Silva Frederico

FORTALEZA – CEARÁ

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Estadual do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo SidUECE, mediante os dados fornecidos pelo(a)

Xavier Filho, Raimundo Rigoberto Barbosa.

Perfil químico e propriedades antidiabéticas de compostos fenólicos da fibra de caju [recurso eletrônico] / Raimundo Rigoberto Barbosa Xavier Filho. – 2024.

104 f. : il.

Dissertação (mestrado acadêmico) – Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências e Tecnologia, Curso de Mestrado Acadêmico – Programa de Pós-graduação Em Ciências Naturais, Fortaleza, 2024.

Orientação: Prof. Pós-Dr. Kirley Marques Canuto.

Coorientação: Prof^a. Pós-Dra. Marisa Jadna Silva Frederico Canuto.

1. Fibra de caju. 2. Compostos fenólicos. 3. Hipoglicemia.
4. Diabetes.. I. Título.

RAIMUNDO RIGOBERTO BARBOSA XAVIER FILHO

PERFIL QUÍMICO E PROPRIEDADES ANTIDIABÉTICAS DE COMPOSTOS
FENÓLICOS DA FIBRA DE CAJU.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado em Ciências Naturais do Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais, do Centro de Ciências e Tecnologia, da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Naturais.

Área de concentração: Aproveitamento de Recursos Naturais.

Aprovado em: 06 / 02 / 2024

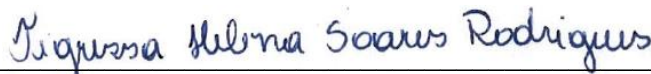
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Kirley Marques Canuto (Orientador)
Embrapa Agroindústria Tropical - CNPAT



Profa. Dra. Nylane Maria Nunes de Alencar (Examinadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC



Profa. Dra. Tigressa Helena Soares Rodrigues (Examinadora)
Universidade Estadual do Vale do Acaraú - UVA

Aos meus pais que estiveram presentes em cada passo da minha caminhada, sempre com amor, carinho e dedicação. Amo vocês de todo o meu coração.

AGRADECIMENTOS

A Deus e Nossa Senhora Aparecida por quem tenho imenso amor e devoção. Obrigado por ser meu porto seguro e sempre me dar energia, alegria, temperança e sabedoria para superar as dificuldades, além de saúde nessa época pandêmica para mim e todos os que amo. Rezo para que durante minha caminhada, minha fé sempre continue fortalecida.

Aos meus pais, Luiza e Rigoberto, essa conquista é para vocês. Obrigado por sempre me apoiarem, ajudarem, acreditarem em mim e me colocarem de pé quando tudo que eu queria era dormir mais cinco minutos. Acredite isso foi essencial. Vocês foram exemplares em todos os aspectos. Mãe, obrigado por me ensinar a ser forte em frente às dificuldades. Pai, obrigado por me ensinar a sempre ser gentil em todas as situações. Vocês sempre irão ser o grande amor da minha vida.

À minha esposa Silânia Gonçalves Rodrigues Xavier (ainda é estranho de escrever), obrigado por entender minha ausência e ser sempre o apoio em cada uma das etapas dessa caminhada. Afinal eu não estaria aqui sem você do meu lado. Obrigado por tanto!

Ao meu irmão Gleiston, por ser o melhor amigo que podia pedir a Deus, sei que sempre posso contar com você para tudo. Obrigado por todos os momentos divertidos que compartilhamos ao longo da vida, além das incontáveis horas vendo filmes de todos os gêneros. Estendo estes agradecimentos à minha cunhada Beatriz, a quem tenho imenso carinho e amor. Obrigado por ser minha companhia de conversas durante as madrugadas, você é a irmã que a vida me presenteou.

Não posso esquecer a minha família, em especial minha Tia Raimunda, a quem considero como uma segunda mãe. Aos meus sobrinhos, Maryna, Isabela e Gleiston, minha fonte alegria / dor de cabeça. Às minhas primas Janaína e Virgínia, que me ensinaram o amor pela música e incentivaram minha curiosidade em aprender outros idiomas.

Aos meus padrinhos Maria e Damião, minha Dinda Lúcia e aos meus avós, em especial o meu avô José Aires (*in memorian*) com quem tive o prazer de conviver por mais tempo, espero que o senhor esteja nas graças do Pai.

E claro que não poderia esquecer a minha nova família, Silvânia e Maria Hosana, que vieram de brinde com a Silânia.

Aos meus amigos Júlia, Thays, Érika, Grazi, Sávio, Ivna, Jams, Raissa, sei que posso contar

com cada um de vocês para tudo. À Larissa Santos e Andressa Pinheiro, obrigado por estarem comigo desde o primeiro dia e compartilharem essa difícil caminhada ao meu lado. Não podia deixar de agradecer também ao Paulo George e Daniel Sampaio. Obrigado por ajudarem a manter a minha sanidade mental intacta e serem os melhores amigos que eu poderia ter.

Claro que nada seria possível sem o Beto e o Jordan, obrigado pelas sessões noturnas de filme (e terapia), peço desculpas por cair no sono antes dos filmes acabarem, mas em minha defesa eu sempre via a parte faltante no dia seguinte.

Nem preciso dizer o quanto eu agradeço pela companhia e parceria do Landerson Lopes e da Régia Karen, vocês foram essenciais nessa caminhada e não gostaria de ter compartilhado essa experiência com outras pessoas. Que venha o Doutorado pra nós.

Um agradecimento à equipe do Laboratório Multiusuário de Química de Produtos Naturais, em especial ao Paulo, Lorena, Tigressa, Yasmim, Rita e Cristiane. Não sendo possível deixar de agradecer à Dra. Ana Paula Dionísio pelo fornecimento da fibra de caju processada no Laboratório de Processos Agroindustriais (Embrapa Agroindústria Tropical). Estendo também meus agradecimentos à equipe do Laboratório de Farmacologia Bioquímica, em especial à Profa. Nylane, a Gabriella e o Caio por me receber de forma tão receptiva.

Obviamente, gostaria de agradecer pela parceria de sucesso aos amigos do PPGCN: Daniel, Amanda, Milena, Thays, Gladston e Felipe. Agradeço também à Profa. Selene Moraes pela realização dos ensaios de atividade antioxidante in vitro realizados no Laboratório de Produtos Naturais (UECE).

Seria impossível finalizar sem agradecer ao meu professor orientador Kirley Marques Canuto, que mesmo sem me conhecer confiou no meu trabalho e sempre me auxiliou em tudo que eu precisava. Obrigado pelas conversas e por incentivar meu amor pela pesquisa, agradeço também pela sua imensa paciência e pelas dicas certeiras que me fizeram ir direto ao problema e solucioná-los.

Agradeço também à Profa. Marisa Jadna Silva Frederico por sua disposição de ser minha co-orientadora e sempre trazer leveza e alegria por onde passa, guardarei seus conselhos com carinho.

Apesar de ser repetitivo, aos membros da banca examinadora Profa. Nylane e Profa. Tigressa pelo tempo e as valiosas considerações. A todos os meus professores que são parte essencial dessa importante etapa por moldar quem sou até aqui.

À EMBRAPA pelo apoio financeiro ao projeto e à FUNCAP/CAPES pela bolsa de mestrado. Por fim, à Universidade Estadual do Ceará, o Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais e o Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos por ter me acolhido tão bem e fornecido a melhor experiência que eu poderia ter.

“Eu tenho o poder de fazer acontecer tudo o que eu quero da minha vida. E quero agradecer a mim mesma por ser tão forte, positiva e criativa para passar pela grande quantidade de desafios pesados que a vida colocou na minha frente”.

Larissa de Macedo Machado.

RESUMO

O caju é uma fruta tropical, comumente consumida por sua castanha ou como suco de polpa do pedúnculo que do seu processamento gera o bagaço de caju. Contudo, devido ao seu rico conteúdo de fibras, o bagaço de caju tem sido utilizado como ingrediente em vários produtos alimentícios, embora pouco se saiba sobre suas propriedades funcionais. Nesse sentido, esse estudo teve como objetivo determinar o perfil químico e o potencial antidiabético de compostos fenólicos da fibra de caju. A fibra derivada da indústria de sucos foi extraída com metanol e seu extrato (EFFC) foi analisado por Folin-Ciocalteu e Cromatografia Líquida de Ultra-eficiência acoplada à Espectrometria de Massas de Alta Resolução (UPLC-HRMS). Experimentos em camundongos C57BL/6 avaliaram o efeito de EFFC sobre a atividade das dissacaridases intestinais, regulação da glicose no sangue, resistência à insulina, níveis de glicogênio e perfil lipídico. Além de identificar seu efeito antioxidante através do ABTS e DPPH e avaliação do estresse oxidativo. No teste de tolerância à glicose (TTG), animais em jejum (6 h) foram divididos em cinco grupos de sete animais que receberam EFFC (100, 10 e 1 mg/kg via i.p.) ou Dapagliflozina (3 mg/kg, i.p.) 30 minutos antes da sobrecarga de glicose. Dexametasona (0,1 mg/kg s.c.) foi usada para induzir resistência à insulina, e os animais foram divididos em cinco grupos (n=7) que receberam EFFC (1 mg/kg via i.p.) ou Dapagliflozina (3 mg/kg, i.p.) diariamente por 5 dias consecutivos. O rendimento de extração foi de 3,77% p/p. O teor de fenólicos totais encontrado no EFFC foi de 533,98 mg EAG/g. Vinte e três compostos foram identificados, incluindo flavonóides glicosilados e ácidos anacárdicos. A menor dose (1 mg/kg) reduziu significativamente os níveis sanguíneos de glicose após 15, 30 e 60 min no TTG, além de diminuir os níveis de triglicerídeos e colesterol total no sangue. Em contrapartida, também aumentou os níveis de glicogênio no fígado (27%) e no músculo (102%), e atuou de forma branda no aumento dos níveis de HDL no sangue. Além disso, o EFFC aumentou a sensibilidade à insulina e diminuiu a atividade das dissacaridases intestinais, exibindo um papel notável na regulação da glicose no sangue e na resistência à insulina. Ademais, foi identificado um alto poder antioxidante nos métodos ABTS ($14,01 \pm 0,29 \mu\text{g.mL}^{-1}$) e DPPH ($20,91 \pm 0,89 \mu\text{g.mL}^{-1}$), e um aumento dos níveis de glutatona no fígado, músculo e rins e ao passo que houve uma redução significativa nas substâncias ácidas reativas no fígado e rins. Assim, a fibra de caju mostrou ser uma boa fonte de compostos hipoglicemiantes e antioxidantes para alimentos “*plant-based*” ou nutracêuticos, auxiliando na prevenção e controle do diabetes e outras comorbidades associadas.

Palavras-chave: Fibra de Caju. Compostos fenólicos. Hipoglicemia. Diabetes.

ABSTRACT

Cashew is a tropical fruit, commonly consumed for its nut or as juice from the peduncle, which, when processed, generates cashew pomace. However, due to its rich fiber content, cashew pomace has been used as an ingredient in several food products, although little is known about its functional properties. In this sense, this study aimed to determine the chemical profile and antidiabetic potential of phenolic compounds from cashew fiber. The fiber derived from the juice industry was extracted with methanol and its extract (EFFC) was analyzed by Folin-Ciocalteu and Ultra-Performance Liquid Chromatography coupled to High Resolution Mass Spectrometry (UPLC-HRMS). Experiments in C57BL/6 mice evaluated the effect of EFFC on the activity of intestinal disaccharidases, blood glucose regulation, insulin resistance, glycogen levels and lipid profile. In addition to identifying its antioxidant effect through ABTS and DPPH and evaluating oxidative stress. In the glucose tolerance test (GTT), fasted animals (6 h) were divided into five groups of seven animals that received EFFC (100, 10 and 1 mg/kg i.p.) or Dapagliflozin (3 mg/kg, i.p.) 30 minutes before glucose loading. Dexamethasone (0.1 mg/kg s.c.) was used to induce insulin resistance, and the animals were divided into five groups (n=7) that received EFFC (1 mg/kg i.p.) or Dapagliflozin (3 mg/kg, i.p.) daily for 5 consecutive days. The extraction yield was 3,77% p/p. The total phenolic content found in EFFC was 533.98 mg GAE/g. Twenty-three compounds were identified, including glycosylated flavonoids and anacardic acids. The lowest dose (1 mg/kg) significantly reduced blood glucose levels after 15, 30 and 60 min in TTG, in addition to decreasing triglyceride and total cholesterol levels in the blood. On the other hand, it also increased glycogen levels in the liver (27%) and muscle (102%), and acted mildly in increasing HDL levels in the blood. Furthermore, EFFC increased insulin sensitivity and decreased the activity of intestinal disaccharidases, exhibiting a notable role in blood glucose regulation and insulin resistance. Furthermore, a high antioxidant power was identified in the ABTS ($14.01 \pm 0.29 \mu\text{g.mL}^{-1}$) and DPPH ($20.91 \pm 0.89 \mu\text{g.mL}^{-1}$) methods, and an increase in glutathione levels in the liver, muscle and kidneys and while there was a significant reduction in reactive acid substances in the liver and kidneys. Thus, cashew fiber proved to be a good source of hypoglycemic and antioxidant compounds for “plant-based” foods or nutraceuticals, helping to prevent and control diabetes and other associated comorbidities.

Keywords: Cashew. Phenolic compounds. Hypoglycemic. Diabetes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ácinos e ilhotas de Langerhans	29
Figura 2 - Regulação da Glicose.....	31
Figura 3 - Estrutura química dos ácidos anacárdicos.....	40
Figura 4 - Curva padrão de ácido gálico nas concentrações de 0 a 50 µg.ml⁻¹ versus as absorbâncias lidas a 725 nm	50
Figura 5 - Cromatograma UPLC-HRMS do EEFC no modo de ionização negativo.....	52
Figura 6 - A. Efeito do EEFC (1 mg/kg) no teste de tolerância a glicose. B. Área sobre a curva da glicemia do efeito do EEFC (1 mg/kg) no teste de tolerância a glicose.	59
Figura 7 - Teste crônico de resistência à insulina induzida por dexametasona	61
Figura 8 - A. Atividade da enzima maltase para as diferentes concentrações de EEFC (mg.ml⁻¹). B. Sacarase. C. Lactase.....	65
Figura 9 - Efeito do EEFC (1 mg/kg) no conteúdo de glicogênio muscular e hepático	66
Figura 10 - A. Efeito do EEFC 1 mg/kg sobre a concentração de GSH renal e muscular. B. Efeito do EEFC 1 mg/kg sobre o conteúdo de TBARS muscular, hepático e renal.	68
Figura 11 - A. Efeito do EEFC 1 mg/kg sobre o colesterol total plasmático. B. Efeito do EEFC 1 mg/kg sobre o colesterol HDL plasmático. C. Efeito do EEFC 1 mg/kg sobre os triglicerídeos	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fibras solúveis, principais características, efeitos no organismo e fontes	23
Tabela 2 - Critérios de diagnóstico de DM	34
Tabela 3 - Compostos tentativamente identificados no EFFC por UPLC-HRMS	53
Tabela 4 – Efeito do EFFC e Dapaglifozina na glicemia de camundongos C57Bl/6.....	58
Tabela 5 - Concentração inibitória média do EFFC através do método ABTS e DPPH .	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTS	2,2'- azinobis(3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico)
ANOVA	Análise de variância
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DPPH	1,1-difenil-2-picrilhidrazil
EAG	Ácido gálico
EFFC	Extrato fenólico seco de fibra de caju
EPM	Erro padrão da média
EXT	Extrato
FCL	Fibra de caju liofilizada
FL	Fenólicos livres
FL30	Fenólicos livres a 30°C
GLUT	Transportador de glicose
GSH	Glutathione
LFB	Laboratório de Farmacologia Bioquímica
LMQPN	Laboratório Multiusuário de Química de Produtos Naturais
LQPN	Laboratório de Química de Produtos Naturais
NPDM	Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos
TBARS	Substâncias Reativas Ao Ácido Tiobarbitúrico
UPLC-HRMS	Cromatografia líquida de ultra-eficiência acoplada à espectrometria de massas de alta resolução

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	19
2.1	Objetivos gerais	19
2.2	Objetivos específicos.....	19
3	REFERÊNCIAL TEÓRICO	20
3.1	Desperdício de alimentos	20
3.2	Resíduos de frutas como fonte de nutrientes e compostos bioativos.....	20
3.3	Fibras dietéticas	22
3.3.1	Classificação das fibras dietéticas	22
3.3.2	Efeitos fisiológicos das fibras dietéticas.....	24
3.4	Compostos fenólicos e seus benefícios à saúde.....	24
3.4.1	Definições e funções.....	24
3.4.2	Fontes naturais de compostos fenólicos e seu potencial terapêutico e nutricional....	26
3.5	Diabetes <i>mellitus</i>	28
3.5.1	Fisiopatologia do diabetes	28
3.5.2	Epidemiologia do DM e o futuro panorama mundial.....	32
3.5.3	A prevalência da DM no Brasil.....	33
3.5.4	Diagnóstico de DM.....	33
3.5.5	Rastreamento de DM	35
3.5.6	Tratamentos indicados para pacientes com DM2	35
3.6	Produtos naturais com propriedades antidiabéticas	36
3.7	<i>Anacardium occidentale</i>	37
3.7.1	A fibra de caju como alternativa nutricional e terapêutica	40
4	METODOLOGIA.....	43
4.1	Produtos químicos e padrões	43
4.2	Materiais vegetais	43
4.3	Animais	43
4.4	Preparo do material vegetal.....	44
4.5	Análises químicas.....	44
4.5.1	Determinação de compostos fenólicos pelo método de Folin-Ciocalteu.....	44
4.5.2	Cromatografia líquida de ultra-eficiência acoplada a espectrometria de massas (UPLC/HRMS)	44

4.6	Análises <i>in-vivo</i>	45
4.6.1	Teste agudo de tolerância à glicose	45
4.6.2	Teste de resistência a insulina	46
4.7	Análises <i>in-vitro</i>	46
4.7.1	ABTS e DPPH	46
4.7.2	Inibição das dissacaridases intestinais	47
4.7.3	Análise de glicogênio	47
4.7.4	Avaliação do estresse oxidativo em amostras de fígado, músculo e rim	47
4.7.4.1	<i>Determinação da concentração de glutathione reduzida (GSH)</i>	47
4.7.4.2	<i>Determinação da produção de substâncias ácidas reativas com o ácido tiobarbitúrico (TBARS)</i>	48
4.7.5	Análise do perfil lipídico	48
4.8	Análise estatística	48
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5.1	Determinação da composição química de EFFC	49
5.1.1	Fenólicos totais	49
5.1.2	Caracterização do EFFC em UPLC/HRMS	51
5.2	Testes <i>in-vivo</i>	57
5.2.1	Teste de tolerância à glicose	57
5.2.2	Teste de tolerância à insulina	61
5.3	Testes <i>in-vitro</i>	63
5.3.1	ABTS e DPPH	63
5.3.2	Inibição das dissacaridases intestinais	64
5.3.3	Análise de glicogênio	66
5.3.4	Avaliação do estresse oxidativo em amostras de fígado, músculo e rim	67
5.3.4.1	<i>Estimativa de glutathione (GSH) e determinação da produção de substâncias ácidas reativas com o ácido tiobarbitúrico (TBARS)</i>	67
5.3.5	Análise do perfil lipídico	69
6.	CONCLUSÃO	72
	REFERÊNCIAS	73
	ANEXOS	101
	ANEXO A – ESTRUTURA QUÍMICA DOS COMPOSTOS DO EFFC	102
	ANEXO B – COMITÊ DE ÉTICA PARA USO DE ANIMAIS	103
	ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	104

1. INTRODUÇÃO

Resíduos agroindustriais de frutas são estimados em mais de 500 milhões de toneladas, sendo, portanto, fontes abundantes e acessíveis bem como ricas em nutrientes e compostos bioativos (ROSSI *et al.*, 2021). Por exemplo, o caju (*Anacardium occidentale* L.) é uma das culturas mais importantes nas regiões tropicais, ocupando uma área de mais de 4 milhões de hectares no mundo concentrada predominantemente no Brasil, sudeste da Ásia, África Ocidental e África Oriental. No Brasil, o estado do Ceará se destaca como o maior produtor de castanha de caju, sendo responsável por 65% da produção (OLIVEIRA *et al.*, 2020). A cajucultura é tradicionalmente focada na sua amêndoa, embora o pedúnculo (também chamado de pseudofruto) corresponda a 90% do peso total do caju (SILVA *et al.*, 2023). O pedúnculo do caju é uma polpa comestível rica em vitamina C e utilizado basicamente na produção de sucos, resultando em uma enorme quantidade de resíduos agroindustriais mal aproveitados da cajucultura (BEEJMOHUN *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2023). Em razão disso, a Embrapa tem realizado pesquisas para melhor aproveitamento do bagaço de caju usando a fibra do pedúnculo do caju como ingrediente em alimentos de origem vegetal ("*plant-based*"), como hambúrgueres, nuggets, croquetes, entre outros (SALDANHA *et al.*, 2023).

O bagaço do pedúnculo de caju é rico em fibras dietéticas e compostos fenólicos (polifenóis) tais como ácidos anacárdicos e flavonóides glicosilados, os quais são todos componentes que têm sido ultimamente bastante valorizados devido aos seus efeitos benéficos à saúde. As fibras dietéticas e os polifenóis atuam sobre a hiperglicemia pós-prandial, que a longo prazo é um fator de risco primário para o desenvolvimento de doenças metabólicas crônicas, incluindo Diabetes Mellitus Tipo II (DM2), obesidade e doenças cardiovasculares. O DM2 é a doença crônica mais frequentemente diagnosticada, afetando aproximadamente 463 milhões de pessoas em todo o mundo (DE ALMEIDA GROTA *et al.*, 2021). A resistência à insulina é a principal causa de aumentos descontrolados na glicose pós-prandial e nos lipídios (GOLOVINSKAIA; WANG, 2023). Por outro lado, as fibras dietéticas podem contribuir para regulação glicêmica em pacientes diabéticos, reduzindo a absorção de carboidratos. Além disso, em combinação com compostos fenólicos, elas podem melhorar o metabolismo da glicose, aumentando a sensibilidade à insulina e inibindo as enzimas α -glicosidase no intestino delgado (GOLOVINSKAIA; WANG, 2023). O consumo de fibras combinado com um conjunto de compostos fenólicos pode reduzir o desenvolvimento de DM2 em cerca de 37% dos casos (KUREK *et al.*, 2018).

Neste sentido, Carvalho e colaboradores (2019) demonstraram que a fibra dietética de caju sem os compostos de baixo peso molecular (entre os quais os polifenóis) foi capaz de controlar o apetite bem como prevenir a hiperglicemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia em um estudo com camundongos. Contudo, outros estudos mostraram que compostos fenólicos comumente encontrados na fibra de caju, tais como ácidos anacárdicos e flavonóides glicosilados, possuem efeito hipogliceminante (CHEN *et al.*, 2023; CALEJA *et al.*, 2017).

Tendo em vista os resultados controversos existentes na literatura, o presente estudo busca investigar a composição química e as propriedades antidiabéticas do extrato de compostos fenólicos da fibra de caju, visando sua aplicação futura como um ingrediente alimentar funcional ou nutracêutico, e assim agregar valor a produtos gerados a partir de resíduos agrícolas e agroindustriais da cajucultura.

2. OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Geral

Determinar a composição química e as propriedades antidiabéticas dos compostos fenólicos da fibra de caju (EFFC), visando sua aplicação futura como ingrediente alimentar funcional ou nutracêutico.

2.2 – Objetivos Específicos

- Determinar o teor de fenólicos totais presentes no EFFC.
- Identificar os compostos presentes no EFFC através de cromatografia líquida de ultra-eficiência acoplada a espectrometria de massas de alta resolução (UPLC-HRMS)
- Realizar estudos agudos de índices glicêmicos em camundongos C57BL/6 (*blacks*) saudáveis.
- Realizar estudos crônicos de resistência a insulina em camundongos C57BL/6 (*blacks*) doentes.
- Avaliar a presença de alterações nas dissacaridases interstinais e lipídicas.
- Avaliar a atividade antioxidante do EFFC através de ensaios *in vitro* e *in vivo*.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Desperdício de alimentos

O desperdício alimentar tem se tornado uma preocupação global crescente, com implicações socioeconômicas, ambientais e éticas. Cerca de 1,3 bilhões de toneladas de alimentos comestíveis são perdidos ou desperdiçados anualmente de forma global, sendo emitidos ainda cerca de 3,3 bilhões de toneladas de gases com efeito de estufa (ROY *et al.*, 2023). Levando em consideração que cerca de 11% da população mundial (820 milhões de pessoas) ainda sofrem de subnutrição, esse volume de comida desperdiçada é alarmante (UL HASSAN *et al.*, 2019). O desperdício tem sido identificado ocorrer em todos os estágios da cadeia alimentar, seja no momento de sua produção até o consumo pela população. Enquanto em países desenvolvidos, a maior parte do desperdício ocorre nas fases de varejo e consumo, nos países em desenvolvimento, a perda é frequentemente vista nas fases iniciais, como produção, colheita e armazenamento. Isso se deve às condições de infraestrutura inadequadas, como tecnologias de armazenamento deficientes e sistemas de transporte ineficientes (THI; KUMAR; LIN, 2015). De acordo com o Fórum Econômico Mundial (2020), estima-se que a perda e o desperdício de alimentos cheguem a custar à economia global U\$ 936 bilhões de dólares por ano. Por isso, resíduos alimentares e agroindustriais estão sendo submetidos a novas abordagens que visam um reaproveitamento eficaz desses materiais, criando novas oportunidades e alinhando-se com o conceito de economia circular (HE *et al.*, 2023). Subprodutos e resíduos da indústria alimentar, como farelos, cascas e bagaços, são fontes ricas em nutrientes. Dessa forma, o setor agropecuário vem incorporando esses rejeitos em rações animais (SALEMDEEB *et al.*, 2019). Contudo, resíduos de frutas e vegetais tem se mostrado fontes importantes de ingredientes benéficos à saúde para a indústria alimentícia e farmacêutica (RIFNA; MISRA; DWIVEDI, 2023).

3.2. Resíduos de frutas como fonte de nutrientes e compostos bioativos

Resíduos agroindustriais de frutas são estimados em mais de 500 milhões de toneladas, sendo, portanto, fontes abundantes e acessíveis bem como ricas em nutrientes e compostos bioativos (ROSSI *et al.*, 2021). Subprodutos gerados durante o processamento de frutas e vegetais, como cascas e sementes, são ricos em compostos bioativos, antioxidantes (ARGENZIANO *et al.*, 2022), fibras (POP; SUHAROSCHI; POP, 2021), óleos essenciais (GAVAHIAN; CHU; MOUSAVI KHANEGHAH, 2019) e pigmentos naturais (WANI *et al.*, 2021). Fazendo desses rejeitos componentes valiosos que podem ser extraídos e convertidos

em novos produtos, podendo estes serem incorporados na indústria alimentícia para a produção de sucos, geleias e compotas, ou até mesmo serem utilizados para a produção de suplementos nutricionais e produtos de beleza nas indústrias cosmética e farmacêutica (FREITAS *et al.*, 2021).

As cascas de frutas, por exemplo, são frequentemente ricas em fibras, vitaminas e antioxidantes. Cascas de maçã contêm uma grande quantidade de fibras solúveis, que auxiliam na saúde digestiva e no controle do colesterol. Além disso, as cascas de frutas são frequentemente fontes de compostos bioativos, como polifenóis, conhecidos por seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e potencialmente anticancerígenos (SULERIA; BARROW; DUNSHEA, 2020; KANDEMIR *et al.*, 2022; SHEHZADI *et al.*, 2020). As sementes de frutas também são valiosas, muitas vezes contendo óleos voláteis e não voláteis, proteínas e fibras. Tendo como exemplo as sementes de uva, ricas em polifenóis, enquanto as sementes de abacate possuem uma boa quantidade de ácidos graxos saudáveis. Esses componentes podem ser extraídos e utilizados na produção de óleos, suplementos nutricionais e até mesmo em cosméticos (DABETIĆ *et al.*, 2020). Além disso, as polpas de frutas também têm potencial. Elas podem ser utilizadas na produção de sucos, purês, geleias e até mesmo em produtos de panificação, oferecendo não apenas sabor, mas também nutrientes essenciais. A polpa de frutas muitas vezes contém vitaminas, minerais e fibras, contribuindo para a oferta de uma dieta equilibrada (SHARMA *et al.*, 2020).

A utilização desses resíduos não apenas reduz o impacto ambiental do descarte inadequado, mas também representa uma estratégia sustentável para a produção de alimentos. A indústria alimentícia pode se beneficiar economicamente, aproveitando esses subprodutos para criar novos produtos, reduzindo desperdícios e, ao mesmo tempo, oferecendo alimentos mais nutritivos (KOUL; YAKOOB; SHAH, 2022; KANDEMIR *et al.* 2022). Além de apresentar um papel significativo na produção de compostos bioativos. Muitas vezes, esses compostos têm propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e até mesmo antimicrobianas. Os polifenóis presentes nos resíduos de frutas, por exemplo, têm sido associados a benefícios para a saúde, incluindo a prevenção de doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (SORRENTI *et al.* 2022).

A produção de extratos a partir dos resíduos do processamento de frutas e fibras também pode ser utilizada na fabricação de suplementos nutricionais e funcionais. Pesquisas sugerem que esses extratos podem ter efeitos benéficos na saúde, como a melhoria do perfil lipídico, a redução da inflamação e a regulação do metabolismo (HUSSAIN; JÕUDU; BHAT, 2020). Ademais, alguns estudos indicam que os compostos bioativos presentes nos resíduos de

frutas podem ter potencial na prevenção de doenças crônicas como o diabetes. Os antioxidantes, em particular, podem ajudar na neutralização de radicais livres no organismo, contribuindo para a prevenção de danos celulares e o envelhecimento precoce (SHUKLA *et al.*, 2023; AKTER; RABETA, 2021).

Desde a produção de alimentos mais nutritivos até a geração de energia e a promoção da sustentabilidade agrícola, a valorização desses subprodutos não apenas beneficia a indústria alimentícia, mas também contribui para a redução do desperdício e para a construção de um sistema alimentar mais sustentável e saudável (KANDEMIR *et al.*, 2022).

3.3 Fibras dietéticas

A importância de bons hábitos alimentares na prevenção de doenças crônicas é amplamente reconhecida, sendo os alimentos ricos em fibras alimentares um componente crucial nessa prevenção (Santos, Dos Santos e Costa, 2017). As fibras alimentares oriundas de uma mistura heterogênea de polissacarídeos e ligninas resistem à degradação por enzimas humanas, desempenhando um papel protetor contra diversas doenças crônicas e distúrbios gastrointestinais (CRUZ *et al.*, 2021).

Além disso, estudos como os de Dreher *et al.* (2018) e Cruz *et al.* (2021) demonstraram os efeitos benéficos das fibras no controle e redução dos riscos de desenvolvimento de doenças como diabetes mellitus, hipertensão arterial e certas doenças gastrointestinais. Esses efeitos incluem a melhoria do controle glicêmico e do perfil lipídico, auxílio na perda de peso, e um efeito protetor que se mantém independentemente de fatores como idade, índice de massa corporal, tabagismo e prática de atividade física.

Em resposta a esses benefícios, organizações como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde do Brasil recomendam um consumo diário mínimo de 25 gramas de fibra. Esta recomendação, destacada por Cruz *et al.* (2021), visa promover a saúde geral e prevenir a incidência de doenças crônicas, enfatizando a importância de incorporar fibras na dieta diária como uma medida preventiva eficaz e acessível.

3.3.1 Classificação das fibras dietéticas

Quando pensamos no conceito de fibras, sua definição é oriunda de três critérios básicos: químico, botânico ou fisiológico. Seu conceito químico, tem por definição um resíduo obtido após o tratamento dos vegetais com ácido e álcali, sendo denominado de fibra crua. No que concerne ao conceito botânico, a fibra vegetal está relacionada aos elementos fibrosos da parede vegetal ou da estrutura intercelular da planta. Por fim, o conceito fisiológico foi

formulado pela *American Association of Cereal Chemists*, segundo a qual toda fibra alimentar necessariamente tem uma função fisiológica, independente da sua origem ou estrutura (YAN; HU; GÄNZLE, 2018). Assim, as fibras dietéticas podem ser classificadas em duas categorias quanto aos seus efeitos fisiológicos: solúveis e insolúveis em água.

As fibras insolúveis incluem em sua composição a celulose, lignina e carboidratos não digeríveis típicos de plantas. Elas são responsáveis pelo aumento de volume do bolo fecal, com limitada fermentação no cólon e aceleram o trânsito intestinal além de reduzir o tempo de contato das fezes com a mucosa intestinal, diminuindo assim o risco de câncer de cólon (HE *et al.*, 2022).

As fibras solúveis incluem pectina, certas hemiceluloses, gomas e mucilagens (Tabela 2), estão presentes em frutas e vegetais. Elas apresentam uma maior viscosidade e são facilmente fermentáveis no cólon, possuem ainda a capacidade de se dissolver na água formando um gel, sendo esse responsável pela redução do colesterol sanguíneo (KHALID *et al.*, 2022). Dessa forma, é possível afirmar que as fibras solúveis são mais eficazes à saúde que as fibras insolúveis, uma vez que apresentam efeitos fisiológicos benéficos aos seres humanos (CHEN *et al.*, 2020).

Tabela 1 – Fibras solúveis, principais características, efeitos no organismo e fontes

Nomeclatura	Características	Efeitos	Fontes
Hemiceluloses	Sacarídeos que formam a matriz na qual estão as fibras de celulose, sendo a maior parte solúvel.	Aumentam o volume e o peso das fezes, reduzem a pressão intraluminal do cólon e aumentam a excreção de ácidos biliares.	Farelo de trigo, soja e centeio.
Pectinas	Polissacarídeos ramificados não estruturais que são solúveis em água e têm alta capacidade hidrofílica (viscosidade).	Retardam o esvaziamento gástrico, proporcionam substrato fermentável para as bactérias do cólon produzindo AGCC e aumentam a excreção de ácidos biliares.	Cevada, legumes, frutas cítricas e maçã (casca).
Gomas	São polissacarídeos complexos e solúveis.	Retardam o esvaziamento gástrico, proporcionam substrato fermentável para as bactérias do cólon, reduzem a concentração plasmática de colesterol e melhoram a tolerância à glicose.	Farelo de aveia, farinha de aveia, farelo de cevada, goma guar, goma arábica, goma de karaya
Mucilagens	Polissacarídeos pouco ramificados, não são componentes estruturais das plantas, são altamente solúveis e encontradas no interior das sementes e nas algas.	Retardam o esvaziamento gástrico, proporcionam substrato fermentável para as bactérias do cólon e reduzem a concentração plasmática de colesterol.	<i>Plantago ovata</i> , mucilagem da semente da acácia, <i>psyllium</i> .

Fonte: DALL'ALBA; AZEVEDO (2010).

O consumo adequado dessas fibras dietéticas auxilia no trânsito intestinal, laxação

e formação de fezes, além de fornecer substrato para degradação bacteriana e produção de ácidos graxos, dessa forma atua moldando a composição e função microbiana intestinal (DAY *et al.*, 2020).

3.3.2 Efeitos funcionais das fibras dietéticas

As fibras desencadeiam um papel importante para a homeostase corporal, pois são responsáveis por desempenhar várias reações fisiológicas no organismo humano, atuando como promotora da saúde e auxiliando na dieta como uma estratégia preventiva (BURGOS-ARAIZA *et al.*, 2022).

Os principais efeitos funcionais e nutricionais que explicam a ação benéfica da fibra dietética na prevenção e tratamento da DM parte do princípio de ser um alimento com baixo índice glicêmico, levando a uma menor resposta glicêmica e insulinêmica (CAO *et al.*, 2023). As dietas baseadas no índice glicêmico (IG) dos alimentos, são essenciais para manejo da hiperglicemia, especialmente para pacientes com DM. O IG visa quantificar a resposta glicêmica pós-ingestão alimentar comparativamente a um alimento padrão, cujo IG é considerado como igual a 100, sendo esse valor influenciado pela quantidade e a qualidade do carboidrato presentes no alimento avaliado. A presença desses alimentos com elevado IG na dieta pode desencadear uma exaustão progressiva das células β -pancreáticas, levando à um estado de hiperglicemia. Entretanto, uma dieta com alimentos com baixa carga glicêmica, associada ao elevado consumo de fibras, é capaz de reduzir o risco de desenvolvimento de DM (CAO *et al.*, 2023).

As fibras dietéticas têm o potencial de reduzir o risco de desenvolvimento de DM2 em 20 a 30%, uma vez que desempenham um papel significativo na diminuição da resistência à insulina. Contudo, para indivíduos já diagnosticados com DM2, as fibras dietéticas são um componente essencial na dieta, devido à sua natureza de baixo índice glicêmico e alto teor de fibras solúveis, contribuem eficazmente para a redução dos níveis de glicemia pós-prandial e têm um impacto moderado na hemoglobina glicada (HbA1c) (BURGOS-ARAIZA *et al.*, 2022).

3.4 Compostos fenólicos e seus benefícios à saúde

3.4.1 Definições e funções

Os compostos fenólicos ou polifenóis são componentes químicos naturais de vegetais, frutas, grãos e bebidas, consistindo de mais de 10.000 substâncias. Os polifenóis compreendem uma ou mais estruturas de anéis aromáticos com um ou vários grupos hidroxila (OH) ligados a eles. Além disso, sua estrutura pode variar entre uma simples molécula fenólica

a polímeros complexos de elevado peso molecular (RANA *et al.*, 2022).

Os compostos fenólicos são produzidos pela maioria das plantas como parte integrante da sua estrutura, dessa forma vem a desempenhar diversas funções desde a defesa contra-ataques de agentes patogênicos, atuação como agentes protetores contra condições externas, estresse, radiação ultravioleta (UV) e oxidação das biomoléculas (KHAN *et al.*, 2022). Tais funções são possíveis devido a sua capacidade antioxidante, agindo como agente redutor, sequestradores de radicais livres. Além disso, esses compostos atuam sobre as características sensoriais dos alimentos, principalmente em relação ao sabor, promovendo amargor, doçura e adstringência (NIßLER *et al.*, 2022; DOS SANTOS *et al.*, 2022; DIAZ *et al.*, 2022).

Quando pensamos em sua ação na saúde humana, os compostos fenólicos apresentam diversas propriedades biológicas tais como antioxidantes, auxiliando no combate aos radicais livres e ajudando a prevenir doenças crônicas, como o diabetes. Ao serem consumidos, passam por um processo de absorção e metabolismo, no qual a biodisponibilidade varia conforme sua estrutura e o alimento em que estão presentes (OLSZOWY, 2019).

Quimicamente, os compostos fenólicos possuem variações estruturais que permitem serem classificados em em duas formas principais: livres e ligados. Os compostos fenólicos livres não interagem fisicamente ou quimicamente com outras moléculas e são geralmente solúveis em solventes aquosos/polar orgânicos. Já os compostos fenólicos ligados interagem com macromoléculas, como celulose, proteína e lignina, através de ligações covalentes (por exemplo, ligações éster, éter e C-C) nas paredes celulares primárias. Estes podem também interagir com matrizes alimentares através de ligações iônicas, incorporação física nas matrizes vegetais, ou estar embutidos dentro das células (WANG *et al.*, 2020).

Suas subclasses incluem ácidos fenólicos, flavonóides, fenóis simples, quinonas, cumarinas, taninos, estilbenos e lignanas. Estas estruturas são encontradas em diferentes órgãos e tecidos de plantas alimentares, tornando-se uma parte essencial da dieta humana (WANG *et al.*, 2020).

Os fenóis simples são os compostos fenólicos estruturalmente mais básicos, contendo um único anel benzênico com um ou mais grupos hidroxila. Esses compostos são encontrados em muitos alimentos, como uvas e maçãs, apresentando atividade antioxidante e efeitos antidiabéticos (VINAYAGAM; JAYACHANDRAN; XU, 2016).

Em relação às quinonas, esses compostos possuem um anel benzênico com duas cetonas, atuam de forma ativa na respiração celular e fotossíntese das plantas e apresentam atividades antioxidantes (NOWICKA *et al.*, 2021).

Por outro lado, as cumarinas são compostos com uma estrutura de lactona

benzopirano. Esses compostos são conhecidos por suas propriedades antioxidantes, além de serem comumente encontrados em perfumes e aromatizantes devido ao seu aroma agradável (AL-MAJEDY *et al.*, 2017).

Taninos se caracterizam como polímeros de elevada massa molecular derivados de fenóis simples ou ácidos fenólicos. Esses compostos são encontrados na maioria das espécies vegetais com as funções de proteger a planta contra a predação e ajudar na regulação do crescimento vegetal. São conhecidos por sua capacidade de precipitar proteínas e têm usos tradicionais em curtimento de couro e fabricação de vinho (DAS *et al.*, 2020). Além disso, possuem propriedades antioxidantes e antidiabéticas comumente relatadas na literatura (AJEBLI; EDDOUKS, 2019; ZARIN *et al.*, 2016).

Os estilbenos são compostos caracterizados por uma estrutura básica de 1,2-difeniletano, possuem duas unidades aromáticas ligadas por uma cadeia de eteno e são encontrados em uvas, vinho e amendoins, tendo o resveratrol como um exemplo conhecido, frequentemente associado a benefícios para a saúde por seus efeitos antioxidantes e potencial anticancerígeno (PECYNA *et al.*, 2020). As lignanas são formadas por duas unidades fenilpropanóides e têm uma estrutura dimerizada, são conhecidas por suas atividades antioxidantes e potenciais benefícios na prevenção de doenças crônicas. Sendo comumente encontradas em sementes, cereais e grãos (WANG *et al.*, 2020).

Por fim, os principais representantes dos compostos fenólicos são os flavonóides e ácidos fenólicos, sendo conhecidos pelo potencial antioxidante. Os flavonóides possuem subgrupos como flavonóis, flavonas, flavanonas, antocianinas e isoflavonas (AL-SNAFI *et al.*, 2020). Os ácidos fenólicos, como o ácido gálico, são caracterizados por terem um grupo ácido carboxílico ligado ao anel fenólico (KUMAR; GOEL, 2019).

3.4.2 Fontes naturais de compostos fenólicos e seu potencial terapêutico e nutricional

O interesse em compostos fenólicos tem aumentado significativamente nos últimos anos, especialmente devido à sua abundância em fontes alimentares e ao crescente reconhecimento de seus potenciais benefícios terapêuticos e nutricionais. Muito disso se deve ao fato desses compostos serem uma classe diversificada de compostos bioativos, predominantemente encontrados em frutas, vegetais, chás, vinhos e outros produtos vegetais. Estudos sugerem uma relação inversa entre o consumo desses alimentos e o risco de doenças crônicas, como o diabetes por exemplo (RAHMAN *et al.*, 2021; ALBUQUERQUE *et al.*, 2021).

No grande grupo de polifenóis, os flavonóides e os ácidos fenólicos são os que mais

se destacam, chegando a ser considerados os antioxidantes fenólicos mais comuns de fontes naturais. Essas substâncias apresentam-se amplamente distribuídas nas plantas, sendo, desta maneira, encontradas na maior parte das frutas e outros organismos fotossintetizantes (PIRES *et al.*, 2017), sendo possível supor que seus efeitos antioxidantes sejam os principais responsáveis pelo potencial de proteção contra doenças (RUDRAPAL *et al.*, 2022).

Devido à sua abundância na natureza, os compostos fenólicos são encontrados em uma vasta gama de fontes renováveis. Entre estas, as frutas se destacam, desempenhando um papel preponderante (JAGLAN *et al.*, 2022; ALBUQUERQUE *et al.*, 2020). Citros, como laranjas e limões, são particularmente notáveis, contendo flavonóides, como a quercetina, em sua composição. Esses compostos conferem aos frutos propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (SINGH *et al.*, 2020). A uva, uma fruta amplamente consumida, é rica em compostos fenólicos, incluindo o resveratrol. Este composto fenólico é associado à redução do risco de doenças cardiovasculares, sugerindo que o consumo regular de uvas pode beneficiar a saúde cardíaca (YOUSEFI *et al.*, 2021).

Adicionalmente, frutas como romãs, morangos, framboesas, amoras e mirtilos são ricas em antocianinas e outros compostos fenólicos. Estudos associam o consumo dessas frutas à melhora da saúde cerebral, redução do estresse oxidativo e diminuição do risco de alguns tipos de câncer (GOLOVINSKAIA; WANG, 2021; HENRIQUES *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2022). A cereja, destacando-se como uma fonte notável de compostos fenólicos, incluindo quercetina e ácido clorogênico, tem sido associada ao alívio da inflamação e da dor, particularmente em condições como osteoartrite (MANSOORI; DINI; CHAI, 2021). As bananas, apesar de menos reconhecidas pelo seu conteúdo fenólico em comparação com outras frutas, também são ricas em catequinas e ácido gálico, ambos com propriedades antioxidantes (BASHMIL *et al.*, 2021). As ameixas, contendo uma diversidade de compostos fenólicos, incluindo ácido ascórbico, ácido gálico e catequinas, contribuem para a regulação do trânsito intestinal e prevenção da constipação (MISHRA; VYAS, 2021). Além disso, a melancia e os tomates também são notáveis, sendo ricos em licopeno, um carotenoide com propriedades antioxidantes, reforçando seu valor nutricional (PARK; KIM; SHIN, 2020).

Além disso, os abacates são notáveis pela sua alta concentração de catequinas e epicatequinas (LAKSMIANI; SANJAYA; LELIQIA, 2020), enquanto as peras se destacam por seus flavonóides e ácido ascórbico (GHAZOUANI *et al.*, 2020). A manga é rica em antioxidantes, incluindo carotenóides e polifenóis (FRATIANNI *et al.*, 2020) e a goiaba também é reconhecida por conter compostos fenólicos significativos, como a quercetina (SHUKLA *et al.*, 2021). Adicionalmente, frutas como os figos, ricos em quercetina, e o caju,

conhecido pela sua abundância em ácidos anacárdicos, têm sido associados à prevenção de doenças crônicas, como o diabetes tipo 2 (AL-SHABIBI; AL-TOUBY; HOSSAIN, 2022; SHAHRAJABIAN; SUN, 2023).

Atualmente, existem evidências que comprovam o potencial da alimentação rica em compostos fenólicos em razão de suas possíveis alegações de propriedades funcionais. Dentre elas, destacam-se sua atividade antioxidante na prevenção de reações oxidativas (WOJTUNIK-KULESZA *et al.*, 2020), anti-inflamatórias (TRUONG; JEONG, 2022), além de apresentar proteção contra distúrbios metabólicos (CORRÊA *et al.*, 2019), suprimir a inflamação celular (SERRELI; DEIANA, 2020), atividades antitrombóticas (BOJIĆ *et al.*, 2019), antimicrobianas (OLSZEWSKA; GEĐAS; SIMÕES, 2020), atuando na manutenção da saúde intestinal (LAN *et al.*, 2013) e no controle e tratamento de doenças crônicas (SILVA *et al.*, 2019).

Apesar da abundância desses compostos em muitos alimentos, a biodisponibilidade e o metabolismo no corpo humano variam, influenciados pelo processamento dos alimentos e sua matriz. Assim, mais estudos são necessários para otimizar os benefícios dos compostos fenólicos na dieta. Dessa forma, pesquisas adicionais são necessárias para entender completamente seus mecanismos de ação e otimizar sua entrega e eficácia em contextos clínicos (RIBAS-AGUSTÍ *et al.*, 2016).

3.5 Diabetes mellitus

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu o *diabetes mellitus* (DM) como um estado de hiperglicemia crônica que expõe o paciente a complicações vasculares, sendo ela a via final comum para a qual convergem distúrbios metabólicos díspares (RIGALLEAU *et al.*, 2021; COLE; FLOREZ, 2020).

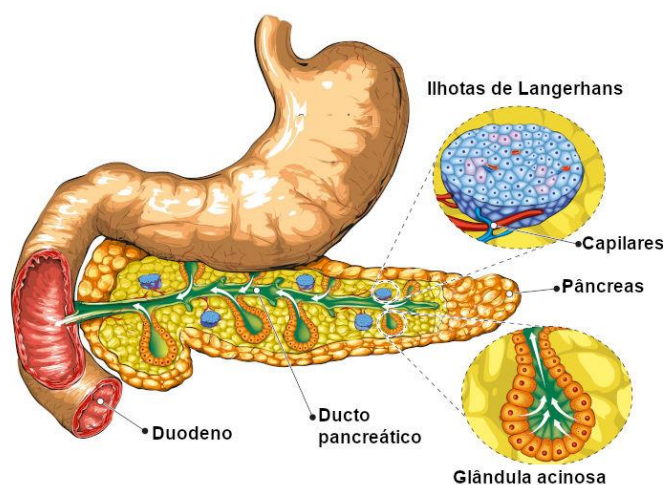
De acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde) e a *American Diabetes Association* (ADA), a atual classificação etiológica da doença inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM2, outros tipos específicos de DM e DM gestacional (MILECH *et al.*, 2016).

3.5.1 Fisiopatologia do diabetes

O pâncreas é um órgão de produção e liberação de hormônios, por isso possui um papel central nos processos de regulação da glicemia (Figura 1). A glândula pancreática, parte do sistema digestivo e endócrino dos seres humanos, sendo formada por dois tipos principais de tecidos: os ácinos e as ilhotas de Langerhans (ORIÁ; BRITO, 2016).

Os ácinos são responsáveis por secretar o suco digestivo no duodeno, enquanto as ilhotas de Langerhans, presentes no pâncreas de cada ser humano entre 1 a 2 milhões, desempenham um papel fundamental no controle dos níveis de glicose no sangue. Cada ilhota possui aproximadamente 0,3 milímetro de diâmetro e se organiza em torno de pequenos capilares, nos quais as células secretam seus hormônios. Essas ilhotas possuem três principais tipos de células que são: alfa (15 a 20%) secretoras de glucagon, beta (65 a 80%) secretoras de insulina e amilina, e delta (3 a 10%) secretora de somatostatina (DE CASTRO *et al.*, 2021).

Figura 1 – Ácinos e ilhotas de Langerhans.



Fonte: ORIÁ; BRITO, 2016.

A fisiopatologia do diabetes é um campo complexo que envolve múltiplos sistemas biológicos e processos metabólicos, tendo em vista que o corpo busca por manter-se em um estado de homeostasia, equilibrando cuidadosamente os níveis de glicose no sangue. A disfunção na homeostase da glicose é um aspecto central do diabetes, caracterizada por elevados níveis de glicose no sangue. (KOLB *et al.*, 2020).

A absorção de glicose começa no trato digestivo quando os alimentos são consumidos. Os carboidratos, presentes nos alimentos são uma fonte primária de energia para o corpo humano encontrados em alimentos como pães, massas, frutas e vegetais que ao serem consumidos são quebrados em açúcares simples, como a glicose, durante o processo digestivo. A enzima α -glicosidase desempenha um papel fundamental no processo de digestão desses carboidratos, pois, ao serem consumidos, esses alimentos são inicialmente quebrados em unidades menores por meio da mastigação e da ação de enzimas salivares. Após chegarem ao intestino delgado, as moléculas de carboidratos maiores (como amido e glicogênio) são atacadas pela α -glicosidase, que quebra esses carboidratos complexos em açúcares mais

simples, facilitando a absorção desses nutrientes pelo organismo (ZHANG *et al.*, 2020; KOESELL, 2020). Em conjunto das dissacaridasas intestinais, como a lactase, sacarase e maltase, desempenham um papel subsequente, atuando na conversão desses dissacarídeos em monossacarídeos (como glicose, frutose e galactose), que são então absorvidos pela mucosa intestinal e entram na corrente sanguínea (KLUCH *et al.*, 2020).

Para realizar a entrada nas células, a glicose passa por um processo cuidadosamente regulado, mediado principalmente pela insulina. A insulina, um hormônio produzido pelas células beta do pâncreas, é liberada em resposta a um aumento nos níveis de glicose no sangue, como após uma refeição. A insulina facilita a entrada de glicose nas células ao ativar os transportadores de glicose (GLUT) (STANIROWSKI *et al.*, 2022).

Cada GLUT tem um papel específico e é regulado de maneira diferente, dependendo do tipo de célula e das necessidades energéticas do corpo. Alterações na expressão ou função das GLUTs podem estar associadas a várias doenças, incluindo diabetes, doenças cardiovasculares e câncer (STANIROWSKI *et al.*, 2022).

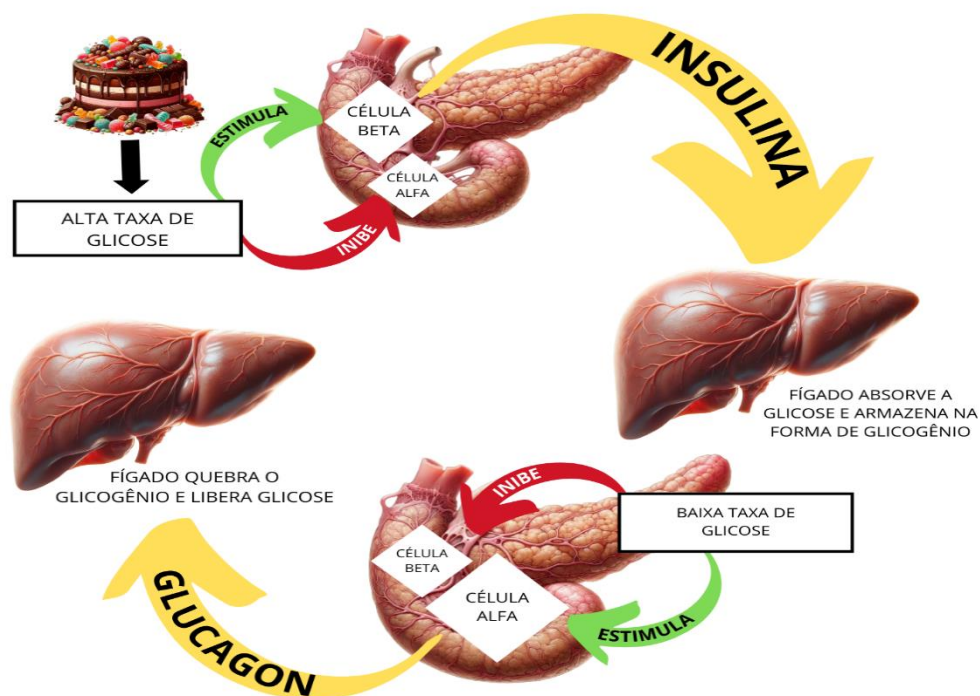
A GLUT1 é a transportadora de glicose mais abundante e é encontrada em quase todos os tecidos do corpo, sendo responsável pelo transporte basal de glicose e é particularmente importante em tecidos que dependem continuamente de glicose, como o cérebro e os eritrócitos (KOCH; WEBER, 2019). A GLUT2 está presente principalmente no fígado, pâncreas, intestino e rins, atua desempenhando um papel significativo na regulação da homeostase da glicose. No pâncreas, está envolvida na regulação da secreção de insulina, enquanto no fígado, participa na captação e liberação de glicose (GAUER *et al.*, 2022). A GLUT3 pode ser encontrada principalmente no cérebro, já que é um dos transportadores de glicose mais eficientes, garantindo um suprimento constante de glicose para neurônios (RECKZEH; WALDMANN, 2020). A GLUT5 está localizada principalmente no intestino delgado e é um transportador especializado em frutose, facilitando a absorção desse açúcar no trato gastrointestinal (GAUER *et al.*, 2022). Por fim, as GLUT7, GLUT8, GLUT9, GLUT10, GLUT11 e GLUT12 são expressos em vários tecidos e estão envolvidos em funções metabólicas especializadas, incluindo a regulação do metabolismo de glicose e lipídios e a manutenção da homeostase da glicose (GAUER *et al.*, 2022; ISMAIL; TANASOVA, 2022; HARAHAHAP; MACHRINA, 2023).

A GLUT4 é o principal transportador de glicose regulado pela insulina e é expresso em tecidos musculares e adiposos, atuando na facilitação da captação de glicose nessas células em resposta à insulina, desempenhando um papel vital no controle da glicemia após as refeições. No diabetes tipo 2, a resistência à insulina impede a eficaz sinalização para a

translocação do GLUT4 para a superfície celular, reduzindo a captação de glicose e exacerbando a hiperglicemia (RECKZEH; WALDMANN, 2020).

Para realizar a regulação da glicemia (Figura 2) dois hormônios são essenciais nesse processo: a insulina e o glucagon. Quando os níveis de glicose no sangue caem, como durante o jejum ou exercício prolongado, o glucagon é secretado no sangue. Seu papel primário é estimular o fígado a converter glicogênio armazenado em glicose, um processo conhecido como glicogenólise (PAREDES-FLORES; MOHIUDDIN, 2020). Além disso, o glucagon promove a gliconeogênese, que é a produção de glicose a partir de substratos não-carboidratos, como aminoácidos, no fígado. Esses processos são cruciais para manter a glicemia em um nível estável, garantindo que os tecidos, especialmente o cérebro, tenham um suprimento constante de energia (ADEVA-ANDANY *et al.*, 2019). A ação do glucagon é contrabalançada pela insulina, outro hormônio pancreático, que é secretado em resposta a níveis elevados de glicose no sangue. Enquanto o glucagon aumenta a glicemia, a insulina tem o efeito oposto, facilitando a captação de glicose pelas células e promovendo seu armazenamento como glicogênio, especialmente no fígado e músculos (COHEN; LI, 2021).

Figura 2 – Regulação da Glicose.



Fonte: Adaptado de ORIÁ; BRITO, 2016.

No que concerne ao DM2, sua maior incidência se dá na população adulta, e deve-

se à hiperestimulação da síntese e secreção de insulina na condição de resistência à ação deste hormônio, também conhecida como resistência periférica à insulina (KUMAR, *et al.*, 2020; AMORIM, *et al.*, 2019).

Bioquimicamente, a resistência à insulina envolve uma interrupção nas vias de sinalização da insulina. Normalmente, a insulina se liga a seu receptor na superfície celular, ativando uma cascata de sinalização intracelular que promove a translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana celular e facilita a entrada de glicose na célula. Na resistência à insulina, essa sinalização é prejudicada, resultando em uma diminuição da captação de glicose pelas células e, conseqüentemente, níveis elevados de glicose no sangue (SAYEM *et al.*, 2019).

Um dos principais mecanismos envolvidos na resistência à insulina é a disfunção da via de sinalização do receptor de insulina (IR) e do substrato do receptor de insulina (IRS). Alterações na fosforilação do IRS podem reduzir a capacidade do receptor de insulina de iniciar a cascata de sinalização, levando a uma resposta reduzida à insulina (SU *et al.*, 2019).

A transição da resistência insulínica para o DM é determinada principalmente pela incapacidade do pâncreas em aumentar a secreção da insulina adequadamente em resposta à hiperglicemia (AMORIM, *et al.*, 2019).

Em relação à apresentação clínica do DM2, a maioria dos casos é assintomática, sendo um fator agravante pela maior possibilidade de diagnóstico tardio. Entretanto, apresenta os sintomas clássicos de hiperglicemia: poliúria, polidipsia, polifagia, desfoque da visão e perda de peso. Em sua fase mais grave, conhecida como cetoacidose ou o estado hiperosmolar não cetótico, pode levar à desidratação, coma e morte, na ausência de tratamento (DE CASTRO *et al.*, 2021).

Além de uma substancial redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida, o DM pode levar seus portadores a um quadro crônico de insuficiência renal, amputações de membros, retinopatias, neuropatias e complicações macrovasculares como o acidente vascular cerebral. Esses fatores levam o DM a ser responsável por gastos expressivos em saúde (SILVEIRA *et al.*, 2017).

3.5.2 Epidemiologia do DM e o futuro panorama mundial

Devido ao crescimento e envelhecimento populacional, o aumento da prevalência de diabetes, principalmente em países desenvolvidos, tem aumentado (DE OLIVEIRA MENDES *et al.*, 2023). Fatores como a maior urbanização, o aumento de hábitos não saudáveis como o consumo de alimentos processados e o sedentarismo são fatores agravantes. A DM

ocupa a nona posição entre as doenças que causam perda de anos de vida saudável (MUZY, *et al.*, 2022).

Em 2021, a prevalência global de diabetes em pessoas de 20 a 79 anos foi estimada em 10,5% (536,6 milhões de pessoas). Estima-se que em 2045 esta doença atinja 12,2% da população mundial (783,2 milhões) (OGURTSOVA *et al.*, 2022; SUN *et al.*, 2022).

A prevalência de diabetes se mostrou maior em pessoas com idade entre 75 e 79 anos, sendo semelhante em homens e mulheres. A ocorrência foi maior em áreas urbanas (12,1%) do que em áreas rurais (8,3%). Já em relação à renda per capita, nos países de alta renda estimou-se que 11,1% da população esteja vivendo com a doença e em países de baixa renda esse valor cai para 5,5%. Entretanto, espera-se que o maior aumento relativo na prevalência de diabetes entre os anos de 2021 e 2045 ocorra em países de renda média (21,1%) em comparação com países de renda alta (12,2%) e baixa (11,9%). (SUN *et al.*, 2022).

Atualmente, os gastos globais com saúde relacionados ao diabetes foram estimados em US\$ 966 bilhões de dólares (2021) e tais valores devem se tornar ainda maiores em 2045, suprando US\$ 1 trilhão de dólares (SUN *et al.*, 2022).

3.5.3 A prevalência da DM no Brasil

No Brasil, o DM tem sido um importante problema de saúde pública, correspondendo a cerca de 30 a 40% das causas de morbidade entre os adultos, principalmente devido a complicações vasculares (DE CASTRO *et al.*, 2021). A prevalência de diabetes na população acima de 18 anos foi estimada em 8,9% da população (SARNO; BITTENCOURT; OLIVEIRA, 2020).

A tendência crescente na prevalência de indivíduos diagnosticados com diabetes no país resulta em um grande e crescente ônus para a população. Estima-se que cerca de 20 a 30% dos jovens brasileiros desenvolverão diabetes ao longo da vida. Com isso, homens diagnosticados com diabetes aos 50 anos devem viver, cerca de, 19 anos com a doença e percam 5,2 anos em sua expectativa de vida. Já as mulheres diagnosticadas na mesma idade, vivam 24 anos com diabetes e percam 2,1 anos de expectativa de vida (REIS *et al.*, 2022).

Esse fator tende a causar diversos custos para o estado, tendo em vista que as despesas com cuidados de saúde em relação ao diabetes tornaram-se cada vez mais onerosas. Estima-se que os gastos possam impactar cerca de 0,5% do produto interno bruto brasileiro (REIS *et al.*, 2022).

3.5.4 Diagnóstico de DM

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, o diagnóstico de DM deve ser estabelecido pela identificação de hiperglicemia no indivíduo. Para fins diagnósticos, podem ser utilizados a glicemia plasmática de jejum, o teste de tolerância oral à glicose (TOTG) e a hemoglobina glicada (HbA1c), além disso testes como a glicemia casual também são levados em consideração (COBAS *et al.*, 2022).

No teste de glicemia plasmática de jejum, o nível de glicose no sangue é avaliado após um jejum de cerca de 8 a 12 horas, sendo os valores normais considerados para critério de diagnóstico < 100 mg/dl de glicose. Na glicemia casual, feita sem padronização do tempo desde a última refeição, os valores encontrados devem ser menores que 200 mg/dl. No TOTG o paciente tem sua glicemia medida previamente, em jejum, em seguida recebe uma carga de 75 g de glicose e verifica-se sua glicemia novamente no tempo de 120 minutos após a ingestão. Seus valores devem estar abaixo de 140 mg/dl. (OLIVEIRA, *et al.*, 2020; COBAS *et al.*, 2022).

Já o teste da HbA1c se origina por meio de uma reação irreversível entre a glicose sanguínea e o aminoácido valina N-terminal da cadeia beta da hemoglobina A. O nível de hemoglobina glicada é resultado de todas as hemácias circulantes no organismo, desde a mais velha (120 dias) à mais jovem, refletindo em uma média ponderada dos níveis glicêmicos de 60 a 90 dias antes do exame (BEM; KUNDE, 2006).

Em um indivíduo não-diabético, valores menores que 5,7% são considerados aceitáveis. Para indivíduos pré diabéticos, esse valor pode variar entre 5,7% a 6,5%. Por fim, para pacientes com DM2 os valores esperados são maiores que 6,5%. Todos os valores podem ser visualizados na Tabela 2 (COBAS *et al.*, 2022).

Tabela 2 – Critérios bioquímicos de diagnóstico de Diabetes Mellitus

Crítérios	Normal	Pré-DM	DM2
Glicemia de Jejum (mg/dl)	< 100	100 a < 126	≥ 126
Glicemia ao acaso (mg/dl)	-	-	≥ 200
TOTG (mg/dl)	< 140	140 a < 200	≥ 200
Hb1Ac (%)	$< 5,7$	5,7 a $< 6,5$	$\geq 6,5$

Fonte: SBD, 2023.

Entretanto, todos os métodos apresentam suas limitações. A glicemia de jejum, por exemplo, necessita de um jejum prolongado, podendo sofrer interferências decorrentes de condições agudas e apresentando uma menor taxa de reprodutibilidade quando comparadas à

HbA1c. O TOTG é inconveniente, desconfortável e dispende mais tempo do indivíduo. Por outro lado, o teste de HbA1c tem um maior custo e não leva em conta a variabilidade individual no fenômeno de glicação proteica, além disso, apresenta menor sensibilidade diagnóstica do que os outros métodos (GONZALEZ *et al.*, 2020).

3.5.5 Rastreamento de DM

De acordo com o Atlas do Diabetes da Federação Internacional de Diabetes (IDF), quase um em cada dois adultos na faixa etária de 20 a 79 anos apresenta a diabetes como comorbidade e desconhecem seu status de diabético (44,7%; 239,7 milhões). As maiores proporções de diabetes não diagnosticada (53,6%) foram encontradas nas regiões da África, Pacífico Ocidental (52,8%) e Sudeste Asiático (51,3%), respectivamente. A menor proporção de diabetes não diagnosticado foi observada na América do Norte e Caribe (24,2%) (OGURTSOVA *et al.*, 2022)

Dessa forma, é recomendado realizar o rastreamento em todos os indivíduos com 45 anos ou mais, mesmo sem fatores de risco, e para indivíduos com sobrepeso/obesidade que tenham pelo menos um fator de risco adicional para DM2. Sendo alguns deles, histórico familiar de diabetes em parentes de primeiro grau, hipertensão arterial, histórico de doença cardiovascular, HDL menor que 35 mg/dl, triglicérides maior que 250 mg/dl, sedentarismo, história de diabetes gestacional e indivíduos com HIV (SBD, 2022).

3.5.6 Tratamentos indicados para pacientes com DM2

Nos pacientes com DM2, o principal objetivo do tratamento é alcançar o equilíbrio glicêmico, em que todo o tratamento tem como base metas glicêmicas que variam com a resposta individual de cada paciente.

O tratamento farmacológico se faz necessário para o controle da comorbidade. Atualmente, juntamente com a insulina, os medicamentos mais comumente utilizados no DM2 são os fármacos hipoglicemiantes orais (SILVA, FERREIRA, 2022). Dentre as opções medicamentosas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), existem critérios de preferência e recomendação. Quando pensamos em pacientes que apresentam sintomas leves ou ausentes e apresentam glicemia menor que 200 mg/dl sem complicações associadas deve-se sugerir medicamentos que atuem inibindo a α -glicosidase (Acarbose) e evitar medicamentos que aumentem a secreção de insulina (sulfoniurêias). Em pacientes que apresentam manifestações moderadas (glicemia em jejum entre 200 e 300 mg/dl), sem complicações, recomenda-se uso

de metformina com outro hipoglicemiante oral como um inibidor da SGLT-2 (Dapaglifozina), por exemplo. Contudo, em pacientes com manifestações graves (glicemia de jejum maior que 300mg/dl), com perda de peso significativa, cetonúria e complicações, se faz recomendável o início da insulinoterapia (DE CASTRO *et al.*, 2021). Entretanto, a utilização desses fármacos pode trazer efeitos indesejados aos pacientes, já que as sulfoniluréias (Glicazida e Glibenclamida) podem causar hipoglicemia (DIMAKOS *et al.*, 2022), as biguanidas (Metformina) e inibidores da α -glicosidase (Acarbose) podem trazer ao paciente desconforto abdominal e náuseas (MEHRPOUR *et al.*, 2022; YU *et al.*, 2021), e os inibidores do SGLT-2 (Dapaglifozina, Empaglifozina) podem trazer quadros de infecção geniturinária e poliúria (YANG *et al.*, 2022).

Entretanto, é cada vez mais comum que pacientes portadores de DM associem o tratamento farmacológico com o amplo uso de plantas medicinais, visando assim obter um melhor controle glicêmico. Porém, essas associações podem promover diversos eventos adversos indesejados, sendo necessário conhecer as propriedades farmacológicas das plantas medicinais utilizadas pelos pacientes (BERNARDES *et al.*, 2023).

Por outro lado, a mudança no estilo de vida é um aliado fundamental na conduta do paciente diabético ou pré-diabético, isso acontece com o acompanhamento nutricional, a prática de atividade física e redução ou o abandono do consumo de bebidas alcólicas (SBD, 2022; DE CASTRO, *et al.*, 2021). No tocante à reeducação alimentar, busca-se reduzir o consumo calórico e de carboidratos, além de promover a ingestão de fibras na alimentação. (SBD, 2022).

3.6 Produtos naturais com propriedades antidiabéticas

De acordo com um levantamento realizado por Munhoz e Frode (2018), as plantas oferecem uma diversidade de compostos bioativos que podem agir por meio de múltiplos mecanismos no controle do diabetes, complementando os tratamentos convencionais e oferecendo alternativas com potenciais benefícios adicionais à saúde. Em seu trabalho, foi possível identificar 296 espécies de 109 famílias que apresentaram compostos com atividade antidiabética.

Dentre elas, o caju (*Anacardium occidentale*) é uma das plantas destacadas por suas propriedades antidiabéticas, contendo compostos como ácidos fenólicos, flavonóides e taninos. Além disso, diversas espécies como a *Gymnema sylvestre*, a *Coccinia indica* e o *Ocimum sanctum* são utilizadas por suas propriedades antidiabéticas, seja agindo na redução dos níveis de açúcar no sangue, aumentando a secreção de insulina e diminuindo a absorção de glicose no

intestino (MUNHOZ; FRODE, 2018).

Ainda segundo Munhoz e Frode (2018), cerca de 24% dos artigos encontrados utilizavam as folhas para o isolamento de compostos ativos, sendo seguidos por frutos, raízes e sementes. Além disso, também se mostrou possível realizar esse isolamento em partes aéreas, planta inteira, flores, rizomas, casca do caule, caules, cascas de raiz e dos frutos.

Entre os alimentos com propriedades benéficas para o controle do diabetes, as frutas são particularmente notáveis. Maças e peras, por exemplo, são ricas em fibras solúveis que regulam os níveis de açúcar no sangue e melhoram a resposta à insulina. Essas fibras diminuem a absorção de açúcar, prevenindo picos de glicemia, um aspecto fundamental no manejo do diabetes (HALVORSEN *et al.*, 2021). Frutas como mirtilos, framboesas e morangos são igualmente vantajosas, apresentando baixo índice glicêmico e sendo ricas em antioxidantes, como antocianinas, que melhoram a sensibilidade à insulina e reduzem os níveis de açúcar no sangue (DEAYU PUTRI; WIBOWORINI; DIRGAHAYU, 2020). Cítricos, incluindo laranjas e limões, destacam-se por seu alto conteúdo de vitamina C e fibras solúveis, contribuindo para a regulação da glicemia (TIENCHEU *et al.*, 2021). Frutas como abacates e azeitonas, embora não sejam convencionalmente classificadas como frutas na culinária, são ricas em gorduras saudáveis e exercem mínimo impacto nos níveis de açúcar no sangue, oferecendo benefícios únicos na dieta de diabéticos (WOOD; SENN; ROTTER, 2023; KHATTAB; MOSELHY; ALJAFRI, 2020).

Adicionalmente, frutas mais doces como manga e goiaba contêm compostos fenólicos com propriedades antidiabéticas. Apesar de seu teor de açúcar mais elevado, podem ser incluídas com moderação em uma dieta balanceada para controle do diabetes (SARKAR *et al.*, 2023). Por outro lado, o caju, além de possuir diversos compostos fenólicos em sua composição como os ácidos anacárdicos e não conter quantidades grandes de açúcar, ainda apresentam alta concentrações de fibras solúveis que propiciam a digestão mais lenta de carboidratos, não aumentando a taxa de glicemia muito rapidamente (SHAHRAJABIAN; SUN, 2023).

Em suma, frutas com suas fibras, antioxidantes, vitaminas e minerais, são essenciais no manejo e prevenção do diabetes, promovendo uma alimentação saudável e um estilo de vida equilibrado (RAMADAN; IBRAHIM, 2021).

3.7 *Anacardium occidentale*

O cajueiro é uma planta originária do litoral nordestino do Brasil, sendo típica de regiões de clima tropical com árvores que apresentam um porte médio elevado. Nos estados do

Nordeste brasileiro, a principal espécie de ocorrência é o *Anacardium occidentale* L., cujas árvores apresentam pequeno e médio porte (BEEJMOHUN *et al.*, 2015).

O cajueiro foi difundido pelo mundo pelos exploradores europeus. Os portugueses levaram amostras de caju do Brasil para suas colônias, introduzindo esta espécie inicialmente em Moçambique e posteriormente na Índia durante os séculos XVI e XVII. Após sua chegada na costa leste da África na segunda metade do século XVI, o caju se espalhou para a costa oeste e finalmente para as ilhas. Por fim, a planta foi levada para o Sudeste Asiático onde se espalhou para a Austrália e partes da América do Norte, como a Flórida. Atualmente, o cajueiro pode ser encontrado extensamente nos trópicos, tendo entre os maiores mercados produtores e exportadores a Índia, Tanzânia, Moçambique, Angola e Vietnã (DENDENA; CORSI, 2014).

No Brasil, a cajucultura tem relevante importância socioeconômica. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) referente a safra de 2022 apontam que a produção nacional de castanha de caju foi de 146.603 toneladas. Um aumento de 33% em relação ao ano anterior (110.570 toneladas). Em relação ao seu pedúnculo, somente o Ceará produziu 818.569 toneladas, gerando assim elevada quantidade de empregos no campo e na agroindústria, além de produtos destinados à exportação (IBGE, 2022).

O caju desperta interesse nutricional e econômico, já seu fruto (castanha) é rico em vitaminas, zinco, cálcio e magnésio. A porção carnosa do caju é um pedúnculo desenvolvido preso à castanha, sendo considerado um pseudofruto. Esta polpa é comestível e uma boa fonte de nutrientes (BEEJMOHUN *et al.*, 2015), sendo consumido in natura ou processado na forma de sucos, geleias, doces. Embora apreciado pelos consumidores, o pedúnculo é um subproduto pouco valorizado pela indústria, a qual é focada na produção de castanha. Tal fato se torna evidente quando se nota o descarte global de milhões de toneladas do pseudofruto anualmente (BEEJMOHUN *et al.*, 2015). Muito disso se dá devido à curta vida pós-colheita associada à pequena capacidade de uso industrial e à falta de técnicas economicamente viáveis para conservação dessa matéria-prima (DAS; ARORA, 2017).

De acordo com De Albuquerque Mendes e colaboradores (2019) duas classes de fenólicos se mostraram de forma majoritária na castanha de caju, os flavonóides (catequina, epicatequina e epigallocatequina) e ácidos fenólicos (ácido gálico, ácido p-cumárico e ácido anacárdico) (AKYEREKO *et al.* 2023). Em relação ao seu pseudofruto, os flavonóides, como miricetina e quercetina, e os ácidos anacárdicos se mostraram em maiores concentrações (BRITO *et al.* 2021). Contudo, o pedúnculo do caju é constituído por diversos compostos bioativos como carotenoides (REINA *et al.*, 2022), ácido ascórbico (PATRA; ABDULLAH; PRADHAN, 2022) e ácidos anacárdicos (KAPRASOB *et al.*, 2019), os quais permanecem no

bagaço. Seu pedúnculo contém de três a cinco vezes mais vitamina C que a laranja, além de cálcio, fósforo e outros nutrientes (BEEJMOHUN *et al.*, 2015).

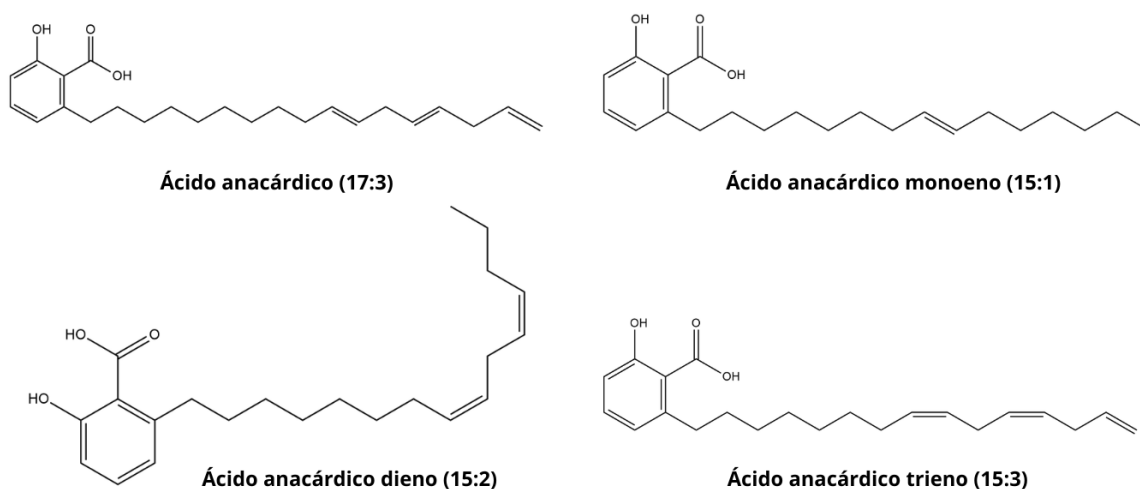
Como citado anteriormente, seu pedúnculo é notável por sua abundante composição em compostos fenólicos, elementos reconhecidos por suas excepcionais propriedades antioxidantes, sendo esta parte do caju um reservatório de uma variedade de compostos como taninos, ácidos fenólicos, flavonóides e antocianinas, todos desempenhando funções vitais nas atividades biológicas da fruta. Essas funções vão além da ação antioxidante, chegando a exercer também propriedades anti-inflamatórias e antidiabéticas (DA SILVA *et al.*, 2021; SHAHRAJABIAN; SUN, 2023).

Entre estes, os taninos se destacam significativamente. Presentes em grande quantidade no pedúnculo do caju, são conhecidos por sua capacidade de ligar e precipitar proteínas, contribuindo para a sensação de adstringência da fruta. Ademais, os taninos estão associados a vários benefícios para a saúde, incluindo a redução do risco de doenças crônicas (BHAVANA; PATIL, 2021). Adicionalmente, o seu pseudofruto contém uma gama de ácidos fenólicos, como o ácido gálico e o ácido elágico. Estes componentes são essenciais para a capacidade antioxidante do caju e têm sido explorados por suas propriedades antimicrobianas e anticancerígenas (SHAHRAJABIAN; SUN, 2023). Os flavonóides, como catequinas e epicatequinas, e as antocianinas, também presentes no pedúnculo, contribuindo para a cor e o sabor distintos do caju. Estes compostos são valorizados por seus benefícios à saúde, incluindo a melhora da função vascular e a redução do risco de doenças cardíacas (DE FREITAS *et al.*, 2023; CIUMĂRNEAN *et al.*, 2020).

Contudo, o pedúnculo do caju também merece destaque pela presença de ácidos anacárdicos em sua composição. Estes compostos únicos têm demonstrado diversas propriedades bioativas (SOUSA *et al.*, 2020). O ácido anacárdico (AA), representados na figura 3, um lipídio fenólico encontrado no *Anacardium occidentale*, formado por um anel fenólico conectado a uma longa cadeia lateral (geralmente $C_{15}H_{31}^{-n}$), além disso, é possível encontrar em seu anel fenólico, um grupo metil (OIRAM *et al.* 2023). O AA chama atenção por suas diversas propriedades e potenciais terapêuticos que ainda seguem em fase de estudo (CHUNG *et al.*, 2020).

É importante notar que a composição fenólica do pedúnculo do caju pode sofrer variações significativas de acordo com o estágio de maturação e os métodos de processamento (SHAHRAJABIAN; SUN, 2023).

Figura 3 - Estrutura química dos ácidos anacárdicos



Fonte: Autor, 2024.

3.7.1 A fibra de caju como alternativa nutricional e terapêutica

Estudos recentes demonstraram a influência de dois tipos de fibras de caju na saúde metabólica de camundongos machos C57BL/6 durante 15 semanas, a pesquisa analisou a fibra de caju integral e a fibra de caju sem compostos de baixo peso molecular, onde os camundongos receberam essas fibras incorporadas à dieta, e os efeitos sobre o metabolismo lipídico, glicemia, insulinemia, e níveis séricos dos hormônios grelina e leptina foram avaliados. Resultados mostraram que a dieta com a fibra de caju sem compostos de baixo peso molecular promoveu redução da glicemia, insulinemia e níveis de grelina, sem alterar o perfil lipídico, adiposidade abdominal e níveis de leptina. Por outro lado, a dieta com as fibras integrais levou ao aumento da gordura abdominal e alterou o perfil lipídico dos animais. Essas descobertas sugerem que a remoção dos compostos de baixo peso molecular da fibra de caju melhora suas propriedades fisiológicas (CARVALHO *et al.*, 2018).

Segundo Carvalho e colaboradores (2019), através de testes *in-vivo* utilizando camundongos C57BL/6 durante 15 semanas, alimentados com dietas variadas, incluindo uma rica em gorduras suplementada com fibra de caju sem compostos de baixo peso molecular, resultados indicaram que essa fibra promoveu saciedade, melhorou o metabolismo da glicose e lipídios, prevenindo a obesidade e melhorando a saúde gastrointestinal, demonstrando assim que a ingestão das fibras alimentares de caju tem um papel importante na prevenção de síndromes metabólicas como obesidade e diabetes.

Isso se dá devido a combinação única de fibras solúveis e insolúveis presentes em sua composição que atuam ajudando a reduzir os níveis de colesterol no sangue e estabilizar os

níveis de açúcar por meio de sua porção solúvel, tornando-os benéficos para pacientes com DM2 e auxiliando no processo digestivo, podendo ajudar a prevenir a constipação, através de sua porção insolúvel (CHUWA *et al.*, 2020).

Diversos potenciais terapêuticos já foram identificados para os ácidos anacárdicos tais como atividades anti-inflamatória e antinociceptiva (KHANNA *et al.*, 2020; GOMES JÚNIOR *et al.*, 2020; HOLLANDS *et al.*, 2016), gastroprotetora (DA SILVA *et al.*, 2021), atividades antimicrobianas e antioxidantes (DA SILVA *et al.*, 2016), citotóxica para células tumorais do pulmão, fígado e estômago (DA SILVA *et al.*, 2021), além de atividades antidengue e anti chikungunya (ALAGARASU *et al.*, 2022).

Contudo é na terapia do DM que ele vem ganhando destaque ao longo dos anos, tendo em vista que o composto demonstrou propriedades antidiabéticas tanto em modelos *in vitro* quanto *in vivo*. Em células 3T3-L1, o AA reduziu o acúmulo de lipídios sem causar danos celulares e as análises de *Western blot* mostraram que ele diminui a expressão de enzimas importantes para a síntese de gordura, como a sintase de ácidos graxos e o receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma. Em estudos *in-vivo* com camundongos, o AA desacelerou o acúmulo de gordura no fígado e melhorou a sensibilidade à insulina em animais alimentados com dietas ricas em gordura e sacarose (CHUNG *et al.*, 2020).

Quando pensamos na presença de compostos fenólicos na fibra de caju e seu papel no diabetes, já foi relatado que o perfil antioxidante presente em sua composição ajuda a aumentar a captação de glicose em células e tecidos, modulando as vias de sinalização da insulina. Servindo para aumentar a expressão e a atividade de transportadores de glicose, como GLUT4, e potencializar os efeitos da insulina, promovendo uma melhor utilização da glicose pelas células (BU KANG; HUANG CHIANG, 2015). Além disso, alguns compostos fenólicos como quercetina, curcumina e resveratrol, podem atuar como miméticos de insulina, ativando diretamente as vias de sinalização da insulina independente da presença de insulina (TAN *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2021; BARBER *et al.*, 2022).

Flavonóides como a miricetina e a quercetina e ácidos fenólicos como o ácido anacárdico são compostos fenólicos com propriedades hipoglicemiantes significativas, desempenhando papéis importantes no metabolismo da glicose e no manejo do diabetes, já tendo sido relatados na literatura para o caju (BARROS, *et al.* 2020; QIAN *et al.*, 2022; YÜKSEL; BOZGEYIK; YAYLA, 2022). A miricetina, em estudos pré-clínicos, demonstrou um efeito em mediador, agindo no aumento da expressão do receptor de insulina (QIAN *et al.*, 2022). Por outro lado, a quercetina atua inibindo enzimas essenciais na digestão de carboidratos, como a α -glucosidase e a α -amilase, reduzindo a absorção de glicose e a resposta glicêmica

pós-refeição. Além disso, estimula a captação de glicose pelas células, principalmente em tecidos musculares e adiposos, através da ativação da via da insulina e aumento da expressão de transportadores de glicose, como o GLUT4, contribuindo para uma melhora na sensibilidade à insulina (SHAIKHOMAR; BAHATTAB, 2021).

Os ácidos anacárdicos, por sua vez, apresentam um mecanismo de ação duplo. Eles inibem enzimas metabólicas no metabolismo de carboidratos, como a α -glucosidase e a α -amilase, diminuindo a taxa de digestão de carboidratos e, consequentemente, a absorção de glicose no intestino (LI *et al.*, 2021). O que leva a uma menor resposta glicêmica após as refeições. Adicionalmente, esses ácidos melhoram a sensibilidade à insulina nas células por meio da modulação de vias de sinalização celular, resultando em uma absorção mais eficiente de glicose pelas células e, consequentemente, em uma redução dos níveis de glicose no sangue (CHUNG *et al.*, 2020). Além disso, os ácidos anacárdicos têm propriedades antioxidantes que ajudam na proteção contra danos celulares causados por espécies reativas de oxigênio, contribuindo para a prevenção ou tratamento do diabetes (GAITÁN-JIMÉNEZ *et al.*, 2022).

4 METODOLOGIA

4.1 Produtos químicos e padrões

Metanol PA (pureza $\geq 96\%$) da Lichrosolv Merck (Darmstadt, Alemanha) e água ultrapura (tipo 1) obtida de um sistema Milli-Q (São Paulo, Brasil) foram utilizados. Os padrões analíticos de ácido gálico, ácido elágico, miricetina e quercetina foram adquiridos da Sigma-Aldrich ($> 95\%$, Saint-Louis, Estados Unidos da América). Para identificar e confirmar inequivocamente os três diferentes ácidos anacárdicos (15:3, 15:2 e 15:1), foi realizada uma análise de acordo com a metodologia descrita por OIRAM FILHO *et al.* (2023).

4.2 Materiais vegetais

A fibra de caju resultante da fabricação de suco foi gentilmente cedida pela empresa Natvita localizada em Fortaleza, Ceará, Brasil. A fibra foi imersa em água na proporção de 1:2 (fibra:água), seguida de sucessivas lavagens, filtração e liofilização. Em seguida, a fibra foi moída em almofariz e posteriormente peneirada para obtenção de um pó de fibra de caju (0,595 mm de diâmetro), apresentando a seguinte composição centesimal: 78,39% de carboidratos (fibras alimentares e açúcares), 13,60% de proteínas, 2,38% de lipídios, 4,25% de umidade e 1,38% de cinzas.

4.3 Animais

Camundongos machos C57BL/6 (7 semanas, 10-20 g) foram mantidos em gaiolas com temperatura de $21 \pm 2^\circ\text{C}$ e ciclo claro-escuro de 12 horas (luz acesa entre 6 e 6 horas) com alimentação (Nuvital, Curitiba-PR, Brasil) e água *ad libitum*. Os experimentos foram realizados no Biotério do Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará conforme Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA-NPDM/UFC: N° 37270922-0). O Biotério é certificado pela Associação para Avaliação e Credenciamento de Animais de Laboratório (AAALAC).

Para a realização dos protocolos, obtivemos camundongos C57BL/6 machos de 7 semanas de idade que foram alojados em um ambiente de clima controlado a 22°C e umidade relativa de 50% sob um ciclo luz de 12 horas / ciclo escuro por 12 horas (CEUA-NPDM: N° 37270922-0). A eutanásia dos animais foi realizada através de sobredose de anestésico, com cloridrato de xilazina (30 mg/kg, i.p.) e cloridrato de cetamina (300 mg/kg, i.p.).

4.4 Preparo do material vegetal

Inicialmente, a amostra foi triturada com o auxílio de gral e pistilo. Após sua primeira maceração, foi submetida à peneira para homogeneização do pó (0,595 mm de diâmetro). Um grama desse pó foi extraído com 25 ml de metanol (MeOH) a 30°C por 1 hora para extração de fenólicos livres, os resíduos dessa extração foram submetidos à hidrólise básica usando 25 ml de NaOH 0.1 M, pH 12,0, a 30 °C por 24 horas para liberar os fenólicos ligados. Os fenólicos ligados liberados dos sobrenadantes liofilizados foram então extraídos com 25 ml de metanol por 1 hora a 30 °C em banho-maria agitado, com seu sobrenadante sendo filtrado. Por fim, os resíduos remanescentes dessa extração foram submetidos à hidrólise ácida usando 25 ml de HCl 0.1M, pH 2,0, a 30 °C por 24 horas para liberar os fenólicos ligados restantes. Os fenólicos ligados liberados dos sobrenadantes liofilizados foram extraídos subsequentemente com 25 ml de metanol por 1 hora a 30 °C em banho-maria agitado, e o sobrenadante foi filtrado de acordo com o método descrito por Alu'datt *et al.* (2019).

4.5 Análises químicas

4.5.1 Determinação de compostos fenólicos pelo método de Folin-Ciocalteu

Os teores de compostos fenólicos foram realizados no LMQPN e determinados usando o método de Folin-Ciocalteu padronizados por Singleton e Rossi (1965) com modificações. Inicialmente, o ácido gálico foi utilizado como padrão para o preparo da curva de calibração do experimento. O extrato EEFC (30 mg) foi suspenso em solução aquosa de etanol a 10% e misturado com 0,5 mL do reagente Folin-Ciocalteu, 0,5 mL de carbonato de sódio a 20% e 3,5 mL de água. Após 90 min de repouso, as absorbâncias foram lidas em espectrofotômetro UV Varian Cary 300 (Palo Alto, CA, EUA) a 725 nm. Os resultados foram expressos em mg de equivalente de ácido gálico por grama de extrato seco (mg EAG/g_{EXT}).

4.5.2 Cromatografia líquida de ultra-eficiência acoplada a espectrometria de massas de alta resolução (UPLC-HRMS)

A composição química do extrato EEFC foi realizada no LMQPN e determinada por UPLC-HRMS baseada em um método previamente descrito por Lopes *et al.* (2018) com algumas modificações. As análises foram realizadas em um cromatógrafo Acquity UPLC (Waters, EUA) acoplado a espectrômetros de massas do tipo quadrupolo e tempo-de-voo (Xevo Q-TOF, Waters), equipado com uma coluna Waters Acquity BEH C18 (150 mm ×

2,1 mm, 1,7 μm) a 40 °C. A separação foi efetuada através de uma fase móvel composta por água deionizada (A) e acetonitrila (B), ambos contendo ácido fórmico (0,1% v/v). Os extratos foram submetidos ao seguinte gradiente de eluição: 2–100% B (22,0 min), 100 % B (22,1-25,0 min), 2% B (26,0-30 min) com vazão de 0,3 ml.min⁻¹. A ionização foi realizada usando uma fonte de ionização por eletrospray no modo positivo ESI, adquirida na faixa de 110–1180 Da e os parâmetros instrumentais otimizados foram os seguintes: tensão capilar a 3,2kV, tensão do cone a 15 V, temperatura da fonte a 120 °C, temperatura de dessolvatação a 350°C, fluxo de gás de dessolvatação a 500 L.h⁻¹. O sistema foi controlado usando o software Masslynx (Waters Corporation). Antes da análise, o extrato EEFC (2 mg) foi tratado com cartucho Supelclean SPE (500 mg), eluído com uma solução de MeOH a 90% e posteriormente filtrado em filtros de seringa de PTFE de 0,22 μm (Nova Analítica Imp. Exp. Ltda, São Paulo, Brasil).

Os compostos foram caracterizados através de fórmula molecular fornecida pelo programa MassLynx 4.1 a partir de suas massas precisas (erro <5 ppm), padrões isotópicos (i-fit) e padrões de fragmentação MS, bem como levantamento bibliográfico sobre ocorrência prévia na família Anacardiaceae usando a base de dados Scifinder Scholar. Além disso, os compostos foram identificados por comparação com padrões analíticos de referência, quando disponíveis.

4.6 Análises *in-vivo*

4.6.1 Teste de tolerância à glicose

O teste de tolerância à glicose foi realizado no Biotério do NPDM, seguindo a metodologia apresentada por Frederico e colaboradores (2023) com ligeiras modificações.

Após um jejum de 6 horas, os camundongos da linhagem C57BL/6 foram divididos em diferentes grupos. Para o controle positivo, camundongos normoglicêmicos receberam Dapagliflozina (3 mg/kg). A solução utilizada para solubilização do extrato (água destilada, DMSO (0,1%) e Tween 80 a 5%) foi utilizada como controle negativo. Por fim, o último grupo recebeu doses de EEFC (100, 10 e 1 mg/Kg).

Antes do início do tratamento, a glicemia foi aferida com um medidor de glicose no sangue (Bioland G-500) através de corte na extremidade da cauda, o que se chamou de tempo zero (T0'). Os camundongos então receberam EEFC e, após 30 min, foram submetidos a uma carga de glicose (2 g/Kg). A curva de tolerância à glicose foi iniciada 15 minutos após a carga de glicose e as medições foram realizadas nos tempos de 15, 30, 60 e 120 min. Todos os tratamentos foram administrados por via intraperitoneal (i.p.). O fígado,

músculo, rins e o duodeno foram coletados para determinação dos parâmetros bioquímicos. Os dados da análise foram tratados no software GraphPad Prism 8.

4.6.2 Teste de tolerância a insulina

O teste de tolerância à insulina foi realizado no Biotério do NPDM, onde os camundongos foram divididos em cinco grupos: 1) camundongos receberam veículo (solução salina); 2) dexametasona (0,1 mg/Kg subcutânea); 3) EFFC (1 mg/kg intraperitoneal i.p.); 4) EFFC (1 mg/kg i.p.) mais dexametasona (0,1 mg / Kg s.c.) e 5) dapagliflozina (3 mg/Kg i.p.) mais dexametasona (0,1 mg/Kg s.c.). Os camundongos foram induzidos com injeções subcutâneas diárias das 8h30 às 9h30 da manhã, durante 5 dias consecutivos, de acordo com Mendes *et al.* (2021) e Frederico *et al.* (2023). No quinto dia os animais passaram por um jejum de 4 h e o teste de tolerância a insulina (TTI) foi realizado. A primeira coleta de sangue para dosagem de glicose (T0) foi realizada por meio de um corte na extremidade da cauda do animal. Em seguida, foi injetado intraperitonealmente 2UI de insulina por quilo de peso corporal e amostras de sangue foram coletadas pela cauda nos tempos 7, 14 e 28 min para a determinação da glicose sérica. A velocidade constante de decaimento da glicose (k_{ITT}) foi calculada usando a fórmula $0,693/t_{1/2}$. O $t_{1/2}$ da glicose foi calculado a partir da curva da análise dos mínimos quadrados da concentração da glicose sérica durante a fase de decaimento linear.

4.7 Análises *in-vitro*

4.7.1 DPPH e ABTS

A atividade antioxidante foi realizada no Laboratório de Química de Produtos Naturais (LQPN) da Universidade Estadual do Ceará (UECE) e avaliada pelo método de DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) seguindo a metodologia descrita por Becker *et al.* (2019), com modificações, e pelo método de ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolino-6-sulfônico)) descrito por Re *et al.* (1999). Ambos os testes foram realizados em microplaca de fundo chato de 96 poços em leitor Elisa BioTek, modelo ELX 800. As diluições das amostras e dos padrões positivos utilizados nas avaliações quantitativas em microplaca, partiram de solução mãe com concentração de $2,0 \text{ mg.mL}^{-1}$ foram: $100 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, $50 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, $25 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, $12,5 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, $6,25 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, $3,12 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$. Os resultados foram expressos como porcentagem de inibição, calculada por $\text{PI}\% = [(AC - AS)/AC].100$, onde AC é a absorbância da solução de controle DPPH ou ABTS no tempo inicial e AS é a absorbância da solução de amostra contendo DPPH ou ABTS no tempo final.

A absorbância foi aferida em 515 nm para o radical DPPH, após 60 min de incubação, e a 630 nm para o radical ABTS+, após de 10 minutos de incubação. Como padrão negativo foram utilizadas todas as soluções, excetuando-se a amostra. Foram subtraídos da análise os valores referentes às colorações naturais dos extratos. O EFFC (2,0 mg) de cada amostra foi solubilizada em 1,0 mL de metanol, resultando na concentração final de 2,0 mg.mL⁻¹. Os antioxidantes quercetina e ácido gálico foram utilizados para comparação.

4.7.2 Inibição das dissacaridases intestinais

A atividade das dissacaridases: maltase, sacarase e lactase foi realizada no Laboratório de Farmacologia Bioquímica (LFB) e determinada conforme metodologia descrita por Dahlqvist (1968), com modificações (FREDERICO *et al.*, 2023). Para isso, extratos aquosos foram preparados nas diluições de 1.0, 0.1 e 0.01 mg.mL⁻¹ e acarbose 700 mg.mL⁻¹. Camundongos CB57/Bl6, foram eutanasiados, sendo um segmento do intestino delgado do animal retirado, homogeneizado em solução salina e centrifugado a 8.000 rpm por 8 minutos. Posteriormente, o sobrenadante foi utilizado para a avaliação *in vitro* da atividade das dissacaridases e determinação de proteínas totais. As amostras foram lidas em um espectrofotômetro a 500 nm. Os valores foram expressos como atividade enzimática (U) por miligrama de proteína.

4.7.3 Análise de glicogênio

As concentrações de glicogênio hepático e muscular foram realizadas no LFB e determinadas por análise colorimétrica de acordo com o método de Krisman (1962) com ligeiras modificações. Para isso, cerca de 400 mg de fígado e 300 mg de músculo (quadríceps) foram utilizados.

4.7.4 Avaliação do estresse oxidativo em amostras de fígado, músculo e rim

4.7.4.1 Determinação da concentração de glutathiona reduzida (GSH)

A quantificação de GSH foi realizada no LFB, utilizando o método de Sedlak e Lindsay (1968) modificados. Este método se baseia no desenvolvimento da coloração amarela ao se adicionar 5,5'-ditiobis-(ácido 2-nitrobenzóico), conhecido como reagente de Ellman (DTNB) a compostos de sulfidril. A reação entre DTNB e GSH leva à formação de ácido 2-nitro-5-tiobenzóico e Glutathiona dissulfeto (GSSG). Para isso, uma curva padrão com concentrações conhecidas de GSH foi utilizada para calibração do método. As amostras de tecido foram homogeneizadas a 10% (peso/volume) com solução de EDTA 0,02 M.

Posteriormente, adicionou-se 60 µL de ácido tricloroacético (TCA) 10% a 40 µL de cada amostra a fim de precipitar as proteínas presentes no material biológico. O material seguiu para a centrifugação (5000 rpm, 15 min, 4°C) e 60 µL do sobrenadante obtido foi plaqueado em placa de Elisa. No momento da leitura, adicionou-se 102 µL da solução de leitura DTNB 0,01 M (ácido 5,5-ditobis(2-nitrobenzóico) e Tris-EDTA, e sua absorbância foi medida imediatamente (412 nm) em leitora de microplacas. Todo o experimento aconteceu sob refrigeração monitorada (10-15 °C).

4.7.4.2 Determinação da produção de substâncias ácidas reativas com o ácido tiobarbitúrico (TBARS)

A determinação da produção de substâncias ácidas reativas com o TBARS foi realizada no LFB, usando o método de Draper e Hadely (1998) com algumas modificações. Inicialmente preparou-se uma curva-padrão de TMP (Tetrametoxi-propano). Após isso, foi preparado o homogenato de fígado, músculo e rim a 10% em tampão fosfato de potássio 0,05 M (peso/volume). Por fim, adicionou-se a solução de ácido perclórico 35%. Em seguida, a mistura foi centrifugada a 14.000rpm por 15 min (4°C), e 600 µl do sobrenadante foram retirados e homogeneizados com 200 µl de ácido tiobarbitúrico 0,8%. Essa mistura foi levada ao banho-maria em tubos eppendorf envolvidos com papel alumínio e mantidos a 95-100°C por 30 minuto. Por fim, montou-se a placa de 96 poços e o resultado foi avaliado em um leitor de placas a $\lambda = 532$ nm.

4.7.5 Análise do perfil lipídico

A partir das amostras de plasma obtidas do teste de tolerância a insulina, os níveis séricos de colesterol total (CT), HDL-colesterol e triglicerídeos (TG) foram realizados no LFB e avaliados de acordo com o descrito pelos fabricantes (Labtest Diagnóstica S.A., Brasil).

4.8 Análise estatística

O estudo das variáveis foi expresso como média $\pm$ desvio padrão da média e analisado por meio da comparação múltipla de resultados paramétricos utilizando ANOVA seguido de pós-teste de Tukey, utilizando o software GraphPad Prism 8. Os níveis de significância adotados variaram de $p < 0,05$ a $p < 0,0001$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Determinação da composição química de EFFC

Após o preparo do material vegetal e sua secagem seguindo a metodologia descrita por Alu'datt e colaboradores (2019), obtiveram-se três extratos: fenólicos livres (39,2 mg; 3,92% p/p), fenólicos ligados em extração básica (17,8 mg; 1,78% p/p) e fenólicos ligados em extração ácida (25,7 mg; 2,57% p/p).

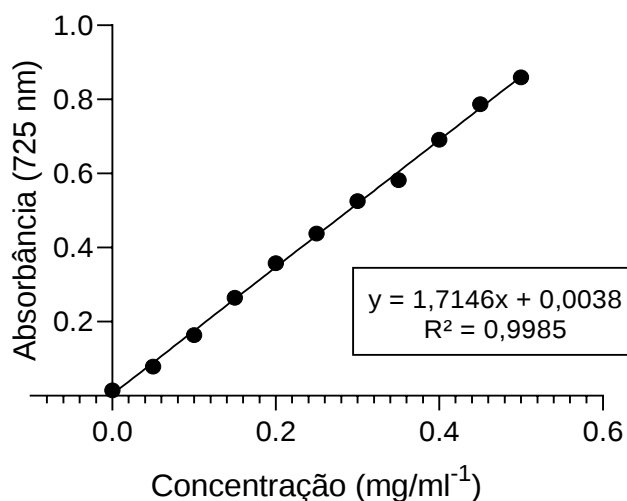
Após a escolha do extrato que apresentou o maior rendimento, dez gramas do pó de fibra de caju foram macerados e tiveram seus fenólicos livres extraídos, segundo o método descrito por Alu'datt *et al.* (2019), obtendo-se um sólido marrom denominado extrato fenólico da fibra de caju (EFFC: 376,9 mg; 3,77% p/p), que foi mantido no freezer da EMBRAPA Agroindústria Tropical no Laboratório Multiusuário de Química de Produtos Naturais (LMQPN), onde o experimento foi realizado, até a análise.

5.1.1 Fenólicos totais

O método de Singleton e Rossi (1965) foi escolhido para a determinação dos fenólicos totais. O ensaio colorimétrico que utiliza o reagente Folin-Ciocalteu é um método espectrofotométrico que tem sua fundamentação na interação das substâncias redutoras com o reagente de Folin-Ciocalteu. Sendo esse ensaio um dos mais aceitos e utilizados para avaliar a atividade indireta do potencial antioxidante de uma amostra, tendo em vista que utiliza como princípio norteador medir o poder redutor em extratos vegetais (PIRES *et al.*, 2017).

Para cada curva de calibração do padrão externo, recomenda-se incluir pelo menos quatro pontos, além da concentração zero, e três réplicas para cada ponto (PIRES *et al.*, 2017). Para a criação da curva de calibração foram utilizados dez pontos com três replicatas para cada ponto, como apresentado na Figura 4. A curva de calibração apresentou um R^2 de 0,9985, indicando linearidade e uma estreita correlação entre absorbância e a concentração na faixa avaliada.

Figura 4 – Curva padrão de ácido gálico nas concentrações de 0 a 50 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ versus as absorbâncias lidas a 725 nm



Fonte: Autor, 2024.

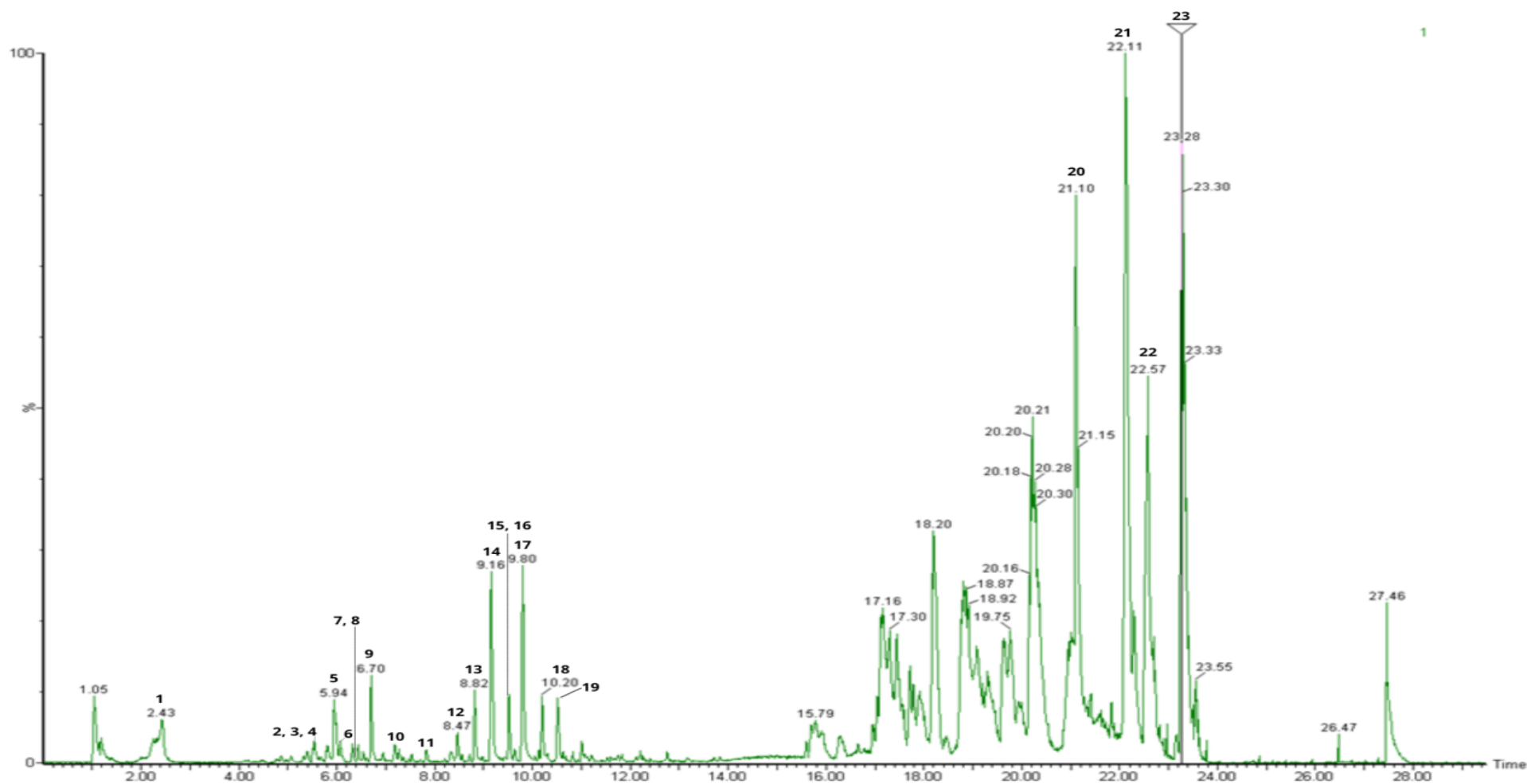
O teor de fenólicos totais encontrado no EFFC foi de $533,98 \pm 2,67 \text{ mg}_{\text{EAG}}/\text{g}_{\text{EXT}}$. Diversos valores fenólicos totais têm sido relatados na literatura para o caju, dependendo da parte da planta utilizada, solo, época do ano e método de extração utilizado (GOLI; BARZEGAR; SAHARI, 2005). Por exemplo, Lopes e colaboradores (2018) obtiveram concentrações de 62,50 mg GAE/g de extrato em um extrato metanólico obtido por extração do bagaço de caju desengordurado em Soxhlet. Contudo, Rocha e colaboradores (2011) avaliaram a composição fenólica da polpa de caju, obtendo 159 mg GAE/100 g de polpa a partir de uma extração a frio com metanol. Assim, percebe-se que cada processo leva a uma maior ou menor perda de compostos fenólicos na composição final do extrato obtido.

Em estudo anterior realizado com resíduos agroindustriais de diversas frutas como abacate, manga, mamão, abacaxi, goiaba, laranja e maracujá, observou-se que os teores de fenólicos foram dependentes da parte da planta utilizada e do tipo de extração, variando de 546 a 0,47 $\text{mg}_{\text{EAG}}/\text{g}$ para casca de manga e polpa de mamão, respectivamente. De uma forma geral, os maiores teores de polifenóis foram encontrados nas cascas dessas frutas (ANGULO-LÓPEZ *et al.*, 2022). Logo, percebe-se que os teores de fenólicos totais encontrados para o bagaço de caju correspondem a valores intermediários, representando uma boa fonte deste tipo de compostos fitoquímicos. Este achado é importante, uma vez que o teor de polifenóis de extratos de frutas tem sido positivamente correlacionado com suas atividades biológicas (POP *et al.*, 2023).

5.1.2 Caracterização do EFFC em UPLC-HRMS

A análise UPLC-HRMS revelou a composição do extrato EFFC conforme mostrado no cromatograma (Figura 5). Os compostos foram caracterizados com base na sua fórmula molecular, padrão de fragmentação MS e comparação com padrões autênticos quando disponíveis. Vinte e três compostos foram tentativamente identificados, incluindo 16 flavonóides, 6 ácidos fenólicos e 1 ácido graxo (ácido tri-hidroxi-octadecenóico) apresentados na Tabela 3. No geral, a composição química estava de acordo com estudos anteriores (LOPES *et al.*, 2018; LIMA *et al.*, 2022).

Figura 5 – Cromatograma de UPLC-HRMS do EFFC no modo de ionização negativo



Fonte: Autor, 2024.

Tabela 3 - Compostos tentativamente identificados no EFFC por UPLC-ESI-MS.

N	Tr min	[M-H] ⁻ Observado	[M-H] ⁻ Calculado	Ions produzidos (MS/MS)	Fórmula Empírica	Ppm (Erro)	Composto	Referências
1	2,43	169,0132	169,0137	125	C ₇ H ₅ O ₅	-3,0	Ácido gálico	MICHODJEHOUN-MESTRES <i>et al.</i> (2009)
2	5,33	479,0836	479,0826	317, 316	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₃	2,1	Miricetina 3-O-hexosideo	CUNHA <i>et al.</i> (2017)
3	5,40	479,0844	479,0826	317, 316	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₃	3,8	Miricetina derivado	-
4	5,56	449,0722	449,0720	317, 316	C ₂₀ H ₁₇ O ₁₂	0,4	Miricetin-O-xilosideo	CUNHA <i>et al.</i> (2017)
5	5,80	300,9973	300,9984	-	C ₁₄ H ₅ O ₈	-3,7	Ácido elágico	GASPEROTTI <i>et al.</i> 2010
6	5,94	463,0884	463,0877	317, 316	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₂	1,5	Miricetina 3-O-rhamnosideo	CUNHA <i>et al.</i> (2017)
7	6,31	443,0756	443,0771	301, 300	C ₂₀ H ₁₇ O ₁₁	-3,5	Quercetina-3-D-xilosídeo	GARCIA <i>et al.</i> (2021)
8	6,44	443,0765	443,0771	301, 300	C ₂₀ H ₁₇ O ₁₁	-1,4	Quercetina-3-D-xilosídeo	GARCIA <i>et al.</i> (2021)
9	6,70	447,0938	447,0927	301, 300	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₁	2,5	Quercetina 3-O-rhamnosideo	CUNHA <i>et al.</i> (2017)
10	7,18	317,0303	317,0297	271	C ₁₅ H ₉ O ₈	1,9	Miricetina	ENGSTROM; PALIJARVI; SALMINEN (2015)
11	7,83	609,1235	609,1244	301	C ₃₀ H ₂₅ O ₁₄	-1,5	Rutina	MENA <i>et al.</i> (2018)
12	8,47	301,0341	301,0348	255,371	C ₁₅ H ₉ O ₇	-2,3	Quercetina	PATIENT <i>et al.</i> (2022)
13	8,82	609,1257	609,1244	317, 316	C ₃₀ H ₂₅ O ₁₄	2,1	Miricetina derivado	-
14	9,16	609,1241	609,1244	317, 316	C ₃₀ H ₂₅ O ₁₄	-0,5	Miricetina derivado	-
15	9,51	593,1282	593,1295	301, 300	C ₃₀ H ₂₅ O ₁₃	-2,2	Quercetina derivado	-
16	9,63	285,0387	285,0399	257	C ₁₅ H ₉ O ₆	-4,2	Kaempferol	FARAG <i>et al.</i> (2013)
17	9,79	593,1290	593,1295	301, 300	C ₃₀ H ₂₅ O ₁₃	-0,8	Quercetina derivado	-
18	10,21	577,1346	577,1346	285, 284	C ₃₀ H ₂₅ O ₁₂	0,0	Kaempferol-O-p-coumaroil-ramnosideo	FALCÃO <i>et al.</i> 2013

19	10,53	329,2330	329,2328	229, 211, 171	C ₁₈ H ₃₃ O ₅	0,6	Ácido Trihidroxi-octadecenoico	FARAG <i>et al.</i> (2015)
20	21,09	341,2114	341,2117	297	C ₂₂ H ₂₉ O ₃	-0,9	Ácido Anacardico (15:3)	CUNHA <i>et al.</i> (2017)
21	22,11	343,2260	343,2273	299	C ₂₂ H ₃₁ O ₃	-3,8	Ácido Anacardico (15:2)	CUNHA <i>et al.</i> (2017)
22	22,57	369,2430	369,2430	325	C ₂₄ H ₃₃ O ₃	0,0	Ácido Anacardico (17:3)	GUEDES <i>et al.</i> (2020)
23	23,28	345,2433	345,2430	301	C ₂₂ H ₃₁ O ₃	0,9	Ácido Anacardico (15:1)	CUNHA <i>et al.</i> (2017)

Fonte: Autor, 2024.

Para o EFFC, o método extrativo utilizado favorecia a extração dos fenólicos livres da fibra de caju, tendo em vista que experimentos frequentemente empregam fenólicos livres devido à sua abundância e simplicidade de extração em relação aos fenólicos ligados. Pois, sua solubilidade em solventes tanto aquosos quanto orgânicos facilita a análise e uso experimental. Em contraste, os fenólicos ligados por estarem fortemente associados a componentes celulares e macromoléculas, como celulose, lignina e proteínas, demandam métodos de extração mais intrincados, como a hidrólise ácida ou alcalina, o que pode modificar sua estrutura e funções (WANG *et al.*, 2020).

Os flavonóides consistiram em miricetina (**10**), quercetina (**12**) e kaempferol (**16**), juntamente com seus derivados glicosilados: miricetina 3-O-hexosídeo (**2**, **3**), miricetina-O-xilosídeo (**4**), miricetina 3-O-ramnosídeo (**6**), quercetina-3-D-xilosídeo (**7**, **8**), quercetina 3-O-ramnosídeo (**9**), quercetina-3-O-rutinosídeo (**11**), kaempferol-O-p-coumaroil ramnosídeo (**18**), derivado de miricetina (**13**, **14**) e derivado de quercetina (**15,16**).

A miricetina (**10**) e seus derivados (**13** e **14**) são comumente encontrados em diversas plantas, incluindo o caju, e suas propriedades antioxidantes e hipoglicemiantes têm sido investigadas (BARROS *et al.*, 2020). Em um estudo pré-clínico realizado com ratos diabéticos induzidos por dieta rica em gordura e estreptozotocina, a administração contínua de miricetina (50 e 200 mg/kg de peso corporal) reduziu a glicose e a insulina sérica de maneira dose-dependente. Este composto aumentou significativamente a expressão do receptor de insulina (InsR) e do transportador de glicose 4 (GLUT4), bem como a expressão de glicose-6-fosfatase (G-6-Pase) e fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) (QIAN *et al.*, 2022).

Os compostos **7** e **8** foram caracterizados como quercetina-3-D-xilosídeo com base em fragmentos de íons em m/z 301 e 300 foram previamente relatados na literatura por suas propriedades antioxidantes (YÜKSEL; BOZGEYIK; YAYLA, 2022). Os compostos **9**, **11** e **12** foram identificados como quercetina-3-O-ramnosídeo, quercetina-3-O-rutinosídeo e quercetina, respectivamente, juntamente com seus derivados **15** e **17** (m/z 593,1295; fragmentos de íons em m/z 301, 300). Esses flavonóides já foram relatados anteriormente na literatura por suas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias (DI PETRILLO *et al.*, 2022; ELLOUMI *et al.*, 2022; ADEYEMI *et al.*, 2021; VÁSQUEZ-ESPINAL *et al.*, 2019).

A quercetina (**12**) apresenta múltiplos benefícios no metabolismo da glicose e no controle do diabetes, podendo atuar inibindo enzimas como a alfa-glicosidase e a alfa-

amilase, essenciais na digestão dos carboidratos, reduzindo assim a absorção de glicose e a resposta glicêmica pós-refeição (JHONG *et al.*, 2015; BAMIGBOYE *et al.*, 2020). Além disso, estimula a captação de glicose pelas células, principalmente nos tecidos musculares e adiposos, ativando a via da insulina e aumentando a expressão de transportadores de glicose, como o GLUT4. Este efeito é complementado por uma melhoria na sensibilidade à insulina, particularmente relevante no contexto da diabetes tipo 2 (NEISY *et al.*, 2019).

O composto **18** exibiu fragmentos de íons com m/z 257, que eram compatíveis com porções de kaempferol, e foi identificado como kaempferol-*O-p*-coumaroil ramnosídeo. O composto **16** foi identificado como kaempferol, muitos estudos descreveram os efeitos antioxidantes deste flavonóide na redução do risco de doenças crônicas, incluindo diabetes. (SILVA DOS SANTOS *et al.*, 2021). Kaempferol (**16**) tem efeito na diminuição da hiperinsulinemia, condição caracterizada pelo excesso de insulina circulante no sangue, e na redução da glicotoxicidade, que é o dano às células do corpo devido à alta concentração de glicose. Além disso, o kaempferol demonstrou potencial para proteger as células β do pâncreas, que são cruciais para a secreção de insulina. Ao inibir a apoptose dessas células, o composto pode preservar a função pancreática e, conseqüentemente, a regulação da glicose. Isto é de grande importância, pois a perda de células β é um dos principais fatores no desenvolvimento do diabetes tipo 2 (YANG *et al.*, 2022). No contexto da obesidade, o kaempferol parece oferecer proteção contra a lipotoxicidade, estado em que o excesso de lipídios no sangue e seus derivados, como ácidos graxos não esterificados, triglicerídeos e diacilglicerol, criam efeitos tóxicos nas células, contribuindo para a disfunção metabólica. Os processos inflamatórios associados, impulsionados por citocinas como IL-1 β , TNF- α e IL-6, também são alvos da ação inibitória do kaempferol, sugerindo que este flavonóide também pode desempenhar um papel na atenuação da hiperlipidemia e suas conseqüências patológicas (YANG *et al.*, 2022).

Entre os ácidos fenólicos encontramos ácido gálico (**1**), ácido elágico (**5**), ácido anacárdico (**22**) e derivados do ácido anacárdico: trieno (**20**), dieno (**21**) e monoeno (**23**). O ácido gálico (**1**) tem um efeito hipoglicemiante significativo, agindo através de vários mecanismos no metabolismo hepático dos carboidratos. É responsável por aumentar a captação de glicose nas células resistentes à insulina e aliviar a hiperglicemia em ratos diabéticos, demonstrando melhora na sensibilidade à insulina. Além disso, atua modulando a expressão de proteínas relacionadas à sinalização da insulina e ao metabolismo de carboidratos no fígado, incluindo a regulação da gliconeogênese, glicogênese e glicólise. Essas ações resultam em benefícios gerais para a saúde, como a redução dos níveis séricos

de peptídeo C e frutossamina e a redução do risco cardiovascular (ZAHIRANI; EL-SHISHTAWY; ASIRI, 2020; HUANG *et al.*, 2016).

O ácido elágico (5) apresenta forte ação antioxidante já comprovada (AN *et al.*, 2021), porém, o seu mecanismo de ação hipoglicemiante ainda não está totalmente esclarecido. Uma compilação de estudos pré-clínicos e clínicos apontou que o ácido elágico exerce o seu efeito hipoglicemiante promovendo a captação de glicose e reduzindo a sua intolerância. Atua também melhorando a sensibilidade à insulina, envolvendo a ativação do PPAR- γ , receptor nuclear que desempenha papel crucial na regulação do metabolismo glicídico e lipídico (KWOK; BALASOORIYA; NG, 2023).

Além disso, os compostos **20-23** foram identificados como ácido anacárdico 15:3, ácido anacárdico 15:2, ácido anacárdico 15:1 e ácido anacárdico 17:3, respectivamente, após comparação com padrões autênticos. Em relação ao efeito hipoglicemiante dos ácidos anacárdicos, vários mecanismos podem estar envolvidos. Dentre eles, pode-se destacar a inibição de enzimas metabólicas, pois os ácidos anacárdicos podem inibir enzimas chave no metabolismo dos carboidratos, como a alfa-glicosidase e a alfa-amilase. Isso leva à diminuição da taxa de digestão dos carboidratos e, conseqüentemente, à redução da absorção de glicose no intestino, resultando em menor resposta glicêmica pós-prandial (HAMAD *et al.*, 2015). Concomitantemente, ocorre melhora da sensibilidade à insulina nas células, por meio da modulação de vias de sinalização celular, como a via de sinalização da insulina. Isso resulta em melhor absorção de glicose pelas células e, portanto, redução nos níveis de glicose no sangue (CHUNG *et al.*, 2020). Além disso, possuem propriedades antioxidantes que podem auxiliar na proteção contra danos celulares causados por espécies reativas de oxigênio, contribuindo para a prevenção ou manejo do diabetes (GOMES JUNIOR *et al.*, 2020).

5.2 Testes in-vivo

5.2.1 Teste de tolerância à glicose

No teste de tolerância oral à glicose, os níveis de glicemia no grupo Controle Hiperglicêmico foram significativamente maiores nos tempos de 15 (131.13%) e 30 (77.55%) minutos após a administração da glicose em relação ao tempo zero, conforme esperado e de acordo com outros estudos realizados pelo grupo. Estes resultados são indicativos de uma resposta fisiológica normal de um organismo saudável frente a um estado de hiperglicemia aguda (MENDES *et al.*, 2021, FREDERICO *et al.*, 2023).

Quanto ao tratamento com Dapaglifozina na dosagem de 3mg/kg, observou-se

um incremento menor na glicemia, nos tempos de 15 (24.72%) e 30 (6.42%) minutos. No entanto, a tendência se inverteu posteriormente, com uma diminuição notável que levou a glicemia a valores inferiores ao basal em 60 minutos, com uma queda ainda mais acentuada em 120 minutos, apontando para um risco potencial de hipoglicemia.

Em relação ao EFFC na sua concentração mais alta de 100mg/kg, foi registrado um incremento significativo na glicemia de 125.03% em 15 minutos, seguido por uma desaceleração no ritmo de aumento em 30 (111.60%) e 60 (44.44%) minutos, sugerindo uma menor eficácia dessa dosagem na regulação dos níveis glicêmicos. Sua dosagem intermediária de 10mg/kg, demonstrou um aumento inicial também elevado de 116.18% em 15 minutos, apresentando uma redução progressiva em 30 (82.91%) e 60 (18.63%) minutos. Contudo, a menor dose de EFFC testada, 1mg/kg, demonstrou um aumento inicial de 62.15% em 15 minutos, seguido por uma redução em 30 (30.87%) e 60 (13.89%) minutos, com um retorno ao nível basal em 120 minutos, indicando um efeito regulador que restabeleceu a glicemia aos níveis iniciais, apresentando uma potencial eficácia na modulação da glicemia sem os efeitos negativos observados nas outras dosagens.

Ao correlacionar os resultados encontrados, o EFFC foi feito inicialmente pela maior dose (100 mg/kg i.p.), a qual resultou em uma redução glicêmica em torno de 14% apenas no tempo de 15 min; quando comparado ao grupo controle hiperglicêmico. Doses menores do extrato (10 e 1 mg/kg i.p.), apresentaram redução de 24%, 16% e 22%, e notavelmente 45%, 43% e 28% nos tempos de 15, 30 e 60 minutos respectivamente, quando comparado ao grupo Controle Hiperglicêmico. Dapaglifozina reduziu a glicemia em cerca de 42%, 35% e 31% nos tempos de 15, 30 e 60 min., respectivamente, quando comparado ao grupo controle hiperglicêmico (Tabela 4).

Tabela 4. Efeito do EFFC e Dapaglifozina na glicemia de camundongos C57B/6

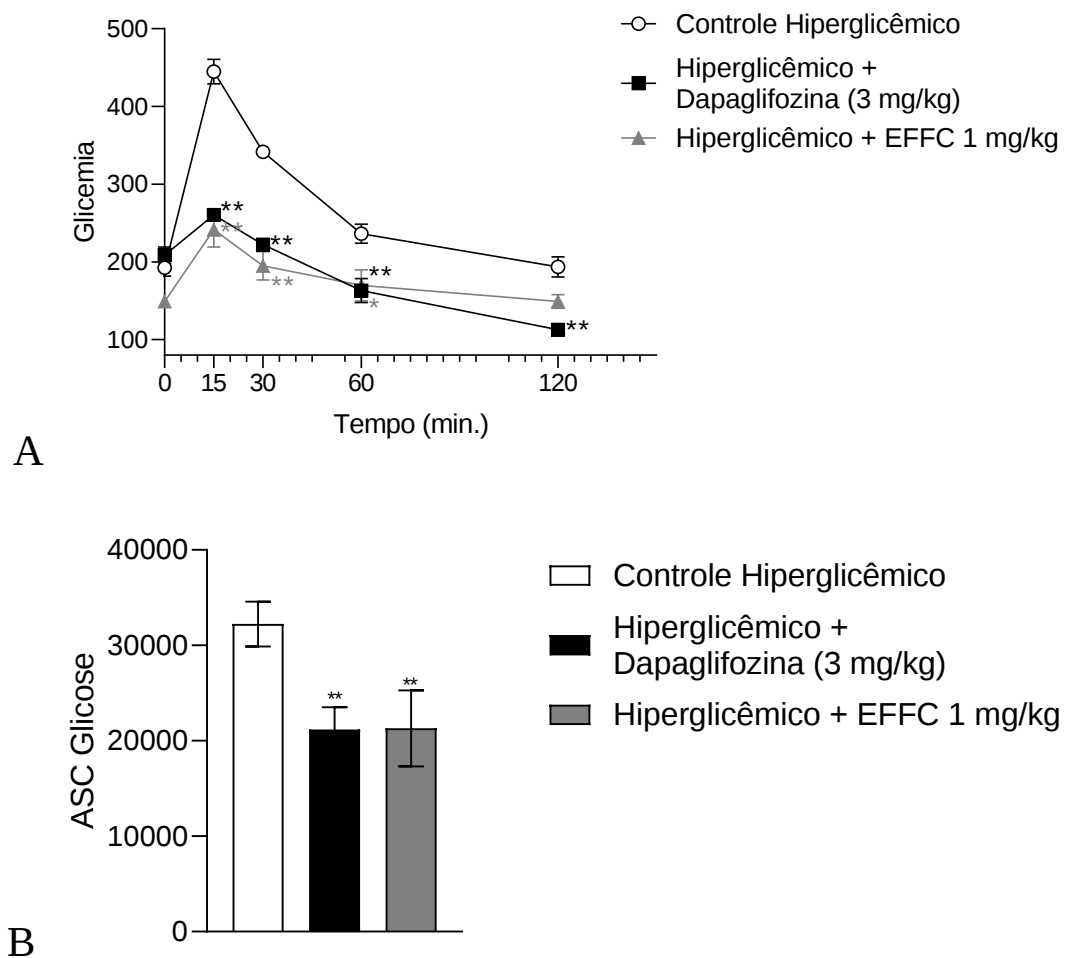
<u>Grupos</u>	<u>Glicemia (mg/ dL) Tempo (min)</u>				
	<u>0</u>	<u>15</u>	<u>30</u>	<u>60</u>	<u>120</u>
Controle Hiperglicêmico	192,4 ± 10,82	444,7 ± 15,82 ###	341,6 ± 7,289 ###	236,6 ± 12,22	193,6 ± 12,87
Dapaglifozina 3mg/kg	208,7 ± 10,53	260,3 ± 5,308 *** / ###	222,1 ± 8,175 *** / #	163,1 ± 15,35 ***	112,7 ± 6,380 ***
EFFC 1mg/kg	149,0 ± 5,323	241,6 ± 22,34 *** / ###	195,0 ± 18,16 ***	169,7 ± 20,16 **	149,0 ± 8,756
EFFC 10mg/kg	155,1 ± 14,65	335,3 ± 19,62 *** / ###	283,7 ± 17,36 * / ###	184,0 ± 12,22 *	138,3 ± 10,18 *
EFFC 100mg/kg	169,0 ± 11,07	380,3 ± 11,64 ** / ###	357,6 ± 13,27 ###	244,1 ± 12,04 ###	181,9 ± 11,93

Fonte: Autor, 2024.

Cada valor representa a média ± E.P.M. das sete determinações. * ANOVA com pós-teste de Tukey, Controle vs. Tratamentos com Dapaglifozina ou EFFC: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,0001$. # ANOVA com pós-teste de Tukey, Análise intragrupo: # $p \leq 0,05$, ## $p \leq 0,001$, ### $p < 0,0001$

A Figura 6A representa o gráfico da atividade de EFFC (1mg/kg) e Dapaglifozina (3 mg/kg) na glicemia em relação ao grupo Controle Hiperglicêmico e a Figura 6B demonstra a área sobre a curva destas curvas glicêmicas. O melhor efeito na regulação da glicemia do grupo EFFC foi observado em concentrações mais baixas, sugerindo um efeito hormese, no qual a diminuição da dose promove o efeito terapêutico (MENDONÇA *et al.*, 2022).

Figura 6. A. Efeito do EFFC (1 mg/kg) no teste de tolerância a glicose. B. Área sobre a curva da glicemia do efeito do EFFC (1 mg/kg) no teste de tolerância a glicose.



Fonte: Autor, 2024.

Cada valor representa a média $\pm$ E.P.M. das sete determinações. *ANOVA com pós-teste de Tukey, Controle Hiperglicêmico vs. Tratamentos com Dapaglifozina ou EFFC: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,0001$.

O efeito hipoglicemiante de EFFC foi atribuído à combinação de compostos fenólicos encontrados no extrato, uma vez que muitos deles demonstraram ações sobre a glicemia, como os ácidos anacárdicos e os flavonóides.

Em modelos *in vitro*, os ácidos anacárdicos atuaram de maneira dose-dependente

para estimular o transporte de glicose nos miotubos C2C12 (TEDONG *et al.*, 2010). Além disso, o ácido anacárdico levou à redução do acúmulo de lipídios nas células 3T3-L1 e à expressão da sintase de ácidos graxos e do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ) (CHUNG *et al.*, 2020). A redução na síntese dessas proteínas tem sido considerada benéfica para o diabetes, pois melhoram a sensibilidade à insulina e controlam a lipogênese. A modulação do PPAR γ está associada à redução da resistência à insulina (FRKIC; RICHTER; BRUNING, 2021), enquanto a diminuição da atividade da sintase dos ácidos graxos contribui para a redução do acúmulo de lipídios, crucial para a prevenção de complicações do diabetes em longo prazo (HODSON; GUNN, 2019). Essas alterações favorecem um controle glicêmico mais eficaz e melhoraram o perfil metabólico em pacientes diabéticos.

Chung e colaboradores (2020) demonstraram o efeito antidiabético dos ácidos anacárdicos (500 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal) através de um estudo crônico *in vivo* de 12 semanas com ratos alimentados com uma dieta rica em gordura. O ácido anacárdico demonstrou retardar as taxas de acúmulo de lipídios no fígado e aliviou a resistência à insulina. (CHUNG *et al.*, 2020). Por outro lado, Bamisaye e colaboradores (2022) utilizou um extrato etanólico da casca do caule de *Anacardium occidentale* a 200 e 400 mg/kg em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina e observou uma melhora no diabetes e suas complicações associadas por meio de suas propriedades hipoglicêmicas, hipolipidêmicas, antioxidantes e eliminadoras de radicais livres.

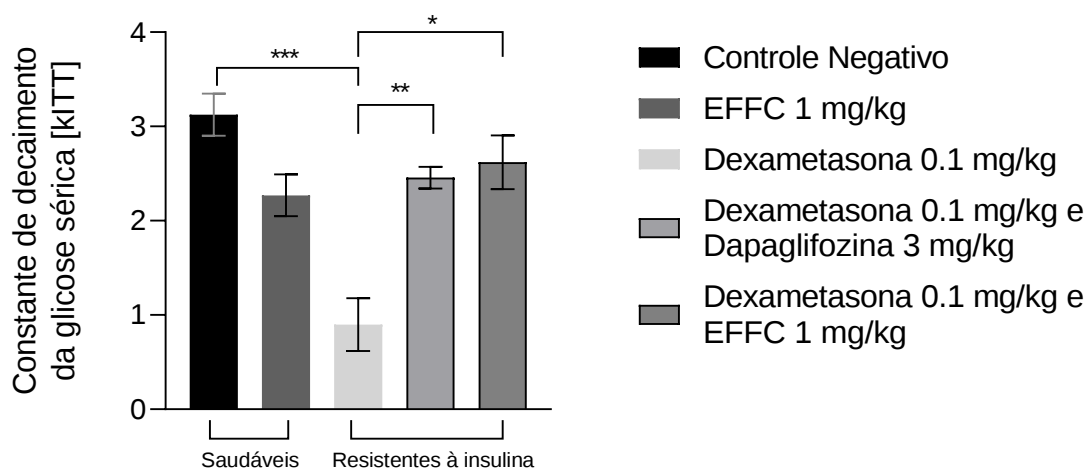
No que diz respeito aos flavonóides, as atividade da miricetina, quercetina e kaempferol, já foram relatados em relação a regulação glicêmica. Em estudos *in-vitro*, a miricetina foi eficaz no aumento da captação de glicose nas células musculares e nas células adiposas, com uma concentração de eficácia (IC50) em torno de 65 $\mu\text{mol/L}$. Para experimentos *in vivo*, a administração de miricetina na dose de 0,5 g/kg por 12 dias em camundongos com dieta rica em gordura mostrou melhorias significativas no metabolismo lipídico, sugerindo indiretamente benefícios para o controle glicêmico (LI; DING, 2012). A quercetina, através de suplementação, em dosagens de 500 mg/dia ou mais foi eficaz na redução dos níveis de glicose plasmática em jejum e na melhoria das concentrações de insulina, particularmente em estudos com duração de 8 semanas ou mais, sugerindo que doses mais elevadas e durações mais longas de suplementação de quercetina podem ser necessárias para observar efeitos significativos no controle glicêmico *in vivo* (OSTADMOHAMMADI *et al.*, 2019). Por fim, o kaempferol, através de administração oral na dosagem de 50 mg/kg/dia, melhorou significativamente a hiperglicemia e reduziu a

incidência de diabetes evidente em camundongos diabéticos induzidos por estreptozotocina (ALKHALIDY *et al.*, 2018).

5.2.2 Teste de tolerância à insulina

A indução de resistência à insulina pela dexametasona ao longo de 5 dias é um modelo de referência para o estudo da resistência à insulina no músculo esquelético e no tecido adiposo. Em nosso modelo, a dose de 0,1 mg/kg s.c. foi responsável pela esperada perda de sensibilidade à insulina (Figura 7). Entretanto, o grupo de camundongos resistentes à insulina tratados com Efficacy e Dapagliflozina (3 mg/kg i.p.) apresentou forte sensibilidade, correspondendo a um aumento de 153% e 173% quando comparado ao grupo Dexametasona.

Figura 7. Teste crônico de resistência à insulina induzida por dexametasona



Fonte: Autor, 2024.

Cada valor representa a média $\pm$ E.P.M. das sete determinações. *ANOVA com pós-teste de Tukey, Dexametasona vs. Controle ou Tratamentos com Dexametasona e Dapagliflozina ou Dexametasona e Efficacy: * $p \leq 0,01$, ** $p \leq 0,001$, *** $p < 0,0001$.

Segundo Carvalho e colaboradores (2018), em um estudo feito com a fibra do caju em sua forma integral, não foi observada redução dos níveis de glicose. Todavia, o consumo dessa fibra de caju sem os compostos de baixo peso molecular, promoveu a redução da glicemia, da insulina e da grelina. Posteriormente, Carvalho *et al.* (2019) encontraram uma reversão significativa da resistência à insulina, avaliada pelo índice HOMA-IR (calculado como o produto da concentração de glicemia em jejum dividido pela concentração de insulina em jejum, dividido por 22,5). Este efeito benéfico foi observado para a fibra mesmo após a extração de compostos de baixo peso molecular, como os compostos fenólicos. A persistência da melhora da sensibilidade à insulina e da redução da

resistência à insulina ressalta a importância do consumo de fibras a longo prazo na promoção da saúde metabólica. Notavelmente, o aumento do teor de ácido acético no soro de animais submetidos a uma dieta rica em fibras e sem compostos de baixo peso molecular é um achado relevante.

Este ácido graxo de cadeia curta é produzido no intestino como subproduto da fermentação das fibras alimentares pelas bactérias intestinais. A presença de ácido acético no organismo é significativa, pois as evidências sugerem que ele desempenha um papel crucial na modulação da homeostase energética, que, por sua vez, pode influenciar positivamente a regulação da insulina. Além do seu potencial efeito direto na sensibilidade à insulina, o ácido acético também tem sido associado à melhora da função das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina (ASHAOLU; ASHAOLU; ADEYEYE, 2021).

Esses resultados indicam a existência de um mecanismo amplo pelo qual a extração de substâncias de baixo peso molecular presentes nas fibras alimentares (EFFC) pode promover efeitos benéficos no controle da insulina e, por extensão, na saúde metabólica. É importante destacar que, embora os benefícios identificados provenham dessas substâncias, o estudo também mostrou uma correlação com o aumento da sensibilidade à insulina em animais com resistência à insulina. Dessa forma, uma avaliação minuciosa é essencial antes de se considerar a eliminação dessas substâncias das fibras alimentares.

Em nosso estudo utilizamos o ITT, que é a ferramenta mais precisa para avaliar a sensibilidade à insulina. Observamos um aumento notável (153%) na sensibilidade à insulina em animais resistentes à insulina tratados com EFFC. Esse aumento se deve principalmente à regulação da concentração plasmática diária de glicose e, secundariamente, à ação dos compostos fenólicos que, quando combinados, podem ter efeito semelhante ao medicamento metformina (HUANG *et al.*, 2015).

Os resultados obtidos nos testes de tolerância à glicose e teste de resistência à insulina são consistentes com estudos que demonstram que a presença de compostos fenólicos, como os encontrados no nosso extrato testado (EFFC), pode reduzir os níveis de glicose no sangue, diminuindo consequentemente o risco de diabetes tipo 2 (ANDERSON *et al.*, 2009; SARKAR; CHRISTOPHER; SHETTY, 2022; AKYEREKO *et al.*, 2023).

Como a dose efetiva do extrato foi extremamente baixa (1 mg/kg), podemos atribuir o efeito de reversão da resistência à insulina à presença de compostos fenólicos com relatos prévios de atividade no controle glicêmico, como os ácidos anacárdicos (TEDONG

et al., 2010, CHUNG *et al.*, 2020) em combinação com os flavonóides miricetina, quercetina e kaempferol, e seus glicosídeos (REY *et al.*, 2020; CAZAROLLI *et al.*, 2012; CAZAROLLI *et al.*, 2009; ZANATTA *et al.*, 2008).

5.3 Testes in-vitro

5.3.1 ABTS e DPPH

O potencial antioxidante de agentes em neutralizar radicais DPPH é frequentemente atribuído à sua habilidade de doar hidrogênio. A interação entre o DPPH e os antioxidantes depende da estrutura molecular destes compostos. Adicionalmente, a presença de grupos hidroxila em certas moléculas pode acelerar a reação com o radical DPPH (DE OLIVEIRA *et al.*, 2022). Similarmente, o método ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) também é utilizado para avaliar a capacidade antioxidante, baseando-se na geração de um radical estável, azul-verde, que diminui na presença de antioxidantes, indicando sua eficácia. Este método é valorizado pela sua aplicabilidade universal a sistemas aquosos e lipofílicos, além de sua rápida resposta e sensibilidade (WOŁOSIAK *et al.*, 2021). Ademais, as substâncias fenólicas são amplamente reconhecidas na literatura científica por suas excelentes propriedades antioxidantes (DE OLIVEIRA *et al.*, 2022).

A Quercetina é um flavonoide amplamente estudado devido às suas propriedades antioxidantes. No presente estudo, a quercetina mostrou ter uma CI_{50} para DPPH e ABTS de $2,74 \mu\text{g.mL}^{-1}$ e $3,98 \pm 0,13 \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente, sugerindo uma alta atividade antioxidante. O Ácido Gálico, outro padrão frequentemente utilizado para avaliar a atividade antioxidante, exibiu uma CI_{50} menor para DPPH ($1,94 \pm 0,27 \mu\text{g.mL}^{-1}$) quando comparado ao ABTS ($13,01 \pm 0,03 \mu\text{g.mL}^{-1}$).

O EFFC mostrou ter um alto potencial antioxidante (Tabela 5), apresentando uma CI_{50} de $20,91 \pm 0,89 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para o método DPPH, ($CI_{50} < 50 \mu\text{g.mL}^{-1}$) (MAGALHÃES *et al.*, 2018). No método ABTS, sua CI_{50} foi de $14,01 \pm 0,29 \mu\text{g.mL}^{-1}$, comprovando também sua alta atividade antioxidante, semelhante ao padrão de ácido gálico (IC_{50} : $13,01 \pm 0,03 \mu\text{g.mL}^{-1}$).

Tabela 5. Concentração inibitória média do EFFC através do método ABTS e DPPH

Amostras	CI₅₀ ABTS+ (µg.mL⁻¹)	CI₅₀ DPPH (µg.mL⁻¹)
Quercetina (Padrão)	3,98 ± 0,13	2,74 ± 0,08
Ácido gálico (Padrão)	13,01 ± 0,03	1,94 ± 0,27
EFFC	14,01 ± 0,29	20,91 ± 0,89

Fonte: Autor, 2024.

Estudos prévios realizados com *A. occidentale* mostraram valores de CI₅₀ de 4.04 ± 0,12 µg.mL⁻¹ (DE MORAIS *et al.*, 2021) e 77,65±1 µg.mL⁻¹ (FIGUEROA-VALENCIA *et al.*, 2019) para extratos da casca de caule e do pedúnculo, respectivamente, usando o método do DPPH. Entretanto, é importante levar em consideração que a diferença encontrada nas atividades antioxidantes pode ser decorrente do método de extração utilizado (GOLI; BARZEGAR; SAHARI, 2005). De qualquer forma, a forte atividade antioxidante de EFFC indica que seus compostos fenólicos podem atenuar o estresse oxidativo comumente encontrado no diabetes.

5.3.2 Dissacaridades intestinais

Pacientes diabéticos possuem as enzimas dissacaridases aumentadas, devido à não captação da glicose pelos tecidos muscular e adiposo (GAN *et al.*, 2020). Em outro estudo foi comprovado que a deficiência de insulina induz aumento anormal nas atividades e expressão das dissacaridases intestinais sob estados diabéticos em animais (LIU *et al.*, 2011).

Em nosso estudo, o grupo tratado com EFFC inibiu a enzima maltase em cerca de 65%, 49% e 39%, nas concentrações de 1,0, 0,1 e 0,01 mg.ml⁻¹, respectivamente, quando comparado ao grupo controle. Acarbose, controle positivo, na concentração de 700 µM, reduziu a atividade da maltase em cerca de 72%, quando comparado ao grupo controle (Figura 8A).

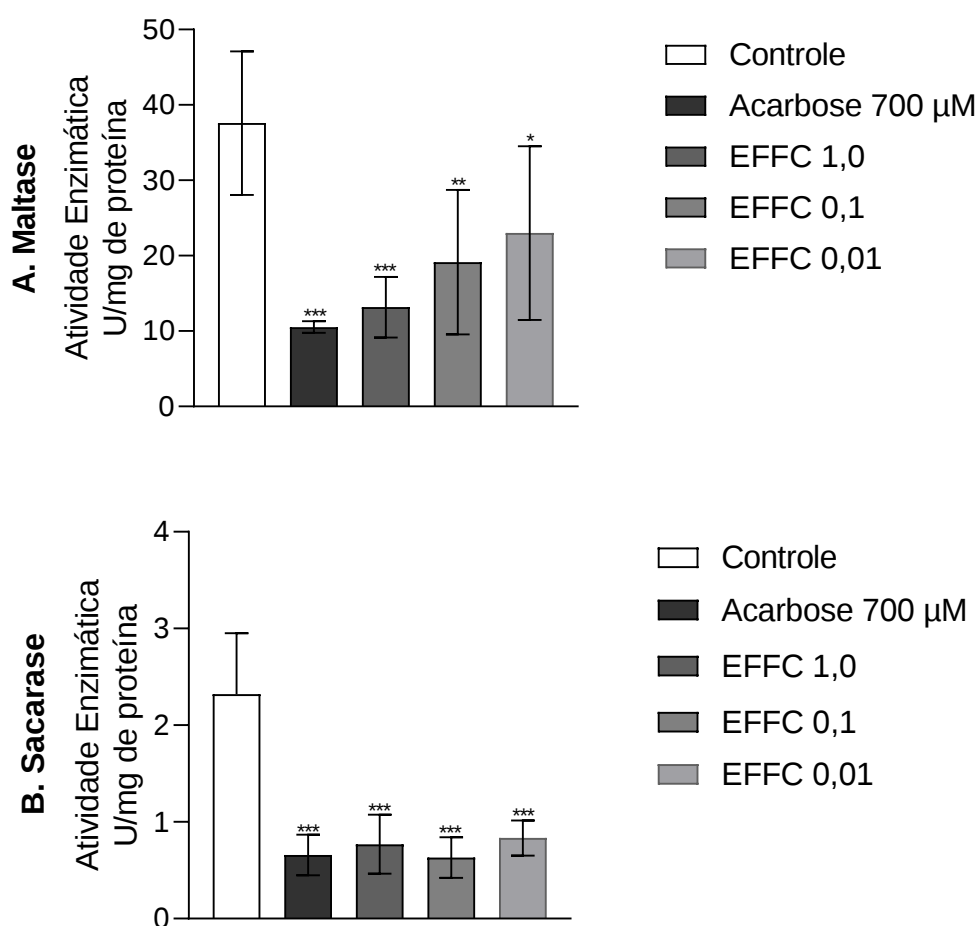
Em relação à enzima sacarase (Figura 8B), o grupo tratado reduziu em 67%; 72% e 64% nas concentrações de 1,0, 0,1 e 0,01 mg.ml⁻¹, respectivamente, quando comparado ao grupo controle. A acarbose inibiu a atividade da enzima sacarase em 72% quando comparada ao grupo controle.

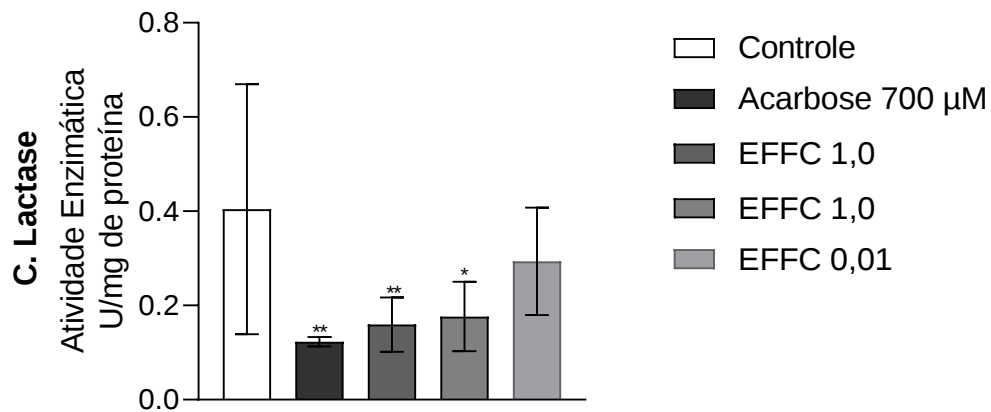
Na Figura 8C, o grupo tratado com EFFC reduziu a atividade da lactase em 60% e 57,5% nas concentrações de 1,0 e 0,1 mg.ml⁻¹, respectivamente, quando comparado ao grupo controle. Acarbose 700 µM apresentou inibição de 70% quando comparada ao grupo

controle.

Portanto em nosso estudo obtivemos resultados satisfatórios na inibição das enzimas alfa-glucosidases, o que pode corroborar para os efeitos do EFFC sobre a glicemia. Nosso estudo é o primeiro a relacionar os compostos fenólicos da fibra de caju com a inibição da atividade das alfa-glucosidases. Outros estudos já demonstraram efeitos de flavonóides (PEREIRA *et al.*, 2011) e/ou extratos de plantas medicinais tais como a *Baccharis articulata* (KAPPEL *et al.*, 2012) na diminuição da atividade das alfa-glicosidases para o tratamento do diabetes. Além disso, um estudo anterior encontrou que uma dieta suplementada com compostos fenólicos reduziu a atividade das dissacaridases intestinais em animais diabéticos (MARZO *et al.*, 2021).

Figura 8. A. Atividade da enzima maltase para as diferentes concentrações de EFFC (mg.ml⁻¹). B. Sacarase. C. Lactase.





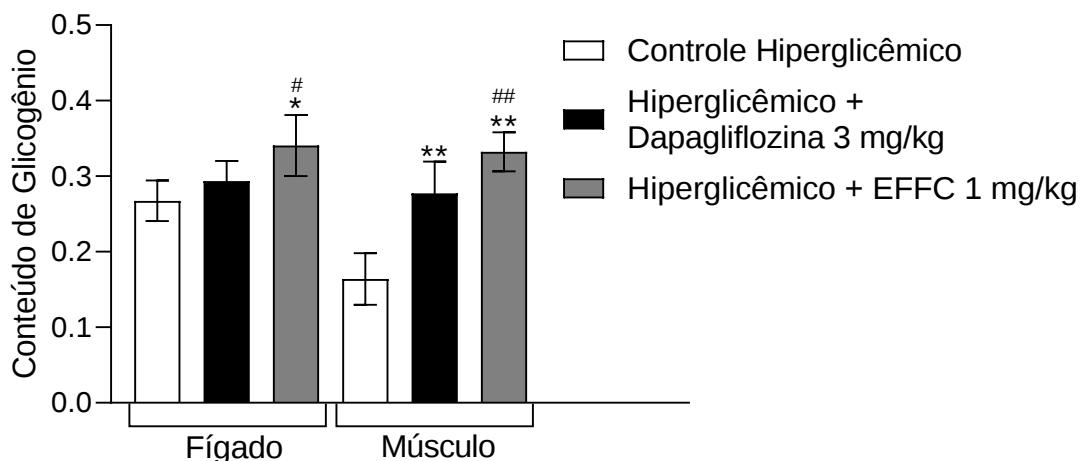
Fonte: Autor, 2024.

Cada valor representa a média $\pm$ E.P.M. das sete determinações. *ANOVA com pós-teste de Tukey, Controle vs. Tratamentos com Acarbose ou EFFC: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p < 0.0001$.

5.3.3 Análise do acúmulo de glicogênio

Ao avaliar o conteúdo de glicogênio em camundongos tratados no teste de tolerância à glicose (Figura 9), o EFFC apresentou aumento de 27% e 102% no fígado e no músculo, respectivamente, em comparação ao grupo hiperglicêmico, enquanto o efeito da dapagliflozina foi de 9% e 69% nestas mesmas condições. Logo, EFFC na dose de 1 mg/kg mostrou contribuir para a redução dos níveis de glicemia, favorecendo o armazenamento dessa glicose na forma de glicogênio no fígado e nos músculos.

Figura 9. Efeito do EFFC (1 mg/kg) no conteúdo de glicogênio muscular e hepático.



Fonte: Autor, 2024.

Cada valor representa a média $\pm$ E.P.M. das sete determinações. *ANOVA com pós-teste de Tukey, Controle vs. Tratamentos com Dapagliflozina ou EFFC: * $p \leq 0.001$, ** $p < 0.0001$. #ANOVA com pós-teste de Tukey, EFFC vs. Dapagliflozina # $p \leq 0.05$, ## $p \leq 0.01$.

Outros estudos realizados com extratos naturais de plantas contendo algumas das substâncias encontradas em EFFC, como miricetina, quercetina e kaempferol, também

relataram aumento do glicogênio hepático e muscular (REY *et al.*, 2020; CAZZAROLLI *et al.*, 2009; ZANATTA *et al.*, 2008).

5.3.4 Avaliação do estresse oxidativo em amostras de fígado, músculo e rim

5.3.4.1 Estimativa de glutathione (GSH) e determinação da produção de substâncias ácidas reativas com o ácido tiobarbitúrico (TBARS)

Várias doenças não transmissíveis (DNT), como o diabetes, estão associadas ao estresse oxidativo. A glutathione é um tripeptídeo contendo tiol (g-L-glutamyl-L-cisteinyl-glicina) presente no corpo humano e em roedores na sua forma reduzida (GSH). Quando reage com espécies reativas de oxigênio (ROS), é oxidado a radical glutathione (GSSG), que é regenerado à sua forma reduzida através da ação da glutathione redutase (MISTRY; DABHI; JOSHI, 2020). O teste TBARS (Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico) é comumente utilizado para avaliar o nível de peroxidação lipídica e serve como um bom indicador de estresse oxidativo em amostras biológicas (MKHWANAZI *et al.*, 2014). Além de reduzir o dano oxidativo, tem as vantagens de melhorar o controle glicêmico e reduzir o risco cardiovascular, pois a oxidação lipídica contribui para o desenvolvimento de aterosclerose e outras doenças cardíacas (THONGNAK; PONGCHAIDECHA; LUNGKAPHIN, 2020). Em modelos animais de diabetes que mimetizam estados hiperglicêmicos, há redução na quantidade de glutathione no fígado e músculo esquelético (GALLAGHER *et al.*, 2016) e nos rins (KAMUREN *et al.*, 2006; MKHWANAZI *et al.*, 2014).

O grupo tratado com EFFC na dose de 1 mg/kg no teste de tolerância à glicose apresentou aumento na concentração de GSH no fígado (159%) e nos rins (163%) e no tecido muscular (80%) quando comparado ao grupo hiperglicêmico. Estes resultados indicam boa atividade antioxidante do tratamento EFFC (Figura 10A).

No teste de tolerância à glicose, o grupo tratado com EFFC reduziu o conteúdo de TBARS no fígado (24%) e nos rins (63%) quando comparado ao grupo Hiperglicêmico. Não houve diferenças significativas no tecido muscular entre o grupo tratado com EFFC (33%) em comparação com o grupo hiperglicêmico, ao contrário da dapagliflozina, que apresentou redução de 64% (Figura 10B). No entanto, resultados anteriores mostraram aumento no conteúdo de glicogênio (Figura 9), aumento de GSH (Figura 10A) e melhora da sensibilidade à insulina no tecido muscular (Figura 7). Estes resultados demonstram um excelente efeito do tratamento EFFC no tecido muscular. Além disso, houve proteção contra o estresse oxidativo e diminuição de TBARS nos tecidos renais, indicando um efeito aditivo

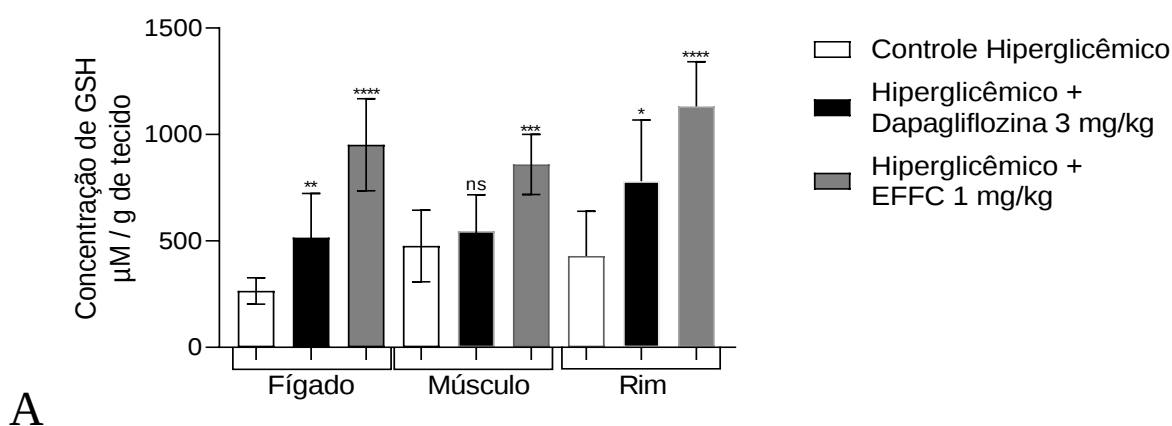
benéfico deste tratamento nos rins de pacientes diabéticos, que estão expostos a danos renais devido à glicação de proteínas nos néfrons (LAL *et al.*, 2002).

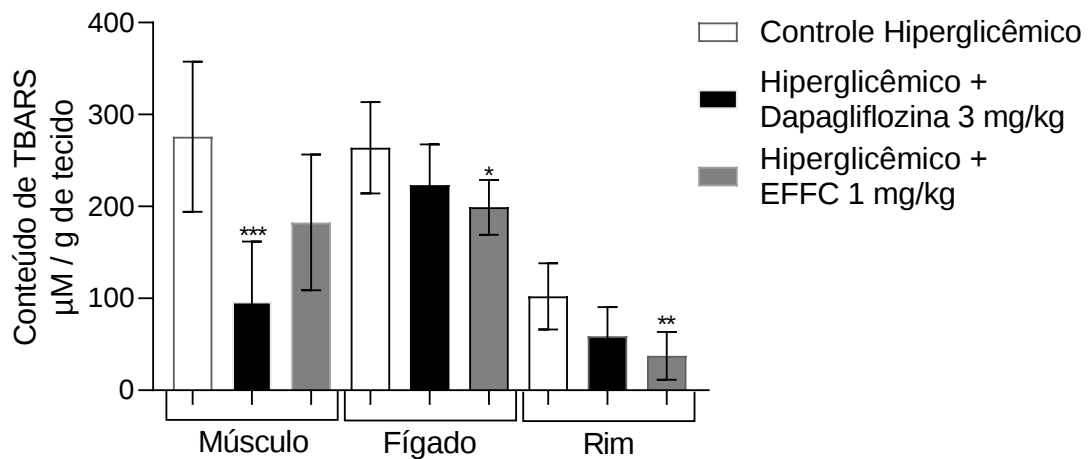
No teste de tolerância à glicose, o tratamento com EEFC (1 mg/kg) resultou em aumento da concentração de GSH no fígado (159%) e nos rins (163%), bem como no tecido muscular (80%) em comparação ao grupo hiperglicêmico, indicando boa atividade antioxidante. Além disso, o EEFC reduziu o conteúdo de TBARS no fígado (24%) e nos rins (63%) em comparação ao grupo hiperglicêmico, sugerindo proteção contra o estresse oxidativo.

Anteriormente, um estudo envolvendo voluntários mostrou que o consumo de suco de caju levou a uma melhora no estado de estresse oxidativo, com diminuição dos níveis de malondialdeído (MDA) e aumento das atividades de enzimas antioxidantes no plasma (TONG-UN *et al.*, 2016). Na verdade, o caju contém majoritariamente monossacarídeos, como a glicose e a frutose, e ácido ascórbico (vitamina C). Contudo, também apresenta outros compostos fenólicos encontrados em sua fibra, como a quercetina 3-*O*-ramnosídeo e a miricetina 3-*O*-ramnosídeo (CUNHA *et al.*, 2017).

Nossos resultados indicam que o tratamento com EEFC pode auxiliar na redução do estresse oxidativo e na melhoria do controle glicêmico, oferecendo potenciais benefícios para pacientes diabéticos.

Figura 10. A. Efeito do EEFC 1 mg/kg sobre a concentração de GSH renal e muscular. B. Efeito do EEFC 1 mg/kg sobre o conteúdo de TBARS muscular, hepático e renal.





B

Fonte: Autor, 2024.

Cada valor representa a média $\pm$ E.P.M. das sete determinações. *ANOVA com pós-teste de Tukey, Controle Hiperglicêmico vs. Tratamentos com Dapagliflozina ou EFFC: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p < 0,0001$.

5.3.5 Análise do perfil lipídico

A análise do perfil lipídico é de suma importância na avaliação da saúde em geral, já que desempenha um papel fundamental na prevenção e no gerenciamento de várias condições médicas. Dentre os lipídeos presentes no sangue temos o colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL (LDL)), lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL (HDL)) e triglicerídeos (TG) (NASCIMENTO *et al.* 2023). A avaliação desse parâmetro se relaciona com a identificação de fatores de risco cardiovascular, como doença arterial coronariana, aterosclerose e acidente vascular cerebral (ARSENAULT; BOEKHOLDT; KASTELEIN, 2011). Além do monitoramento eficaz do tratamento de pacientes com problemas de colesterol (ZHANG, B. *et al.* 2020).

No tratamento da diabetes com hipoglicemiantes, existem relatos de alterações no metabolismo lipídico, como alterações do metabolismo hepático dos lipídios, aumentando a depuração de lipoproteínas provenientes da alimentação, reduzindo os níveis séricos de ácidos graxos, LDL, triglicerídeos e colesterol total pela metformina (DE MELLO *et al.*, 2022).

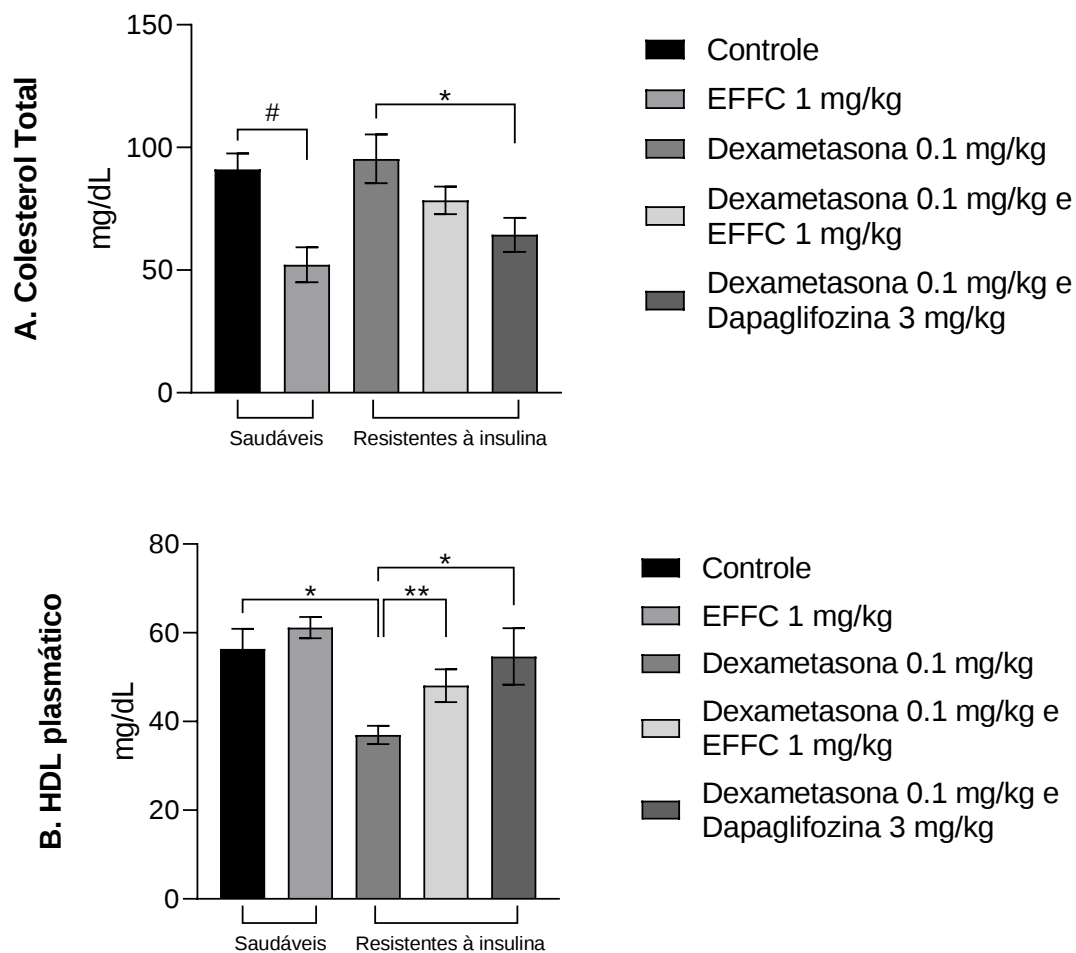
No presente estudo, dosagens de CT, HDL e TG foram realizadas através do plasma obtido após o teste crônico de resistência a insulina. A Figura 11A evidencia uma intensa redução de CT pelo EFFC em relação ao Controle Negativo (57,37%; $p \leq 0,01$). Em comparação à Dexametasona, foi observada uma redução significativa no grupo Dexametasona + Dapagliflozina (67,53%; $p \leq 0,05$), tendo o fármaco Dapagliflozina influenciado na redução do CT dos camundongos. Apesar de reduzir o CT dos animais do

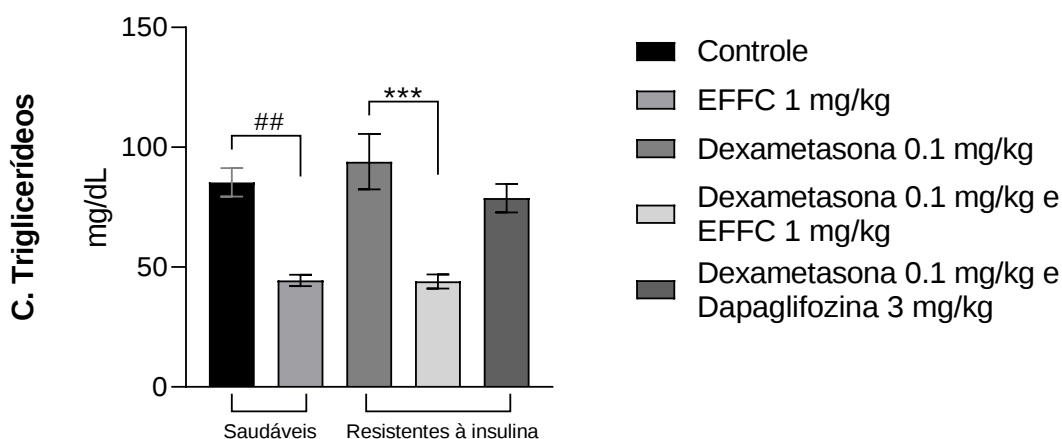
grupo Dexametasona + EFFC, não foi encontrada significância nos valores.

Quanto à dosagem do HDL (Figura 11B), o grupo resistente à insulina (dexametasona) reduziu os níveis em comparação ao grupo controle negativo (salina) em torno de 34,36% ($p \leq 0.05$). Por outro lado, o tratamento com EFFC e com Dapaglifozina aumentaram os níveis de HDL em 65,41% ($p \leq 0.01$) e 47,75% ($p \leq 0.05$) comparado ao grupo Dexametasona.

Na Figura 11C, o tratamento com EFFC reduziu os níveis de TG em 46,80% em relação ao controle negativo ($p \leq 0.001$). O tratamento com EFFC reduziu os níveis de TG nos animais resistentes a insulina em 53,18% quando comparado ao grupo Dexametasona.

Figura 11. A. Efeito do EFFC 1 mg/kg sobre o colesterol total plasmático. B. Efeito do EFFC 1 mg/kg sobre o colesterol HDL plasmático. C. Efeito do EFFC 1 mg/kg sobre os triglicerídeos.





Fonte: Autor, 2024.

Cada valor representa a média $\pm$ E.P.M. das sete determinações. #ANOVA com pós-teste de Tukey, Controle vs. EFFC: $^{\#}p \leq 0,05$, $^{\#\#}p \leq 0,01$. *ANOVA com pós-teste de Tukey, Dexametasona vs. Controle ou Tratamentos com Dexametasona e Dapaglifozina ou Dexametasona e EFFC: $^*p \leq 0,05$, $^{**}p \leq 0,01$, $^{***}p < 0,0001$.

O EFFC diminuiu os níveis de triglicerídeos no plasma, agindo de forma semelhante tanto nos animais saudáveis, quanto nos animais tratados com dexametasona. Um fator positivo, tendo em vista que hipertrigliceridemia podem levar a diversas complicações à saúde, sendo um fator de risco conhecido para doença arterial coronariana por contribuir para o endurecimento das artérias ou espessamento das paredes arteriais (aterosclerose), o que pode aumentar o risco de acidente vascular cerebral, ataque cardíaco e doença cardíaca. Além dos níveis altos de TG serem perigosos por causar inflamação do pâncreas e indicar resistência à insulina. Haja vista sua relação bidirecional, onde o diabetes pode agravar a hipertrigliceridemia (CHAIT, 2022).

Esses resultados vão de encontro com os estudo realizados por Bamisaye e colaboradores (2022) e Jhansyrani e colaboradores (2019), onde observamos uma redução do colesterol total e triglicerídeos, enquanto o nível de colesterol HDL aumentou em ratos diabéticos tratados com extrato etanólico da casca do caule do *A. occidentale* (200 e 400 mg/kg) no primeiro e um efeito redutor do caju sobre a trigliceridemia em ratos Wistar machos adultos em um modelo de obesidade induzida por dieta aterogênica, entretanto, seu extrato etanólico do pedúnculo de caju apresentou redução dos TG em doses mais elevadas (200 e 400 mg/kg) no segundo.

6 CONCLUSÃO

O extrato metanólico da fibra de caju (EFFC) apresentou razoável teor de compostos fenólicos (73,76 mg GAE/g), sendo constituído basicamente por flavonóis (miricetina, quercetina, kampferol, e derivados glicosilados) e ácidos anacárdicos. Experimentos in vivo demonstraram que o EFFC na dose de 1 mg/kg possui notável efeito na regulação da glicose no sangue e na resistência à insulina em camundongos hiperglicêmicos. Nosso estudo foi o primeiro a demonstrar o efeito hipoglicemiante dos compostos fenólicos da fibra do caju através de testes agudos e crônicos de curto prazo, demonstrando inclusive um aumento nos níveis de glicogênio no fígado e nos músculos. Além disso, a inibição das α -glicosidases parece desempenhar um papel fundamental no controle glicêmico no tratamento com EFFC. Estes efeitos parecem ser uma ação sinérgica dos flavonóis glicosilados e ácidos anacárdicos. No entanto, estudos adicionais serão necessários para determinação do composto(s) responsável(is) pelas propriedades antidiabéticas.

Ademais, foi identificado um alto poder antioxidante no EFFC através do ABTS e DPPH, bem como níveis elevados de glutathione e uma redução no TBARS no fígado e rins com apenas uma única aplicação do composto. Esta atividade é importante para o controle do estresse oxidativo por ser uma das mais danosas complicações no diabetes

Desta forma, os compostos fenólicos da fibra do caju apresentam efeitos hipoglicemiantes e antioxidantes potencialmente úteis como coadjuvantes na prevenção e controle do diabetes e outras comorbidades associadas. Espera-se que as informações obtidas contribuam para o desenvolvimento de produtos tais como ingrediente alimentar funcional ou nutracêutico, agregando valor aos resíduos agrícolas e agroindustriais da cajucultura

REFERÊNCIAS

- ADEVA-ANDANY, M. M. *et al.* Metabolic effects of glucagon in humans. **Journal of Clinical & Translational Endocrinology**, v. 15, p. 45-53, 2019.
- ADEYEMI, T. E. *et al.* Postnatally induced metabolic and oxidative changes associated with maternal high-fat consumption were mildly affected by quercetin-3-O-rutinoside treatment in rats. **Heliyon**, v. 7, n. 4, 2021.
- AJEBLI, M.; EDDOUKS, M. The promising role of plant tannins as bioactive antidiabetic agents. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 25, p. 4852-4884, 2019.
- AKINWUNMI, O. A.; ADEKEYE, D. K.; OLAGBOYE, S. A. Phytochemical quantification, in vitro antioxidant and antidiabetic potentials of methanol and dichloromethane extracts of *Triclisia subcordata* (Oliv) leaves. **Trends in Phytochemical Research**, v. 4, n. 1, p. 17-24, 2020.
- AKTER, B.; RABETA, M. S. Synbiotic and antioxidant activity of fruit by-products and their effect on human health. **Food Research**, v. 5, n. 1, p. 24-35, 2021.
- AKYEREKO, Y. G. *et al.* Nutritional value and health benefits of cashew apple. **Journal of the Science of Food and Agriculture Reports**, v. 3, n. 3, p. 110-118, 2023.
- ALAGARASU, K. *et al.* In vitro antiviral activity of potential medicinal plant extracts against dengue and chikungunya viruses. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 866452, 2022.
- ALARA, O. R.; ABDURAHMAN, N. H.; UKAEGBU, C. I. Extraction of phenolic compounds: A review. **Current Research in Food Science**, v. 4, p. 200-214, 2021.
- AL-SHABIBI, M. H. S.; AL-TOUBY, S. S. J.; HOSSAIN, M. A. Isolation, characterization and prediction of biologically active glycoside compounds quercetin-3-rutinoside from the fruits of *Ficus sycomorus*. **Carbohydrate Research**, v. 511, p. 108483, 2022.
- ALBUQUERQUE, B. R. *et al.* Phenolic compounds: Current industrial applications, limitations and future challenges. **Food & Function**, v. 12, n. 1, p. 14-29, 2021.
- ALBUQUERQUE, T. G. *et al.* Biologically active and health promoting food components of

nuts, oilseeds, fruits, vegetables, cereals, and legumes. **Chemical Analysis of Food**, p. 609-656, 2020.

ALKHALIDY, H. *et al.* The flavonoid kaempferol ameliorates streptozotocin-induced diabetes by suppressing hepatic glucose production. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 2338, 2018.

AL-MAJEDY, Y. *et al.* Antioxidant Activity of Coumarins. **Systematic Reviews in Pharmacy**, v. 8, n. 1, 2017.

AL-SHABIBI, M. H. S.; AL-TOUBY, S. S. J.; HOSSAIN, M. A. Isolation, characterization and prediction of biologically active glycoside compounds quercetin-3-rutinoside from the fruits of *Ficus sycomorus*. **Carbohydrate Research**, v. 511, p. 108483, 2022.

AL-SNAFI, A. E. Phenolics and flavonoids contents of medicinal plants, as natural ingredients for many therapeutic purposes-A review. **IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences**, v. 10, n. 7, p. 42-81, 2020.

ALU'DATT, M. H. *et al.* Contents, profiles and bioactive properties of free and bound phenolics extracted from selected fruits of the Oleaceae and Solanaceae families. **LWT - Food Science and Technology**, v. 109, p. 367-377, 2019.

AMORIM, R. G. *et al.* Doença renal do diabetes: cross-linking entre hiperglicemia, desequilíbrio redox e inflamação. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, p. 577-587, 2019.

AN, J. *et al.* An efficiency strategy for extraction and recovery of ellagic acid from waste chestnut shell and its biological activity evaluation. **Microchemical Journal**, v. 160, p. 105616, 2021.

ANDERSON, J. W. *et al.* Health benefits of dietary fiber. **Nutrition reviews**, v. 67, n. 4, p. 188-205, 2009.

ANDREANI, G. *et al.* Plant-based meat alternatives: technological, nutritional, environmental, market, and social challenges and opportunities. **Nutrients**, v. 15, n. 2, p. 452, 2023.

ANGULO-LÓPEZ, J. E. *et al.* Antioxidant dietary fiber sourced from agroindustrial byproducts and its applications. **Foods**, v. 12, n. 1, p. 159, 2022.

ARGENZIANO, R. *et al.* Recovery of lignins with potent antioxidant properties from shells of edible nuts by a green ball milling/deep eutectic solvent (DES)-based protocol. **Antioxidants**, v. 11, n. 10, p. 1860, 2022.

ASCHEMANN-WITZEL, J. *et al.* Plant-based food and protein trend from a business perspective: Markets, consumers, and the challenges and opportunities in the future. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 61, n. 18, p. 3119-3128, 2021.

ASHAOLU, T. J.; ASHAOLU, J. O.; ADEYEYE, S. A. O. Fermentation of prebiotics by human colonic microbiota in vitro and short-chain fatty acids production: a critical review. **Journal of Applied Microbiology**, v. 130, n. 3, p. 677-687, 2021.

ATANASOV, A. G. *et al.* Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. **Biotechnology Advances**, v. 33, n. 8, p. 1582-1614, 2015.

BAMIGBOYE, T. J. *et al.* Structure-activity-relationship of the polyphenols inhibition of α -amylase and α -glucosidase. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 17, n. 2, p. 55-65, 2020.

BAMISAYE, F. A. *et al.* Hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant potentials of ethanolic stem bark extract of *Anacardium occidentale* in streptozotocin-induced diabetic rats. **Nigerian Journal of Physiological Sciences**, v. 37, n. 1, p. 137-145, 2022.

BARBER, T. M. *et al.* Implications of resveratrol in obesity and insulin resistance: a state-of-the-art review. **Nutrients**, v. 14, n. 14, p. 2870, 2022.

BARROS, R. G. C. *et al.* In vitro gastrointestinal digestion and probiotics fermentation impact on bioaccessibility of phenolics compounds and antioxidant capacity of some native and exotic fruit residues with potential antidiabetic effects. **Food Research International**, v. 136, p. 109614, 2020.

BASHMIL, Y. M. *et al.* Screening and characterization of phenolic compounds from australian grown bananas and their antioxidant capacity. **Antioxidants**, v. 10, n. 10, p. 1521, 2021.

BEEJMOHUN, V. *et al.* Cashew apple extract inhibition of fat storage and insulin resistance in the diet-induced obesity mouse model. **Journal of Nutritional Science**, v. 4, p. e38, 2015.

BEM, A. F.; KUNDE, J. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, p. 185-191, 2006.

BERNARDES, M. N. G. *et al.* Novos medicamentos orais utilizados para o tratamento de *diabetes mellitus* tipo 2. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 4, p. 9396-9409, 2023.

BHATIA, L. *et al.* Food waste utilization for reducing carbon footprints towards sustainable and cleaner environment: a review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 3, p. 2318, 2023.

BHAVANA, A.; PATIL, A. R. Cashew apple processing and value addition: A review. **Pharma Innovation Journal**, v. 10, n. 8, p. 181-183, 2021.

BOJIĆ, M. *et al.* Antithrombotic activity of flavonoids and polyphenols rich plant species. **Acta Pharmaceutica**, v. 69, n. 4, p. 483-495, 2019.

BRITO, L. M. S., *et al.* Indoor physical activities, eating and sleeping habits among school adolescents during COVID-19 pandemic. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 25, p.1-6, 2020.

BRYANT, C. J. Plant-based animal product alternatives are healthier and more environmentally sustainable than animal products. **Future Foods**, p. 100174, 2022.

BU KANG, B.; HUANG CHIANG, B. A novel phenolic formulation for treating hepatic and peripheral insulin resistance by regulating GLUT4-mediated glucose uptake. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 12, n. 2, p. 195-205, 2022.

BURGOS-ARAIZA, A. K. *et al.* Sensory and process optimization of a mango bagasse-based beverage with high fiber content and low glycemic index. **Journal of Food Science and Technology**, p. 1-9, 2022.

CALEJA, C. *et al.* Phenolic compounds as nutraceuticals or functional food ingredients. **Current Pharmaceutical Design**, v. 23, n. 19, p. 2787-2806, 2017.

CAO, Y. *et al.* The role of dietary fiber on preventing gestational diabetes mellitus in an at-risk

group of high triglyceride-glucose index women: A randomized controlled trial. **Endocrine**, p. 1-8, 2023.

CAROPPO, E. *et al.* Will nothing be the same again?: changes in lifestyle during COVID-19 pandemic and consequences on mental health. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 16, p. 8433, 2021.

CARVALHO, D. V. *et al.* Influence of low molecular weight compounds associated to cashew (*Anacardium occidentale* L.) fiber on lipid metabolism, glycemia and insulinemia of normal mice. **Bioactive carbohydrates and Dietary Fibre**, v. 13, p. 1-6, 2018.

CARVALHO, D. V. *et al.* Cashew apple fiber prevents high fat diet-induced obesity in mice: an NMR metabolomic evaluation. **Food & function**, v. 10, n. 3, p. 1671-1683, 2019.

CAZAROLLI, L. H. *et al.* Anti-hyperglycemic action of apigenin-6-C- β -fucopyranoside from *Averrhoa carambola*. **Fitoterapia**, v. 83, n. 7, p. 1176-1183, 2012.

CAZAROLLI, L. H. *et al.* Signaling pathways of kaempferol-3-neohesperidoside in glycogen synthesis in rat soleus muscle. **Biochimie**, v. 91, n. 7, p. 843-849, 2009.

CERDA, A. *et al.* Composting of food wastes: Status and challenges. **Bioresource Technology**, v. 248, p. 57-67, 2018.

CHAIT, A. Hypertriglyceridemia. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 51, n. 3, p. 539-555, 2022.

CHEN, J. *et al.* Anthocyanin supplement as a dietary strategy in cancer prevention and management: A comprehensive review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 26, p. 7242-7254, 2022.

CHEN, T. *et al.* Effects of soluble and insoluble dietary fiber supplementation on growth performance, nutrient digestibility, intestinal microbe and barrier function in weaning piglet. **Animal Feed Science and Technology**, v. 260, p. 114335, 2020.

CHEN, Y. *et al.* The nutritional and bio-active constituents, functional activities, and industrial applications of cashew (*Anacardium occidentale*): A review. **Food Frontiers**, 2023.

CHOUDHURY, D. *et al.* Commercialization of plant-based meat alternatives. **Trends in Plant Science**, v. 25, n. 11, p. 1055-1058, 2020.

CHUNG, S. *et al.* Anacardic acid mitigates liver fat accumulation and impaired glucose tolerance in mice fed a high-fat and high-sucrose diet. **Food Science & Nutrition**, v. 8, n. 2, p. 796-804, 2020.

CHUWA, C. *et al.* Food fibres a solution to combat non communicable diseases. **Nutrition and Metabolism**, v. 2, i. 01, p. 1-13, 2020.

CIUMĂRNEAN, L. *et al.* The effects of flavonoids in cardiovascular diseases. **Molecules**, v. 25, n. 18, p. 4320, 2020.

COBAS, R. *et al.* Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, p. 557753.2022-2, 2022.

COHEN, R. B.; LI, J. A novel model and its analysis on the metabolic regulations of glucose, insulin, and glucagon. **SIAM Journal on Applied Mathematics**, v. 81, n. 6, p. 2684-2703, 2021.

COLE, J. B.; FLOREZ, J. C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 7, p. 377-390, 2020.

CORRÊA, T. A. F. *et al.* The two-way polyphenols-microbiota interactions and their effects on obesity and related metabolic diseases. **Frontiers in Nutrition**, v. 6, p. 188, 2019.

CRUZ, G. L. *et al.* Alimentos ultraprocessados e o consumo de fibras alimentares no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 4153-4161, 2021.

CUNHA, A. G. *et al.* UPLC–qTOF-MS/MS-based phenolic profile and their biosynthetic enzyme activity used to discriminate between cashew apple (*Anacardium occidentale* L.) maturation stages. **Journal of Chromatography B**, v. 1051, p. 24-32, 2017.

DABETIĆ, N. *et al.* Impact of deep eutectic solvents on extraction of polyphenols from grape seeds and skin. **Applied Sciences**, v. 10, n. 14, p. 4830, 2020.

DAGEVOS, H. Finding flexitarians: Current studies on meat eaters and meat

reducers. **Trends in Food Science & Technology**, v. 114, p. 530-539, 2021.

DAHLQVIST, A. Assay of intestinal disaccharidases. **Analytical Biochemistry**, v. 22, i. 1, p. 99-107, 1968. ISSN 0003-2697. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(68\)90263-7](https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90263-7).

DALL'ALBA, V.; AZEVEDO, M. J. Papel das fibras alimentares sobre o controle glicêmico, perfil lipídico e pressão arterial em pacientes com diabetes melito tipo 2. **Clinical & Biomedical Research**, v. 30, n. 4, p. 363-371, 2010.

DANISH, S. A. *et al.* Succession and catabolic properties of fungal community during composting of fruit waste at sub-tropical environment. **Waste and Biomass Valorization**, p. 1-17, 2021.

DAS, A. K. *et al.* Review on tannins: Extraction processes, applications and possibilities. **South African Journal of Botany**, v. 135, p. 58-70, 2020.

DAS, I.; ARORA, A. Post-harvest processing technology for cashew apple—A review. **Journal of Food Engineering**, v. 194, p. 87-98, 2017.

DAY, A. S. *et al.* The adequacy of habitual dietary fiber intake in individuals with inflammatory bowel disease: a systematic review. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 121, n. 4, p. 688-708. e3, 2021.

DA SILVA, G. G. *et al.* Cashew apple byproduct: Gastroprotective effects of standardized extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 269, p. 113744, 2021.

DA SILVA, R. A. *et al.* Antimicrobial and antioxidant activity of *Anacardium occidentale* L. flowers in comparison to bark and leaves extracts. **Journal of Biosciences and Medicines**, v. 4, n. 04, p. 87, 2016.

DE ALBUQUERQUE MENDES, M. K. *et al.* Application of multivariate optimization for the selective extraction of phenolic compounds in cashew nuts (*Anacardium occidentale* L.). **Talanta**, v. 205, p. 120100, 2019.

DE ALMEIDA GROTA, A. J. *et al.* Consulta e diagnóstico farmacêutico da Diabetes Mellitus tipo 2: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e181101422087-e181101422087, 2021.

DE CASTRO, R. M. F. *et al.* Diabetes mellitus e suas complicações-uma revisão sistemática e informativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 3349-3391, 2021.

DE FREITAS, B. S. M. *et al.* Cerrado cashew (*Anacardium othonianum* Rizz) apple pomace: chemical characterization and optimization of enzyme-assisted extraction of phenolic compounds. **Food Science and Technology**, v. 43, 2023.

DE MORAIS, S. M. *et al.* Total phenolic content and antioxidant and anticholinesterase activities of medicinal plants from the State's Cocó Park (Fortaleza-CE, Brazil). **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, p. e7510514493-e7510514493, 2021.

DE OLIVEIRA, D. P. *et al.* Phenolic profile and antioxidant, anticholinesterase and anti-candida potential evaluation in vitro and in silico studies of Tapirira guianensis Aubl. extracts. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, p. e317111335378-e317111335378, 2022.

DE OLIVEIRA MENDES, A. *et al.* Novos conceitos em epidemiologia, fisiopatologia e abordagens terapêuticas da doença valvular cardíaca. **Epitaya E-books**, v. 1, n. 41, p. 237-261, 2023.

DE OLIVEIRA PRATA MENDONÇA, H. *et al.* Efeito hormese para estímulo na produção de brotos em tectona grandis: uma revisão. **Open Science Research IV**, v. 4, n. 1, p. 124-139, 2022.

DE SOUSA NUNES, G.; BENTO, M. L. R. S.; DE CARVALHO, S. A. Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes pós-Covid-19: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10.15, p. e542101523534-e542101523534, 2021.

DE SOUZA LIMA, Antonia Carlota *et al.* Evaluation of freeze-dried phenolic extract from cashew apple by-product: Physical properties, in vitro gastric digestion and chemometric analysis of the powders. **Food Chemistry: Molecular Sciences**, v. 5, p. 100149, 2022.

DEAYU PUTRI, M.; WIBOWORINI, B.; DIRGAHAYU, P. The effect of strawberry on type 2 diabetes mellitus: A review. **International Journal of Nutrition Sciences**, v. 5, n. 1, p. 1-6, 2020.

- DENDENA, B.; CORSI, S. Cashew, from seed to market: a review. **Agronomy for Sustainable Development**, v. 34, p. 753-772, 2014.
- DIAZ, J. T. *et al.* Foaming and sensory characteristics of protein-polyphenol particles in a food matrix. **Food Hydrocolloids**, v. 123, p. 107148, 2022.
- DINU, M. *et al.* Ancient wheat species and human health: Biochemical and clinical implications. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 52, p. 1-9, 2018.
- DI PETRILLO, A. *et al.* Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review. **Phytotherapy Research**, v. 36, n. 1, p. 266-278, 2022.
- DRAPER, H. H.; HADLEY, M. Malndialdehyde determination as index of lipid Peroxidation. **Methods in enzymology**. Academic press, p. 421-431, 1990.
- DREHER, M. L. Whole fruits and fruit fiber emerging health effects. **Nutrients**, v. 10, n. 12, p. 1833, 2018.
- DOS SANTOS, J. M. *et al.* Efeito de diferentes polifenóis frente a neurotoxicidade induzida por ácido quinolínico em células gliais U87-MG. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e28811124865-e28811124865, 2022.
- DURÃES, S. A., *et al.* Implicações da pandemia da covid-19 nos hábitos alimentares. **Revista Unimontes Científica**, v. 22(2), p. 1-20, 2020.
- DWIVEDI, S.; DWIVEDI, A. K. A prominent factor for chronic non communicable disease unhealthy diet and lack of active life. **Journal of Science, Research and Teaching**, v. 2, n. 7, p. 87-93, 2023.
- ELLOUMI, W. *et al.* Wound healing potential of quercetin-3-O-rhamnoside and myricetin-3-O-rhamnoside isolated from Pistacia lentiscus distilled leaves in rats model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112574, 2022.
- ENGSTROM, M. T.; PALIJARVI, M.; SALMINEN, J. Rapid fingerprint analysis of plant extracts for ellagitannins, gallic acid, and quinic acid derivatives and quercetin-, kaempferol- and myricetin-based flavonol glycosides by UPLC-QqQ-MS/MS. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 16, p. 4068-4079, 2015.

EWY, M. W. *et al.* Plant-based diet: is it as good as an animal-based diet when it comes to protein? **Current Nutrition Reports**, v. 11, n. 2, p. 337-346, 2022.

FARAG, M. A. *et al.* Phytochemical, antioxidant and antidiabetic evaluation of eight Bauhinia L. species from Egypt using UHPLC–PDA–qTOF-MS and chemometrics. **Phytochemistry**, v. 119, p. 41-50, 2015.

FARAG, M. A. *et al.* Metabolome classification of *Brassica napus* L. organs via UPLC–QTOF–PDA–MS and their anti-oxidant potential. **Phytochemical Analysis**, v. 24, n. 3, p. 277-287, 2013.

FIGUEROA-VALENCIA, M. *et al.* Antioxidant Properties of Red and Yellow Varieties of Cashew Apple, Nut and Husk (*Anacardium occidentale* L.) Harvested in Mexico. **Journal of Antioxidant Activity**, v. 1, n. 4, p. 19-32, 2019.

Fórum Econômico Mundial. Incentivizing Food Systems Transformation. [S.l.], 17 jan. 2020. Disponível em: <https://www.weforum.org/publications/incentivizing-food-systems-transformation/>. Acesso em: 16 nov. 2023.

FRATIANNI, A. *et al.* Evolution of carotenoid content, antioxidant activity and volatiles compounds in dried mango fruits (*Mangifera indica* L.). **Foods**, v. 9, n. 10, p. 1424, 2020.

FREDERICO, M. J. S. *et al.* Electrophilic Agonists Modulate the Transient Receptor Potential Ankyrin-1 Channels Mediated by Insulin and Glucagon-like Peptide-1 Secretion for Glucose Homeostasis. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 8, p. 1167, 2023.

FREITAS, L. C. *et al.* From waste to sustainable industry: How can agro-industrial wastes help in the development of new products? **Resources, Conservation and Recycling**, v. 169, p. 105466, 2021.

FRKIC, R. L.; RICHTER, K.; BRUNING, J. B. The therapeutic potential of inhibiting PPAR γ phosphorylation to treat type 2 diabetes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 297, n. 3, 2021.
GHAZOUANI, T. *et al.* Pears. **Nutritional Composition and Antioxidant Properties of Fruits and Vegetables**. Academic Press, p. 671-680, 2020.

GAITÁN-JIMÉNEZ, S. *et al.* Cashew (*Anacardium occidentale*) Nut-Shell Liquid as Antioxidant in Bulk Soybean Oil. **Molecules**, v. 27, n. 24, p. 8733, 2022.

GALLAGHER, E. J. *et al.* Polyol accumulation in muscle and liver in a mouse model of type 2 diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 30, n. 6, p. 999-1007, 2016.

GARCÍA-MARTÍNEZ, O. *et al.* Phenolic compounds in extra virgin olive oil stimulate human osteoblastic cell proliferation. **PLOS One**, v. 11, n. 3, p. e0150045, 2016.

GAVAHIAN, M.; CHU, Y.; MOUSAVI KHANEGHAH, A. Recent advances in orange oil extraction: An opportunity for the valorisation of orange peel waste a review. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 54, n. 4, p. 925-932, 2019.

GASPEROTTI, M. *et al.* Profiling and accurate quantification of Rubus ellagitannins and ellagic acid conjugates using direct UPLC-Q-TOF HDMS and HPLC-DAD analysis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 8, p. 4602-4616, 2010.

GAUER, J. S. *et al.* Differential patterns of inhibition of the sugar transporters GLUT2, GLUT5 and GLUT7 by flavonoids. **Biochemical pharmacology**, v. 152, p. 11-20, 2018.

GHAZOUANI, T. *et al.* Pears. **Nutritional Composition and Antioxidant Properties of Fruits and Vegetables**. Academic Press, p. 671-680, 2020.

GOLOVINSKAIA, O.; WANG, C. Review of functional and pharmacological activities of berries. **Molecules**, v. 26, n. 13, p. 3904, 2021.

GOLOVINSKAIA, O.; WANG, C. The hypoglycemic potential of phenolics from functional foods and their mechanisms. **Food Science and Human Wellness**, v. 12, n. 4, p. 986-1007, 2023.

GOMES JUNIOR, A. L. *et al.* Anti-inflammatory, antinociceptive, and antioxidant properties of anacardic acid in experimental models. **American Chemical Society Omega**, v. 5, n. 31, p. 19506-19515, 2020.

GOMIS, R. Inhibidores de las disacaridasas. **Barcelona: Endocrinologia e Nutrição**, vol. 55, p. 13-16, 2008.

GONZALEZ, A., *et al.* Impact of mismatches in HbA1c vs glucose values on the diagnostic classification of diabetes and prediabetes. **Diabetic Medicine**, v. 37 p. 689–96, 2020.

GORDON PATTI, K.; KOHLI, P. COVID's impact on non-communicable diseases: what we do not know may hurt us. **Current Cardiology Reports**, v. 24, n. 7, p. 829-837, 2022.

GUEDES, J. A. C. *et al.* Comparative analyses of metabolic fingerprint integrated with cytotoxic activity and in silico approaches of the leaves extract of *Spondias mombin* L. and *Spondias tuberosa* Arr. Cam. from Northeast, Brazil. **Phytochemistry Letters**, v. 40, p. 26-36, 2020.

HALVORSEN, R. E. *et al.* Fruit and vegetable consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **BMJ nutrition, prevention & health**, v. 4, n. 2, p. 519, 2021.

HAMAD, F. B.; MUBOFU, E. B. Potential biological applications of bio-based anacardic acids and their derivatives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 4, p. 8569-8590, 2015.

HARAHAP, A. M.; MACHRINA, Y. Effects of physical activity fast interval training and provision of melinjo skin extract (*Gnetum gnemon*) on expression of urate1 transporter, GLUT9 and SGLT2 in hyperuricemia insulin resistance. **JBIO: journal biosains (the journal of biosciences)**, v. 8, n. 1, p. 14-23, 2023.

HAUNER, H. *et al.* Evidence-Based Guideline of the German Nutrition Society: Carbohydrate Intake and Prevention of Nutrition-Related Diseases. **Nutrition e Metabolism**, v. 60, n. 1, p. 1-58, 2012.

HE, J. *et al.* Resource recovery and valorization of food wastewater for sustainable development: An overview of current approaches. **Journal of Environmental Management**, v. 347, p. 119118, 2023.

HE, Y. *et al.* Effects of dietary fiber on human health. **Food Science and Human Wellness**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2022.

HENRIQUES, J. F. *et al.* The anti-neuroinflammatory role of anthocyanins and their metabolites for the prevention and treatment of brain disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8653, 2020.

HEREDIA-LEZA, G. L.; MARTÍNEZ, L. M.; CHUCK-HERNANDEZ, C. Impact of Hydrolysis, Acetylation or Succinylation on Functional Properties of Plant-Based Proteins: Patents, Regulations, and Future Trends. **Processes**, v. 10, n. 2, p. 283, 2022.

HODSON, L.; GUNN, P. J. The regulation of hepatic fatty acid synthesis and partitioning: the effect of nutritional state. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 12, p. 689-700, 2019.

HUANG, D. *et al.* Gallic acid ameliorates hyperglycemia and improves hepatic carbohydrate metabolism in rats fed a high-fructose diet. **Nutrition research**, v. 36, n. 2, p. 150-160, 2016.

HUANG, Q. *et al.* Phenolic compounds ameliorate the glucose uptake in HepG2 cells' insulin resistance via activating AMPK: anti-diabetic effect of phenolic compounds in HepG2 cells. **Journal of Functional Foods**, v. 19, p. 487-494, 2015.

HUDZ, N. *et al.* Application of the Folin-Ciocalteu method to the evaluation of Salvia sclarea extracts. **Pharmacia**, v. 66, n. 4, p. 209-215, 2019.

HUSSAIN, S.; JÕUDU, I.; BHAT, R. Dietary fiber from underutilized plant resources—A positive approach for valorization of fruit and vegetable wastes. **Sustainability**, v. 12, n. 13, p. 5401, 2020.

IID, I. I. *et al.* Putative antidiabetic herbal food ingredients: Nutra/functional properties, bioavailability and effect on metabolic pathways. **Trends in Food Science & Technology**, v. 97, p. 317-340, 2020.

ISMAIL, A.; TANASOVA, M. Importance of GLUT Transporters in Disease Diagnosis and Treatment. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 15, p. 8698, 2022.

IVANOVA, S. *et al.* Plant-based diet as a strategy for weight control. **Foods**, v. 10, n. 12, p. 3052, 2021.

IZMAILOVICH, I. *et al.* Assessment of efficiency of using feed protein produced by processing milk whey. **Mechanization in Agriculture & Conserving of the Resources**, v. 65, n. 1, p. 39-40, 2019.

JAGLAN, P. *et al.* Potential health benefits of selected fruits: Apples, blueberries, grapes, guavas, mangos, pomegranates, and tomatoes. **Functional Foods and Nutraceuticals in**

Metabolic and Non-Communicable Diseases, p. 359-370, 2022.

JHANSYRANI, T. *et al.* Ethanolic extract of cashew apple inhibits lipid metabolism and ameliorates obesity in atherogenic diet-induced obese rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 9, n. 10, p. 405-414, 2019.

JHONG, C. *et al.* Screening alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibitors from natural compounds by molecular docking in silico. **Biofactors**, v. 41, n. 4, p. 242-251, 2015.

JIMÉNEZ-CASTRO, M. P. *et al.* Bioenergy production from orange industrial waste: a case study. **Biofuels, Bioproducts and Biorefining**, v. 14, n. 6, p. 1239-1253, 2020.

JUNIOR, G. B. V., *et al.* Exercício físico voltado para a qualidade de vida com ênfase em envelhecimento. **Revista CPAQV – Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida**, v. 14(1), 2022.

KAMUREN, Z. T.; SANDERS, R.; WATKINS III, J. B. Low-carbohydrate diet and oxidative stress in diabetic and nondiabetic rats. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 20, n. 5, p. 259-269, 2006.

KANDEMIR, K. *et al.* Fruit juice industry wastes as a source of bioactives. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 70, n. 23, p. 6805-6832, 2022.

KAPPEL, V. D. *et al.* Short and long-term effects of *Baccharis articulata* on glucose homeostasis. **Molecules**, v. 17, n. 6, p. 6754-6768, 2012.

KAPRASOB, R. *et al.* Beneficial lactic acid bacteria based bioprocessing of cashew apple juice for targeting antioxidant nutraceutical inhibitors as relevant antidotes to type 2 diabetes. **Process Biochemistry**, v. 82, p. 40-50, 2019.

KATSAROU, A. *et al.* Type 1 diabetes mellitus. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 1-17, 2017.

KHALID, W. *et al.* Fiber-enriched botanicals: A therapeutic tool against certain metabolic ailments. **Food Science & Nutrition**, v. 10, n. 10, p. 3203-3218, 2022.

KHAN, M. K.; PANIWNKY, L.; HASSAN, S. Polyphenols as natural antioxidants: sources,

extraction and applications in food, cosmetics and drugs. **Plant Based “Green Chemistry 2.0” Moving from Evolutionary to Revolutionary**, p. 197-235, 2019.

KHANNA, N. *et al.* A bioinformatics system for exploring potential targets and therapies in rheumatoid arthritis. **Healthcare Analytics**, v. 3, p. 100160, 2023.

KHATTAB, H. A.; MOSELHY, S. S.; ALJAFRI, A. O. Olive leaves extract alleviate diabetic nephropathy in diabetic male rats: impact on oxidative stress and protein glycation. **International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences**, v. 1, p. 130-41, 2020.

KLUCH, M. *et al.* The role of disaccharidases in the digestion-diagnosis and significance of their deficiency in children and adults. **Pol Merkur Lekarski**, v. 49, n. 286, p. 275-278, 2020.

KOEPSELL, H.. Glucose transporters in the small intestine in health and disease. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 472, n. 9, p. 1207-1248, 2020.

KRISMAN, C. R. A method for the colorimetric estimation of glycogen with Iodine. **Analytical Biochemistry**, v. 4, n. 1, p. 17-23, 1962.

KOCH, H.; WEBER, Y. G. The glucose transporter type 1 (Glut1) syndromes. **Epilepsy & Behavior**, v. 91, p. 90-93, 2019.

KOLB, H. *et al.* Insulin: too much of a good thing is bad. **BMC medicine**, v. 18, p. 1-12, 2020.

KOUL, B.; YAKOOB, M.; SHAH, M. P. Agricultural waste management strategies for environmental sustainability. **Environmental Research**, v. 206, p. 112285, 2022.

KUMAR, N.; GOEL, N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. **Biotechnology Reports**, v. 24, p. e00370, 2019.

KUMAR, R. *et al.* A Review on Diabetes Mellitus: Type1 & Type2. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 10, p. 838-850, 2020.

KUREK, M. A. *et al.* Effect of fiber sources on fatty acids profile, glycemic index, and phenolic compound content of in vitro digested fortified wheat bread. **Journal of Food Science and Technology**, v. 55, p. 1632-1640, 2018.

KWOK, A. L. X.; BALASOORIYA, H.; NG, K. Efficacy of ellagic acid and ellagitannins on diabetes mellitus: A meta-analysis of preclinical and clinical trials. **Food Bioscience**, p. 102573, 2023.

LAKSMIANI, N. P. L.; SANJAYA, I. K. N.; LELIQIA, N. P. E. The activity of avocado (*Persea americana* Mill.) seed extract containing catechin as a skin lightening agent. **Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research**, v. 8, p. 449-456, 2020.

LAL, M. A. *et al.* Role of oxidative stress in advanced glycation end product-induced mesangial cell activation. **Kidney International**, v. 61, n. 6, p. 2006-2014, 2002.

LAN, H. *et al.* Flavonoids and gastrointestinal health: single molecule for multiple roles. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 1-19, 2023.

LAZZAROTTO-FIGUEIRÓ, J. *et al.* Antioxidant activity, antibacterial and inhibitory effect of intestinal disaccharidases of extracts obtained from *Eugenia uniflora* L. seeds. **Brazilian Journal of Biology**, v. 81, p. 291-300, 2020.

LIAN, J. *et al.* Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) outside Wuhan. **Clinical infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 740-747, 2020.

LI, S. *et al.* Anacardic acid attenuates pressure-overload cardiac hypertrophy through inhibiting histone acetylases. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 23, n. 4, p. 2744-2752, 2019.

LI, T. *et al.* *Spirulina platensis* polysaccharides attenuate lipid and carbohydrate metabolism disorder in high-sucrose and high-fat diet-fed rats in association with intestinal microbiota. **Food Research International**, v. 147, p. 110530, 2021.

LI, Y. *et al.* Bioactive whey protein concentrate and lactose stimulate gut function in formula-fed preterm pigs. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 66, n. 1, p. 128-134, 2018.

LI, Y.; DING, Y. Minireview: Therapeutic potential of myricetin in diabetes mellitus. **Food Science and Human Wellness**, v. 1, n. 1, p. 19-25, 2012.

LIMA, A. C. S. *et al.* Evaluation of freeze-dried phenolic extract from cashew apple by-product:

Physical properties, in vitro gastric digestion and chemometric analysis of the powders. **Food Chemistry: Molecular Sciences** 5, 100149, 2022.

LIU, Li *et al.* Insulin deficiency induces abnormal increase in intestinal disaccharidase activities and expression under diabetic states, evidences from in vivo and in vitro study. **Biochemical Pharmacology**, v. 82, n. 12, p. 1963-1970, 2011. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.09.014.

LOPES, L.G. *et al.* The intake of dry cashew apple fiber reduced fecal egg counts in *Haemonchus T contortus*-infected sheep. **Experimental Parasitology**, v. 195, n. 38–43, 2018.

MAGALHÃES, W. L. E.; DE MATOS, M.; LOURENÇON, T. V. Metodologia científica: determinação da capacidade antioxidante de lignina pela captura do radical livre DPPH. **Colombo, PR, Embrapa Florestas**, 2018.

MALTA, D. C., *et al.* A pandemia da COVID-19 e as mudanças no estilo de vida dos brasileiros adultos: um estudo transversal. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29(4), p. e2020407, 2020.

MANCOSU, N. *et al.* Water scarcity and future challenges for food production. **Water**, v. 7, n. 3, p. 975-992, 2015.

MANSOORI, S.; DINI, A.; CHAI, S. C. Effects of tart cherry and its metabolites on aging and inflammatory conditions: Efficacy and possible mechanisms. **Ageing Research Reviews**, v. 66, p. 101254, 2021.

MARZO, F. *et al.* Azoxymethane-induced colorectal cancer mice treated with a polyphenol-rich apple extract show less neoplastic lesions and signs of cachexia. **Foods**, v. 10, n. 4, p. 863, 2021.

MCCLEMENTS, D. J.; GROSSMANN, L. The science of plant-based foods: Constructing next-generation meat, fish, milk, and egg analogs. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 20, n. 4, p. 4049-4100, 2021.

MEDAWAR, E. *et al.* The effects of plant-based diets on the body and the brain: a systematic review. **Translational Psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 226, 2019.

MENA, P. *et al.* Phytochemical characterization of different prickly pear (*Opuntia ficus-indica*

(L.) Mill.) cultivars and botanical parts: UHPLC-ESI-MSn metabolomics profiles and their chemometric analysis. **Food Research International**, v. 108, p. 301-308, 2018.

MENDES, Camila Pires *et al.* Synthesis of a novel glibenclamide-pioglitazone hybrid compound and its effects on glucose homeostasis in normal and insulin-resistant rats. **Bioorganic Chemistry**, v. 114, p. 105157, 2021.

MICHODJEHOUN-MESTRES, L. *et al.* Monomeric phenols of cashew apple (*Anacardium occidentale* L.). **Food Chemistry**, v. 112, n. 4, p. 851-857, 2009.

MILECH, A., *et al.* Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2015-2016: **DIRETRIZES SBD** | 2015-2016. 2016 ed. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional, 348, 2016.

MISHRA, S.; VYAS, S. Therapeutic and Pharmacological Potential of *Prunus domestica*: A Comprehensive Review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 12, p. 3034-3041, 2021.

MISTRY, K. N.; DABHI, B. K.; JOSHI, B. B. Evaluation of oxidative stress biomarkers and inflammation in pathogenesis of diabetes and diabetic nephropathy. **Indian Journal of Biochemistry & Biophysics**, v. 57, p. 45-50, 2020.

MKHWANAZI, B. N. *et al.* Antioxidant effects of maslinic acid in livers, hearts and kidneys of streptozotocin-induced diabetic rats: effects on kidney function. **Renal Failure**, v. 36, n. 3, p. 419-431, 2014.

MORONE, P. *et al.* Food waste: Challenges and opportunities for enhancing the emerging bio-economy. **Journal of Cleaner Production**, v. 221, p. 10-16, 2019.

MOSMANN, T. *et al.* Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.

MÜLLER, M.; CANFORA, E. E.; BLAAK, E. E. Gastrointestinal transit time, glucose homeostasis and metabolic health: modulation by dietary fibers. **Nutrients**, v. 10, n. 3, p. 275, 2018.

MUNHOZ, A.; FRODE, T. S. Isolated compounds from natural products with potential

antidiabetic activity-A systematic review. **Current Diabetes Reviews**, v. 14, n. 1, p. 36-106, 2018.

MUZY, J. *et al.* Oferta e demanda de procedimentos atribuíveis ao diabetes mellitus e suas complicações no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 1653-1667, 2022.

NAGY, C.; EINWALLNER, E. Study of in vivo glucose metabolism in high-fat diet-fed mice using oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin tolerance test (ITT). **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, n. 131, p. e56672, 2018.

NASRABADI, M. N.; DOOST, A. S.; MEZZENGA, R. Modification approaches of plant-based proteins to improve their techno-functionality and use in food products. **Food Hydrocolloids**, v. 118, p. 106789, 2021.

NEISY, A. *et al.* Amelioration by quercetin of insulin resistance and uterine GLUT4 and ER α gene expression in rats with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Reproduction, Fertility and Development**, v. 31, n. 2, p. 315-323, 2019.

NEUFINGERL, N.; EILANDER, A. Nutrient intake and status in adults consuming plant-based diets compared to meat-eaters: A systematic review. **Nutrients**, v. 14, n. 1, p. 29, 2021.

NIßLER, R. *et al.* Detection and Imaging of the Plant Pathogen Response by Near-Infrared Fluorescent Polyphenol Sensors. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 61, n. 2, p. e202108373, 2022.

NOWICKA, B. *et al.* Antioxidant and signaling role of plastid-derived isoprenoid quinones and chromanols. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 6, p. 2950, 2021.

NWOZO, O. S. *et al.* Antioxidant, phytochemical, and therapeutic properties of medicinal plants: A review. **International Journal of Food Properties**, v. 26, n. 1, p. 359-388, 2023.

OGURTSOVA, K. *et al.* IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 183, p. 109118, 2022.

OIRAM FILHO, F. *et al.* Validation of a Method for Anacardic Acid Quantification in Cashew Peduncles via High-Performance Liquid Chromatography Coupled to a Diode-Array Detector. **Foods**, v. 12, n. 14, p. 2759, 2023.

OLIVEIRA, E. M. *et al.* Treinamento físico na glicemia e estresse oxidativo em diabetes tipo 2: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 26, p. 70-76, 2020.

OLSZEWSKA, M. A.; GEĐAS, A.; SIMÕES, M. Antimicrobial polyphenol-rich extracts: Applications and limitations in the food industry. **Food Research International**, v. 134, p. 109214, 2020.

OLSZOWY, M. What is responsible for antioxidant properties of polyphenolic compounds from plants? **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 144, p. 135-143, 2019.

ORIÁ, R. B.; BRITO, G. A. C. **Sistema digestório: integração básico-clínica**. Editora Edgard Blucher Ltda, 2016.

OSORIO, L. L. D. R.; FLÓREZ-LÓPEZ, E.; GRANDE-TOVAR, C. D. The potential of selected agri-food loss and waste to contribute to a circular economy: Applications in the food, cosmetic and pharmaceutical industries. **Molecules**, v. 26, n. 2, p. 515, 2021.

OSORIO-TOBÓN, J. F. Recent advances and comparisons of conventional and alternative extraction techniques of phenolic compounds. **Journal of Food Science and Technology**, v. 57, p. 4299-4315, 2020.

OSTADMOHAMMADI, V. *et al.* Effects of quercetin supplementation on glycemic control among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Phytotherapy Research**, v. 33, n. 5, p. 1330-1340, 2019.

PAREDES-FLORES, M. A.; MOHIUDDIN, S. S. **Biochemistry**, Glycogenolysis. 2020.

PARK, H.; KIM, Y.; SHIN, Y.. Estimation of daily intake of lycopene, antioxidant contents and activities from tomatoes, watermelons, and their processed products in Korea. **Applied Biological Chemistry**, v. 63, n. 1, p. 1-11, 2020.

PATIENT, A. *et al.* Polyphenol Composition and Antioxidant Activity of *Tapirira guianensis* Aubl. (Anarcadiaceae) Leaves. **Plants**, v. 11, n. 3, p. 326, 2022.

PATRA, A.; ABDULLAH, S.; PRADHAN, R. C. Optimization of ultrasound-assisted extraction of ascorbic acid, protein and total antioxidants from cashew apple bagasse using

artificial neural network-genetic algorithm and response surface methodology. **Journal of Food Processing and Preservation**, v. 46, n. 3, p. e16317, 2022.

PATTNAIK, M. *et al.* Innovative technologies for extraction and microencapsulation of bioactives from plant-based food waste and their applications in functional food development. **Foods**, v. 10, n. 2, p. 279, 2021.

PEDRO, P. F.; TSAKMAKI, A.; BEWICK, G. A. The glucose tolerance test in mice. **Animal Models of Diabetes: Methods and Protocols**, p. 207-216, 2020.

PEREIRA, D. F. *et al.* Effects of flavonoids on α -glucosidase activity: potential targets for glucose homeostasis. **Nutrition**, v. 27, n. 11-12, p. 1161-1167, 2011.

PILATAXI, N. E. *et al.* Dapagliflozin–derribando barreras en el tratamiento actual de la diabetes mellitus. **Revista Latinoamericana de Hipertensión**, v. 15, n. 2, p. 123-127, 2020.

PINHO, L. X. *et al.* Desidratação e aproveitamento de resíduo de pedúnculo de caju como adição de fibra na elaboração de hambúrguer. **Alimentos e Nutrição**, v. 22, n. 4, p. 571-576, 2011.

PIRES, J. *et al.* Ensaio em microplaca de substâncias redutoras pelo método do Folin-Ciocalteu para extratos de algas. **Instituto de Biociências**, Universidade de São Paulo, p. 1-5, 2017.

POP, C.; SUHAROSCHI, R.; POP, O. L. Dietary fiber and prebiotic compounds in fruits and vegetables food waste. **Sustainability**, v. 13, n. 13, p. 7219, 2021.

POP, O. L. *et al.* Polyphenols ensured accessibility from food to the human metabolism by chemical and biotechnological treatments. **Antioxidants**, v. 12, n. 4, p. 865, 2023.

PRAMANIK, S. K. *et al.* The anaerobic digestion process of biogas production from food waste: Prospects and constraints. **Bioresource Technology Reports**, v. 8, p. 100310, 2019.

QIAN, J. *et al.* Hypoglycemic activity and mechanisms of myricetin. **Natural Product Research**, v. 36, n. 23, p. 6177-6180, 2022.

RAHMAN, Md Mominur *et al.* Role of phenolic compounds in human disease: current knowledge and future prospects. **Molecules**, v. 27, n. 1, p. 233, 2021.

RAMADAN, S.; IBRAHIM, A. A. A. Fruits and vegetables as sources of functional phytochemicals for the prevention and management of obesity, diabetes, and cancer. **Dietary Phytochemicals: A Source of Novel Bioactive Compounds for the Treatment of Obesity, Cancer and Diabetes**, p. 147-167, 2021.

RANA, A. *et al.* Health benefits of polyphenols: A concise review. **Journal of Food Biochemistry**, v. 46, n. 10, p. e14264, 2022.

RECKZEH, E. S.; WALDMANN, H. Small-molecule inhibition of glucose transporters GLUT-1–4. **Chembiochem**, v. 21, n. 1-2, p. 45-52, 2020.

REINA, L. J. C. *et al.* Chemical composition and bioactive compounds of cashew (*Anacardium occidentale*) apple juice and bagasse from Colombian varieties. **Heliyon**, v. 8, n. 5, 2022.

REIS, R. C. P. *et al.* Evolução do diabetes mellitus no Brasil: dados de prevalência da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 e 2019. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, p. e00149321, 2022.

REY, D. *et al.* Cellular target of isoquercetin from *Passiflora ligularis* Juss for glucose uptake in rat soleus muscle. **Chemico-Biological Interactions**, v. 330, p. 109198, 2020.

RIBAS-AGUSTÍ, A. *et al.* Food processing strategies to enhance phenolic compounds bioaccessibility and bioavailability in plant-based foods. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 58, n. 15, p. 2531-2548, 2018.

RIFNA, E. J.; MISRA, N. N.; DWIVEDI, M. Recent advances in extraction technologies for recovery of bioactive compounds derived from fruit and vegetable waste peels: A review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 63, n. 6, p. 719-752, 2023.

RIGALLEAU, V., *et al.* Diagnóstico de diabetes. **EMC-Tratado de Medicina**, v. 25(2), p. 1-7, 2021.

ROCHA, W. S. *et al.* Compostos fenólicos totais e taninos condensados em frutas nativas do cerrado. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 33, p. 1215-1221, 2011.

ROSSI *et al.* Bioactive ingredients obtained from agro-industrial byproducts: recent advances and innovation in micro- and nanoencapsulation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2021, 69, 15066-15075

ROY, P. *et al.* A review on the challenges and choices for food waste valorization: Environmental and economic impacts. **American Chemical Society Environmental Au**, v. 3, n. 2, p. 58-75, 2023.

RUDRAPAL, M. *et al.* Dietary polyphenols and their role in oxidative stress-induced human diseases: Insights into protective effects, antioxidant potentials and mechanism (s) of action. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 283, 2022.

SADEF, Y. *et al.* Nutritional status, antioxidant activity and total phenolic content of different fruits and vegetables' peels. **PLoS One**, v. 17, n. 5, p. e0265566, 2022.

SALDANHA, G. R. N. Croquete de caju: elaboração e características. Boletim de pesquisa e desenvolvimento, **Embrapa Agroindústria Tropical**, 247, 2023.

SALEMDEEB, R. *et al.* Environmental and health impacts of using food waste as animal feed: a comparative analysis of food waste management options. **Journal of Cleaner Production**, v. 140, p. 871-880, 2017.

SANTOS, M.; DOS SANTOS, A. V.; COSTA, E. S. Efeito dos compostos solúveis em água de quiabo (*Abelmoschus esculentus* L) nos níveis glicêmicos de camundongos *Mus musculus*. **Ciência ET Praxis**, v. 7, n. 13, p. 07-10, 2014.

SARKAR, D.; CHRISTOPHER, A.; SHETTY, K. Phenolic bioactives from plant-based foods for glycemic control. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 727503, 2022.

SARKAR, T. *et al.* Minor tropical fruits as a potential source of bioactive and functional foods. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 63, n. 23, p. 6491-6535, 2023.

SARNO, F.; BITTENCOURT, C. A. G.; OLIVEIRA, S. A. Perfil de pacientes com hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus de unidades de Atenção Primária à Saúde. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2020.

SAYEM, A. S. *et al.* Action of phytochemicals on insulin signaling pathways accelerating

glucose transporter (GLUT4) protein translocation. **Molecules**, v. 23, n. 2, p. 258, 2018.

SERRELI, G.; DEIANA, M. Extra virgin olive oil polyphenols: Modulation of cellular pathways related to oxidant species and inflammation in aging. **Cells**, v. 9, n. 2, p. 478, 2020.

SHAHRAJABIAN, M. H.; SUN, W. The important nutritional and wonderful health benefits of Cashew (*Anacardium occidentale* L.). **The Natural Products Journal**, v. 13, n. 4, p. 2-10, 2023.

SHAIKHOMAR, O. A.; BAHATTAB, O. S. Physiological effect of quercetin as a natural flavonoid to be used as hypoglycemic agent in diabetes mellitus type II rats. **Saudi Journal of Biomedical Research**, v. 6, n. 1, p. 10-17, 2021.

SHARMA, S. *et al.* An insight to treat cardiovascular diseases through phytochemicals targeting PPAR- α . **Molecular and Cellular Biochemistry**, p. 1-26, 2023.

SHEHZADI, K. *et al.* A critical review on presence of polyphenols in commercial varieties of apple peel, their extraction and Health benefits. **Journal Biogeneric Science and Research**, v. 6, p. 18, 2020.

SHUKLA, S. *et al.* Quantification of bioactive compounds in guava at different ripening stages. **Food Research**, v. 5, n. 3, p. 183-189, 2021.

SHUKLA, S. *et al.* Valorisation of fruit waste for harnessing the bioactive compounds and its therapeutic application. **Trends in Food Science & Technology**, p. 104302, 2023.

SILVA, F. R.; FERREIRA, L. S. A importância da atenção farmacêutica aos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 quanto ao uso de antidiabéticos orais: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, 2022.

SILVA, L. B. A. R. *et al.* Bioactive food compounds, epigenetics and chronic disease prevention: Focus on early-life interventions with polyphenols. **Food Research International**, v. 125, p. 108646, 2019.

SILVA DOS SANTOS, J. *et al.* The pharmacological action of kaempferol in central nervous

system diseases: A review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 565700, 2021.

SILVEIRA, A. O. S. M. *et al.* Complicações crônicas em diabetes, estratégias e qualidade dos serviços. **Blucher Education Proceedings**, v. 2, n. 1, p. 1-15, 2017.

SINGH, B. *et al.* Phenolic composition, antioxidant potential and health benefits of citrus peel. **Food Research International**, v. 132, p. 109114, 2020.

SINGLETON, V. L. ; ROSSI, J. A. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. **American Journal of Enology and Viticulture**. 16, 144–158, 1965.

SORRENTI, V. *et al.* Recent advances in health benefits of bioactive compounds from food wastes and by-products: Biochemical aspects. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 2019, 2023.

SOUSA, J. M. S. *et al.* Cashew apple (*Anacardium occidentale* L.) extract from a by-product of juice processing: assessment of its toxicity, antiproliferative and antimicrobial activities. **Journal of Food Science and Technology**, v. 58, p. 764-776, 2021.

STANIROWSKI, P. J. *et al.* Placental expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 and GLUT-12 in pregnancies complicated by gestational and type 1 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 13, n. 3, p. 560-570, 2022.

STEENBLOCK, C., *et al.* Obesity and COVID-19: What are the consequences? **Hormone and Metabolic Research**, v. 54.08, p. 496-502, 2022.

SU, J. *et al.* Research progress on drugs for diabetes based on insulin receptor/insulin receptor substrate. **Biochemical Pharmacology**, p. 115830, 2023.

SULERIA, H. AR; BARROW, C. J.; DUNSHEA, F. R. Screening and characterization of phenolic compounds and their antioxidant capacity in different fruit peels. **Foods**, v. 9, n. 9, p. 1206, 2020.

SUN, H. *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence

estimates for 2021 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 183, p. 109119, 2022.

TAN, Y. *et al.* Quercetin ameliorates insulin resistance and restores gut microbiome in mice on high-fat diets. **Antioxidants**, v. 10, n. 8, p. 1251, 2021.

TEDONG, L. *et al.* Hydro-ethanolic extract of cashew tree (*Anacardium occidentale*) nut and its principal compound, anacardic acid, stimulate glucose uptake in C2C12 muscle cells. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 54, n. 12, p. 1753-1762, 2010.

THI, N. B. D.; KUMAR, G.; LIN, C. An overview of food waste management in developing countries: Current status and future perspective. **Journal of Environmental Management**, v. 157, p. 220-229, 2015.

TIENCHEU, B. *et al.* Nutritional, sensory, physico-chemical, phytochemical, microbiological and shelf-life studies of natural fruit juice formulated from orange (*Citrus sinensis*), lemon (*Citrus limon*), Honey and Ginger (*Zingiber officinale*). **Heliyon**, v. 7, n. 6, 2021.

THONGNAK, L.; PONGCHAIDECHA, A.; LUNGKAPHIN, A. Renal lipid metabolism and lipotoxicity in diabetes. **The American journal of the medical sciences**, v. 359, n. 2, p. 84-99, 2020.

THYBERG, K. L.; TONJES, D. J. Drivers of food waste and their implications for sustainable policy development. **Resources, Conservation and Recycling**, v. 106, p. 110-123, 2016.

TONG-UN, T. Cashew apple juice improves physical fitness and oxidative stress status in the middle-aged and elderly volunteers. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v. 99, n. 5, p. S161-S172, 2016.

TORRES-LEÓN, C. *et al.* Food waste and byproducts: An opportunity to minimize malnutrition and hunger in developing countries. **Frontiers in sustainable food systems**, v. 2, p. 52, 2018.

TRUONG, V.; JEONG, W. Antioxidant and anti-inflammatory roles of tea polyphenols in inflammatory bowel diseases. **Food Science and Human Wellness**, v. 11, n. 3, p. 502-511, 2022.

UL HASSAN, S. H. Malnutrition Challenge Therapeutic Strategy. **Journal of Aziz Fatimah Medical & Dental College**, v. 1, n. 2, p. 77-78, 2019.

VÁSQUEZ-ESPINAL, A. *et al.* Theoretical study of the antioxidant activity of quercetin oxidation products. **Frontiers in chemistry**, v. 7, p. 818, 2019.

VINAYAGAM, R.; JAYACHANDRAN, M.; XU, B. Antidiabetic effects of simple phenolic acids: A comprehensive review. **Phytotherapy Research**, v. 30, n. 2, p. 184-199, 2016.

YAN, Y. L.; HU, Y.; GÄNZLE, M. G. Prebiotics, FODMAPs and dietary fiber—conflicting concepts in development of functional food products? **Current Opinion in Food Science**, v. 20, p. 30-37, 2018.

YANG, H. *et al.* Risk of genital and urinary tract infections associated with SGLT-2 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study in Korea. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 10, n. 1, p. e00910, 2022.

WANI, F. A. *et al.* Valorisation of food wastes to produce natural pigments using non-thermal novel extraction methods: a review. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 56, n. 10, p. 4823-4833, 2021.

WEHRMEISTER, F. C.; WENDT, A. T.; SARDINHA, L. Iniquidades e doenças crônicas não transmissíveis no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, p. e20211065, 2022.

WIETHAN, J. R. V., SOARES, J. C.; SOUZA, J. A. Avaliação da funcionalidade e qualidade de vida em pacientes críticos: série de casos. **CEP**, v. 340, 2017.

WOJTUNIK-KULESZA, K. *et al.* Influence of in vitro digestion on composition, bioaccessibility and antioxidant activity of food polyphenols—A non-systematic review. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1401, 2020.

WOŁOSIAK, R. *et al.* Verification of the conditions for determination of antioxidant activity by ABTS and DPPH assays - A practical approach. **Molecules**, v. 27, n. 1, p. 50, 2021.

WOOD, A. C.; SENN, M. K.; ROTTER, J. I. Associations between Avocado Intake and Lower Rates of Incident Type 2 Diabetes in US Adults with Hispanic/Latino Ancestry. **Journal of Diabetes Mellitus**, v. 13, n. 2, p. 116-129, 2023.

YANG, Yan *et al.* Mechanisms of Kaempferol in the treatment of diabetes: A comprehensive and latest review. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 990299, 2022.

YÜKSEL, T. N.; BOZGEYIK, E.; YAYLA, M. The effect of quercetin and quercetin-3-d-xyloside on breast cancer proliferation and migration. **Journal of Basic and Clinical Health Sciences**, v. 6, n. 2, p. 569-578, 2022.

YOUSEFI, R. *et al.* Grape seed extract supplementation along with a restricted-calorie diet improves cardiovascular risk factors in obese or overweight adult individuals: A randomized, placebo-controlled trial. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 2, p. 987-995, 2021.

YU, A. *et al.* The effects of acarbose on non-diabetic overweight and obese patients: A meta-analysis. **Advances in Therapy**, v. 38, p. 1275-1289, 2021.

YUSOFF, I. M. *et al.* A review of ultrasound-assisted extraction for plant bioactive compounds: Phenolics, flavonoids, thymols, saponins and proteins. **Food Research International**, v. 157, p. 111268, 2022.

ZAHRANI, N. AL; EL-SHISHTAWY, R. M.; ASIRI, A. M. Recent developments of gallic acid derivatives and their hybrids in medicinal chemistry: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 204, p. 112609, 2020.

ZANATTA, L. *et al.* Insulinomimetic effect of kaempferol 3-neohesperidoside on the rat soleus muscle. **Journal of Natural Products**, v. 71, n. 4, p. 532-535, 2008.

ZARIN, M. A. *et al.* Antioxidant, antimicrobial and cytotoxic potential of condensed tannins from *Leucaena leucocephala* hybrid-Rendang. **Food Science and Human Wellness**, v. 5, n. 2, p. 65-75, 2016.

ZHANG, T. *et al.* Efficacy and safety of curcumin supplement on improvement of insulin resistance in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, 2021.

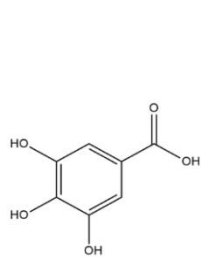
ZHAO, H. *et al.* Methane emissions from landfills. **Columbia University**, v. 233, 2019.

ZHANG, X. *et al.* Emerging strategies for the activity assay and inhibitor screening of alpha-

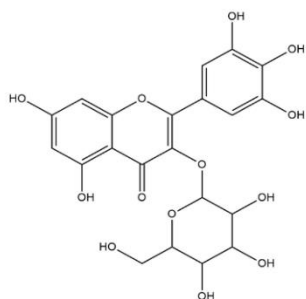
glucosidase. **Food & function**, v. 11, n. 1, p. 66-82, 2020.

ANEXOS

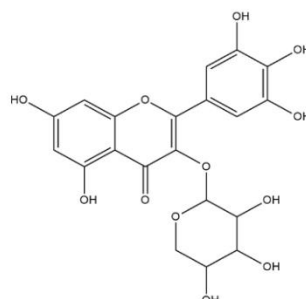
ANEXO A. ESTRUTURA QUÍMICA DOS COMPOSTOS DO EFFC



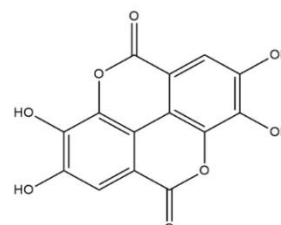
01. Ácido gálico



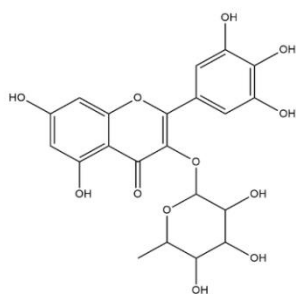
02. Miricetina 3-O-hexosídeo



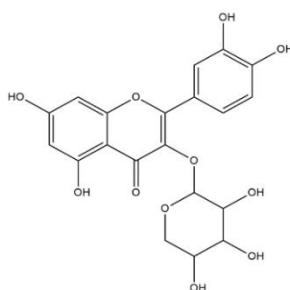
04. Miricetina-O-xilosídeo



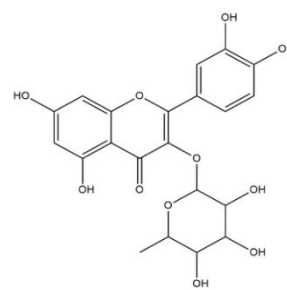
05. Ácido elágico



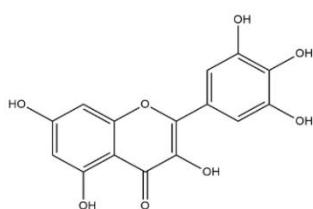
06. Miricetina 3-O-ramnosídeo



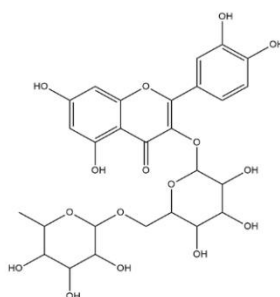
07. Quercetina-3-D-xilosídeo



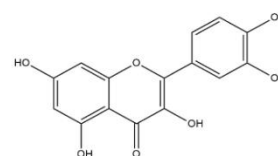
09. Quercetina 3-O-ramnosídeo



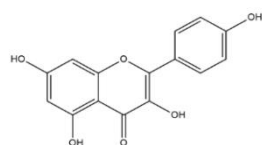
10. Miricetina



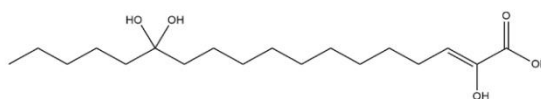
11. Quercetina-3-O-rutinosídeo (rutina)



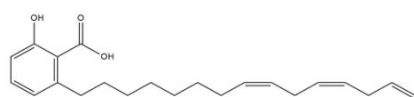
12. Quercetina



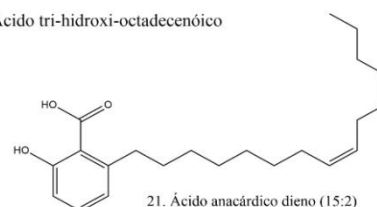
16. Kaempferol



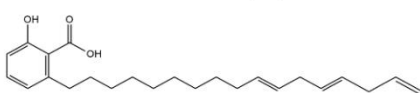
19. Ácido tri-hidroxi-octadecenóico



20. Ácido anacárdico (15:3)



21. Ácido anacárdico dieno (15:2)

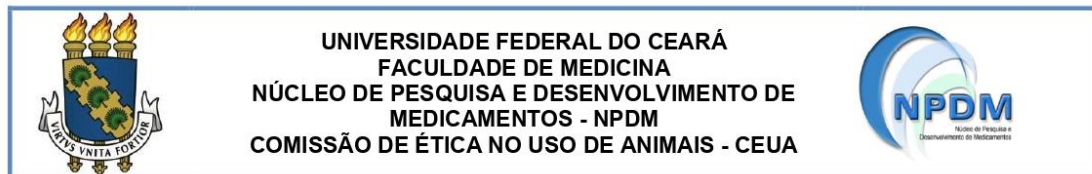


22. Ácido anacárdico (17:3)



23. Ácido anacárdico (15:1)

ANEXO B. COMITÊ DE ÉTICA PARA USO DE ANIMAIS



C E R T I F I C A D O

Certificamos que a proposta intitulada **"A INFLUÊNCIA DO ANACARDIUM OCCIDENTALE, L., SEUS COMPOSTOS FENÓLICOS E METABÓLITOS DE BAIXO PESO MOLECULAR NA DIETA DE CAMUNDONGOS SWISS"** registrada com o protocolo **37270922-0**, sob a responsabilidade de **Marisa Jadna Silva Frederico Canuto e Raimundo Rigoberto Barbosa Xavier Filho**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata* (exceto humanos), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794 de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899 de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Núcleo de Pesquisas e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará, na reunião de 17/11/2022.

We hereby certify that the project entitled **"THE INFLUENCE OF ANACARDIUM OCCIDENTALE L., ITS PHENOLIC COMPOUNDS AND LOW MOLECULAR WEIGHT METABOLITES ON THE DIET OF SWISS MICE"** identified by the protocol number **37270922-0**, and conducted by **Marisa Jadna Silva Frederico Canuto e Raimundo Rigoberto Barbosa Xavier Filho** which involves the production, maintenance or use of animals belonging to the filo *Chordata*, sub-vertebrate *Vertebrata* (except humans), for the purpose of scientific research - is in accordance with the provisions of the Law number 11,794, from October 8th, 2008, of Decree number 6,899, from July 15th, 2009, and with the regulations issued by the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA), was **APPROVED** by the Ethics Committee on Animal Use (CEUA) from the Center for Research and Development of Medicines (NPDM) of the Federal University of Ceará, in the meeting of 11/17/2022.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Início: FEVEREIRO/2023 Fim: JANEIRO/2024
Espécie	Camundongo Heterogênico
Linhagem	Swiss
Nº de animais autorizados	110
Peso	20-30 gramas
Idade	7 semanas
Sexo	Machos
Origem (fornecedor)	Biotério do NPDM
Local do experimento	Biotério do NPDM

Fortaleza, Ceará, 17 de novembro de 2022

Documento assinado digitalmente
LAIS LACERDA BRASIL DE OLIVEIRA
Data: 22/11/2022 09:16:50-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Coordenação da Comissão de Ética e Uso de Animais
Núcleo de Pesquisas e Desenvolvimento de Medicamentos
Universidade Federal do Ceará

Rua Coronel Nunes de Melo, 1000, Rodolfo Teófilo - Fortaleza/CE - CEP 60430-275 - Tel: 55 (85) 3366-8338
E-mail: ceua-npdm@ufc.br

ANEXO C. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

01/12/2023, 15:21

ScholarOne Manuscripts

 Phytotherapy Research

 Home

 Author

 Review

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to
Phytotherapy Research

Manuscript ID
PTR-23-3273

Title
CHEMICAL COMPOSITION AND HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM CASHEW FIBER USED IN PLANT-BASED PRODUCTS

Authors
Xavier Filho, Raimundo Rigoberto Barbosa
Ribeiro, Paulo
Pereira, Landersol Lopes
Freire, Gabriela Araujo
Dionísio, Ana Paula
Alencar, Nylane
Frederico Canuto, Marisa Jadna
Canuto, Kirely

Date Submitted
01-Dec-2023

Author Dashboard

