



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DO ARAGUAIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

ADRYAN JHEFERSON DA SILVA NERES

**AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO DE RATOS Wistar SUBMETIDOS AO
TRATAMENTO COM SACAROSE E EXTRATO AQUOSO DA INSULINA
VEGETAL (*Cissus sicyoides*)**

Barra do Garças – MT

2023

ADRYAN JHEFERSON DA SILVA NERES

**AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO DE RATOS Wistar SUBMETIDOS AO
TRATAMENTO COM SACAROSE E EXTRATO AQUOSO DA INSULINA
VEGETAL (*Cissus sicyoides*)**

Monografia apresentada à banca examinadora do curso de Biomedicina, do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Campus Universitário do Araguaia/UFMT, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dr. Kleber Eduardo de Campos

Coorientador: Andre Cantarelli Vilela

Barra do Garças – MT

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

N444a Neres, Adryan Jheferson da Silva.
AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO DE RATOS Wistar SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM SACAROSE E EXTRATO AQUOSO DA INSULINA VEGETAL (Cissus sicyoides) [recurso eletrônico] : Monografia apresentada à banca examinadora do curso de Biomedicina, do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Campus Universitário do Araguaia/UFMT, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina. / Adryan Jheferson da Silva Neres. -- Dados eletrônicos (1 arquivo : 37 f., pdf). -- 2023.

Orientador: Kleber Eduardo de Campos.
Coorientador: Andre Cantarelli Vilela.
TCC (graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Mato Grosso, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Barra do Garças, 2023.
Modo de acesso: World Wide Web: <https://bdm.ufmt.br>.
Inclui bibliografia.

1. Cissus sicyoides. 2. Glicemia. 3. intolerância à glicose. 4. resistência à insulina. 5. rato.
I. Campos, Kleber Eduardo de, *orientador*. II. Vilela, Andre Cantarelli, *coorientador*. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE GRADUAÇÃO
CURSO DE BIOMEDICINA
ATA DE DEFESA PÚBLICA

Aos 04 dias do mês de outubro do ano de 2023, às 10:00 horas, na sala 131 do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Mato Grosso - Câmpus do Araguaia, no município de Barra do Garças, foi realizada a sessão pública de apresentação e defesa do Trabalho de Curso do acadêmico **Adryan Jheferson da Silva Neres**. A banca foi composta pelos seguintes membros: Prof. orientador Dr. **Kleber Eduardo de Campos**, Profa. Dra. **Maria Fernanda Spegiorin de Salla Brune** e Prof. Dr. **Gustavo Tadeu Volpato**, sob a presidência do primeiro. O trabalho de curso tem como título "**Avaliação do perfil glicêmico de ratos *Wistar* submetidos ao tratamento com açúcar de adição e extrato aquoso da insulina vegetal (*Cissus sicyoides*)**". Após explanação no prazo regulamentar, o aluno foi interrogado pelos componentes da banca. Terminada essa etapa, os membros, de forma confidencial avaliaram o aluno e conferiram a mesma o resultado **aprovado** com nota **10,0**, proclamado pelo presidente da sessão. Dados por encerrados os trabalhos, lavrou-se a presente Ata, que será assinada pela banca e pelo(a) aluno(a). Havendo requisitos a serem observados, os mesmo seguem registrados em folha anexa.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Kleber Eduardo Campos (orientador -UFMT)

Profa. Dra. Maria Fernanda Spegiorin de Salla Brune (membro titular da UFMT)

Prof. Dr. Gustavo Tadeu Volpato (membro titular da UFMT)

Recomendações da Banca:

Ciência do (a) Discente é realizada eletronicamente através do SEI.

BARRA DO GARÇAS, 04 DE OUTUBRO DE 2023.



Documento assinado eletronicamente por **GUSTAVO TADEU VOLPATO, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 04/10/2023, às 19:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **KLEBER EDUARDO DE CAMPOS, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 09/10/2023, às 10:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

10/10/2023, 15:11

SEI/UFMT - 6220602 - ATA DE DEFESA PUBLICA



Documento assinado eletronicamente por **MARIA FERNANDA SPEGIORIN SALLA BRUNE, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 09/10/2023, às 11:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adryan Jheferson da Silva Neres, Usuário Externo**, em 10/10/2023, às 12:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufmt.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **6220602** e o código CRC **B75F9464**.

Referência: Processo nº 23108.050256/2023-60

SEI nº 6220602

DEDICATÓRIA

Dedico primeiramente este trabalho a mim mesmo, em reconhecimento à minha perseverança incansável e à resiliência que me permitiu avançar sem jamais desistir. Expresso profunda gratidão aos universos, guias e forças superiores que, de forma imperceptível, foram sempre presentes, oferecendo amparo emocional nos momentos mais desafiadores. Não posso deixar de mencionar a importância inestimável dos meus amigos e familiares, cujo apoio incondicional e amor constante foram alicerces fundamentais ao longo desta jornada. Que esta dedicatória sirva como uma expressão humilde de minha gratidão e reconhecimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, aos meus amigos, João Vitor da Silva Duarte e Camila Iohana Negrão, por terem sido pilares inabaláveis ao longo de todas as minhas dificuldades acadêmicas. Desde a fase inicial da escrita até a execução do próprio experimento, contando os dias de férias e finais de semana, eles se dispuseram a me acompanhar na universidade, evitando que eu enfrentasse essa jornada sozinho. Além disso, nunca pouparam esforços para me reconfortar diante dos desafios psicológicos que surgiram ao longo do experimento e da graduação.

À minha melhor amiga, Anna Júlia, que, mesmo não compartilhando o mesmo espaço geográfico, nunca me deixou apoiar e incentivar durante todo o percurso da graduação e na condução da pesquisa. Tornou-se, assim, uma das figuras mais fundamentais nessa nova fase da minha vida.

À minha família, que, mesmo não estando diretamente envolvida, sempre me ofereceu palavras de conforto e estímulo, encorajando-me a persistir no meu sonho de graduar-se em Biomedicina, mesmo quando as situações não eram tão desenvolvidas.

Ao Laboratório Epigeo e seus professores, em especial a Prof. Dra. Leonora Raddai Gunther de Campos e a Profa. Josilene Dália Alves, devotaram o espaço, os recursos e os computadores que possibilitaram a elaboração deste trabalho. Além disso, sempre contaram com seu apoio com dificuldades no processo de escrita.

Ao Katitos Bar, pela oportunidade de emprego que me permitiu estabelecer residência em Barra do Garças. Agradeço também pela flexibilidade de horários e pelo suporte contínuo dos meus superiores, que garantiram que o trabalho não interferisse na minha vida acadêmica.

Aos animais que participaram deste estudo, expressam minha sincera gratidão pela contribuição valiosa para o avanço do conhecimento científico. A dedicação e o papel fundamental neste trabalho não serão esquecidos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Kleber Eduardo Campos, que aceitou a proposta de escrita e depositou confiança em mim ao me acolher em seu laboratório para a concepção da pesquisa que culminou neste trabalho. Juntamente a ele, aos professores do FisioTox, Prof. Dr. Gustavo Tadeu Volpato e Profa. Dra. Madileine Francely Americo, agradeço pelo auxílio na execução do projeto no laboratório.

Ao meu coorientador, Andre Cantarelli Vilela, que me acompanhou desde minha chegada ao laboratório e sempre me orientou da melhor maneira possível na realização deste trabalho. À Universidade Federal de Mato Grosso, agradeço pelas experiências inesquecíveis e

pela oportunidade de conhecer pessoas de todo o Brasil, estabelecendo amizades e tensões. Por fim, expresso minha gratidão aos animais que foram utilizados para desenvolvimento e sucesso deste estudo.

RESUMO

Desde a segunda metade do século XX os alimentos industrializados, incluindo açúcares de adição, são extremamente calóricos e ainda são procurados por muitos consumidores pela sua alta palatabilidade, mas aumentou-se também o número de desenvolvimento de doenças crônicas, destacando-se a intolerância à glicose e resistência à insulina. Por outro lado, houve um crescimento da fitoterapia, com o seu uso nos tratamentos aplicados à saúde pela população, destacando-se a insulina vegetal (*Cissus sicyoides*), uma vez que é muito procurada como agente hipoglicemiante. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil glicêmico de ratos Wistar tratados cronicamente com extrato aquoso (EA) de *C. sicyoides* em conjunto com a oferta contínua de água açucarada. Primeiramente ocorreu a preparação do EA. Em seguida, procedeu-se à separação de 20 animais em quatro grupos: C-, C+, I100 e I200. Foram seguidos todos os protocolos do comitê de ética animal, com comida e água oferecida à vontade, além da presença de ambiente enriquecido. Assim, iniciou-se o período de exposição, no qual os animais dos grupos C+, I100 e I200 foram expostos *ad libitum* à água açucarada na concentração de 10% ao longo de um total de 69 dias, enquanto o grupo C- recebeu apenas água filtrada. Ao finalizar esta etapa, iniciou o período de tratamento com o EA: os grupos C+ e C- foram tratados com água via gavagem sem o EA, enquanto I100 e I200 receberam o EA em doses diárias de 100 e 200mg/Kg, respectivamente. Foram mensuradas as glicemias de jejum em todos os ratos [antes (dia -1) e após (dia 27) o tratamento]. Todos os animais foram submetidos ao Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) e o Teste de Tolerância à Insulina (TTI), em que a partir das glicemias mensuradas foram realizados a Área Sob a Curva, Taxa Glicêmica Por Minuto; e o Índice de Captação Glicêmica submetida apenas nos dados oriundos do TTI. Todos os dados foram estatisticamente analisados com 5% de significância. Dentre os resultados obtidos, foi encontrada uma redução da Glicemia de Jejum no 27º dia quando comparado ao dia -1 dos grupos C-, I100 e I200, mas sem diferenças no TOTG e seus cálculos derivados. Além disso, foi observada uma queda glicêmica no TTI de todos os grupos no tempo 60', seguidos de um decréscimo na Taxa Glicêmica por Minuto em relação ao período Jejum-15', além do grupo de ratos I200 diminuir a glicemia no intervalo 30' -60' comparado ao 15'-30'. Desta forma, este estudo conclui que o EA de *C. sicyoides*, nas doses testadas, possui efeito hipoglicemiante na glicemia de jejum na menor dose e sensibilizou a ação insulínica na maior dose, sugerindo novos estudos com maiores doses de EA para contrabalançar a carga de glicose recebida no tratamento.

Palavras-chave: *Cissus sicyoides*; Glicemia; intolerância à glicose, resistência à insulina, rato.

ABSTRACT

Since the second half of the 20th century, the processed foods, including added sugars, are extremely high in calories and are still used by many consumers due to their high palatability, but the number of chronic diseases developing has also increased, with emphasis on food intolerance, glucose and insulin resistance. On the other hand, there has been a growth in phytotherapy, with its use in health treatments applied to the population, with emphasis on curtain ivy (*Cissus sicyoides*), as it is highly used after as a hypoglycemic agent. The objective of this study was to analyze the glycemic profile of Wistar rats chronically treated with an aqueous extract (AE) of *C. sicyoides* plus with the continuous supply of sweetened water. The AE was first prepared. Then, 20 animals were separated into four groups: C-, C+, I100 and I200. All animal ethics committee protocols were followed, with food and water *offered ad libitum*, in addition to the presence of an enriched environment. Thus, the exposure period began, in which animals in groups C+, I100 and I200 were exposed *ad libitum* to sugar water at a concentration of 10% over a total of 69 days, while group C- received only water filtered. At the end of this stage, the period of treatment with EA began, the groups C+ and C- were treated with water via gavage without AE, while I100 and I200 received AE in daily doses of 100 and 200mg/Kg, respectively. Fasting blood glucose levels were measured in all rats [before (day -1) and after (day 27) treatment]. All animals were subjected to the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) and the Insulin Tolerance Test (TTI), in which the Area Under the Curve, Glycemic Rate Per Minute, was measured based on the blood glucose levels measured; and the Glycemic Uptake Index submitted only in data from the TTI. All data were statistically analyzed with 5% significance. Among the results obtained, a reduction in Fasting Glycemia was found on the 27th day when compared to day -1 of groups C-, I100 and I200, but without differences in the TOTG and its derived calculations. Furthermore, a glycemic drop was observed in the TTI of all groups at time 60', followed by a decrease in the Glycemic Rate per Minute in relation to the Fasting-15' period, in addition to the group of I200 rats decreasing blood glucose at the 30'–60' compared to 15'–30' intervals. Thus, this study concludes that EA from *C. sicyoides*, at the doses tested, has a hypoglycemic effect on fasting glycemia at the lowest dose and sensitized insulin action at the highest dose, suggesting further studies with higher doses of AE to counterbalance the burden of glucose received during treatment.

Key-words: *Cissus sicyoides*; Glycemia; glucose intolerance, insulin resistance, rat.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivos Gerais.....	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3 MATERIAS E MÉTODOS.....	17
3.1 Extrato aquoso.....	17
3.1.1 Material botânico.....	17
3.1.2 Preparo do extrato aquoso.....	17
3.2 Animais e tratamento.....	18
3.2.1 Aspectos éticos.....	18
3.2.2 Animais.....	18
3.2.3 Grupos experimentais e tratamento.....	18
3.2.4 Período de tratamento.....	19
3.2.5 Teste de Tolerância à Insulina (TTI).....	19
3.2.6 Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG).....	19
3.3 Análise estatística.....	20
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
5 CONCLUSÃO.....	29
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
7 ANEXOS.....	35
7.1 Relatório de Software anti-plágio.....	35

1 INTRODUÇÃO

Os carboidratos são biomoléculas que são metabolizadas e transformadas até atingirem sua forma funcional no organismo humano, na forma de glicose, que serve principalmente de energia para as células. Após uma refeição, há um aumento gradual da glicose no plasma sanguíneo em um indivíduo saudável. No entanto, maus hábitos alimentares associados com comportamentos de inatividade física podem levar a alterações nas vias metabólicas, como a síndrome metabólica e hiperglicemia (Morgado, 2009; Sanioto, 2016; D’Elia, 2019).

O consumo crescente de bebidas gaseificadas e açucaradas nas últimas décadas está associado à alta palatabilidade e à conveniência destes alimentos, sobretudo com o uso de alta taxa de açúcares. Isso tem contribuído para o surgimento de condições metabólicas mais específicas, como intolerância à glicose (IG), resistência à insulina (RI) e Diabetes *mellitus* (DM). A RI pode ocorrer no aumento da produção e secreção de insulina endógena pelas células β -pancreáticas, entretanto há falhas na ação deste hormônio em suas células-alvo, fazendo com que não ocorra devidamente a captação de glicose pelo transportador de membrana GLUT-4. Para o DM, esta síndrome se caracteriza primariamente pelo aumento das concentrações de glicose sérica, fazendo com que ocorra diversas alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas (Guimarães, 2019; Veronez *et al.*, 2021).

Um fator determinante para desenvolver a condição de RI é a diminuição da ação insulínica e a elevação da glicose circulante em comparação a um indivíduo saudável, e isto pode ser originado de diversas formas: *a)* o tipo genético, relacionado à herança de genes alterados; *b)* o tipo secundário, originado de outras condições de saúde; *c)* e o tipo induzido pela dieta, o mais comum, uma vez que a alimentação desempenha um papel crucial na qualidade de vida (Rezende, 2019). Uma dieta equilibrada, juntamente com atividade física regular, aumenta os processos metabólicos, favorecendo o consumo de glicose pelos tecidos. No entanto, a prevalência de indivíduos que não possui hábitos de praticar qualquer atividade física associado com o uso de alimentos com alto teor calórico, está mais presente, sobretudo nos últimos anos com o isolamento social devido à pandemia do COVID-19 (Cesaretti e Junior, 2005; Leal, 2022). A RI pode vir acompanhada de fraqueza muscular, fadiga breve e dificuldade de concentração no sistema nervoso central devido à má captação da glicose pelos tecidos insulino-dependentes (Simões, 2019; Prado e Ferreira, 2022).

O fator exógeno do alto consumo alimentar de açúcares de adição está sendo muito mais comum pela população do que fatores endógenos (falha metabólica, pancreatites, entre outros) para o desenvolvimento de IG e RI. Os açúcares de adição são os tipos de açúcares

propositalmente incorporados em alimentos para consumo ou fins industriais, a fim de aumentar seu tempo de validade e/ou palatabilidade, destacando-se o açúcar mascavo, orgânico, demerara, cristal, refinado, *light*, líquido, frutose, invertido e de confeitiro. Estes açúcares são comumente encontrados tanto em alimentos líquidos (refrigerantes, sucos e águas saborizadas), bem como em alimentos sólidos (macarrão instantâneo, doces, bolos e produtos processados), e seu consumo pode ser associado a problemas de saúde variáveis, incluindo em mudanças severas na relação ganho/gasto calórico diário, determinado pelo aumento da densidade energética da dieta, sendo sólida ou líquida (Wymelbeke et al., 2004; Kranz et al., 2005).

Portanto, a crescente presença de açúcar, sódio e outros componentes em alimentos processados, juntamente com uma alta densidade calórica, torna esses distúrbios metabólicos mais prevalentes na sociedade atual, aumentando sua preocupação na saúde cada vez mais no século XXI (Cesaretti e Junior, 2005; Duarte *et al.*, 2006). Este fato se fortalece ainda mais se for sempre exposto desde a infância até a fase adulta, uma vez que A Organização Mundial da Saúde (OMS), em suas diretrizes, já se preocupa com o consumo exagerado de açúcares por crianças, destacando que as bebidas açucaradas são os principais vetores da dieta calórica (WHO, 2016) e pode desenvolver doenças crônicas desde a infância, adolescência ou vida adulta, bem detalhado no Guia do Consumo de Açúcar em Adultos e Crianças pela OMS (WHO, 2015).

O tratamento para resistência à insulina é semelhante ao utilizado para Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Isso envolve uma dieta equilibrada e atividade física regular para acelerar e regular adequadamente o metabolismo, facilitando o consumo de glicose pelos tecidos. Em casos extremos, quando o indivíduo tem dificuldade em seguir as orientações alimentares, o hipoglicemiante oral Metformina pode ser prescrita em conjunto com atividade física, auxiliando no controle da produção de insulina pelo fígado e aumentando gradualmente a sensibilidade à insulina (American Diabetes Association, 2017; Stefenon, 2019; Pereira, 2023). Além disso, são reconhecidas outras formas para o tratamento destas condições, destacando-se a fitoterapia, um recurso reconhecido mundialmente tanto em bases acadêmicas quanto aplicados na população, com disponibilidade de oferta pelo Sistema Único de Saúde (Figueredo et al., 2014)

Cabe destacar o grande aumento da presença de procedimentos fitoterápicos na sociedade atual. A palavra fitoterapia tem suas origens na língua grega, sendo "*Phyton*" significando vegetal e "*Therapeia*" remetendo a tratamento, tudo isso implicando numa abordagem terapêutica que utiliza plantas. É de grande relevância compreender as diferenças entre os tipos de conhecimentos sobre fitoterápicos. Para que uma medicação de origem

fitoterápica possa ser devidamente utilizada, é necessário combinar os conhecimentos populares (etnofarmacologia) com ensaios experimentais e clínicos, a fim de comprovar sua eficácia e segurança, pois podem conter agentes vegetais que causam efeitos adversos ao consumidor. Portanto, os ensaios são essenciais para garantir a segurança do consumo (Fernandez, 2022; Silva, 2022).

A medicina tradicional e popular forma um conjunto de conhecimentos, habilidades e práticas baseadas em teorias e crenças para a manutenção da saúde e tratamento de doenças que busca sua matéria-prima na flora. A medicina tradicional abrange técnicas consolidadas ao longo do tempo, enquanto a medicina popular incorpora influências culturais diversas e está em constante evolução. Muitas vezes, receitas transmitidas por gerações são utilizadas para auxiliar em enfermidades e doenças (Fernandes, 2022).

A flora brasileira é composta por inúmeras árvores, arbustos e vegetação em geral, devido à mega diversidade presente no país. Isto significa que é possível encontrar plantas iguais ou diferentes em cada localidade desse vasto ecossistema. Devido à sua magnitude territorial, o Brasil abrange subclimas em cada região, o que evidencia o predomínio de determinadas vegetações em locais específicos, como é o caso da insulina vegetal, *Cissus sicyoides*, que prospera em climas tropicais. No entanto, esta planta se desenvolve e vive melhor em altitudes superiores a 1800 metros (Feitosa, 2021; Castro, 2023).

Ao descrever as características vegetais dessa trepadeira pertencente à família Vitaceae, observa-se que possui hábitos herbáceos e é escandente ou trepadora. Seus galhos podem atingir até 10 metros de comprimento e o caule é carnoso e lactífero, com aproximadamente 5 centímetros de diâmetro após atingir a fase adulta. Ao analisar suas folhas, percebe-se que são alteradas e ovaladas. Além disso, essa planta produz frutos globulosos e carnosos, com 0,6 a 1,0 cm de diâmetro, de coloração negra (Feitosa, 2021).

Para cada tipo de doença existe uma série de plantas conhecidas com seus extratos e princípios ativos que podem ser empregados em seu tratamento. Como exemplo, no tratamento de DM2, a sabedoria popular faz uso da planta chamada de Insulina vegetal (*Cissus sicyoides*), dentre outras conhecidas. As plantas isoladas ou juntas, podem ser aplicadas de formas diferentes para seu consumo, como pós e macerados, infusão e decocção. Nesse sentido o preparo de chás é a maneira comumente utilizada no tratamento dessa doença, devido a facilidade de seu preparo (Bragança, 1996; Santos, 2008). Existe a crença popular de que o consumo das folhas da *C. sicyoides* possui propriedades hipoglicemiantes e auxilia no controle da diabetes pelos níveis séricos de glicose, preparados em forma de chás. No entanto, a facilidade de obtenção de espécies vegetais para fins terapêuticos tem levado a um uso muitas

vezes irracional. Somando-se a isso, algumas plantas podem conter compostos que podem ser prejudiciais ao consumidor, o que reforça a importância dos ensaios clínicos para avaliar sua segurança (Santos, 2008; Lucena *et al.*, 2010; Glad, 2022).

Portanto, destaca-se que a resistência à insulina e o DM são condições metabólicas que estão se tornando cada vez mais comuns, devido aos maus hábitos alimentares e ao estilo de vida sedentário. O tratamento envolve uma abordagem multidisciplinar que inclui dieta equilibrada, atividade física e, em casos graves, a prescrição de medicamentos como os hipoglicemiantes orais metformina, glibenclamida e glicazida, todos livremente ofertados pelo Sistema Único de Saúde (Brasil, 2020). Além disso, a fitoterapia ganha cada vez mais destaque como uma possível alternativa terapêutica, com plantas como a *Cissus sicyoides* sendo investigadas por seu potencial no tratamento da resistência à insulina (Silva *et al.*, 1996; Beltrame *et al.*, 2001), a fim de melhor compreender os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da dos distúrbios glicêmicos acompanhados ou não do desenvolvimento de RI, a fim de reverter esse quadro e, por conseguinte, evitar o desenvolvimento de suas complicações (Teixeira *et al.*, 2014).

Além disso, o uso desta planta deve ser feito com cuidado, mesmo que ela não seja tóxica em extratos aquosos, e sim evidenciar um significativo poder antioxidante por realiza um processo de inibição da enzima alfa-glicosidases (Ponath, 2022). O uso de modelo animal, como os ratos Wistar, fornece uma similaridade metabólica quando comparado ao organismo humano. Além disso, o modelo animal se fez de importância devido ao poder de controle sob a alimentação e administração de medicamentos, o que permite mimetizar distúrbios patológicos humanos *in vivo*. Além do mais, o modelo humano apresenta inúmeras questões éticas e variáveis que dificultam a execução e finalização dos estudos (Frederico, 2019; Silva, 2020).

Com o aumento do desenvolvimento de distúrbios metabólicos e do consumo de plantas na forma de fitoterapia, se faz essencial conduzir ensaios científicos para validação desses efeitos, garantindo a segurança e eficácia desses tratamentos. Uma vez que alterações metabólicas podem ser induzidas em ratos de laboratórios, como a dieta de açúcares de adição desde a infância; torna-se de grande interesse o estudo dos possíveis efeitos metabólicos sobre o perfil glicêmico do tratamento com insulina vegetal, a fim de determinar sua eficácia como um fitoterápico para tratar a intolerância à glicose e/ou a resistência à insulina (Malafaia *et al.*, 2013).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Analisar o perfil glicêmico de ratos Wistar tratados com extrato aquoso de *Cissus sicyoides* e com oferta contínua de água açucarada.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar os efeitos do tratamento do extrato aquoso da *Cissus sicyoides*, de ratos Wistar submetidos a dieta hiperglicêmica líquida, sob os indicadores de:

- Glicemia de Jejum;
- Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG);
- Teste de Tolerância a Insulina (TTI);
- Área Sob a Curva Parcial e Total (ASC), do TOTG e TTI;
- Taxa Glicêmica por Minuto (TGM), do TOTG e TTI;
- Índice de Captação Glicêmica (ICG), do TTI.

3 MATERIAS E MÉTODOS

3.1 Extrato aquoso

3.1.1 Material botânico

Para o preparo do extrato, as folhas da *Cissus sicyoides* (Figura 1) foram coletadas no município de Botucatu - São Paulo, Brasil, no mês de junho de 2018. Para a coleta, rompeu-se manualmente o caule da planta removendo suas folhas. As principais partes das plantas estão armazenadas e registradas em forma de exsicata no Herbário BOTU, nº 22962.



Figura 1. Ilustração da planta *Cissus sicyoides*.

Fonte: NYBG HEBÁRIO STEERE <https://sweetgum.nybg.org/science/world-flora/taxon-details/?irn=200302>

3.1.2 Preparo do extrato aquoso

Para o preparo do extrato, as folhas da *Cissus sicyoides* foram colocadas em uma estufa para desidratação por 48 horas, sob temperatura de 60°C. Depois, foram trituradas e armazenadas em um béquer. Para obter o extrato aquoso, foi utilizada a técnica de decocção, em que foram adicionados 100,36 g do pó das folhas a 1500 mL de água destilada a uma temperatura de 150°C, sob homogeneização por agitador magnético e deixados em repouso por 15 minutos. O extrato foi então filtrado e distribuído em diferentes alíquotas, mantidas congeladas a uma temperatura de -24°C e apenas descongeladas para uso posterior.

3.2 Animais e tratamento

3.2.1 Aspectos éticos

O presente estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal (protocolo nº 23108.705702/13-9) da Universidade Federal de Mato Grosso e realizado de acordo com as resoluções específicas da Bioética em Experimentos com Animais (Resolução Normativa do CONCEA nº 23, de 23/07/2015).

3.2.2 Animais

Foram utilizados 20 ratos Wistar machos, condicionados no Laboratório de Fisiologia de Sistemas e Toxicologia Reprodutiva, localizado na Universidade Federal de Mato Grosso/Campus Universitário do Araguaia. Estes ratos foram mantidos em caixas de polipropileno forradas com maravalha com no máximo 4 ratos em cada, em ambiente controlado com temperatura de 22 ± 3 °C, ciclo claro/escuro de 12/12 horas, umidade relativa de $60 \pm 5\%$, com água e ração *ad libitum*.

Nas caixas dos ratos, foram adicionados tubos de PVC (cloreto de polivinil) com diâmetro de 100mm cortados em 10 cm de largura, dos quais foram dispostos 2/caixa, mantidos desde o período de desmame até o final do tratamento. O enriquecimento ambiental tem por finalidade a diminuição do estresse e melhorar das interações psicomorais visando proporcionar estímulos e oportunidades para atividades físicas e mentais (Praag *et al.*, 2000; Gozzer *et al.*, 2018).

3.2.3 Grupos experimentais e tratamento

Após o desmame, ao completarem 21 dias de vida (-62º dia de tratamento), os ratos foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos, o grupo controle negativo (C-, N=5); controle positivo (C+, N=5); insulina vegetal 100mg/Kg (I100, N=5) e insulina vegetal 200mg/Kg (I200, N=5).

O preparo da dieta líquida hiperglicêmica era pela mistura de água e sacarose, açúcar refinado, a uma concentração de 10% (a cada 100mL de água filtrada, 10g de sacarose). Para o preparo da dieta líquida, a água filtrada e o açúcar foram colocados em um béquer e homogeneizadas por agitador magnético, durante 10 minutos, para evitar a oxidação do açúcar na água com a exposição a luz solar, a solução era trocada a cada dois dias e também, as garrafas eram higienizadas, para evitar o desenvolvimento de microrganismos.

Os ratos dos grupos C+, I100 e I200 foram introduzidos a dieta hiperglicêmica líquida à 10%, enquanto os ratos C- receberam água filtrada, todos com ração e água ou dieta líquida *ad libitum* até o final do experimento.

3.2.4 Período de tratamento

Ao completarem 90 dias de vida, considerando o dia 0 de tratamento, os ratos passaram a receber gavagem diária do extrato aquoso da insulina vegetal ou água filtrada, de acordo com a divisão de cada grupo de ratos. Durante 28 dias, todos os ratos receberam tratamento diário, sendo os grupos C- e C+ com gavagem de água filtrada/dia, enquanto o grupo I100 recebeu extrato aquoso da *Cissus sicyoides* na dose de 100mg/Kg/dia e o grupo I200 na dose de 200mg/Kg/dia, todos durante 28 dias.

3.2.5 Teste de Tolerância à Insulina (TTI)

Ao 25º dia, os animais foram submetidos a um período de jejum de qualquer tipo de caloria, retirando a ração e recebendo apenas água filtrada durante 6 horas para realização do Teste de Tolerância à Insulina (TTI).

Após o período de jejum, a cauda dos ratos é puncionada com uma agulha e uma gota de sangue é coletada para mensuração da glicemia de jejum. Em seguida, é administrado insulina regular (3,33 U/mL) por via subcutânea na região dorsal, na dose de 30mU/100g de peso corporal. Após a administração da insulina, novas coletas de sangue foram realizadas após 15, 30 e 60 minutos, para monitorar os níveis de glicose ao longo desses períodos, formando uma curva glicêmica do organismo sob resposta à insulina, podendo assim, avaliar o grau de tolerância à insulina (Nogueira et al., 1990).

A partir das glicemias obtidas, estes valores foram utilizados para estimar matematicamente a Área Sob a Curva (ASC) parcial e total, utilizando-se o método Trapezoidal (Tai, 1994); e a Taxa Glicêmica Por Minuto (TGM), dividindo-se a ASC pelo seu intervalo de tempo correspondente (Gheller, 2015).

3.2.6 Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)

Ao 27º dia, os animais foram submetidos a um período de jejum de qualquer tipo de caloria, retirando a ração e recebendo apenas água filtrada durante 6 horas para realização do Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG).

Após o jejum, a cauda dos ratos é puncionada com uma agulha e uma gota de sangue é coletada para mensuração da glicemia de jejum. Em seguida, foi administrada uma solução de

glicose com água destilada (200g/L), na dose de 2g/Kg de peso corporal, via gavagem. Após a gavagem de solução glicêmica, são realizadas novas coletas de sangue após 30, 60 e 120 minutos, sendo possível formar uma curva glicêmica do organismo sob resposta à glicose, podendo avaliar o grau de tolerância a glicose (Moura *et al.*, 2001).

A partir das glicemias obtidas, também foram estimadas a ASC e TGM, utilizando-se a mesma metodologia descrita no item 3.2.6. Além disso, o estudo dos tecidos insulino-dependentes também foi analisado ponto a ponto estimando-se o Índice de Captação Glicêmica (ICG), em que foi gerada uma equação da reta a cada TTI realizado, e desta forma convertida para diminuição da glicemia por minuto (mg/dL/min) (MIRANDA, 2016).

3.3 Análise estatística

Todos os dados obtidos serão expressos como média \pm desvio padrão, apresentados em Figuras. Para comparações dos valores, estes foram analisados estaticamente pelo teste de Análise de Variância (ANOVA), seguido do pós-teste de Comparações Múltiplas de Tukey (Vieira, 1997). Foi considerado o limite de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 2 mostra a Glicemia de Jejum do 27º dia de tratamento, da comparação dos grupos experimentais. Foi observada diminuição da glicemia de jejum dos grupos C-, C+ e I100 após período de tratamento (Dia 27), quando comparado aos seus respectivos grupos no início do tratamento (dia -1).

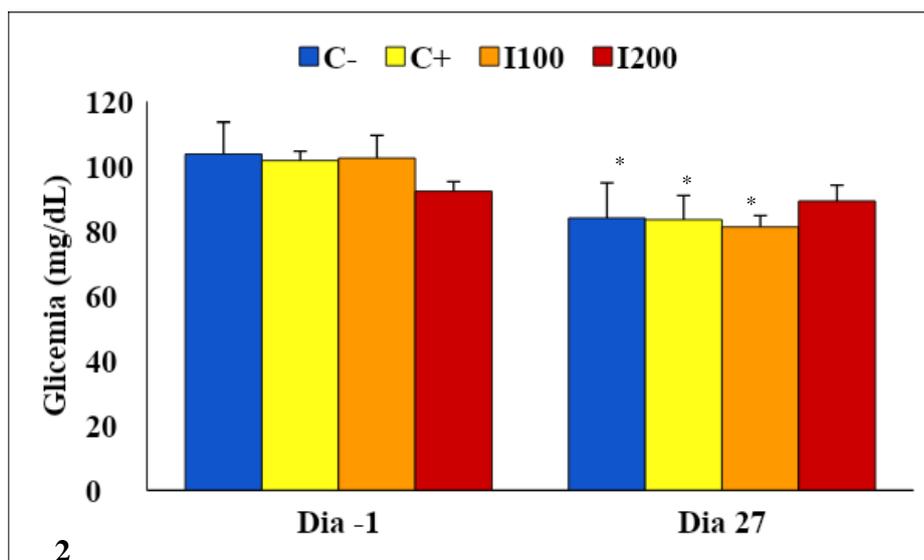


Figura 2. Glicemia de Jejum do Dia -1, após a exposição da dieta líquida e ao Dia 27, após o tratamento com a insulina vegetal. Ratos do grupo controle negativo (C-), controle positivo (C+), tratado com 100mg/Kg/Dia do extrato aquoso da insulina vegetal (I100) e com 200mg/Kg/Dia (I200). Valores expressos como média \pm desvio padrão.

* $p < 0,05$ quando comparado ao Dia -1, mesmo grupo.

A glicemia de jejum é um dos métodos utilizados para o diagnóstico do *Diabetes mellitus* e quando elevada, sugere um perfil de intolerância à glicose (Brasil, 2020). Os grupos experimentais C- e C+ mostraram uma redução glicêmica no final do tratamento, podendo ser explicado devido ao processo natural de maturação do organismo da fase jovem à vida adulta, requerendo maior aporte glicêmico nos tecidos para seu próprio desenvolvimento (Chaves & Melo, 2009), modificando a velocidade das vias metabólicas (Azevedo *et al.*, 2019; Sousa, 2020; Cordeiro, 2022), sendo desta forma um efeito oposto à ratos quando são tratados apenas na vida adulta, em que a glicemia tenderia a aumentar (Machado & Haertel, 2006), podendo até desenvolver síndrome metabólica, obesidade e conseqüentemente, ao estresse oxidativo (Trouger-Decker & Loveren, 2003; Wymelbeke *et al.*, 2004).

No entanto, o tratamento com o EA mostrou efeito hipoglicemiante nos ratos I100. A redução do grupo I100 em comparação ao si mesmo antes do tratamento, pode estar relacionada

à ação da planta, que contém compostos químicos como os compostos fenólicos, alcaloides, flavonoides terpenos e glicosídeo (Negri, 2005; Dornas *et al.*, 2009). Desta forma, os flavonoides em geral têm em uma ação similar a biguanidas, conseqüentemente gerando uma ação hipoglicemiante devido ao mecanismo de ação que pode ativar as enzimas AMPK (Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina), diretamente relacionadas na ativação de vias secundárias para promover o aumento das concentrações de transportadores de glicose (GLUT-4) na membrana das células, resultando em uma melhor captação glicêmica acompanhada de uma redução na produção de glicose hepática, oriundo da neoglicogênese (Abreu, 2003; Pepato *et al.*, 2003; Viana, 2004; Kester *et al.*, 2008). Entretanto, o uso do EA na dose maior não modificou a glicemia de jejum deste grupo analisado (I200), sugerindo neste caso que este extrato pode ter mascarado a verdadeira glicemia destes ratos, pois é constatado que a *C. sicyoides* possui carboidratos na composição do EA (Adebowale *et al.*, 2013).

A AMPK é essencial para homeostasia da glicose sanguínea, uma vez que atua estimulando a captação de glicose na musculatura esquelética, onde mais de 70% da retirada de glicose do plasma é feita pelos músculos esqueléticos. Seu mecanismo de ação ocorre por intermédio de duas vias: aumentando a translocação do GLUT4 e aumentando a sensibilidade à insulina, tanto no tecido muscular quanto o hepático. Além disso, a AMPK regula a síntese de insulina e conseqüentemente a secreção pelas células beta-pancreáticas, atuando também nas funções hipotalâmicas, modulando eventos de fome e saciedade (Gross *et al.*, 2002; Viana, 2004; Kester *et al.*, 2008).

A Figura 3 mostra o Teste Oral de Tolerância à Glicose, a fim de observar a captação da glicose sérica pela formação da curva glicêmica, ao 27º Dia de tratamento, na comparação dos grupos experimentais. No entanto, não houve diferenças nos tempos glicêmicos e grupos analisados.

O TOTG é um dos exames simples e de fácil reprodutibilidade, utilizado para o diagnóstico da intolerância à glicose, pois nele estão localizados os picos de concentração de glicose no sangue e a ação da insulina endógena atuando nos pontos glicêmicos da curva. Neste âmbito, a glicemia de jejum é o responsável por marcar o início do exame, sendo a representação da concentração de nível basal de glicose no organismo (Silva, 2020). A determinação glicêmica aos 30' é onde estaria localizado seus maiores valores, uma vez que se torna o ponto seguinte da administração de uma solução rica em açúcares, o que conseqüentemente eleva a concentração plasmática. Já as dosagens aos 60' e 120' evidenciam a ação da insulina endógena, onde sua tendência é voltar a um valor próximo à glicemia basal, quando em indivíduos saudáveis (Breyner, 1992).

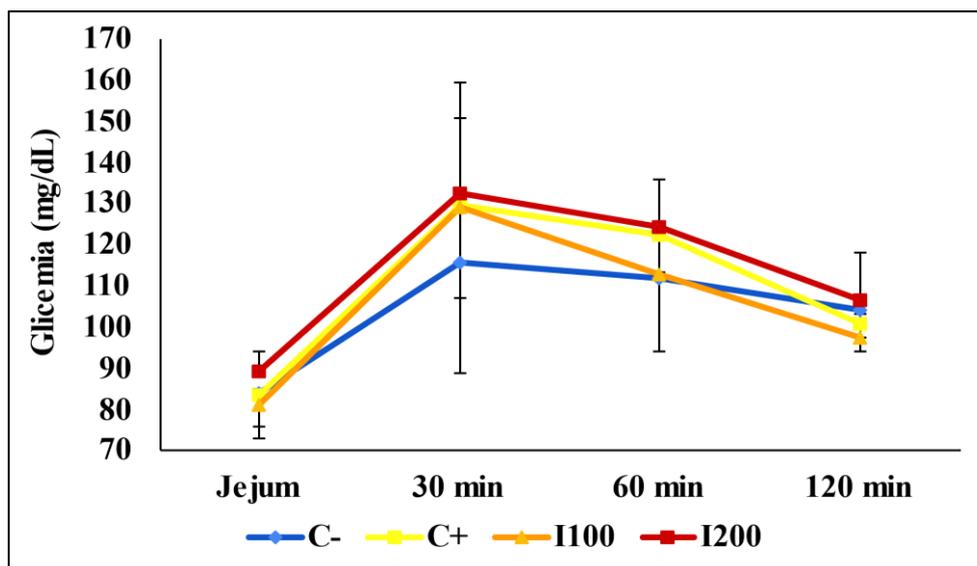


Figura 3. Teste Oral de Tolerância à Glicose do Dia 27, após o tratamento com a insulina vegetal. Ratos do grupo controle negativo (C-), controle positivo (C+), tratado com 100mg/Kg/Dia do extrato aquoso da insulina vegetal (I100) e com 200mg/Kg/Dia (I200). Valores expressos como média \pm desvio padrão.

Assim, mesmo os grupos I100 e I200, que receberam a insulina vegetal, tendo o potencial para ser utilizado como terapia para redução das concentrações glicêmicas, não foram encontradas diferenças com os demais grupos. Foi observado que as glicoses séricas são semelhantes entre si, incluindo o retorno glicêmico ao fim das 2h de teste executado, próximo ao valor de jejum (Campos et al., 2007), mesmo com as presenças dos picos glicêmicos aos 30' de teste, mostrando uma secreção e ação da insulina endógena adequados. Os fitoconstituintes de *C. sicyoides* (flavonoides, alcaloides, terpenos e glicosídeos) até poderiam executar ações biológicas durante o TOTG, a fim de alcançar a hipoglicemia (Negri, 2005; Dornas *et al.*, 2009), sugerindo futuramente um novo estudo com maiores doses de EA para verificar seus efeitos desejados.

A Figura 4, subdividida em 4A que mostra a Área Sob a Curva (ASC) parcial e total do TOTG, no intuito de visualizar um refinamento dos dados obtidos na Curva do TOTG e a Figura 4B, mostra a Taxa Glicêmica Por Minuto (TGM), proveniente do TOTG, todos para a comparação dos grupos experimentais. Com os dados obtidos, também não houve diferenças.

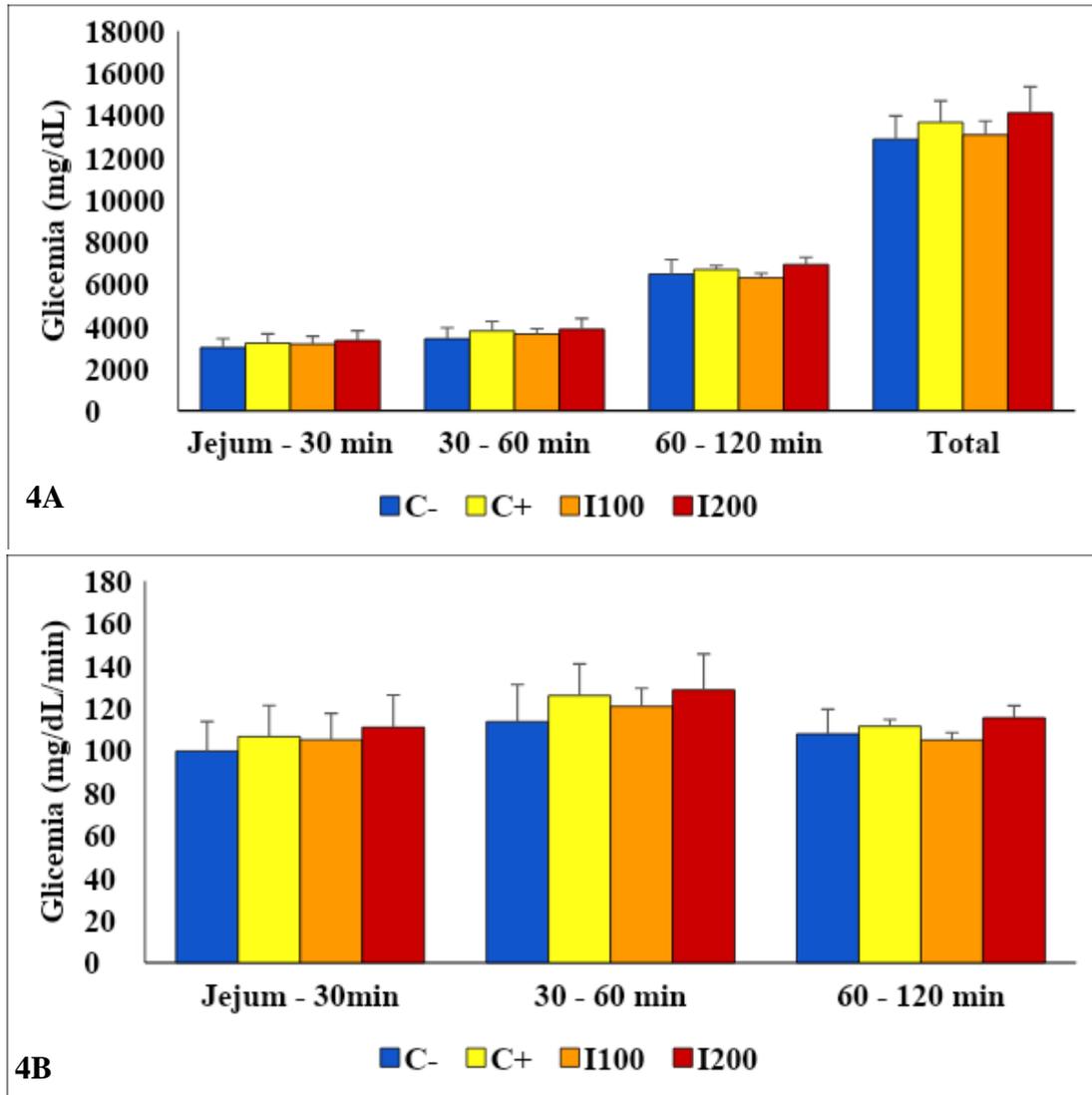


Figura 4. Área Sob a Curva parcial e total do Teste Oral de Tolerância à Glicose (4A) e Taxa Glicêmica Por Minuto do Teste Oral de Tolerância à Glicose (4B), do Dia 27, após o tratamento com a insulina vegetal. Ratos do grupo controle negativo (C-), controle positivo (C+), tratado com 100mg/Kg/Dia do extrato aquoso da insulina vegetal (I100) e com 200mg/Kg/Dia (I200). Valores expressos como média \pm desvio padrão.

A ASC parcial e total tem como objetivo a compreensão da dinâmica do estímulo da secreção pancreática de insulina endógena sob o intervalo parcial Jejum-30', da atuação da insulina endógena nos tecidos aos 30'-60' e o perfil de retorno no intervalo 60'-120', bem como a área de intervalo total (Miranda, 2016). No entanto, este estudo sugere que no modelo utilizado de exposição a água açucarada e posteriormente, a oferta do extrato aquoso da insulina vegetal em duas concentrações distintas, não apresentou diferença entre os grupos na ASC parcial e total, bem como o TGM, que é a expressão da concentração de glicose sanguínea por minuto em cada um dos intervalos, confirmando o proposto no TOTG, não havendo desenvolvimento de intolerância à glicose dos tecidos periféricos.

Os resultados obtidos das Figuras 3 e 4, mostrando níveis glicêmicos que se encaixam em níveis de normalidade, da comparação dos grupos tratados com a *Cissus sicyoides* com os grupos controle, abre o questionamento a respeito da ação do EA neste modelo de exposição, dose e tempo de tratamento (Abreu, 2003; Viana, 2004; Kester *et al.*, 2008). Conforme o achado no estudo de Pepato e colaboradores (2003), utilizando ratos normais e diabéticos induzidos com estreptozotocina, tratados ou não com extrato de *Cissus sicyoides* (n=10/grupo), não foi vista alteração entre os grupos não diabéticos, no entanto houve diminuição da glicose plasmática entre os ratos diabéticos tratados comparado aos não tratados com a planta. Os autores concluíram que não foi atribuído a estimulação da síntese do glicogênio ou inibição da glicogenólise, mas sim a inibição da gliconeogênese, como a ação das biguanidas, podendo também desta forma este conceito ser aplicado nos resultados deste estudo.

O TTI foi realizado para estimar a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina. Neste sentido, este teste mostra como os tecidos estão respondendo a uma administração exógena de insulina, levando a uma resposta tecidual de captação de glicose sanguínea na curva glicêmica, formada pela mensuração da glicemia de jejum, aos 15', 30' e 60'. A Figura 5 mostra o Teste de Tolerância a Insulina (TTI) realizado no 25º dia de tratamento, a fim de observar a ação insulínica com a curva glicêmica, pela comparação dos grupos de ratos. Conforme mostrado na curva glicêmica, foi mostrada uma redução da glicose em todos os grupos em comparação a si mesmos no intervalo de jejum, ao 25º dia do período de tratamento.

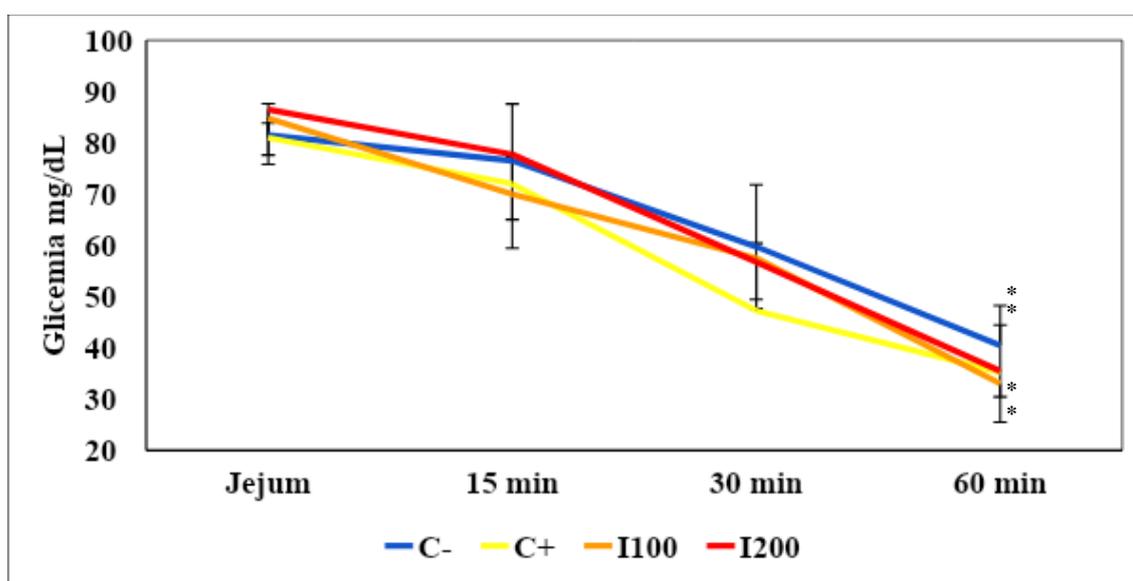


Figura 5. Teste de Tolerância a Insulina, ao 25º Dia, após o tratamento com a insulina vegetal. Ratos do grupo controle negativo (C-), controle positivo (C+), tratado com 100mg/Kg/Dia do extrato aquoso da insulina vegetal (I100) e com 200mg/Kg/Dia (I200). Valores expressos como média \pm desvio padrão.

* $p < 0,05$ quando comparado ao intervalo Jejum, do mesmo grupo.

Foi evidenciada uma diminuição de todos os grupos aos 60' em comparação a si mesmos na glicemia de jejum. Além de ocorrer o estímulo da sua captação glicêmica pelos tecidos e órgãos da insulina exógena, ocorre inibição da produção endógena de glicose gerada do processo de glicogenólise hepática (White, 2013).

A Figura 6 se subdivide em 6A onde mostra a Área Sob a Curva parcial e total do TTI, no intuito de visualizar um refinamento dos dados obtidos na curva glicêmica e a Figura 6B mostra a Taxa Glicêmica Por Minuto, do TTI na comparação dos grupos experimentais. Também não foram encontradas diferenças entre os biomarcadores avaliados na ASC, todavia o TGM mostrou uma redução da glicose de todos os grupos do intervalo 30'–60' comparação aos outros intervalos de tempo, além de uma diminuição do grupo I200 no intervalo 30'-60' comparado ao anterior, 15'-30'.

Similarmente encontrado no TOTG, os tratamentos com EA de *C sicyoides* também não foram atuantes em um efeito de hipoglicemia esperado neste estudo, reforçando sua dose possivelmente não foi suficiente para este efeito, pois sabe-se que a rutina é um dos componentes orgânicos da classe dos flavonoides (Negri, 2005) que possui efeito hipoglicemiante por vários mecanismos, destacando-se em diminuir a digestão e absorção de carboidratos, estimulando a síntese e/ou secreção de insulina endógena, aumentando a afinidade e/ou concentração do receptor de insulina na membrana dos tecidos-alvo, interferindo na biotransformação da insulina e exercendo ação periférica em mecanismos de carboidratos, como a inibição da gliconeogênese. e promoção da glicogênese (Mori, 2001).

A ASC é realizada a partir de um refinamento dos dados obtidos da curva glicêmica, sendo esta elaborada especificamente a partir dos dados oriundos do TTI. Isso possibilita uma visualização mais sutil da diminuição da glicemia, ocasionada devido à administração de insulina exógena, sendo neste estudo adequada (Campos *et al.*, 2007, Brasil, 2012; White, 2013), fazendo com que aumente um aporte de glicose em tecidos insulino-dependentes para sua entrada nas células, finalizando por um efeito hipoglicemiante (Wojtaszewski, 2000; Miculis, 2010).

Ao observar a TGM oriunda do TTI, partindo de um refinamento de seus dados, nesse sentido decorrente das quedas gradativas nas concentrações dos intervalos de tempo expressas nos gráficos, tem como ponto de partida a aplicação de insulina exógena gerando assim, uma parada no processo de neoglicogênese normalmente oriundo da produção hepática o que gera consequentemente esse decréscimo de insulina (White, 2013), além de reforçar seu efeito clássico como hipoglicemiante (Bragança, 1996; Hernandez-Galicia et al., 2002), representado neste estudo pela sua queda em todos os grupos experimentais. Além disso, foi evidenciada

uma diminuição do grupo I200 no intervalo de tempo 30' 60' em comparação aos 15'– 30' o que pode sugerir um efeito somatório do EA com a insulina exógena, fazendo com que aumente a afinidade hormônio-receptor e/ou ativação de seus segundos mensageiros do complexo insulina-receptor [família IRS (*insulin-receptor substrate*)] (Barbosa-Filho *et al.*, 2005) e/ou então favorecendo a ancoragem proteica das vesículas contendo GLUT-4 para a membrana celular, fazendo a translocação deste transportador Kanzaki *et al.*, 2006; Klip, 2009) e enfim favorecendo a captação de glicose para as células (Miranda, 2013; Monte, 2016).

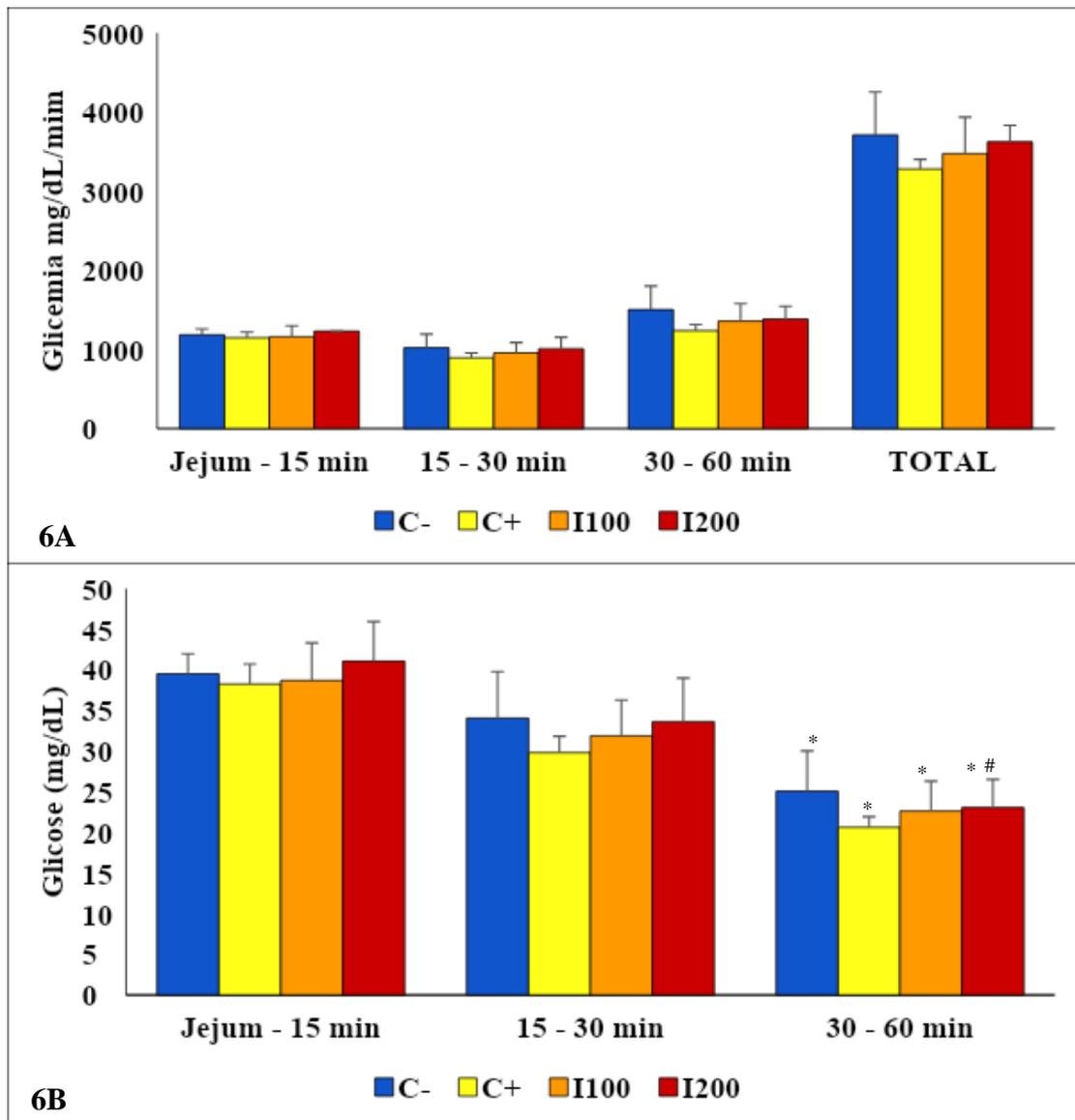


Figura 6. Área Sob a Curva parcial e total do Teste de Tolerância à Insulina (6A) e Taxa Glicêmica Por Minuto do Teste Tolerância à Insulina (6B), após 25 Dias de tratamento com a insulina vegetal. Ratos do grupo controle negativo (C-), controle positivo (C+), tratado com 100mg/Kg/Dia do extrato aquoso da insulina vegetal (I100) e com 200mg/Kg/Dia (I200). Valores expressos como média \pm desvio padrão.

* $p < 0,05$ quando comparado ao intervalo Jejum – 15min, do mesmo grupo. # $p < 0,05$ quando comparado ao intervalo 15 – 30 min, do mesmo grupo.

A Figura 7 mostra o Índice de Captação Glicêmica, proveniente do TTI, sem diferenças estatísticas. O ICG é obtido a partir da equação da reta de cada intervalo glicêmico mensurado no TTI (valor de “a”, ângulo da reta), com valores positivos relacionados à captação glicêmica e com valores negativos com ação hiperglicemiante sérico, no qual o EA.

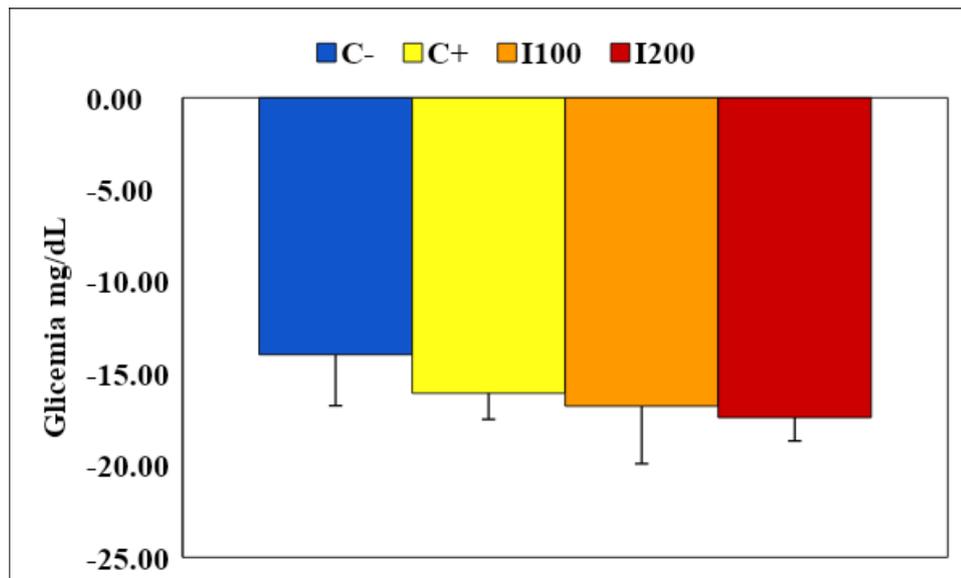


Figura 7. Índice de Captação Glicêmica do Teste de Resistência à Insulina após 25 Dias de tratamento com a insulina vegetal. Ratos do grupo controle negativo (C-), controle positivo (C+), tratado com 100mg/Kg/Dia do extrato aquoso da insulina vegetal (I100) e com 200mg/Kg/Dia (I200). Valores expressos como média \pm desvio padrão. ¹ $p < 0,05$ quando comparado ao mesmo grupo, no Dia -3.

Assim como os resultados sem diferenças estatísticas obtidos no TOTG, pode ser aplicado também nestes testes do TTI, uma vez que conforme o passar da idade dos ratos, ocorre o processo de modificações na velocidade do metabolismo basal, onde o organismo não responde da mesma forma como na juventude (Guerra et al., 2008). Além disso, a composição da planta, que contém carboidratos, pode ter também influenciado nestes resultados, pois tanto o TOTG e o TTI mensuraram apenas a glicemia (Chamorro, 2019; Sousa, 2020).

Desta forma, o tratamento com EA de *C. sicyoides* poderia ser uma alternativa para a sensibilização insulínica em indivíduos jovens expostos à dieta hiperglicêmica até a idade adulta, entretanto necessita de maiores investigações quanto sua dose empregada. Embora foram encontrados poucos achados significativos, este estudo ainda abre espaço para futuras análises, levando-se em conta o tipo de extrato, princípio ativo isolado e partes da planta utilizada e sazonalidade de sua coleta (CHAVES, 2021).

5 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos e detalhados neste estudo, é possível concluir que o tratamento experimental realizado em ratos Wistar expostos continuamente à água com sacarose, posteriormente à administração de extrato aquoso de *Cissus sicyoides*, mostrou efeito hipoglicemiante na glicemia de jejum (dose de 100mg/Kg) e fortalecimento na sensibilidade insulínica no tempo 30'60' na taxa glicêmica por minuto (dose de 200mg/Kg), fazendo com que este extrato vegetal ainda possa ser uma alternativa na aplicação clínica em indivíduos com hiperglicemia, em futuros estudos.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, I., et al. Propagação in vivo e in vitro de *Cissus sicyoides*, uma planta medicinal. **Acta Amazônica**, v. 33, p. 1-7, 2003.

ADEBOWALE, K.O. & NWOKOCHA, LOUIS & AGBAJE, W. Composition of *Cissus populnea* Stem. **Journal of Food Composition and Analysis**. 30. 41–46. 10.1016/j.jfca.2013.01.001, 2013.

ALVES, M., et al. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos como terapia alternativa e seus riscos à saúde. **Cadernos Camilliani**, v. 16, n. 1, p. 1020-1035, 2021.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes. **Care in Diabetes**, v.44, 2021.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes. **Care in Diabetes**, v.40, p. 11-24, 2017.

AZEVEDO, Silvia Carla Santana Ferreira. Efeitos da associação entre insulino terapia e suplementação oral com L-glutamina sobre a morfofisiologia hepática de ratos Wistar diabéticos tipo 1. 2019. Tese (doutorado em Ciências Biológicas) - **Universidade Estadual de Maringá**, 2019, Maringá, PR.

BARBOSA, R., et al. Flavonóides de *Cissus verticillata* e a atividade hipoglicemiante do chá de suas folhas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 13-15, 2002.

BARBOSA-FILHO, M., et al. Plantas e seus constituintes ativos da América do Sul, Central e do Norte com atividade hipoglicêmica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, p. 392-413, 2005.

BARBOSA-FILHO, M., et al. Produtos naturais inibidores da enzima acetilcolinesterase. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 258-285, 2006.

BELTRAME, L., et al. Estudo fitoquímico e avaliação do potencial antidiabético do *Cissus sicyoides* L. (Vitaceae). **Química nova**, v. 24, p. 783-785, 2001.

BRAGANÇA, E. Plantas medicinais antidiabéticas: uma abordagem multidisciplinar. Niterói - Rio de Janeiro: **Universidade Federal Fluminense**. 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Biblioteca Virtual em Saúde**. Dia Nacional do Diabetes Brasília: Ed. Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/26-6-dia-nacional-do-diabetes-4/>

BREYNER, A. Teste oral de tolerancia a glicose pela tecnica do cateter heparinizado. **Revista brasileira de analises clínica**, p. 57-8, 1992.

CAMPOS KE; et al. Effect of maternal obesity on diabetes development in adult rat offspring. **Life Sciences**. 2007; 19-20(80):1473-1478.

CASTRO, M., et al. Saberes tradicionais, biodiversidade, práticas integrativas e complementares: o uso de plantas medicinais no SUS. Hygeia: **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 15, n. 31, p. 56, 2019.

CASTRO, M., LÉDA, P. Plantas Medicinais e Fitoterápicos: Conhecimento tradicional e científico das espécies nativas do Brasil. **REVISE - Revista Integrativa em Inovações Tecnológicas nas Ciências da Saúde**, v. 11, n. fluxo contínuo, p. 191-209, 2023.

CHAMORRO, A., et al. Os Efeitos do Jejum Intermitente nos Parâmetros Bioquímicos de Ratos Wistar. **Ensaio e Ciências biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 23, n. 3, p. 238-243, 2019.

CHAVES, M., MELLO, M. Metabolismo glicídico em músculo estriado esquelético de ratos em repouso submetidos à restrição proteica alimentar. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 14, n. 1, 2009.

CHIDAMBARA M., et al. Antioxidant and Antimicrobial Activity of *Cissus quadrangularis* L. **Journal of medicinal food**, v. 2, p. 99-105, 2003.

CORDEIRO, M., et al. O Uso De Polihexametileno Biguanida (Phmb) Na Prática Clínica: Revisão Integrativa. **Congresso Paulista de Estomaterapia**. 2022.

D'ELIA, A., et al. Qualidade da alimentação e síndrome metabólica. **Revista Ensino, Saúde e Biotecnologia da Amazônia**, v. 1, n. especial, p. 1-1, 2019.

DORNAS, W., et al. Antidiabetic effects of the medicinal plants. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 2, 2009.

FEITOSA, J., et al. Phytochemical Characterization, Preliminary Toxicity, and Biological Potential of *Cissus sicyoides* Leaves L. **Research, Society and Development**, v. 10, 2021.

FERNANDES, Victor et al. Arte de cuidar milenar: crenças e saberes de idosos sobre a fitoterapia. **Revista Internacional De Historia Y Pensamiento Enfermero**, v.18, p. 5-6, 2022.

FERNANDEZ, J. Fitoterapia, historia, retos y perspectivas. **Revista Peruana de Medicina Integrativa**, v. 7, n. 3, 2022.

FIGUEIREDO, C.A.; GURGEL, I.G.D.; GURGEL, G.D. Jr. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis** 2014; 24(2):381-400.

FONSECA, B., SANTOS, P. O trabalho por aplicativos digitais no contexto da Quarta Revolução Industrial. **Revista Direito em Debate**, v. 31, n. 57, 2022.

FREDERICO, M., et al. Modelos Animais De Investigação Com Doenças Metabólicas. **Ministério da Educação**, p. 217, 2019.

GHELLER, A., C., G., V. Avaliação bioquímica e genotóxica do tratamento de *Hibiscus sabdariffa* L. em ratos neonatos tratados com glutamato monossódico. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais Área de Concentração em Ciências Ambientais) – 2015, 70 pág.

GLAD, A. O Uso Dos Fitoterápicos Bauhinia Forficata, Gymnema Sylvestre E Cissus Sicyoides L, No Tratamento Da Diabetes Tipo 2. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso - **Centro Universitário Do Sagrado Coração**, 2022.

GUIMARÃES, M., et al. Alterações clínicas, metabólicas e resistência à insulina entre adolescentes. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 32, p. 608-616, 2019.

HABIMORAD, P., et al. Potencialidades e fragilidades de implantação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 395-405, 2020.

HERNANDEZ-GALICIA. E., et al. Studies on hypoglycemic activity of Mexican medicinal plants. **Proceedings of the Western Pharmacology Society**, v.45, p. 118-124, 2002.

KANZAKI M. Insulin receptor signals regulating GLUT4 translocation and actin dynamics. **Endocr J**; 53: 167-293, 2006.

KESTER, M., et al. Farmacologia: hipoglicemiantes. Rio de Janeiro: **Elsevier** 7. 778 p, 2008.

KLIP A. The many ways to regulate glucose transporter 4. **Appl Physiol Nutr Me**; 34: 481-487, 2009.

KOSORUS, K. Modelo de predição para diagnóstico de diabetes gestacional pela glicemia de jejum à época do teste de tolerância oral à glicose. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas). **Universidade de São Paulo**. 2020.

KRANZ, S. et al. Adverse effect of high added sugar consumption on dietary intake in American preschoolers. **J. Pediatr.**, v. 146, n. 1, p. 105-111, 2005.

LEAL, E. Comportamento alimentar de universitários: Uma revisão narrativa. 2020, Trabalho de Conclusão de Curso. **Universidade Federal da Bahia**. 2022.

LUCENA, F., et al. Atividades citotóxica, antitumoral e de migração leucocitária do resveratrol e sitosterol presentes no extrato hidroalcoólico das folhas de Cissus sicyoides L., Vitaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, p. 729-733, 2010.

MACHADO, M., HAERTEL, L. Neuroanatomia funcional. 3.ed. São Paulo: **Atheneu**, 2006.

MALAFAIA, A., et al. Indução de obesidade com sacarose em ratos. **ABCD Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 26, p. 17-21, 2013.

MIRANDA C., A. **Efeitos do tratamento com extrato aquoso de Hibiscus sabdariffa L. em ratos tratados com frutose: Biomarcadores bioquímicos e imunológicos**. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Básicas e Aplicadas, Área de Concentração em Ciências Biológicas III) – 2016, 64 pág.

MORGADO, E., et al. Digestão dos carboidratos de alimentos volumosos em equinos. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 38, p. 75-81, 2009.

MORI, T. Effect of insulina leaf extract on development of diabetes. **Nippon Eiyo Shokuryo Gakkaishi**, v. 54, p. 197-203, 2001.

MOURA, R., et al. Técnicas de Laboratório. 3 ed. São Paulo: **Atheneu Editora**. p.524, 2001

NEGRI, G. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 121-142, 2005.

PEPATO, M., et al. *Cissus sicyoides* (princess vine) in the long-term treatment of streptozotocin-diabetic rats. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, v. 37, n. 1, p. 15-20, 2003.

PEREIRA, M. A importância da prática de atividade física no controle da hipertensão arterial e diabetes mellitus uma revisão sistemática. 2023, Trabalho de Conclusão de Curso. **Escola Bahiana De Medicina e Saúde Pública**. 2023.

PONATH, A., et al. Assessment of potential in vitro toxicity of *Cissus sicyoides* L. and *Wedelia paludosa* DC. leaves water extracts. **Toxicology Research**, v. 11, n. 5, p. 881-890, 2022.

PRADO, L., FERREIRA, T. Alterações metabólicas no diabético: revisão bibliográfica. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 2, p. 02, 2022.

RAPOSO, H., et al. Restrição alimentar de carboidratos no tratamento da obesidade. **Revista de Ciências Médicas**, v. 15, n. 1, 2006.

REZENDE, E., GARDENGHI, G. Obesidade como fator de risco para doenças cardiovasculares. **Ciência e Saúde**, v. 24, n. 4, p. 375-384, 2019.

RIVERA, B., et al. Ética na experimentação animal. *Animais de Laboratório Criação e Experimentação*. Rio de Janeiro: **Editores Fiocruz**, p. 25-28, 2002.

SANIOTO, S. Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica. **Editores Edgard Blucher**, São Paulo, p. 838, 2016.

SANTOMAURO J., et al. Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, p. 120-125, 2008.

SANTOS, H., et al. Avaliação do efeito hipoglicemiante de *Cissus sicyoides* em estudos clínicos fase II. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 18, p. 70-76, 2008.

SANTOS, J. Dieta de cafeteria: produção, composição nutricional e influência na glicemia de jejum em modelo animal. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso. **Universidade Federal do Rio Grande do Norte**. 2016.

SILVA R., et al. Crenças e saberes da fitoterapia. **Revista Internacional de Historia y pensamiento enfermero**, v. 18, p. 1-3, 2022.

SILVA, G., et al. Estudo toxicológico e farmacológico dos extratos fluídos de *Cissus sicyoides* L. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 5, p. 143-155, 1996.

SILVA, L., et al. Bicyclogermacrene, resveratrol and fungitoxic activity on leaves extracts of *Cissus verticillata* L. Nicolson & Jarvis (Vitaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, p. 361-367, 2007.

SILVA, T., et al. Uso de modelos animais na indução da obesidade e alterações fisiológicas. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, 2020.

SIMÕES, R., et al. Encefalopatia por deficiência de GLUT-1: relato de caso. **Universidade de Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 52, n. 1, p. 65-71, 2019.

SOUZA, S., Efeito, in vitro, dos hormônios stanniocalcinas sobre a gliconeogênese hepática e renal de ratos alimentados e em Jejum. Dissertação (Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia). 2020. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. São Paulo, 2020.

STEFENON, Paula. Métodos para avaliação e acompanhamento de pacientes candidatos a terapia de substituição de células- β . Dissertação (Mestrado do Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia). 2019. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. Faculdade de Medicina. 2019.

TAI, M. A Mathematical Model for the Determination of Tolerance and Other Metabolic Curves. **Diabetes Care**, v. 17, n.2, p.152 – 154.

TEIXEIRA, A. H., et al., Conhecimento popular sobre o uso de plantas medicinais no município de Sobral-Ceará, Brasil. **SANARE**. 13(1):23-28. 2014.

THOEN, R. Efeitos da ingestão de refrigerante calórico e não calórico sobre o consumo alimentar e parâmetros morfológicos em ratos submetidos a dieta de cafeteria. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso – **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2015.

VERONEZ, P., et al. Associação do consumo de embutidos e perfil nutricional e escolaridade dos usuários do SUS de acordo com os marcadores de consumo alimentar do SISVAN da cidade de Araguari–MG. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, 2021.

VIANA, G., et al. Hipoglycemic and anti-lipemic effects of the aqueous extract from *Cissus sicyoides*. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 4, n. 9, 2004.

VIEIRA, S. Outros delineamentos. **Estatística Experimental**, Atlas, São Paulo, p. 119-132, 1997.

WHITE, P., et al. Modelo de obesidade induzida por dieta hiperlipídica e associada à resistência à ação da insulina e intolerância à glicose. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, p. 339-345, 2013.

WOJTASZEWSKI J., et al. Insulin signaling and insulin sensitivity after exercise in human skeletal muscle. **Diabetes**, v. 4, n. 3, 2000.

WYMELBEKE, V., et al. Influence of repeated consumption of beverages containing sucrose or intense sweeteners on food intake. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 58, p. 154-161, 2004.

World Health Organization (WHO). **Report of the commission on ending childhood obesity** [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [access in 2023 sep 24]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204176/1/9789241510066_eng.pdf?ua=1 »

World Health Organization (WHO). **Guideline: Sugars intake for adults and children**. Geneva: World Health Organization; 59 pag, 2015. [access in 2023 sep 27]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/149782/9789241549028_eng.pdf?sequence=1

7 ANEXOS

7.1 Relatório de Software anti-plágio

 CopySpider
<https://copyspider.com.br/>

Página 1 de 176

Relatório do Software Anti-plágio CopySpider

Para mais detalhes sobre o CopySpider, acesse: <https://copyspider.com.br/>

Instruções

Este relatório apresenta na próxima página uma tabela na qual cada linha associa o conteúdo do arquivo de entrada com um documento encontrado na internet (para "Busca em arquivos da internet") ou do arquivo de entrada com outro arquivo em seu computador (para "Pesquisa em arquivos locais"). A quantidade de termos comuns representa um fator utilizado no cálculo de Similaridade dos arquivos sendo comparados. Quanto maior a quantidade de termos comuns, maior a similaridade entre os arquivos. É importante destacar que o limite de 3% representa uma estatística de semelhança e não um "índice de plágio". Por exemplo, documentos que citam de forma direta (transcrição) outros documentos, podem ter uma similaridade maior do que 3% e ainda assim não podem ser caracterizados como plágio. Há sempre a necessidade do avaliador fazer uma análise para decidir se as semelhanças encontradas caracterizam ou não o problema de plágio ou mesmo de erro de formatação ou adequação às normas de referências bibliográficas. Para cada par de arquivos, apresenta-se uma comparação dos termos semelhantes, os quais aparecem em vermelho.

Veja também:

[Analisando o resultado do CopySpider](#)

[Qual o percentual aceitável para ser considerado plágio?](#)



Versão do CopySpider: 2.2.2
 Relatório gerado por: kleber.campos@ufmt.br
 Modo: web / normal

Arquivos	Termos comuns	Similaridade
Monografia-Adryan final (prof Kleber).docx X https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/download/18167/10713/0	71	0,70
Monografia-Adryan final (prof Kleber).docx X https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-834384	33	0,41
Monografia-Adryan final (prof Kleber).docx X https://www.scielo.br/j/jbpm/a/XkYsh8qcTFGhLB6jwGMjVnk	41	0,36
Monografia-Adryan final (prof Kleber).docx X https://diretriz.diabetes.org.br/tag/totq	18	0,23
Monografia-Adryan final (prof Kleber).docx X https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S15/30859/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes	47	0,21
Monografia-Adryan final (prof Kleber).docx X https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298413	9	0,10
Monografia-Adryan final (prof Kleber).docx X https://www.brfeedingredients.com/en/blog/posts/palatability-in-aquaculture	5	0,05
Monografia-Adryan final (prof Kleber).docx X https://www.questionsanswered.net/article/how-purchase-cpap-supplies?utm_content=params%3Ao%3D740012%26ad%3DdirN%26qo%3DserpIndex&ueid=178680c1-ff48-445b-8b6c-68247258a974	1	0,01
Monografia-Adryan final (prof Kleber).docx X http://www.google.com.br/url?esrc=s	0	0,00

Arquivos com problema de download

https://www.reference.com/world-view/definition-scientific-polling-426905031e85b1d7?utm_content=params%3Ao%3D740005%26ad%3DdirN%26qo%3DserpIndex&ueid=76710f5b-519c-4825-89b7-322c6ac316a9	<p>Não foi possível baixar o arquivo. É recomendável baixar o arquivo manualmente e realizar a análise em conluio (Um contra todos). - Erro: Parece que o documento não existe ou não pode ser acessado. HTTP response code: 403 - Server returned HTTP response code: 403 for URL: https://www.reference.com/world-view/definition-scientific-polling-426905031e85b1d7?utm_content=params%3Ao%3D740005%26ad%3DdirN%26qo%3DserpIndex&ueid=76710f5b-519c-4825-89b7-322c6ac316a9</p>
---	--



https://www.reference.com/business-finance/ae-flood-zone-rated-insurance-companies-89ea8f5a7518ea8f?utm_content=params%3Ao%3D740005%26ad%3DdirN%26qo%3DserpIndex&ueid=8327a605-bfe2-4146-8644-b9a49a007638

Não foi possível baixar o arquivo. É recomendável baixar o arquivo manualmente e realizar a análise em conluio (Um contra todos). - Erro: Parece que o documento não existe ou não pode ser acessado. HTTP response code: 403 - Server returned HTTP response code: 403 for URL: https://www.reference.com/business-finance/ae-flood-zone-rated-insurance-companies-89ea8f5a7518ea8f?utm_content=params%3Ao%3D740005%26ad%3DdirN%26qo%3DserpIndex&ueid=8327a605-bfe2-4146-8644-b9a49a007638

<https://blog.labiexames.com.br/exames/diabetes-gestacional-como-e-o-exame-de-teste-oral-de-tolerancia-a-glicose-totg>

Não foi possível baixar o arquivo. É recomendável baixar o arquivo manualmente e realizar a análise em conluio (Um contra todos). - Index 30 out of bounds for length 30

<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/159401>

Não foi possível baixar o arquivo. É recomendável baixar o arquivo manualmente e realizar a análise em conluio (Um contra todos). - No subject alternative DNS name matching www.lume.ufrgs.br found.