



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA**

CAIO BRUNO RODRIGUES MARTINS

**AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA ANTIIDIABÉTICA DO EXTRATO AQUOSO DE
Justicia secunda Vahl EM MODELOS IN VITRO E IN VIVO: INSIGHTS
NUTRACÉUTICOS.**

FORTALEZA

2025

CAIO BRUNO RODRIGUES MARTINS

AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA ANTIIDIABÉTICA DO EXTRATO AQUOSO DE
Justicia secunda Vahl EM MODELOS IN VITRO E IN VIVO: INSIGHTS
NUTRACÉUTICOS.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia.

Orientadora: Prof.^a. Dra. Marisa Jadna Silva Frederico

FORTALEZA
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M342a Martins, Caio Bruno Rodrigues.

Avaliação farmacológica antidiabética do extrato aquoso de *Justicia secunda* Vahl em modelos in vitro e in vivo : insights nutracêuticos. / Caio Bruno Rodrigues Martins. – 2025.
70 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Biotecnologia, Fortaleza, 2025.

Orientação: Profa. Dra. Marisa Jadna Silva Frederico.

Coorientação: Profa. Dra. Patricia do Nascimento Bordallo.

1. Diabetes Mellitus. 2. *Justica secunda*. 3. Antidiabético. 4. Produtos naturais. I. Título.

CDD 661

CAIO BRUNO RODRIGUES MARTINS

AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA ANTIIDIABÉTICA DO EXTRATO AQUOSO DE
Justicia secunda Vahl EM MODELOS IN VITRO E IN VIVO: INSIGHTS
NUTRACÉUTICOS.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia.

Orientadora: Prof.^a. Dra. Marisa Jadna Silva Frederico

Aprovado: 18/07/25

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a. Dra. Marisa Jadna Silva Frederico (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a. Dra. Daniele de Oliveira Bezerra de Sousa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dra. Patricia do Nascimento Bordallo
Empresa Brasileira de Pesquisa em Agropecuária (EMBRAPA)

AGRADECIMENTOS

Vi em uma animação que gosto muito, The Midnight Gospel, especialmente no episódio em que o protagonista conversa com sua mãe sobre a ideia de vida e morte. Enfatizando o valor e o poder dos encontros, mesmo os breves são como milagres que nos transformam e nos preparam para seguir adiante, mais conscientes da beleza de existir. Por isso, gostaria de iniciar agradecendo ao milagre que me proporcionou encontrar todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, Dona Eliene e Sr. Edmar, que foram os pioneiros em me fazer encantar pela educação. Sem o incentivo e o apoio de vocês, eu não seria quem sou. À minha irmã, Bruna, que completa a minha família sem ela ao meu lado, minha longa caminhada na vida teria sido arduamente mais difícil.

Sempre fui uma pessoa de muitos amigos, mas, à medida que o amadurecimento me alcançava, percebi que a maioria das pessoas que costumava chamar de amigos eram apenas conhecidos com quem eu tinha uma ótima relação. Não que haja problema nisso, tenho grande apreço por essas pessoas; mas, os que hoje reconheço como amigos e a quem ofereço minha gratidão, são poucos. A todos vocês, que sabem quem são, agradeço imensamente por ancorarem seus caminhos no meu, nesse oceano vasto que é a vida.

Em especial, aos que pacientemente me ouviram, acolheram, ampararam meus choros e riram comigo durante tantos momentos: Ziza, Ray, Larissa, Lewi, Jamile, Clarissa, Gabriela Falcão, Lília, Gabriela Freire, Rigoberto e Isabelle Peixe.

Existe um mito grego que diz que cada um de nós é metade de uma pessoa inteira, que foi separada e é por isso que cada um busca a sua outra metade. Parece difícil e impossível, né? Mas eu posso dizer que encontrei a minha. Adryel, encontrar você foi como reencontrar o que sempre esteve em mim, mesmo estando fora. Obrigado por me lembrar, todos os dias, que quando estamos juntos, somos inteiros outra vez.

À minha orientadora, à minha mãe-científica, Marisa, agradeço por ser fonte de inspiração e suporte. A senhora me mostrou que a ciência pode ser divertida, até mesmo em momentos de certo rigor.

Agradeço à FUNCAP, pelo incentivo a esta pesquisa, por meio da minha bolsa. Ademais agradeço às instituições UFC, NPDM e EMBRAPA

A solidão, quando escolhida, é um luxo; mas a vida, quando partilhada, faz-se sentido. A todos que partilharam, partilham e partilharão a vida comigo, desejo que possamos viver até morrer, ou morrer de tanto viver.

"Eu não quero mais pouco, quero voar. Eu perdi o medo da chuva pra poder reencontrar a metade dessa vida que não me deixaram usar." – Liniker.

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica, devido a falhas na secreção ou ação da insulina. Seu manejo envolve diagnóstico precoce e controle glicêmico rigoroso para prevenir complicações graves. Diante dos efeitos colaterais de fármacos sintéticos, cresce o interesse por alternativas terapêuticas naturais. Compostos bioativos de origem vegetal têm se destacado por sua eficácia e menor toxicidade e relatos do uso popular. Nesse contexto, espécies do gênero *Justicia* vêm sendo estudadas por seu potencial hipoglicemiante, mostrando-se promissoras no desenvolvimento de novos medicamentos antidiabéticos. Por isso, o objetivo do estudo é avaliar a atividade do extrato aquoso das folhas de *Justicia secunda* no metabolismo da glicose. As folhas de *Justicia secunda* foram coletadas na Embrapa Amazônia Oriental, o transporte se deu em refrigeração. O extrato aquoso de *Justicia secunda* (EAJS) foi obtido por infusão das folhas secas e trituradas. A citotoxicidade do EAJS foi avaliada em células C2C12 por coloração com Hoechst 33342 e iodeto de propídio, enquanto a inibição da enzima α -glicosidase foi medida por ensaio espectrofotométrico com controle positivo (acarbose). Nos testes in vivo, camundongos foram submetidos ao teste de tolerância à glicose e ao teste de tolerância à insulina em animais resistentes à insulina induzidos por dexametasona e também foram avaliados o perfil lipídico e alterações histológicas pancreáticas. Em modelos in vitro, o extrato apresentou inibição significativa da enzima α -glicosidase, com eficácia semelhante à acarbose, e sem causar citotoxicidade em baixas concentrações em células C2C12. Em estudos in vivo, o EAJS reduziu significativamente os níveis glicêmicos em camundongos hiperglicêmicos, especialmente nas doses de 100 e 250 mg/kg, com efeito comparável ou superior à dapagliflozina. Além disso, o extrato restaurou a sensibilidade à insulina em modelo de resistência induzida por dexametasona, promovendo aumento expressivo na resposta à insulina. Dessa forma, os achados reforçam o uso de *Justicia secunda* e destacam seu potencial como fonte promissora para o desenvolvimento de um novo fármaco antidiabético ou como um corante alimentar para o tratamento adjuvante da Diabetes mellitus.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; *Justicia secunda*; Antidiabético; Produtos Naturais.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia due to defects in insulin secretion or action. Its management involves early diagnosis and strict glycemic control to prevent serious complications. Given the side effects of synthetic drugs, there is growing interest in natural therapeutic alternatives. Bioactive compounds of plant origin have stood out for their efficacy, lower toxicity, and reports of traditional use. In this context, species of the genus *Justicia* have been studied for their hypoglycemic potential, showing promise in the development of new antidiabetic drugs. Therefore, the aim of this study is to evaluate the activity of the aqueous extract from *Justicia secunda* leaves on glucose metabolism. The leaves of *Justicia secunda* were collected at Embrapa Eastern Amazon, and transportation was carried out under refrigeration. The aqueous extract of *Justicia secunda* (EAJS) was obtained by infusion of dried and ground leaves. The cytotoxicity of EAJS was evaluated in C2C12 cells by Hoechst 33342 and propidium iodide staining, while α -glucosidase enzyme inhibition was measured using a spectrophotometric assay with a positive control (acarbose). In in vivo tests, mice underwent glucose tolerance tests and insulin tolerance tests in insulin-resistant animals induced by dexamethasone, and lipid profile and pancreatic histological changes were also evaluated. In in vitro models, the extract showed significant inhibition of α -glucosidase, with efficacy comparable to acarbose, and without cytotoxicity at low concentrations in C2C12 cells. In in vivo studies, EAJS significantly reduced blood glucose levels in hyperglycemic mice, especially at doses of 100 and 250 mg/kg, with an effect comparable or superior to dapagliflozin. Furthermore, the extract restored insulin sensitivity in the dexamethasone-induced resistance model, promoting a marked increase in insulin response. Thus, these findings support the use of *Justicia secunda* and highlight its potential as a promising source for the development of a new antidiabetic drug or as a food coloring for adjuvant treatment of diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes Mellitus; *Justicia secunda*; Antidiabetic; Natural products;

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01	Espécie <i>Justicia secunda</i>	31
Figura 02	Detalhes da morfoanatomia de <i>Justicia secunda</i>	32
Figura 03	Efeito do EAJS (100mg/kg) na viabilidade celular.....	41
Figura 04	Efeito do EAJS (100mg/kg) na morte celular.....	42
Figura 05	Porcentagem de inibição do extrato aquoso de <i>Justicia secunda</i> (EAJS) contra as α -glucosidases em diferentes concentrações, utilizando a acarbose como controle positivo.....	44
Figura 06	Efeito da infusão do EAJS (250 – 1 mg/kg) em A) Teste de tolerância à glicose em camundongos C57Bl6; B) Área sob a curva da glicemia das diferentes doses do EAJS no TTG.....	46
Figura 07	Efeito do EAJS (100 mg/kg) no teste de tolerância à insulina.....	50
Figura 08	Efeitos do extrato aquoso de <i>Justicia secunda</i> (100 mg/kg) sobre os parâmetros lipídicos plasmáticos: (A) colesterol total, (B) colesterol HDL e (C) triglicerídeos.....	53
Figura 09	Fotomicrografia de pâncreas de animais que passaram pelo TTI. A) Grupo Dexametasona, B) Grupo Dexametasona + EAJS, C)EAJS, D)SALINA.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Critérios bioquímicos de diagnóstico de Diabetes Mellitus.....	25
Tabela 02	Percentual de inibição das α -glucosidases pelo extrato de <i>Justicia secunda</i>	43
Tabela 03	Efeito do EAJS (250, 100, 10 e 1 mg/kg) e da Dapagliflozina no teste de tolerância à glicose em camundongos C57BL6 em jejum.....	44
Tabela 04	Síntese dos resultados discutidos.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	American Diabetes Association
ANOVA	Análise de variância
CT	Colesterol Total
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DPP-4	Dipeptidil peptidase-4
EAJS	Extrato Aquoso da <i>Justicia secunda</i>
GH	Hormônio do crescimento
GLP-1	Agonistas do receptor do peptídeo-1
GLUT	Transportador de glicose
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	High-Density Lipoprotein
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IP	Intraperitoneal
LDL	Low-Density Lipoprotein
OMS	Organização Mundial da Saúde
SGLT2	Cotransportador de sódio-glicose tipo 2
TG	Triglicerídeos

TTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
TTI	Teste de Tolerância à Insulina
TZDs	Tiazolidinedionas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 OBJETIVOS.....	18
2.1 Objetivo geral.....	18
2.2 Objetivos específicos.....	18
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
3.1 Diabetes Mellitus.....	19
3.1.1 Tipos de Diabetes Mellitus.....	19
3.1.2 Epidemiologia.....	20
3.1.3 Fisiopatologia.....	21
3.1.4 Diagnóstico.....	23
3.1.5 Farmacologia.....	24
3.2 Bioprospecção.....	29
3.2.1 Produtos naturais e propriedades antidiabéticas.....	30
3.2.2 Espécie <i>Justicia secunda</i> Vahl.....	30
3.2.3 Uso popular da <i>Justicia secunda</i> Vahl.....	32
3.2.4 Atividades farmacológicas da <i>Justicia secunda</i> Vahl.....	33
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
4.1 Permissões.....	35
4.2 Obtenção do extrato aquoso de <i>Justicia secunda</i> Vahl.....	35
4.3 Análises in-vitro.....	36

4.3.1 Avaliação da citotoxicidade.....	36
4.3.2 Avaliação da inibição das α -glucosidase.....	37
4.4 Análises in-vivo.....	37
4.4.1 Teste de tolerância à glicose.....	37
4.4.2 Teste de tolerância à insulina induzida por dexametasona.....	38
4.4.3 Perfil lipídico.....	38
4.4.4 Histologia.....	39
4.5 Análises estatísticas.....	40
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
5.1 Análises in-vitro.....	41
5.1.1 Avaliação da citotoxicidade.....	41
5.1.2 Avaliação da inibição das α -glucosidase.....	43
5.2 Análises in-vivo.....	45
5.2.1 Teste de tolerância à glicose.....	45
5.2.2 Teste de resistência à insulina induzida por dexametasona.....	49
5.2.3 Perfil lipídico.....	52
5.2.4 Histologia.....	55
6 CONCLUSÃO.....	58
7 REFERÊNCIAS.....	59

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus (DM) é uma enfermidade metabólica crônica que se manifesta pela produção insuficiente de insulina pelo pâncreas ou pela ineficiência do organismo em utilizá-la adequadamente. Essa disfunção leva à hiperglicemia, ou seja, ao aumento dos níveis de glicose no sangue. Entre as principais causas da doença estão fatores genéticos e comportamentos modificáveis, como má alimentação, sedentarismo e obesidade (WHO, 2024).

O DM, especialmente o Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), representa uma epidemia global e está entre os distúrbios crônicos mais relevantes da atualidade devido ao seu alto impacto na saúde pública. Estima-se que cerca de 463 milhões de pessoas no mundo convivam com a doença, sendo que aproximadamente 90 a 95% dos casos correspondem ao DM2, a forma mais comumente diagnosticada. Esse cenário contribui significativamente para os índices elevados de morbidade e mortalidade associados ao diabetes. (DE ALMEIDA GROTA et al., 2021; KANALEY et al., 2022)

O controle glicêmico, no tratamento do DM visa aliviar os sintomas relacionados à hiperglicemia, como poliúria e fadiga, além de prevenir complicações agudas e crônicas associadas à condição. Dentre as classes farmacoterapêuticas utilizadas no tratamento oral do DM2 incluem as biguanidas, derivados da fenilalanina, inibidores da α -glucosidase intestinal, inibidores da dipeptidil peptidase-4, inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2, sulfonilureias e tiazolidinedionas (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMAN, 2019). Segundo o *International Diabetes Federation Atlas* (IDF, 2025), pessoas com diabetes necessitam de medicamentos para controlar a glicose, a pressão arterial e os lipídios sanguíneos, além de equipamentos para o monitoramento glicêmico e acesso a um sistema de saúde capaz de oferecer atendimento integrado e abrangente em todo o território nacional.

No contexto do tratamento do diabetes, as plantas medicinais surgem como alternativas promissoras aos medicamentos sintéticos, oferecendo potencial terapêutico por meio de diversos mecanismos antidiabéticos. Dentre esses mecanismos, destacam-se a inibição de enzimas digestivas, como a α -glucosidase

e a α -amilase, bem como a modulação de alvos moleculares importantes, como a dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e o transportador de glicose GLUT4, entre outros (OLIVEIRA, EL-ZEFTAWY e ABDULMALEK, 2021).

Diante da crescente valorização da biodiversidade como fonte estratégica de compostos bioativos, o presente estudo tem como objetivo avaliar a atividade biológica hipoglicemiante do extrato aquoso de *Justicia secunda*. A investigação visa explorar o potencial dessa espécie tanto para o desenvolvimento de novos fármacos quanto para sua aplicação como um corante a partir de ingrediente funcional em alimentos, integrando sua utilização terapêutica fornecendo uma inovação biotecnológica nutracêutica.

Diversos estudos têm relatado atividades farmacológicas com potencial antidiabético (THEILER et al., 2016; MEA et al., 2017; SALEHI et al., 2019). Entretanto, no caso de *Justicia secunda*, os registros existentes se restringem ao uso tradicional, destacando a necessidade de investigações farmacológicas que elucidem os mecanismos responsáveis por seus possíveis efeitos hipoglicemiantes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a atividade hipoglicemiante do extrato aquoso de *Justicia secunda*.

2.2 Objetivo específicos

Avaliar a toxicidade e morte celular do Extrato Aquoso de *Justicia secunda* (EAJS) em linhagem de células de miotubos C2C12.

Avaliar um possível mecanismo de ação do EAJS sobre a inibição das enzimas da α -glucosidase.

Avaliar atividade anti hiperglicemiante do EAJS no Teste Oral de Tolerância à Glicose (TTG).

Selecionar a melhor dose do EAJS no TTG.

Realizar o Teste de Tolerância à Insulina (TTI) em camundongos C57BL/6 (blacks) resistentes à insulina tratados diariamente com EAJS.

Analizar o efeito de EAJS sobre o perfil lipídico.

Analizar o efeito de EAJS sob alterações morfológicas no pâncreas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Diabetes Mellitus

A Organização Mundial da Saúde (OMS) caracteriza o DM como uma condição clínica complexa, definida pela presença persistente de hiperglicemias crônica, resultante de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina. Essa desregulação metabólica promove alterações sistêmicas que predispõem o indivíduo a uma ampla gama de complicações, especialmente de natureza vascular, incluindo microangiopatias e macroangiopatias. O DM é considerado a via final comum de uma série de distúrbios metabólicos heterogêneos, que convergem para um fenótipo clínico caracterizado por desequilíbrio no metabolismo da glicose, lipídios e proteínas (RIGALLEAU et al., 2021).

3.1.1 Tipos de Diabetes Mellitus

A classificação etiológica atual do diabetes mellitus, conforme estabelecido pela OMS e pela American Diabetes Association (ADA), é composta por quatro categorias clínicas principais: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de diabetes decorrentes de causas definidas (como defeitos genéticos na função das células beta ou doenças do pâncreas exócrino), e o diabetes mellitus gestacional (DMG), caracterizado pela hiperglicemia diagnosticada durante a gestação e que, na maioria dos casos, se resolve após o parto (MILECH et al., 2016).

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) representa aproximadamente 5 a 10% dos casos diagnosticados de diabetes, sendo mais comumente identificado em crianças, adolescentes e adultos jovens. Essa forma da doença é caracterizada pela deficiência absoluta de insulina, resultante da destruição autoimune das células beta das ilhotas pancreáticas, responsáveis pela síntese e secreção desse hormônio. O processo autoimune subjacente envolve a ativação de linfócitos T autorreativos que reconhecem抗ígenos das células beta como alvos, culminando na perda progressiva da função pancreática endócrina. (SHOJIMA; TOSHIMASA, 2023).

O DM2, responsável por aproximadamente 90 a 95% dos casos diagnosticados de diabetes (ZUBIAGA et al., 2018), é uma desordem metabólica

complexa caracterizada por uma combinação de disfunção das células beta pancreáticas, com consequente redução na secreção de insulina endógena, e resistência periférica à ação da insulina. Esta resistência insulínica manifesta-se de forma variável entre os indivíduos e afeta os principais tecidos envolvidos na homeostase da glicose, incluindo fígado, músculo esquelético e tecido adiposo. A interação entre esses fatores compromete a captação e a utilização adequada da glicose pelos tecidos periféricos, além de promover uma produção hepática exacerbada de glicose, culminando em hiperglicemia crônica (ELSAYED et al., 2023).

O DMG é definido como uma intolerância à glicose de início ou primeiro reconhecimento durante a gestação, geralmente manifestando-se na segunda metade do período gestacional. Essa condição resulta de alterações fisiológicas características da gravidez que comprometem a ação da insulina, culminando em hiperglicemia. O diagnóstico precoce é essencial, uma vez que, se não tratado, o DMG está associado a uma série de complicações maternas e neonatais, incluindo pré-eclâmpsia, parto prematuro, macrossomia fetal e risco aumentado de desenvolvimento futuro de obesidade e diabetes tipo 2 na prole. As estratégias de rastreamento e diagnóstico variam entre países e organizações internacionais, refletindo diferenças nos fatores de risco populacionais, viabilidade econômica e critérios clínicos adotados (DŁUSKI et al., 2022).

3.1.2 Epidemiologia

De acordo com os dados mais recentes divulgados pela Federação Internacional de Diabetes (IDF, 2025), estima-se que, no ano de 2024, o Brasil contava com aproximadamente 17 milhões de adultos, com idade entre 20 e 79 anos, vivendo com diabetes mellitus, considerando tanto os casos diagnosticados quanto os não diagnosticados. Dentre esse total, cerca de 5,3 milhões de brasileiros (31,9%) conviviam com a doença de forma não diagnosticada, o que evidencia um importante desafio para as políticas públicas de saúde, especialmente no que se refere à detecção precoce, ao rastreamento populacional e à ampliação do acesso aos serviços de atenção primária.

Esse aumento contínuo e progressivo da prevalência de diabetes mellitus na população brasileira representa um ônus significativo e crescente para o sistema de saúde, além de impactar negativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Projeções epidemiológicas indicam que aproximadamente entre 20% e 30% dos jovens brasileiros apresentam risco elevado de desenvolver diabetes ao longo do ciclo vital, o que agrava ainda mais o quadro futuro. Homens diagnosticados com diabetes aos 50 anos de idade tendem a conviver, em média, por 19 anos com a doença, tendo uma redução estimada de 5,2 anos em sua expectativa de vida total. No caso das mulheres diagnosticadas na mesma faixa etária, a sobrevida com a doença é, em média, de 24 anos, com uma perda de expectativa de vida um pouco menor, estimada em cerca de 2,1 anos. Tais dados evidenciam não apenas as repercussões clínicas da enfermidade, mas também os impactos sociais, econômicos e psicossociais associados ao manejo crônico da condição (REIS et al., 2022).

Além do impacto clínico e epidemiológico, os custos econômicos associados ao diabetes no Brasil também apresentam tendência crescente. Em 2024, os gastos totais com saúde relacionados à doença atingiram a cifra de 45,1 bilhões de dólares americanos, posicionando o Brasil como o terceiro país com o maior dispêndio financeiro com diabetes em todo o mundo, atrás apenas dos Estados Unidos e da China (IDF,2025).

Esse crescente comprometimento de recursos financeiros evidencia o peso econômico progressivo do diabetes para o Estado brasileiro, sobretudo diante da tendência de aumento da prevalência da doença na população. As despesas associadas ao tratamento, monitoramento glicêmico, controle de comorbidades e manejo de complicações agudas e crônicas se mostram cada vez mais onerosas, pressionando o orçamento público em saúde. Estimativas recentes sugerem que os gastos com cuidados relacionados ao diabetes possam representar até 0,5% do Produto Interno Bruto (PIB) nacional, refletindo não apenas o custo direto com assistência médica, mas também os custos indiretos relacionados à perda de produtividade, aposentadorias precoces e mortalidade prematura (REIS et al., 2022).

3.1.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia do diabetes mellitus envolve alterações complexas em diferentes sistemas biológicos e vias metabólicas. Em condições normais, o organismo regula rigorosamente os níveis de glicose no sangue para manter a homeostase. No entanto, no diabetes, esse equilíbrio é interrompido, resultando em hiperglicemia persistente. Essa desregulação pode ocorrer por deficiência na secreção de insulina, resistência à sua ação ou ambos, a depender do tipo de diabetes, sendo a hiperglicemia crônica o principal marcador da doença (KOLB et al., 2020).

A entrada da glicose nas células é um processo altamente regulado, mediado principalmente pela ação da insulina — hormônio peptídico sintetizado pelas células β das ilhotas de Langerhans, localizadas no pâncreas endócrino. Em resposta ao aumento da glicemia, como ocorre após a ingestão alimentar, essas células secretam insulina, que atua promovendo a captação de glicose pelos tecidos sensíveis à sua ação, como músculo esquelético e tecido adiposo. Esse efeito ocorre por meio da ativação e translocação de transportadores de glicose do tipo GLUT (principalmente GLUT4), que facilitam a difusão facilitada da glicose através da membrana plasmática para o interior celular (STANIROWSKI et al., 2022).

O processo de secreção da insulina é igualmente complexo e regulado. As células β pancreáticas sintetizam inicialmente a pré-pró-insulina, que é convertida em pró-insulina no retículo endoplasmático. Esta, por sua vez, é clivada no aparelho de Golgi, originando a insulina madura e o peptídeo C, ambos armazenados em grânulos secretores. A liberação da insulina é fortemente dependente da concentração plasmática de glicose: ao entrar na célula β por meio do transportador GLUT2, a glicose é metabolizada, levando ao aumento da razão ATP/ADP intracelular. Esse aumento resulta no fechamento dos canais de K^+ sensíveis ao ATP, promovendo a despolarização da membrana celular. A despolarização ativa canais de cálcio dependentes de voltagem, permitindo o influxo de Ca^{2+} , que desencadeia a exocitose dos grânulos contendo insulina (BOLAND et al., 2017).

O glucagon exerce ações opostas e complementares para manter os níveis de glicose no sangue dentro de uma faixa estreita de normalidade. Em situações de hipoglicemia, como durante o jejum prolongado ou a prática de exercícios físicos intensos, ocorre a secreção de glucagon pelas células α das ilhotas pancreáticas. O

principal efeito do glucagon é estimular a glicogenólise hepática, ou seja, a quebra do glicogênio armazenado no fígado em glicose, que é então liberada na circulação (PAREDES-FLORES; MOHIUDDIN, 2020). Essas vias metabólicas são fundamentais para garantir o suprimento energético constante, sobretudo ao sistema nervoso central, altamente dependente da glicose como fonte primária de energia (ADEVA-ANDANY et al., 2019).

A resistência à insulina é um fenômeno multifatorial e bioquimicamente complexo, caracterizado pela redução da resposta metabólica dos tecidos-alvo à ação da insulina, mesmo na presença de níveis elevados desse hormônio. Em condições fisiológicas, a insulina se liga ao seu receptor (IR) na membrana celular, ativando uma cascata de sinalização intracelular que envolve a fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS). Essa ativação promove a translocação do transportador de glicose do tipo 4 (GLUT4) para a membrana plasmática, facilitando a captação de glicose pelas células, especialmente em tecidos como músculo esquelético e tecido adiposo. Na resistência à insulina, essa via de sinalização encontra-se comprometida, principalmente por alterações na fosforilação do IRS, o que prejudica a ativação da cascata de sinalização e reduz a translocação do GLUT4. Como resultado, há uma diminuição na captação de glicose e, consequentemente, hiperglicemia (SAYEM et al., 2019; SU et al., 2019).

Além das alterações moleculares diretas nos componentes da via de sinalização da insulina, fatores hormonais também influenciam sua ação. A insulina atua em equilíbrio com outros hormônios reguladores do metabolismo energético. No estado alimentado, sua ação pode ser modulada por hormônios anabólicos, como o hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Por outro lado, durante o jejum, hormônios como o glucagon, os glicocorticoides e as catecolaminas contrabalançam sua atividade para prevenir hipoglicemia. As catecolaminas, por exemplo, estimulam a lipólise e a glicogenólise, enquanto os glicocorticoides favorecem o catabolismo proteico, a gliconeogênese e também a lipólise. Quando secretados em excesso, esses hormônios contrarreguladores podem induzir ou agravar a resistência à insulina, intensificando o desequilíbrio metabólico (PEARSON et al., 2016).

3.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico do DM2 deve ser estabelecido com base na identificação de hiperglicemia persistente, utilizando critérios laboratoriais padronizados e reconhecidos por diretrizes clínicas (SBD, 2022). Os principais exames utilizados para essa finalidade incluem a dosagem da glicemia plasmática em jejum, o Teste de Tolerância à Glicose (TTG) e a avaliação da hemoglobina glicada (HbA1c), todos com pontos de corte validados para definição da condição diabética. Adicionalmente, a mensuração da glicemia plasmática casual também pode ser considerada, especialmente em indivíduos sintomáticos ou em contextos clínicos específicos, como parte de uma abordagem complementar ao diagnóstico (COBAS et al., 2022).

No TTG o procedimento consiste inicialmente na aferição da glicemia plasmática em jejum, após um período mínimo de 8 horas de abstinência alimentar. Em seguida, o paciente recebe uma carga padronizada de 75 gramas de glicose anidra diluída em solução aquosa. A glicemia é novamente mensurada após 120 minutos da ingestão. De acordo com os critérios diagnósticos estabelecidos, valores inferiores a 140 mg/dL são considerados normais, enquanto níveis entre 140 e 199 mg/dL indicam intolerância à glicose, e concentrações iguais ou superiores a 200 mg/dL são compatíveis com o diagnóstico de diabetes mellitus (OLIVEIRA et al., 2020; COBAS et al., 2022; SBD, 2022).

A glicemia plasmática de jejum valores inferiores a 100 mg/dL são considerados normais e indicam adequada homeostase glicêmica em indivíduos sem risco para diabetes. Em contrapartida, a glicemia plasmática casual, realizada independentemente do intervalo desde a última refeição, é empregada especialmente em indivíduos sintomáticos. Para ele, valores inferiores a 200 mg/dL são considerados normais, sendo que concentrações superiores a esse limite, em presença de sintomas clássicos de hiperglicemia, podem ser indicativas de diabetes mellitus (RIGALLEAU et al., 2021).

A HbA1c é amplamente reconhecida tanto como critério diagnóstico quanto como marcador de monitoramento do controle glicêmico em indivíduos com diabetes mellitus. Este parâmetro reflete a média das concentrações plasmáticas de glicose ao longo de um período de aproximadamente 60 a 90 dias, correspondente à vida média dos eritrócitos circulantes. Sua formação ocorre por meio de uma

reação irreversível de glicação não enzimática entre a glicose sanguínea e o resíduo de valina na extremidade N-terminal da cadeia beta da hemoglobina A, resultando na formação da HbA1c (BEM; KUNDE, 2006). Além de apresentar forte correlação com o risco de desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares associadas ao diabetes, a HbA1c possui vantagens em relação a outros métodos diagnósticos, como a não necessidade de jejum prévio e a menor suscetibilidade a variações glicêmicas agudas causadas por estresse ou infecções. No entanto, seu custo é relativamente mais elevado quando comparado a testes como a glicemia de jejum e o TTG (KAI AFA et al., 2021).

Tabela 01 - Critérios bioquímicos de diagnóstico de Diabetes Mellitus

Critérios	Normal	Pré-DM	DM2
Glicemia de jejum (mg/dl)	<100	100 a < 126	≥ 126
Glicemia ao acaso (mg/dl)	-	-	≥ 200
TTG (mg/dl)	< 140	140 a < 200	≥ 200
Hb1Ac (%)	< 5,7	5,7 a < 6,5	≥ 6,5

Fonte: SBD, 2023

3.1.5 Farmacologia

A terapêutica medicamentosa desempenha um papel central no controle do DM2, contribuindo significativamente para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Os agentes antidiabéticos orais atuam por diferentes mecanismos, incluindo o estímulo à secreção de insulina, a melhora na sensibilidade periférica à insulina e a redução da produção hepática de glicose, podendo ser utilizados em monoterapia ou em combinação, de acordo com a resposta individual ao tratamento (RUY et al., 2024). Em casos em que o controle glicêmico não é satisfatório apenas com agentes orais, torna-se necessária a introdução de insulina, isoladamente ou em associação.

No entanto, o sucesso terapêutico no manejo do DM2 não depende exclusivamente da farmacoterapia. Uma abordagem integral, centrada no paciente,

é essencial e deve incluir estratégias como a educação em saúde, o autogerenciamento estruturado, intervenções para redução de peso, adesão a um plano alimentar individualizado, prática regular de atividade física e atenção à qualidade do sono. Além disso, o acompanhamento contínuo da adesão e da persistência ao tratamento farmacológico é crucial para o alcance de metas terapêuticas e prevenção de complicações crônicas (DAVIES et al., 2022).

A insulinoterapia foi, por muitos anos, a única opção farmacológica disponível para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Com o tempo, surgiram as sulfonilureias e as biguanidas, ampliando as possibilidades terapêuticas. Entretanto, considerando que uma das principais características fisiopatológicas do DM2 é a resistência à insulina, frequentemente associada ao excesso de tecido adiposo, tornou-se necessária a busca por alternativas terapêuticas mais eficazes. Apesar dos avanços no arsenal farmacológico, a natureza progressiva da doença e a persistente inércia terapêutica contribuem para que aproximadamente metade dos indivíduos com DM2 necessite, em algum momento, de suplementação com insulina. Entre as estratégias terapêuticas mais eficazes, destaca-se a associação de insulina com agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), a qual tem demonstrado melhor controle glicêmico, menor risco de hipoglicemia e, adicionalmente, favorece a redução ou controle do peso corporal (ASCHNER, 2020; GARCÍA SOIDÁN et al., 2025).

As sulfonilureias (SUs) são fármacos hipoglicemiantes orais amplamente utilizados, cuja principal ação consiste na estimulação das células β pancreáticas para a secreção de insulina. Seu mecanismo de ação envolve a ligação a receptores específicos (SUR1) presentes no canal de potássio sensível ao ATP (KATP), localizado na membrana das células β . Este canal é composto por subunidades reguladoras (SUR1, SUR2) e subunidades formadoras de poro (Kir6.1, Kir6.2), cuja inibição promove a despolarização da membrana celular, ativando canais de cálcio dependentes de voltagem. O influxo subsequente de cálcio eleva os níveis intracelulares deste íon, desencadeando a exocitose de insulina (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMAN, 2019; LV et al., 2020; KATZUNG, 2023).

Apesar de sua eficácia, as sulfonilureias, especialmente a gliburida (ou glibenclamida), têm sido associadas a um aumento do risco cardiovascular (FERRANNINI et al., 2015). Outro ponto crítico de sua utilização é a hipoglicemia, um efeito adverso dose-dependente, que afeta cerca de 20% dos pacientes após seis meses de tratamento. Episódios graves de hipoglicemia podem ser fatais em até 7,5% dos casos, o que reforça a necessidade de monitoramento rigoroso e individualização terapêutica (LEONARD et al., 2016).

A metformina, pertencente à classe das biguanidas, é amplamente reconhecida como o fármaco de primeira linha no tratamento do DM2, devido à sua eficácia, baixo custo e perfil de segurança relativamente favorável. Seu principal mecanismo de ação consiste na inibição da gliconeogênese hepática, promovendo, assim, a redução dos níveis de glicose plasmática em jejum. Além disso, melhora a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos e não induz ganho de peso (SONG, 2016).

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) são fármacos antidiabéticos que atuam por via intravenosa ou subcutânea, promovendo a ativação do receptor GLP-1. Podem ser derivados de modificações do GLP-1 humano ou da exendina-4, um peptídeo originalmente isolado do veneno do monstro de Gila (NINCVIC et al., 2019). Esses medicamentos são classificados de acordo com a duração de sua ação em agonistas de curta ou longa duração. Os de ação curta apresentam maior impacto sobre a hiperglicemia pós-prandial e o esvaziamento gástrico, com efeito limitado na glicemia de jejum, enquanto os de ação prolongada mantém ativação contínua do receptor GLP-1, promovendo controle glicêmico mais sustentado (NAUCK et al., 2021).

Do ponto de vista farmacocinético, os agonistas de curta duração geralmente requerem administração duas vezes ao dia, ao passo que os de longa duração são administrados semanalmente (SHEAHAN, WAHLBERG e GILBERT, 2020). Uma vantagem relevante dos análogos de longa ação é que não exigem titulação precisa conforme os níveis de glicemia capilar, não induzem hipoglicemia e favorecem a perda ponderal, tornando-se uma opção mais prática que a insulina em muitos casos, apesar do custo superior (HOME, 2023).

Entretanto, efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas e vômitos, são comuns e relatados por até 40–50% dos pacientes. A exenatida, um análogo baseado em exendina-4, é contraindicada em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) e pode, em casos raros, estar associada à pancreatite, inclusive nas formas necrosante ou hemorrágica (BRUNTON, HILAL-DANDAN e KNOLLMAN, 2019).

As tiazolidinedionas (TZDs), como a pioglitazona e a rosiglitazona, são fármacos utilizados no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Seu principal mecanismo de ação ocorre a nível nuclear, por meio da ligação aos receptores ativados por proliferadores de peroxissomos do tipo gama (PPAR γ), pertencentes à família de receptores nucleares. Após a ligação, formam heterodímeros com o receptor X do retinóide (RXR), regulando a transcrição de genes envolvidos no metabolismo da glicose e dos lipídeos, especialmente no tecido adiposo, embora também afetem, em menor grau, outros tecidos como músculo cardíaco, esquelético, músculo liso, células β pancreáticas, macrófagos e endotélio vascular (RITTER et al., 2020). As TZDs promovem aumento da sensibilidade à insulina, estimulando a captação de glicose nos músculos e no tecido adiposo, além de reduzirem a produção hepática de glicose. No entanto, seu uso está associado a efeitos adversos, como ganho de peso e risco aumentado de insuficiência cardíaca (LEBOVITZ et al., 2019).

Os inibidores da enzima alfa-glicosidase intestinal, como a acarbose, voglibose e miglitol, são fármacos utilizados para o controle da hiperglicemia pós-prandial em pacientes com diabetes tipo 2. A Acarbose é um pseudotetrasacárido de origem natural, enquanto a voglibose é derivada de *Streptomyces* e o miglitol é obtido a partir da 1-desoxinojirimicina, isolada de plantas. Esses medicamentos atuam de forma reversível sobre as enzimas alfa-glicosídeo hidrolase intestinais ligadas à membrana, retardando a absorção e digestão de carboidratos, o que resulta em uma diminuição da elevação da glicemia após as refeições (KAO et al., 2016; TAN et al., 2018). Embora eficazes, esses fármacos podem causar efeitos colaterais gastrointestinais, como flatulência, diarréia e dor abdominal. Esses sintomas são consequência da fermentação dos

carboidratos não digeridos no cólon, gerando ácidos graxos de cadeia curta e gases (KATZUNG, 2023).

A glicose é livremente filtrada pelos glomérulos renais e reabsorvida nos túbulos proximais, principalmente por meio do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2). Os inibidores de SGLT2 atuam bloqueando esse mecanismo de reabsorção, promovendo glicosúria e, consequentemente, a redução da glicemia em pacientes com diabetes tipo 2 (PERKOVIC et al., 2019; KELLY et al., 2019). Além do controle glicêmico, esses fármacos induzem perda de peso e redução da pressão arterial, em decorrência do aumento da excreção urinária de glicose e do efeito diurético leve. No entanto, estão associados a efeitos adversos, sendo os mais comuns as infecções micóticas genitais, como candidíase vulvovaginal, vulvite e vulvovaginite em mulheres, e balanite e balanopostite em homens. Também podem causar hipotensão ortostática e depleção volêmica (SINGH et al., 2018).

Os inibidores da enzima dipeptidil peptidase IV (iDPP-4) atuam aumentando a meia-vida das incretinas endógenas, como o GLP-1, que é rapidamente inativada por essa enzima. Como resultado, ocorre um aumento da secreção de insulina dependente da glicose e uma inibição da secreção de glucagon, promovendo melhora na função das células β pancreáticas e no controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 (GALLWITZ, 2019; LEE et al., 2019).

3.2 Bioprospecção

A bioprospecção, definida como o processo sistemático de investigação de moléculas bioativas por meio da aplicação de bioensaios específicos, tem como finalidade central a identificação de novos princípios ativos com potencial terapêutico. Além de seu papel na descoberta de compostos com aplicação farmacológica, essa abordagem contribui significativamente para o aprofundamento do conhecimento científico sobre a biodiversidade brasileira, reconhecida por sua riqueza e singularidade ecológica. A análise de produtos naturais sob a perspectiva da bioprospecção fornece subsídios valiosos para o desenvolvimento de novas terapias, ao mesmo tempo em que promove a valorização dos recursos biológicos nativos, gerando impactos positivos nas áreas da farmacologia, biotecnologia e inovação científica (BRITO et al., 2020).

A conservação e a preservação da biodiversidade, especialmente da flora brasileira, constituem pilares essenciais não apenas por seu valor intrínseco, mas também pelo expressivo potencial que representam como fonte de compostos bioativos com propriedades terapêuticas. A riqueza biológica do Brasil, um dos países com maior diversidade vegetal do planeta, oferece um vasto repositório natural de substâncias com atividade farmacológica promissora, o que justifica e impulsiona a investigação científica voltada à descoberta de novos fármacos a partir de recursos naturais (MEIRELLES & RUPPELT, 2023).

O desenvolvimento de fármacos a partir de fontes naturais, como os extratos vegetais, tem se consolidado como uma abordagem promissora na farmacologia moderna. A bioprospecção se destaca, pois, ao explorar a biodiversidade, facilita a obtenção de substâncias que podem ser utilizadas no tratamento de diversas doenças. A realização de bioensaios é um dos passos cruciais na avaliação do potencial farmacológico de compostos bioativos para avaliar a eficácia e a toxicidade de novos compostos, é além de ser essencial para garantir que apenas aqueles com alto potencial terapêutico e baixo risco de efeitos adversos avancem dos ensaios pré-clínicos para ensaios clínicos (HOSTETTMANN,WOLFENDER E TERRAUX, 2001).

3.2.1 Produtos naturais e propriedades antidiabéticas

O uso tradicional de plantas como *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Trigonella foenum-graecum* e *Cinnamomum verum* é corroborado por estudos científicos que evidenciam suas propriedades hipoglicemiantes e antioxidantes. Essas plantas têm sido utilizadas tanto em extratos aquosos quanto etanólicos, apresentando perfis farmacológicos. Esses produtos atuam por diferentes mecanismos, como a estimulação da secreção de insulina, aumento da sensibilidade à insulina, inibição da absorção intestinal de glicose, modulação de enzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos e propriedades antioxidantes que combatem o estresse oxidativo associado à hiperglicemia crônica (RÍOS et al., 2015).

3.2.2 Espécie *Justicia secunda* Vahl

Justicia secunda é uma espécie vegetal considerada tropical e nativa da América do Sul, com registro de ocorrência em diversas regiões da Amazônia (LOPEZ et al., 2022). No território brasileiro, a espécie é encontrada predominantemente na região Norte, abrangendo os estados do Acre, Amazonas, Pará e Rondônia. Sua distribuição geográfica está majoritariamente inserida no domínio fitogeográfico da Floresta Amazônica, caracterizado por vegetação do tipo ombrófila densa, que apresenta alta umidade e cobertura florestal contínua (FLORA DO BRASIL, 2020).

Morfologicamente, *J. secunda* é descrita como uma planta de hábito terrícola, podendo apresentar-se como erva ou subarbusto perene, com porte ereto ou escamoso. Suas folhas possuem formato ovado (Figura 01), e a espécie apresenta inflorescência com brácteas que variam de lineares a subuladas. Um de seus principais caracteres diagnósticos é a presença de uma corola bilabiada, com o lábio posterior geralmente bilobado e o lábio anterior trilobado. A estrutura reprodutiva inclui dois estames e uma cápsula que contém quatro sementes, além de apresentar uma porção basal estéril, aspecto morfoanatômico (Figura 02) típico da espécie (WFO, 2023).

Figura 01 - Espécie *Justicia secunda*.



Fonte: Trópicos Bidault, 2025.

Figura 02 - Detalhes da morfoanatomia de *Justicia secunda*.



Fonte: Nádia Eligia Nunes Pinto Paracampo, 2023.

3.2.3 Uso popular da *Justicia secunda* Vahl

Justicia secunda Vahl é uma espécie vegetal amplamente difundida no uso popular e conhecida por diferentes nomenclaturas vernáculas em distintas regiões geográficas. Em Barbados, é denominada "raiz de sangue"; na Venezuela, recebe o nome de "sanguinária"; e em determinadas localidades da Nigéria, é popularmente chamada de "folha de sangue". Em outros contextos etnobotânicos, também é referida como "folha da vida", "planta camarão", "cascajera", "insulina", "cura-tudo" e "três Ave-Marias", evidenciando a diversidade cultural associada à sua utilização (CARRINGTON et al., 2012; ONOJA et al., 2017; ZAMBRANO & BUSTAMANTE, 2017; ESCOBAR & FLORES, 2019; LOPEZ et al., 2022).

O uso tradicional de *J. secunda* tem sido amplamente documentado em práticas fitoterápicas, sobretudo no tratamento de enfermidades crônicas e infecciosas. Entre as principais indicações etnomedicinais destacam-se o tratamento da anemia (N'GUESSAN et al., 2010), diabetes mellitus (MARLES & FARNSWORTH, 1995), hipertensão arterial (ABO; KOUAKARO; ADOU, 2016), além

de distúrbios gastrointestinais, como a gastroenterite, e doenças respiratórias (KITADI et al., 2019; ARAÚJO, 2021).

Dentre as partes da planta, as folhas constituem o material vegetal mais frequentemente empregado, geralmente preparadas na forma de infusões ou decocções, para administração por via oral (KOFFI et al., 2013). O uso continuado e recorrente dessa espécie na medicina tradicional tem despertado crescente interesse da comunidade científica, promovendo investigações farmacológicas que buscam validar sua eficácia terapêutica e elucidar os mecanismos bioquímicos subjacentes às suas propriedades medicinais.

3.2.4 Atividades farmacológicas da *Justicia secunda* Vahl

No estudo conduzido por Mea et al. (2017), investigou-se o efeito hipoglicemiante do extrato aquoso de *Justicia secunda* (EAJS) administrado em diferentes dosagens — 2, 2,5 e 3 g/kg de peso corporal — em ratos normoglicêmicos, com o objetivo de avaliar a resposta glicêmica ao longo do tempo. Os níveis basais de glicose em jejum ($\sim 0,96 \pm 0,09$ g/L) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais antes da administração dos tratamentos. A administração da dose de 2 g/kg não resultou em alterações glicêmicas relevantes; contudo, a dose de 2,5 g/kg promoveu uma redução significativa de 26,31% nos níveis de glicose ($p < 0,05$), enquanto a dose de 3 g/kg provocou uma redução ainda mais acentuada, de 37,14%. Esses achados sugerem um efeito hipoglicemiante dose-dependente do extrato em ratos saudáveis.

Complementarmente, Aimofumeh et al. (2020) avaliaram a atividade anti-inflamatória do extrato foliar de *J. secunda* frente a lesões hepáticas induzidas por paracetamol, associadas ao estresse oxidativo. O estudo foi conduzido com trinta e seis ratos *Wistar* machos, distribuídos em seis grupos experimentais. Um grupo controle negativo recebeu apenas o veículo, enquanto um grupo controle positivo foi tratado exclusivamente com paracetamol (2 g/kg). Um terceiro grupo recebeu paracetamol associado à silimarina (100 mg/kg), considerada substância de referência hepatoprotetora. Os demais grupos foram tratados com diferentes doses do extrato (100, 300 e 500 mg/kg), seguidas da administração de paracetamol. Após o protocolo experimental, amostras de sangue e fígado foram coletadas para análise

de marcadores de função hepática, proteína C reativa (PCR) e lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox). Os resultados demonstraram que os grupos tratados com *J. secunda* apresentaram redução significativa nos níveis séricos de PCR e LDL-ox em comparação ao grupo controle intoxicado, indicando uma possível ação protetora do extrato contra os danos oxidativos hepáticos.

Em relação à segurança do uso do extrato, Onochie et al. (2020) avaliaram a toxicidade aguda oral do extrato etanólico das folhas de *J. secunda* em ratos *Rattus norvegicus*. Treze animais foram alocados aleatoriamente em seis grupos, sendo três grupos com três animais cada que receberam doses de 10, 100 e 1000 mg/kg, e três grupos com um animal cada que receberam doses mais elevadas de 1600, 2900 e 5000 mg/kg. Os animais foram observados continuamente nas primeiras 24 horas após a administração. A dose letal mediana (DL_{50}) foi estimada em 3.800 mg/kg de peso corporal. Os resultados evidenciaram efeitos tóxicos em altas doses, principalmente sobre os sistemas cardiovascular e renal, com aumento nos níveis plasmáticos de lipídios, ureia e creatinina, quando comparados ao grupo controle, indicando risco de toxicidade sistêmica em exposições elevadas.

Apesar de seu uso tradicional e das evidências preliminares sobre atividades farmacológicas diversas, os estudos direcionados ao seu efeito no metabolismo da glicose ainda são incipientes. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo avaliar o potencial hipoglicemiante do extrato aquoso de *Justicia secunda*, visando elucidar sua atividade no controle glicêmico e contribuir para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para o DM2.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Permissões

Para o desenvolvimento do projeto em questão foi necessário assegurar a regularidade jurídica do Acesso ao Patrimônio Genético e Conhecimento Tradicional Associado, em face das exigências decorrentes da Lei nº 13.123/2015. Seus regulamentos, foram encaminhadas ao Grupo de Trabalho do SisGen da Embrapa Amazônia Oriental todas as informações e os documentos exigidos pela legislação para a correta instrução do cadastro no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético – SisGen, cujo número do cadastro de acesso é Nº A9E4150.

Os experimentos com animais foram realizados no Biotério do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará conforme o Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA-NPDM/UFC: Nº 79130923). O Biotério é certificado pela Associação para Avaliação e Credenciamento de Animais de Laboratório (AAALAC). Os animais escolhidos foram camundongos machos da linhagem C57BL/6 (6 semanas, 20 g) mantidos em gaiolas com temperatura de 22 ± 2 °C e ciclo claro-escuro de 12/12 horas com alimentação (Nuvilab, quimtia) e água submetida a esterilização. 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.).

4.2 Obtenção do extrato aquoso de *Justicia secunda Vahl*

A planta foi coletada na sede da Embrapa Amazônia Oriental (CPATU, em Belém-Pará), no período matutino, em abril/2023. O protocolo de coleta envolveu a remoção das folhas, o registro de dados morfológicos e a adequada acomodação dos frutos em recipientes específicos, incluindo sacos de papel, sacos plásticos ou frascos de vidro. Em seguida, o material foi submetido à fixação por aspersão ou imersão em álcool 70%, seguido pelo processo de secagem em estufa e posterior identificação taxonômica no Herbário do Instituto Agronômico Norte-CPATU, conforme os procedimentos estabelecidos por Martins-da-Silva (2002). O material foi identificado pela taxonomista e a exsicata foi depositada com o número IAN 202.766. O Transpor se deu em sacos plásticos limpos, retirando excesso de ar, e mantendo em caixa térmica com gelo reciclável.

A extração foi realizada seguindo uma adaptação da metodologia descrita por Matos (2007). Sucintamente, uma porção de 120g de material vegetal seco e triturado (folhas) foi extraída com 600 ml de água destilada fervente (100 C) em um bêquer de 1L coberto e mantido em repouso por 10 minutos. Posteriormente, a solução aquosa foi filtrada por filtração simples, seguida por filtração a vácuo e finalmente liofilizada. Em seguida, cedida para análise dos testes posteriores.

4.3 Análises in-vitro

4.3.1 Avaliação da citotoxicidade

Células C2C12 de camundongos (*Mus musculus*), uma linhagem imortalizada de mioblastos derivados de músculo esquelético, foram utilizadas para a avaliação de citotoxicidade, conforme metodologia adaptada de Pintado et al. (2000) e Khalef et al. (2024). As células foram cultivadas em meio Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) com alta concentração de glicose (4,5 g/L), suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS) e 1% de solução antibiótica contendo penicilina (100 U/mL) e estreptomicina (100 µg/mL). A incubação foi realizada a 37 °C em atmosfera umidificada contendo 5% de CO₂.

Para indução da diferenciação, as células foram mantidas até atingirem 80% de confluência e, em seguida, cultivadas em placa de 96 poços por quatro dias em meio de diferenciação contendo DMEM suplementado com 2% de soro de cavalo (HS). Após o período de diferenciação, as células foram expostas aos extratos nas concentrações de EAJS 300, 30, 3 e 0,3 µg/mL. Como controle positivo de citotoxicidade, utilizou-se ácido palmítico (palmitato), e como controle negativo, foi aplicado o veículo DMSO em concentração compatível com a menor diluição experimental (<0,1%).

Após 24 horas de tratamento, procedeu-se à coloração celular com uma solução de Hoechst 33342 e iodeto de propídio (PI), na diluição 1:10 em PBS. Um volume de 10 µL da mistura foi adicionado a cada poço, seguido de incubação por 30 minutos a 37 °C, protegendo-se da luz. As células foram então lavadas três vezes com PBS. A análise foi realizada por microscopia de fluorescência.

O corante Hoechst 33342 cora todos os núcleos celulares, enquanto o PI penetra apenas em células com integridade de membrana comprometida, marcando células mortas. A viabilidade celular foi calculada com base na razão entre células Hoechst^{+/PI⁻} (viáveis) e o total de células Hoechst⁺, utilizando as seguintes fórmulas:

$$\% \text{ Viabilidade celular} = (\text{nº de células Hoechst}^+/\text{PI}^- \div \text{nº total de células Hoechst}^+) \times 100\%$$

$$\% \text{ Morte celular} = 100 - \% \text{ Viabilidade celular}.$$

4.3.2 Avaliação da inibição das α-glucosidase

A atividade inibitória da α-glicosidase foi avaliada conforme metodologia adaptada de Vinholes et al., (2011) e Filho et al., (2025). Amostras em diferentes concentrações de 0,312, 0,625, 1,25, 2,5, 5 mg/ml foram dissolvidas em tampão fosfato (0,1 M, pH 6,8) e distribuídas em microplacas, seguidas da adição de glutationa e da enzima α-glicosidase (0,4 U/mL). Após incubação a 37 °C por 5 minutos, registrou-se a absorbância inicial (T0') a 415 nm.

A reação foi iniciada com a adição do substrato (4-nitrofenil α-D-glucopiranosídeo, 10 mM), seguida de incubação no escuro por 10 minutos (T10') e nova leitura a 415 nm. No tratamento do diabetes mellitus tipo 2, o fármaco responsável por inibir a α-glicosidase é a Acarbose, atuando localmente no intestino (OKUR et al., 2017). A acarbose foi escolhida como controle positivo, enquanto o tampão fosfato serviu como controle negativo. A inibição enzimática foi calculada por meio de uma equação específica: Atividade inibitória % = (1- (Absorsão da Amostra/Absorção do Controle)) 100.

4.4 Análises in-vivo

4.4.1 Teste de tolerância à glicose

O teste de tolerância à glicose foi conduzido no Biotério do NPDM, seguindo a metodologia descrita por Frederico et al., (2023), com adaptações. Inicialmente, os 43 camundongos da linhagem C57BL/6 foram submetidos a um período de jejum de seis horas e, posteriormente, divididos em distintos grupos experimentais, sendo sete o número de animais por grupo. O grupo controle positivo foi composto por camundongos normoglicêmicos tratados com Dapagliflozina (3 mg/kg), enquanto a solução utilizada para a solubilização do extrato (água destilada, DMSO a 0,1% e

Tween 80 a 5%) foi empregada como controle negativo. O grupo experimental recebeu doses de EAJS nas concentrações de 250, 100, 10 e 1 mg/kg.

A aferição dos níveis glicêmicos foi realizada previamente ao início do tratamento, utilizando um medidor de glicose no sangue (Bioland G-500), a partir de uma pequena incisão na extremidade da cauda, definindo-se esse momento como tempo zero (T_0'). Os camundongos foram, então, tratados com EAJS e, após 30 minutos, submetidos a uma carga de glicose (2 g/kg). A curva de tolerância à glicose teve início 15 minutos após a administração da glicose, com medições realizadas nos tempos de 15, 30, 60 e 120 minutos.

4.4.2 Teste de resistência à insulina induzida por dexametasona

O teste de resistência à insulina foi realizado no Biotério do NPDM, onde os camundongos foram divididos em quatro grupos, compostos de cinco animais: 1) camundongos receberam veículo (solução salina); 2) dexametasona (0,1 mg/Kg subcutânea); 3) EAJC (1 mg/kg intraperitoneal i.p.); 4) EAJC (1 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 à insulina (TTI) foi realizado. A primeira coleta de sangue para dosagem de glicose (T_0) 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 (kITT) 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.

4.4.3 Perfil lipídico

A partir das amostras de plasma obtidas após o teste de resistência à insulina, os 40 níveis séricos de colesterol total (CT), HDL-colesterol e triglicerídeos (TG) foram realizados no Laboratório de Farmacologia Bioquímica e avaliados de acordo com o descrito pelos fabricantes (Labtest Diagnóstica S.A., Brasil).

4.4.4 Histologia

Os fragmentos pancreáticos dos camundongos foram coletados imediatamente após a eutanásia dos animais do protocolo de TTI, sendo cuidadosamente dissecados e lavados com solução salina tamponada com fosfato (PBS 0,1 M, pH 7,4) para remoção de resíduos sanguíneos. Em seguida, os tecidos foram fixados em formalina a 10% (formol tamponado) por um período mínimo de 24 horas à temperatura ambiente, visando preservar as estruturas celulares e teciduais (LUNA, 1968).

Após a fixação, os tecidos foram submetidos ao processamento histológico convencional. Este incluiu desidratação em série crescente de álcoois etílicos (70%, 80%, 95% e absoluto), diafanização em xilol e inclusão em parafina histológica a 60 °C (BANCROFT; GAMBLE, 2008). Blocos de parafina contendo os fragmentos pancreáticos foram então seccionados em micrótomo semiautomático com espessura de 5 µm.

As lâminas histológicas obtidas foram desparafinadas em xilol e reidratadas por álcoois em graduação decrescente até água destilada. Em seguida, as lâminas foram coradas com hematoxilina de Harris por cerca de 5 minutos, seguida de lavagem em água corrente por 10 minutos. Posteriormente, as lâminas foram coradas com eosina alcoólica a 1% por 2 minutos, desidratadas novamente em álcoois crescentes, diafanizadas em xilol e montadas com lamínula utilizando resina sintética (CARSON; HUNT, 2006).

As lâminas foram analisadas em microscópio óptico de luz clara, sob aumento de 100×, com captura digital de imagens representativas utilizando câmera acoplada e software de análise de imagens. Os parâmetros avaliados incluíram integridade morfológica das ilhotas pancreáticas, presença de infiltrado inflamatório, alterações degenerativas e espessamento estromal.

4.5 Análise estatística

O estudo das variáveis foi expresso como média ± 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

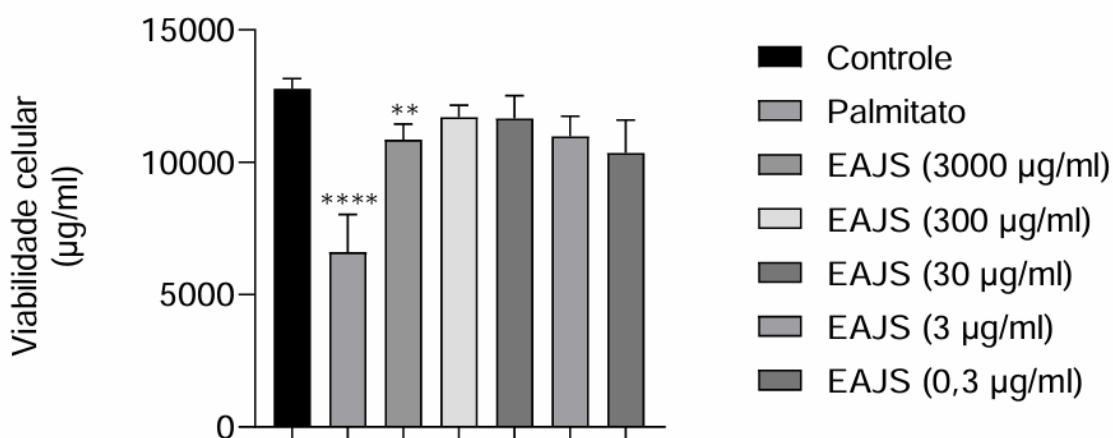
5.1 Análises in-vitro

5.1.1 Avaliação da citotoxicidade

A avaliação da viabilidade celular é um parâmetro essencial na investigação da toxicidade de compostos naturais provenientes de plantas medicinais, bem como de outras substâncias químicas. Essa análise permite prever potenciais reações adversas e estabelecer o perfil de segurança de novas abordagens terapêuticas. Além disso, a mensuração da viabilidade celular após a exposição a diferentes agentes possibilita avaliar tanto a eficácia quanto os efeitos citotóxicos desses compostos, contribuindo para o desenvolvimento e a otimização de estratégias terapêuticas baseadas em produtos naturais (KHALEF et al., 2024).

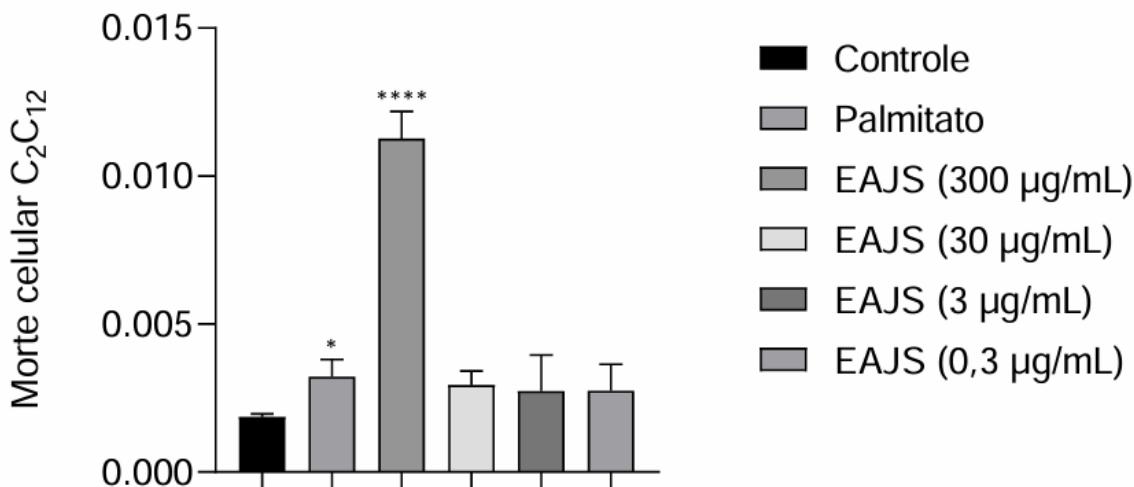
Os resultados obtidos demonstraram que o tratamento com palmitato reduziu significativamente a viabilidade celular em 48% (Figura 03) e aumentou a morte celular (Figura 04), confirmando seu conhecido potencial lipotóxico e sua capacidade de induzir disfunção mitocondrial em miotubos C2C12 (LISTENBERGER et al., 2003; KWON et al., 2014; YAGHOOTI, MOHAMMADTAGHVAEI e MAHBOOBNA, 2019).

Figura 03 - Efeito do EAJS na viabilidade celular.



Legenda. Cada valor representa a média ± E.P.M. das seis determinações. * *p≤ 0,05 ** p≤ 0,01 ****p≤ 0,0001; comparado ao grupo controle. Fonte: Autor, 2025.

Figura 04 - Efeito do EAJS na morte celular.



Cada valor representa a média ± E.P.M. das seis determinações. * p≤ 0,05 ** p≤ 0,01 ****p≤ 0,0001; comparado ao grupo controle. Fonte: Autor, 2025.

De forma semelhante, EAJS apresentou efeitos citotóxicos em concentrações elevadas, sendo observada uma redução de 14% na viabilidade celular com 3000 µg/mL (Figura 03), enquanto a concentração de 300 µg/mL induziu um aumento significativo da morte celular — cerca de 502% em relação ao controle (Figura 04). Esses achados indicam que o EAJS possui atividade citotóxica em altas doses, possivelmente associada à presença de metabólitos secundários como compostos fenólicos, alcaloides e flavonoides, que podem atuar como pró-oxidantes em concentrações elevadas (OBOH et al., 2010; IWU et al., 1999).

Por outro lado, as concentrações mais baixas (30, 3 e 0,3 µg/mL) não alteraram significativamente a viabilidade nem induziram morte celular, sugerindo um perfil de segurança celular nessas faixas. Esse comportamento dose-dependente reforça o potencial uso terapêutico do extrato em concentrações reduzidas, sobretudo em contextos antioxidantes e anti-inflamatórios, em consonância com evidências prévias da literatura e com o uso tradicional de *Justicia secunda* na medicina popular (AKINMOLADUN et al., 2015).

5.1.2 Avaliação da inibição das α-glucosidase

A enzima α-glucosidase, localizada no intestino delgado, é responsável pela clivagem de oligossacarídeos em glicose, facilitando sua absorção no trato gastrointestinal. A inibição dessa enzima retarda a digestão e absorção de carboidratos, contribuindo para a redução do pico glicêmico pós-prandial, sendo uma estratégia amplamente utilizada no controle do DM2 (KUMAR et al., 2011). Inibidores sintéticos como a acarbose são efetivos, mas frequentemente associados a efeitos adversos gastrointestinais, como flatulência e diarreia (LEBOVITZ, 1997).

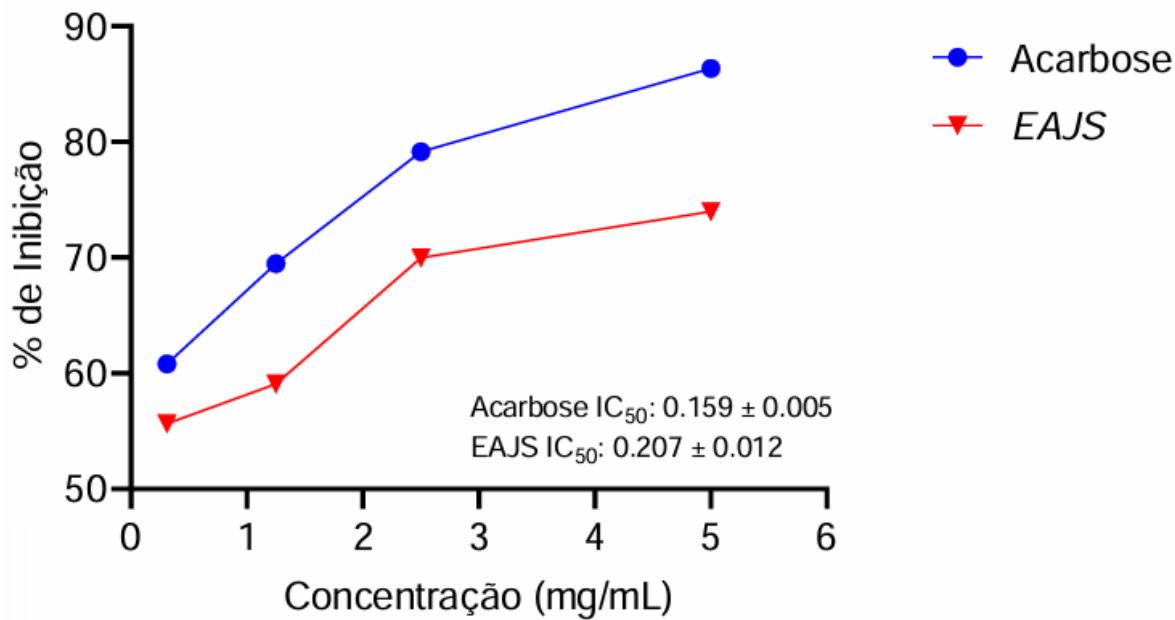
Na Tabela 02, o EAJS apresentou efeito inibitório sobre a atividade da α-glucosidase. A análise dose-dependente demonstrou que, nas concentrações de 2,5 e 5 mg/mL, o EAJS promoveu inibição enzimática de 69,98% e 73,99%, respectivamente, valores próximos aos obtidos com a acarbose (79,13% e 86,34%). A curva de inibição revelou um IC_{50} de $0,207 \pm 0,012$ mg/mL para o EAJS, comparável ao da acarbose ($0,159 \pm 0,005$ mg/mL).

Tabela 02 - Percentual de inibição das α-glucosidases pelo extrato da *Justicia secunda*.

Concentração	Acarbose (%)	<i>Justicia secunda</i> (%)
0,312 mg	60,833	55,649
0,625 mg	62,604	69,125
1,25 mg	69,490	59,082
2,5 mg	79,135	69,981
5 mg	86,346	73,991

Valores expressos como média ± SEM; n = 3. Fonte: Autor, 2025.

Figura 05 - Porcentagem de inibição do extrato aquoso de *Justicia secunda* (EAJS) contra as α -glucosidases em diferentes concentrações, utilizando a acarbose como controle positivo.



Valores expressos como média ± SEM; n = 3. Fonte: Autor, 2025.

A atividade inibitória do EAJS pode ser atribuída à presença de compostos bioativos, como flavonóides, taninos, alcalóides e compostos fenólicos, que já foram associados à inibição de enzimas digestivas em outras espécies vegetais (PATEL; PATEL, 2015; TIWARI et al., 2014). Estudos fitoquímicos prévios confirmaram a presença desses metabólitos em *Justicia secunda*, incluindo derivados glicosilados da queracetina, kaempferol e apigenina, compostos com reconhecida atividade inibitória sobre a α -glicosidase (AKINMOLADUN et al., 2015; OBOH et al., 2010; DERAKHSHANIAN et al., 2020; WANG et al., 2022; LIU et al., 2024).

Dessa forma, os dados obtidos reforçam o potencial farmacológico do EAJS como inibidor natural da α -glucosidase. Sua eficácia, aliada à menor probabilidade de efeitos colaterais gastrointestinais, posiciona o extrato como uma alternativa promissora para o desenvolvimento de terapias fitoterápicas ou formulações complementares voltadas para o controle glicêmico, especialmente em casos de DM2. Ademais, o perfil dose-dependente observado sugere a viabilidade do uso

terapêutico do extrato, bem como a possibilidade de isolamento de seus compostos ativos mais potentes.

5.2 Análises in-vivo

5.2.1 Teste de tolerância à glicose

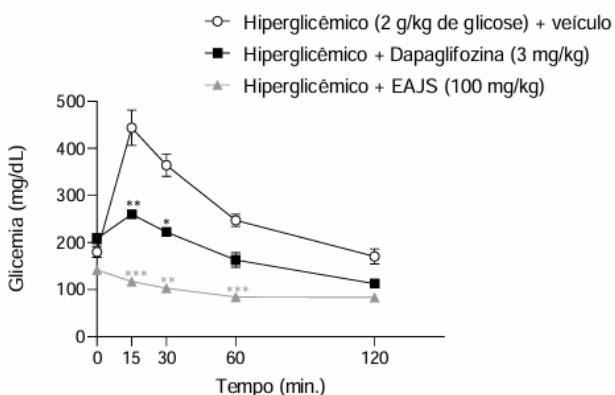
Tabela 03 - Efeito do extrato EAJS (250, 100, 10 e 1 mg/kg) e da Dapagliflozina no teste de tolerância à glicose em camundongos C57BL6 em jejum.

Grupos	Glicemia (mg/dL) Tempo (min.)				
	0	15	30	60	120
Hiperglicêmico	184,0 ± 10,89	449,2 ± 17,96	341,6 ± 7,28	236,3 ± 12,22	198,1 ± 13,57
Dapaglifozina 3	208,7 ± 10,53	260,3 ± 5,30 ^d	222,1 ± 8,17 ^d	163,1 ± 15,35 ^d	112,7 ± 6,38 ^d
EAJS 250	111,4 ± 6,71	118,9 ± 9,86 ^d	100,1 ± 4,73 ^d	83,86 ± 3,21 ^d	90,86 ± 2,15 ^d
EAJS 100	170,6 ± 10,85	142,0 ± 6,94 ^d	117,4 ± 6,46 ^d	103,0 ± 3,49 ^d	84,43 ± 5,03 ^d
EAJS 10	83,71 ± 1,82	378,7 ± 15,88 ^d	232,1 ± 20,25 ^b	199,6 ± 14,80	146,7 ± 9,33 ^a
EAJS 1	219,4 ± 12,97	359,7 ± 37,92 ^b	246,4 ± 16,07 ^b	188,0 ± 5,27	150,4 ± 13,03

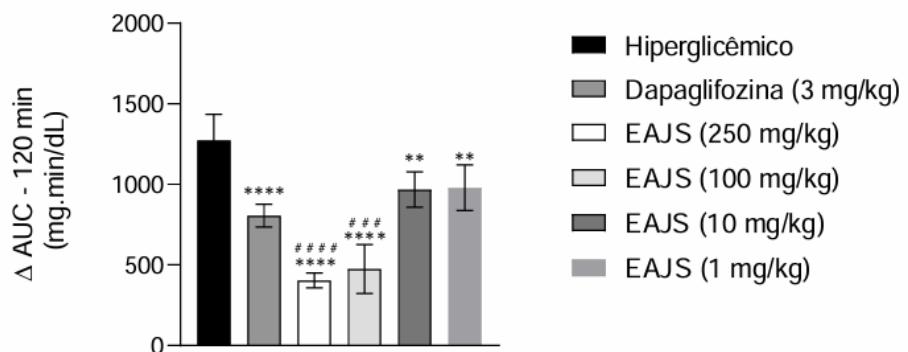
Cada valor representa a média ± E.P.M. das seis determinações. ap≤ 0,05, bp≤0,01, cp≤0,001 e Pdp≤0,0001 comparados ao grupo hiperglicêmico (2g/kg). Fonte: Autor, 2025.

Figura 06 - Efeito da infusão de EAJS (250 – 1 mg/kg) em A) Teste de tolerância à glicose em camundongos C57Bl6; B) Área sob a curva da glicemia das diferentes doses de EAJS no TTG.

A)



B)



Todos os tratamentos foram administrados via intraperitoneal. Cada valor representa a média ± E.P.M. das seis determinações. * $p \leq 0,05$ ** $p \leq 0,01$ *** $p \leq 0,001$ **** $p \leq 0,0001$; comparado ao grupo hiperglicêmico + veículo. # # # $p \leq 0,001$ e ##### $p \leq 0,0001$ comparado ao grupo Dapaglifozina. Fonte: Autor, 2025.

Os resultados obtidos no TTG demonstram que o EAJS apresentou efeito hipoglicemiante significativo, especialmente nas doses de 100 mg/kg e 250 mg/kg (Figura 06 A), quando comparado ao grupo hiperglicêmico controle. O grupo tratado com dapagliflozina (3 mg/kg), utilizado como controle positivo, também reduziu significativamente os níveis glicêmicos ao longo do tempo, validando o modelo experimental adotado. A curva glicêmica do grupo hiperglicêmico apresentou pico elevado de glicose no tempo de 15 minutos ($449,2 \pm 17,96$ mg/dL), permanecendo elevada até 120 minutos. Em contrapartida, os grupos tratados com EAJS 100

mg/kg e 250 mg/kg apresentaram reduções expressivas da glicemia já a partir de 15 minutos, com valores finais de $84,43 \pm 5,03$ mg/dL e $90,86 \pm 2,15$ mg/dL aos 120 minutos, respectivamente (Tabela 03).

A redução significativa da área sob a curva (AUC) observada para essas duas doses reforça o efeito hipoglicemiante do extrato, sendo comparável ao da dapagliflozina. Tal efeito pode estar associado à presença de compostos bioativos no extrato, como flavonoides, taninos e compostos fenólicos, que já foram descritos em análises fitoquímicas anteriores de *Justicia secunda* (AKINMOLADUN et al., 2015; OBOH et al., 2010). Esses compostos têm sido amplamente estudados por sua capacidade de modular o metabolismo glicêmico por diferentes mecanismos, incluindo a inibição de enzimas digestivas como a α -glicosidase, aumento da captação periférica de glicose e potencial estímulo à secreção de insulina (TIWARI et al., 2014; PATEL; PATEL, 2015).

Os tratamentos com EAJS nas doses de 250 e 100 mg/kg reduziram notavelmente a glicemia em torno de 42%, 35%, 31% e 43%; e 68%, 65%, 56% e 57% nos tempos de 15, 30, 60 e 120 minutos, respectivamente, quando comparado ao grupo controle. Nas doses de 10 e 1 mg/kg, houve redução mais modesta da glicemia. O grupo tratado com 10 mg/kg de EAJS reduziu em torno de 15% e 32% nos tempos de 15 e 30 minutos; e 25% no tempo de 120 minutos, quando comparado ao grupo controle. Na dose de 1 mg/kg, houve redução de 20% e 28% nos tempos de 15 e 30 minutos, respectivamente.

A figura 06 de curva glicêmica demonstra o efeito de EAJS (100 mg/kg) em formato de gráfico, permitindo melhor visualização do efeito ao longo do tempo. Os tratamentos com EAJS (250, 100, 10 e 1 mg/kg) reduziram a área sob a curva glicêmica nos tempos de 0 a 120 minutos em 67%, 65%, 20% e 19%, respectivamente, em relação ao grupo hiperglicêmico. O tratamento com EAJS (100 mg/kg) foi mais efetivo na redução da glicemia em relação à dapagliflozina (3 mg/kg), que reduziu o AUC em 47%. A dapagliflozina, por sua vez, reduziu 34% em relação ao grupo controle hiperglicêmico. Esses dados reforçam o efeito dose-dependente do EAJS, com melhor resposta glicêmica nas doses mais elevadas.

Os componentes químicos de EAJS foram caracterizados como sendo flavonoides glicosilados derivados da quercetina, kaempferol (4'-O-metil-kaempferol), apigenina e luteolina, os quais apresentam propriedades benéficas no metabolismo da glicose (MARTÍN, 2021). A quercetina tem se mostrado promissora no tratamento do DM2, com efeitos benéficos associados à redução do estado inflamatório e à melhora da resistência à insulina (DONG et al., 2014; KITTL et al., 2016). Estudos com roedores demonstraram que a quercetina aumenta a expressão do transportador de glicose GLUT4 no músculo esquelético (SHANG et al., 2015; ROBERTS; HEVENER; BERNARD, 2013). Além disso, a quercetina e seu metabólito isorhamnetina, nas concentrações de 0,1 nM e 1 nM, promovem a captação de glicose por diferentes vias de sinalização nos miotubos L6 (JIANG et al., 2019). Em humanos, a administração de 500 mg/dia por 8 semanas reduziu os níveis de glicose plasmática em jejum e melhorou as concentrações de insulina (OSTADMOHAMMADI et al., 2019).

O kaempferol, na dose de 50 mg/kg/dia por via oral, durante quatro semanas, promoveu melhora significativa da hiperglicemia e redução da incidência de diabetes em camundongos induzidos por estreptozotocina (ALKHALIDY et al., 2018). Este composto protege as células β pancreáticas ao inibir a apoptose, preservando assim a função pancreática e regulando a glicose (YANG et al., 2022). Ainda, exerce efeito positivo sobre a glicotoxicidade e modula a hiperinsulinemia (SILVA et al., 2021).

A apigenina também apresenta atividade hipoglicemiante, agindo por inibição das enzimas α -glicosidases (LIU et al., 2024) e estimulando a captação de glicose no músculo sóleo (CAZAROLLI et al., 2009). A luteolina, por sua vez, alivia lesões cardiovasculares em diabetes devido a sua ação antioxidante (QIAN et al., 2010; XIAO et al., 2023; ZHOU et al., 2022), melhora o metabolismo da glicose e potencializa a sensibilidade à insulina, além de preservar a função e massa das células β durante clamp hiperglicêmico (DAILY et al., 2021).

Ademais, estudos recentes reforçam o papel dos flavonoides na inibição de enzimas envolvidas na digestão de carboidratos e no aumento da sensibilidade à insulina, apresentando menor incidência de efeitos colaterais quando comparados a fármacos sintéticos (LAM et al., 2024). Compostos como os derivados glicosilados

da quercetina (DERAKHSHANIAN et al., 2020), kaempferol e apigenina (LIU et al., 2024; WANG et al., 2022) têm sido apontados como os principais responsáveis por tais efeitos.

Portanto, o efeito hipoglicemiante do EAJS parece estar diretamente relacionado à presença de compostos fenólicos, principalmente flavonoides, com mecanismos moleculares já descritos na literatura como benéficos para o controle glicêmico. A ação observada também reforça a relação dose-dependente, evidenciada pela superioridade das doses de 100 e 250 mg/kg. Tais achados justificam a continuidade do estudo com a dose de 100 mg/kg, que apresentou melhor perfil de resposta terapêutica.

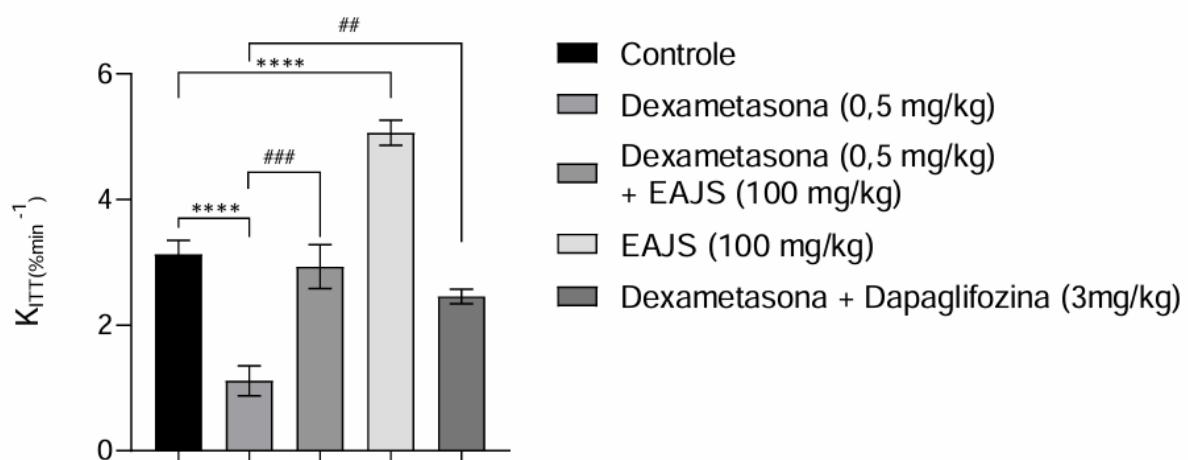
5.2.2 Teste de tolerância à insulina induzida por dexametasona

A administração de dexametasona (0,1 mg/kg) ao longo de cinco dias constitui um modelo experimental amplamente validado para indução de resistência à insulina, especialmente nos tecidos periféricos como músculo esquelético e tecido adiposo (PETERSEN; SHULMAN, 2018). Essa resistência decorre da redução da sensibilidade à insulina, como observado na significativa diminuição da taxa de desaparecimento da glicose no teste de tolerância à insulina. Esse quadro é resultado de alterações na sinalização da insulina e aumento da gliconeogênese hepática, frequentemente associados ao excesso de substratos energéticos no organismo (FERRANNINI; SEGHIERI, 2018; FREEMAN; ACEVEDO; PENNINGS, 2023).

Na Figura 07, notavelmente, o tratamento com o extrato aquoso de *Justicia secunda* (EAJS, 100 mg/kg) restaurou os níveis a patamares semelhantes aos do grupo controle, indicando uma reversão significativa do estado de resistência insulínica. Em termos quantitativos, o EAJS promoveu um aumento de 353% na sensibilidade à insulina em comparação ao grupo tratado com dexametasona. Este efeito pode ser atribuído à ação insulinossensibilizante de compostos fenólicos presentes no extrato, como quercetina, kaempferol, apigenina e luteolina (MARTÍN, 2021). Esses flavonóides são conhecidos por estimular a via PI3K/Akt e a translocação do transportador GLUT4 para a membrana celular, favorecendo a

captação de glicose (SHANG et al., 2015; ROBERTS; HEVENER; BERNARD, 2013).

Figura 07 - Efeito da infusão de EAJS (100 mg/kg) no teste de tolerância à insulina.



Cada valor representa a média \pm E.P.M. de cinco determinações. * $p \leq 0,01$, ** $p \leq 0,001$, *** $p < 0,0001$ comparado ao grupo hiperglicêmico + veículo. ### $p \leq 0,001$ e ##### $p \leq 0,0001$ comparado ao grupo Dapaglifozina. Fonte: Autor, 2025.

Adicionalmente, esses compostos exercem efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios que protegem a integridade da sinalização da insulina e reduzem o estresse oxidativo, fatores centrais na fisiopatologia da resistência insulínica (OSTADMOHAMMADI et al., 2019; KITTL et al., 2016). A quercetina, por exemplo, demonstrou melhorar a sensibilidade à insulina em modelos animais e humanos, enquanto o kaempferol e a apigenina contribuem para o controle glicêmico por múltiplos mecanismos (DONG et al., 2014; JIANG et al., 2019; ALKHALIDY et al., 2018; CAZAROLLI et al., 2009).

O grupo tratado com dapagliflozina (3 mg/kg), por sua vez, apresentou melhora parcial na sensibilidade à insulina, com aumento de 120% em relação ao grupo dexametasona. Embora eficaz na redução da glicemia por inibição do cotransportador renal SGLT2, a dapagliflozina apresenta ação mais restrita sobre os mecanismos da resistência periférica (NEAL et al., 2015). Esses achados ressaltam

o potencial superior do EAJS como agente multifatorial na modulação da resistência à insulina, atuando em diferentes vias metabólicas (LAM et al., 2024).

Importante destacar que o tratamento com EAJS isoladamente também resultou em aumento da sensibilidade à insulina em comparação ao grupo controle, indicando potencial terapêutico mesmo na ausência de estímulos diabetogênicos. Os resultados obtidos neste estudo são consistentes com investigações anteriores que relatam o papel de flavonoides na redução dos níveis plasmáticos de glicose e prevenção do desenvolvimento do DM2 (AKYEREKO et al., 2023; ANDERSON et al., 2009; SARKAR; CHRISTOPHER; SHETTY, 2022).

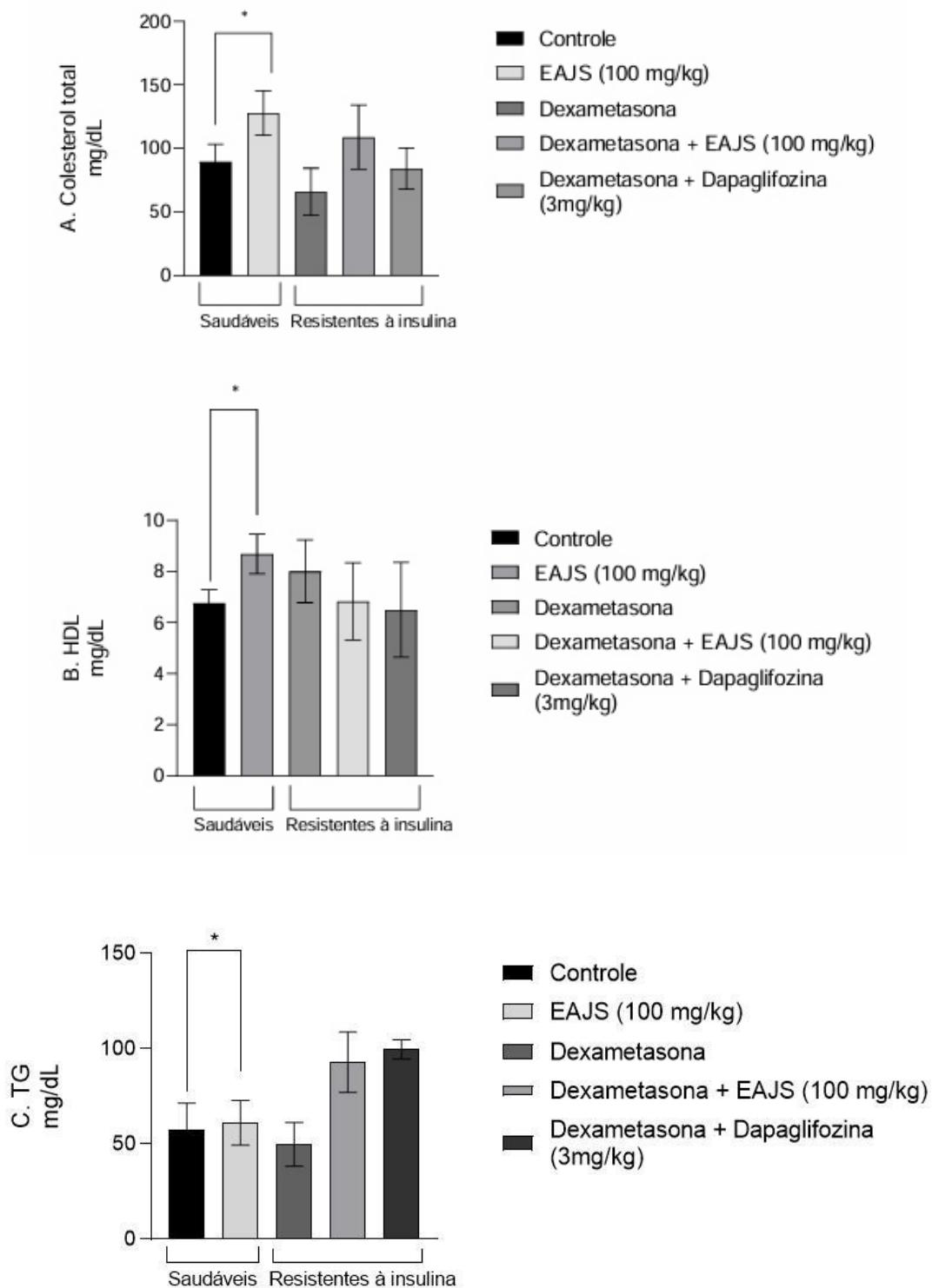
5.2.3 Perfil lipídico

A análise do perfil lipídico plasmático dos camundongos revelou alterações marcantes induzidas pela administração de dexametasona, caracterizadas por um aumento significativo nos níveis de colesterol total (CT) e triglicerídeos (TG), além de uma redução nos níveis de HDL, especialmente em animais saudáveis. Tais achados corroboram dados da literatura que associam o uso de glicocorticóides a distúrbios metabólicos, incluindo dislipidemia, hiperglicemias e resistência à insulina (LIU et al., 2019; LEE et al., 2018).

A dexametasona promove um estado hiperlipidêmico provavelmente por estimular a lipólise periférica, o aumento da síntese hepática de lipoproteínas e a redução na depuração de lipídios plasmáticos (QUAGLIARIELLO et al., 2021). Esses mecanismos contribuem para a elevação dos níveis de TG e a redução do HDL, alterando o equilíbrio lipídico de forma pró-aterogênica e aumentando o risco cardiovascular.

Na Figura 08, observou-se que o tratamento com o extrato aquoso de *Justicia secunda* (EAJS, 100 mg/kg) reduziu significativamente os níveis de CT no grupo Dexametasona + EAJS, com diminuição de aproximadamente 43% em relação ao grupo Dexametasona isolado ($p \leq 0,05$). Não houve diferença significativa entre o grupo EAJS e o controle negativo, indicando um efeito protetor do extrato nos animais saudáveis. A dapagliflozina (3 mg/kg) também promoveu redução do CT em animais tratados com dexametasona, embora sem significância estatística.

Figura 08 - Efeitos do extrato aquoso de *Justicia secunda* (100 mg/kg) sobre os parâmetros lipídicos plasmáticos: (A) colesterol total, (B) colesterol HDL e (C) triglicerídeos.



Cada valor representa a média \pm E.P.M. das cinco determinações. #ANOVA com pós-teste de Tukey, Controle vs. EAJS: # $p \leq 0,05$, ## $p \leq 0,01$. *ANOVA com pós-teste de Tukey, Dexametasona vs.

Controle ou Tratamentos com Dexametasona e Dapaglifozina ou Dexametasona e EAJS: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p < 0,0001$. Fonte: Autor, 2025.

Quanto ao HDL, a dexametasona reduziu discretamente seus níveis em relação ao controle, embora sem significância estatística. Por outro lado, o tratamento com Dexametasona + EAJS aumentou significativamente os níveis de HDL ($p \leq 0,01$), sugerindo um efeito positivo do extrato sobre o perfil lipídico, possivelmente por mecanismos antioxidantes ou pela modulação da expressão de proteínas relacionadas ao transporte de colesterol.

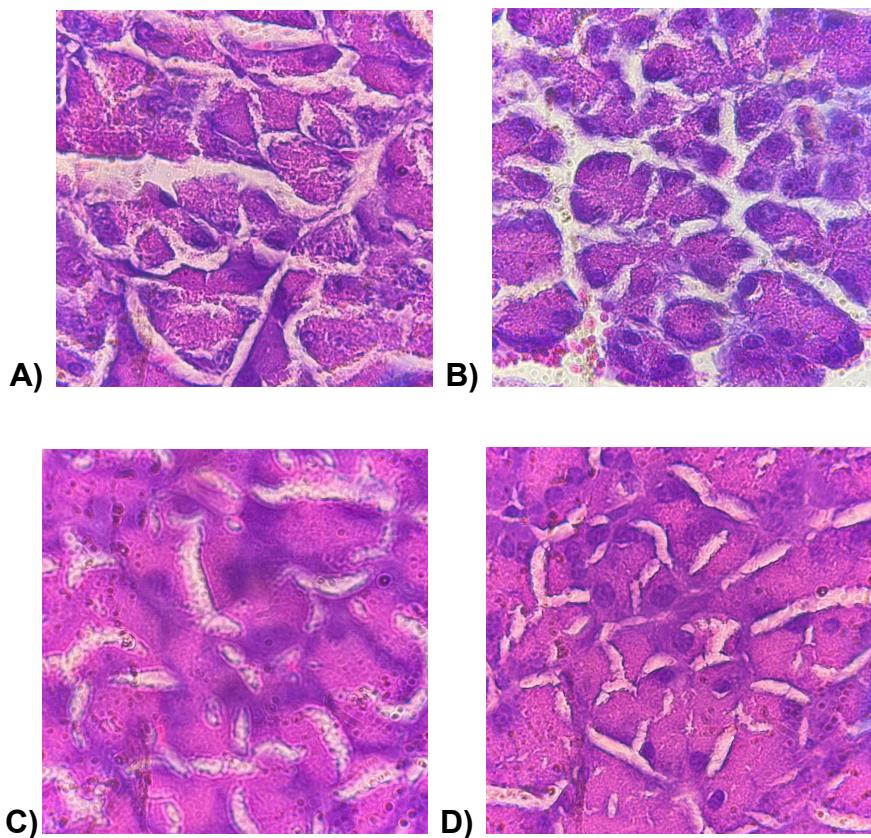
Observou-se um aumento significativo dos níveis de TG no grupo tratado com dexametasona em relação ao controle ($p \leq 0,001$). O tratamento com EAJS ou dapagliflozina foi capaz de reduzir parcialmente esses níveis, embora os valores não tenham retornado aos níveis basais. Essa redução sugere um possível efeito hipolipemiante do EAJS, possivelmente atribuído à presença de compostos fenólicos e flavonoides com propriedades antioxidantes e moduladoras do metabolismo lipídico (ADINORTEY et al., 2012).

Nos animais resistentes à insulina, os parâmetros lipídicos permanecem alterados mesmo após os tratamentos, o que sugere que o fenótipo dislipidêmico instaurado pela resistência à insulina é mais difícil de reverter. Isso reflete a complexidade da interação entre o metabolismo lipídico, a inflamação crônica e o efeito dos glicocorticoides sobre a homeostase metabólica.

Portanto, os dados obtidos sugerem que tanto o EAJS quanto a dapagliflozina apresentam efeitos benéficos parciais sobre a dislipidemia induzida pela dexametasona. O EAJS, em especial, destaca-se como uma potencial alternativa fitoterápica promissora, embora mais estudos sejam necessários para elucidar seus mecanismos de ação e sua eficácia em modelos clínicos.

5.2.4 Histologia

Figura 09 - Fotomicrografia de pâncreas de animais que passaram pelo TTI. A) Grupo Dexametasona, B) Grupo Dexametasona + EAJS, C)EAJS, D)SOLUÇÃO SALINA.



Fotomicrografias de lâminas histológicas coradas por Hematoxilina Eosina de Pâncreas de animais que passaram pelo Teste de tolerância à insulina por dexametasona (aumento de 100x). Fonte: Autor, 2025.

A análise histológica do pâncreas de camundongos submetidos ao tratamento com dexametasona revelou alterações morfológicas significativas. O grupo que recebeu apenas dexametasona apresentou acentuada desorganização dos ácinos pancreáticos, com edema intersticial visível e redução da integridade das ilhotas de Langerhans, sugerindo efeitos degenerativos compatíveis com resistência à insulina induzida por glicocorticoides (Figura 09 A).

Essas observações estão de acordo com estudos prévios que demonstram que a administração de glicocorticoides como a dexametasona promove hiperglicemia, disfunção das células beta pancreáticas e inflamação do tecido exócrino (UCHOA et al., 2014; VAN RAALTE et al., 2011). As lesões observadas nas lâminas podem ser atribuídas à apoptose celular, estresse oxidativo e alterações metabólicas secundárias ao uso contínuo da dexametasona.

Em contraste, os animais tratados com a combinação de dexametasona e EAJS apresentaram melhor preservação histológica, com organização acinar mais evidente, menor presença de edema e indícios de ilhotas de Langerhans preservadas. Esses achados sugerem que *Justicia secunda* exerce efeitos protetores no tecido pancreático, possivelmente relacionados às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antidiabéticas, já descritas na literatura etnofarmacológica (AKINMOLADUN et al., 2010; OMOTOSO et al., 2019).

O grupo tratado com EAJS isoladamente não apresentou sinais de dano tecidual, mantendo a morfologia pancreática relativamente íntegra. Isso indica uma boa tolerabilidade e segurança da planta em nível histológico, ao menos nas condições do presente experimento.

O grupo controle de solução salina demonstrou a morfologia pancreática esperada, com áreas acinares bem organizadas, presença clara das ilhotas de Langerhans e ausência de alterações inflamatórias ou degenerativas, confirmando a qualidade da técnica histológica e a viabilidade do modelo.

Tabela 04 - Síntese dos resultados discutidos.

Análise	Resultado Principal
Viabilidade celular (in vitro)	Palmitato reduziu 48% da viabilidade; EAJS 3000 µg/mL reduziu 14%.
Morte celular (in vitro)	EAJS 300 µg/mL ↑ morte celular em 502%. Doses baixas (30–0,3 µg/mL) = seguras.
Citotoxicidade (dose-dependente)	Altas doses = acima 3000µg é citotóxico; baixas doses = abaixo de 300 µgseguras e promissoras.
Inibição da α-glucosidase	EAJS (5 mg/mL) inibiu 74% da enzima (\approx acarbose). IC ₅₀ = 0,207 mg/mL.
Teste de tolerância à glicose	EAJS 100/250 mg/kg ↓ glicemia > Dapagliflozina. ↓ AUC = 65–67%.
Efeito hipoglicemiante	EAJS 100/250 mg/kg reduziu glicemia até 68% (dependente do tempo e dose).
Sensibilidade à insulina	EAJS (100 mg/kg) ↑ sensibilidade à insulina em 353% (vs DEXA).
Histologia	EAJS reverteu alterações causadas pela dexametasona no pâncreas
Compostos bioativos associados	Flavonoides (quercetina, kaempferol, apigenina, luteolina) = efeitos glicêmicos positivos.
Possível mecanismo de ação	Bloqueio da enzima α-glucosidase presente no epitélio intestinal junto com o aumento da translocação de GLUT4 ou redução de fatores inflamatórios que bloqueiam a via da insulina.

Fonte: Autor, 2025.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o extrato aquoso de *Justicia secunda* (EAJS) apresenta um promissor potencial terapêutico hipoglicemiante, atuando por mecanismos multifatoriais sobre o metabolismo glicêmico. Em modelos in vitro, o EAJS mostrou-se seguro em baixas concentrações, mas apresentou efeitos citotóxicos de forma dose-dependente em concentrações elevadas, possivelmente associados à atividade pró-oxidante de compostos fenólicos e flavonoides. Destacou-se ainda a expressiva inibição da enzima α -glicosidase, com potência comparável à da acarbose, indicando uma relevante ação intestinal na redução da absorção de carboidratos.

Assim, os dados obtidos sustentam que o EAJS exerce seus efeitos hipoglicemiantes. Esses achados não apenas corroboram o uso tradicional de *Justicia secunda* no manejo do diabetes, mas também abrem perspectivas para seu aproveitamento em biotecnologia, desenvolvimento farmacológico e nutracêutico. No entanto, estudos adicionais são necessários para a caracterização e isolamento dos compostos bioativos, com intuito de elucidar qual molécula apresenta atividade hipoglicemiante. Além disso, realizar testes para avaliar a modulação inflamatória e mecanismos de expressão gênica envolvendo GLUT4 e avaliação de sua segurança em testes clínicos.

7 REFERÊNCIAS

- ABO, K. J. C., KOUAKOU, K. L. AND YAPO, A. Hypotensive and antihypertensive effect of total aqueous extract of *Justicia secunda* Vahl (Acanthaceae) in rabbit. Intern. J. Sci. Res. 2016, 5(5): 1455 – 1462.
- ADEVA-ANDANY, M. M. et al. Metabolic effects of glucagon in humans. Journal of Clinical & Translational Endocrinology, v. 15, p. 45-53, 2019.
- ADINORTEY, M. B. et al. *Justicia secunda*: A review of its traditional uses, phytochemistry, and pharmacological properties. Journal of Ethnopharmacology, v. 144, n. 1, p. 10-16, 2012.
- AIMOFUMEH, ESTHER & ANYASOR, GODSWILLN & ESIABA, IJEOMA. (2020). *Justicia secunda* Vahl leaf fraction protects against acetaminophen-induced liver damage in rats by alleviating oxidative stress and enhancing membrane-bound phosphatase activities. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 10. 479.
- AKINMOLADUN, F. O. et al. Antioxidant activity and phytochemical constituents of *Justicia secunda* Vahl. *Experimental and Clinical Sciences Journal (EXCLI)*, [S.I.], v. 14, p. 1065-1074, 2015.
- AKINMOLADUN, F. O. et al. Phytochemical screening and antioxidant activities of leaf and root extracts of *Justicia secunda* Vahl. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Nairobi, v. 4, n. 6, p. 279–283, 2010.
- AKINMOLADUN, F. O. et al. *Phytochemical screening and antioxidant activities of selected medicinal plants used for malaria therapy in Southwestern Nigeria*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, v. 14, n. 9, p. 1539-1545, 2015.
- AKINMOLADUN, F. O., AKINRINLOLA, B. L., FAROMBI, E. O. (2015). Chemical composition and antioxidant activity of *Justicia secunda* Vahl. *Journal of Ethnopharmacology*, 165, 18–22.
- AKYEREKO, P. O. et al. *Justicia secunda* Vahl: A review of its ethnomedicinal uses, pharmacological activities, and phytochemical profile. *Helijon*, [S.I.], v. 9, n. 6, p. e16975, 2023.

ALKHALIDY, H. et al. Kaempferol ameliorates hyperglycemia through suppressing hepatic gluconeogenesis and enhancing glycogenesis in streptozotocin-induced diabetic mice. *Chemico-Biological Interactions*, [S.I.], v. 281, p. 1–9, 2018.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes 2023*. Diabetes Care, v. 46, n. 1, p. 22, 2023.

ANDERSON, R. A. et al. Flavonoids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Nutrition Research*, New York, v. 29, n. 12, p. 823–838, 2009.

ANDRADE, J. M. O. et al. Dexamethasone-induced insulin resistance is ameliorated by the use of omega-3 fatty acids in rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, [S.I.], v. 79, p. 108338, 2020.

ASCHNER, P. Insulin therapy in type 2 diabetes. *American Journal of Therapeutics*, v. 27, p. 79–90, 2020.

BANCROFT, J. D.; GAMBLE, M. Theory and practice of histological techniques. 6. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2008.

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.

BOLAND, B.B.; RHODES, C.J.; GRIMSBY, J.S. The dynamic plasticity of insulin production in β -cells. *Mol Metab*. Vol. 6, ed. 9, p. 958 – 973. 2017.

BONNER, C. et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin improves insulin sensitivity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice. *Diabetes*, v. 64, n. 3, p. 796-805, 2015.

BRITO, MARIA & PEREIRA, LUCIANA & ARARUNA, FERNANDA & ARARUNA, FELIPE & PEREIRA SANTOS, JOYCE & ARRUDA, MARIANA & FIRMO, WELLYSON & DIAS, ANDRESSA & NEIVA, FLAVIA & BORGES, MARILENE & BORGES, ANTÔNIO & COUTINHO, DENISE. (2020). Bioprospecção como ferramenta para a descoberta de novos insumos farmacológicos. 10.46420/9786599120879cap5.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMAN, B. (ed.). *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. Tradução: Augusto Langeloh. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

CARRINGTON, S; COHALL, DH; GOSSELL-WILLIAMS, M; et al., The antimicrobial screening of a Barbadian medicinal plant with indications for use in the treatment of diabetic wound infections West Ind Med J, 61 (9), 2012. Disponível em: https://westindies.scielo.org/scielo.php?pid=S004331442012000900003&script=sci_arttext&tlang=es.

CARSON, F. L.; HUNT, C. M. Histotechnology: a self-instructional text. 3. ed. Chicago: ASCP Press, 2006.

CAZAROLLI, L. H. et al. *Mechanisms of action of kaempferol on glucose homeostasis: A review*. Journal of Natural Products, v. 72, n. 1, p. 120-126, 2009.

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.

DAILY, J. W. et al. *Luteolin increases β -cell mass and function, enhancing insulin sensitivity in high-fat diet-fed mice*. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, v. 14, p. 3833-3847, 2021.

DAVIES, M. J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, v. 45, n. 11, p. 2753–2786, 2022.

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, 2021.

DERAKHSHANIAN, H. et al. Inhibitory effects of phenolic constituents of medicinal plants on α -glucosidase and α -amylase: a review. *Phytotherapy Research*, [S.I.], v. 34, n. 5, p. 1123–1140, 2020.

DONG, J. et al. *Quercetin reduces obesity-associated adipose tissue inflammation and insulin resistance in high-fat-fed mice.* Metabolism, v. 63, n. 9, p. 1149-1158, 2014.

DŁUSKI, D. F. et al. Evolution of gestational diabetes mellitus across continents in 21st century. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 23, p. 15804, 2022.

ELSAYED, N. A. et al. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes 2023. *Diabetes Care*, v. 46, n. 1, p. 22, 2023.

ESCOBAR P. MARCELA S., FLORES J. C. Estudio preclínico normo-glucemiante de los extractos de lashojas de insulina (Justicia secunda Vahl) en ratones. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas. Guayaquil, Ecuador, 2019.

FERRANNINI, E.; DEFRONZO, R. A. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *European Heart Journal*, v. 36, p. 2288–2296, 2015.

FERRANNINI, E.; SEGHIERI, G. Is it time to abandon the homeostasis model assessment (HOMA)? *Diabetologia*, [S.I.], v. 61, p. 170–172, 2018.

FLORA DO BRASIL 2020 (em construção). 2018. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB33> (acesso em 22-VIII-2018).

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.

FREEMAN, A. M.; ACEVEDO, C.; PENNINGS, N. Insulin resistance. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

GALLWITZ, B. Clinical use of DPP-4 inhibitors. *Frontiers in Endocrinology*, v. 10, n. 389, p. 1–10, 2019.

GARCÍA SOIDÁN, F. J.; RIVEIRO VILLANUEVA, J. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Atención Primaria*, v. 57, 2025.

HOME, P. Insulin biobetters and biosimilars in clinical practice. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 53, n. 2, p. 9, 2023.

HOSTETTMANN, K.; WOLFENDER, J.-L.; TERREAUX, C. Modern screening techniques for plant extracts. *Pharmaceutical Biology*, v. 39, supl. 1, p. 18–32, 2001.

IDF DIABETES ATLAS GROUP. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: estimates for the year 2013. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 109, n. 3, p. 461–465, set. 2015.

IDF – INTERNATION DIABETES FEDERATION. IDF DIABETES ATLAS 10th EDITION. *Diabetes Atlas*, 2025. Acesso em: 13 MAI 2025.

IWU, M. M., DUNCAN, A. R., OKUNJI, C. O. (1999). New antimicrobials of plant origin. In: Janick, J. (ed.) *Perspectives on New Crops and New Uses*. ASHS Press, Alexandria, VA.

JIANG, J. et al. *Quercetin and isorhamnetin ameliorate glucose uptake via different signaling pathways in L6 myotubes*. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 120, n. 6, p. 10267-10277, 2019.

JIANG, P. et al. Quercetin improves insulin resistance and hepatic lipid accumulation in vitro and in vivo by regulating Akt signaling pathway. *Food Research International*, [S.I.], v. 116, p. 241–253, 2019.

KAIAFA, G. et al. Is HbA1c an ideal biomarker of well-controlled diabetes? *Postgraduate Medical Journal*, v. 97, n. 1148, p. 380–383, 2021.

KANALEY, J. A. et al. Exercício/atividade física em indivíduos com tipo 2 diabetes: uma declaração de consenso do American College de Medicina Esportiva. *Medicina e Ciência em Esportes e Exercícios*, v. 54, n. 2, p. 353–368, fev. 2022.

KATZUNG, B. G.; VANDERAH, T. W. *Farmacologia básica e clínica*. 15. ed. [S.I.]: Lange, 2023.

KELLY, M. S. et al. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgraduate Medicine*, v. 131, n. 1, p. 31–42, 2019.

KHALAF, L. et al. Cell viability and cytotoxicity assays: biochemical elements and cellular compartments. *Cell Biochemistry and Function*, v. 42, 2024.

KITADI, JM; LENGBIYE, EM; GBOLO, BZ; et al., *Justicia secunda Vahl species: Phytochemistry, Pharmacology and Future Directions: A mini review*. *Discovery Phytomedicine*; 6(4): 157-171. 2019.

KITTL, R. et al. Quercetin improves glucose metabolism and reduces hepatic lipid accumulation in high-fat diet-fed mice. *Journal of Nutrition Biochemistry*, [S.I.], v. 28, p. 83–90, 2016.

KITTL, R. et al. *Quercetin reduces high-fat diet-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice*. *Obesity*, v. 24, n. 4, p. 794-800, 2016.

KOFFI, E. N., LE GUERNEVE, C., LOZANO, P. R., MEUDEC, E., ADJE, F. A., BEKRO, Y. A. AND LOZANO, Y. F. Polyphenol extraction and characterization of *Justicia secundaVahl* leaves for traditional medicinal uses. *Ind Crop Prod.*, 2013; 49: 682–9.

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

KUMAR, S. et al. α -Glucosidase inhibitors from plants: a natural approach to treat diabetes. *Pharmacognosy Reviews*, [S.I.], v. 5, n. 9, p. 19–29, 2011.

KWON, Y., SONG, W., DROUJININE, I. A., HU, Y., et al. (2014). Systemic organ wasting induced by localized expression of the secreted insulin/IGF antagonist ImpL2. *Developmental Cell*, 30(3), 310–318.

LAM, E. et al. Medicinal plants targeting metabolic inflammation: A review on bioactive compounds, molecular mechanisms, and their therapeutic potential. *Frontiers in Pharmacology*, [S.I.], v. 15, p. 1193840, 2024.

LAM, K. Y. et al. *Flavonoids as potential inhibitors of carbohydrate-digesting enzymes: An updated review*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, v. 64, n. 5, p. 806-828, 2024.

LEBOVITZ, H. E. Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Philadelphia, v. 26, n. 3, p. 539–551, 1997.

LEBOVITZ, H. E.; BAHTIYAR, G. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications. *Current Diabetes Reports*, v. 19, n. 151, p. 1–13, 2019.

LEE, M. J. et al. Chronic administration of dexamethasone alters the lipid profile in rats: potential mechanisms. *Archives of Pharmacal Research*, v. 41, n. 3, p. 329-337, 2018.

LEE, S. et al. Effect of DPP-IV inhibitors on glycemic variability in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 13296, 2019.

LEONARD, C. et al. Severe hypoglycemia in users of sulfonylurea antidiabetic agents and antihyperlipidemics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 99, n. 5, p. 538–547, maio 2016.

LISTENBERGER, L. L., ORY, D. S., SCHAFFER, J. E. (2003). Palmitate-induced apoptosis can occur through a ceramide-independent pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 278(14), 13831–13837.

LIU, D. et al. The effects of glucocorticoids on lipid metabolism and atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease*, v. 18, n. 1, p. 1-11, 2019.

LIU, J. et al. *Apigenin suppresses α-glucosidase activity and increases muscle glucose uptake in diabetic mice*. *Food & Function*, v. 15, n. 1, p. 137-145, 2024.

LIU, R. et al. Apigenin as a natural inhibitor of digestive enzymes: molecular insights and biological relevance. *Journal of Functional Foods*, [S.I.], v. 106, 105579, 2024.

LÓPEZ, T., MORILLO, M., VISBAL, T., & CARMONA, J. (2022). Estudio fitoquímico, actividad antioxidante y toxicidad sobre Artemia salina de los extractos de las hojas

de Justicia secunda Vahl.(Acanthaceae), recolectada en Mérida-Venezuela. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas

LUNA, L. G. Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. 3. ed. New York: McGraw-Hill, 1968.

MARLES R. J., FARNSWORTH N. R. 1995. - Antidiabetic plants and their active Constituents phytomedecine, 2: 137-189.

MARTÍN, C. et al. Phytochemical profile of *Justicia secunda* and antioxidant potential of its polyphenol-rich fractions. *Plants*, [S.I.], v. 10, n. 6, p. 1123, 2021.

MARTÍN, M. A. *Flavonoids derived from *Justicia secunda* and their potential role in diabetes management: a comprehensive review*. *Phytotherapy Research*, v. 35, n. 11, p. 5974–5985, 2021.

MARTINS-DA-SILVA, R. C. V. Coleta e identificação de espécimes. Belém: Embrapa Amazônia Oriental, 2002. (Documentos / Embrapa Amazônia Oriental, 143).

MATOS, F. J. DE ABREU. *Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil*. 3. ed. Fortaleza: Editora UFC, 2007.

MEA, A. et al. Hypoglycaemiant and antihyperglycaemiant effect of *Justicia secunda* M. Vahl (Acanthaceae) on glycaemia in the Wistar rat. *International Journal of Development Research*, v. 7, n. 6, p. 13178–13184, 2017.

MEIRELLES G, RUPPELT BM. Exploração da biodiversidade brasileira como fonte de insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAVs): desafios da indústria farmacêutica nacional. *Rev Fitoter.* Rio de Janeiro. 2023; 17(2): 236 259. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: Acesso em: 12/05/2025.

MENDES, C. P. 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.

MILECH, A. et al. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015–2016*. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional, 2016. 348 p.

N'GUESSAN, K; KOUASSI, KH; OUATTARA, D. Plants used to treat anaemia, in traditional medicine, by Abbey and Krobou populations, in the South of Côte-d'Ivoire J. Appl. Sci. Res., 6 (8), pp. 1291-1297. 2010.

NAUCK, M. A. et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism*, v. 46, p. 1–26, 2021.

NEAL, B. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 377, n. 7, p. 644–657, 2015.

NINČEVIĆ, V. et al. Renal benefits of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: evidence supporting a paradigm shift in the medical management of type 2 diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 23, p. 5831, 2019.

OBOH, G. et al. Antioxidant and inhibitory effect of red leaf extract of *Justicia secunda* Vahl on Fe²⁺-induced lipid peroxidation in brain and liver of rats. *Food and Chemical Toxicology*, [S.I.], v. 48, p. 356–361, 2010.

OBOH, G., ADEMOSUN, A. O., BELLO, F., BELLO, K. (2010). Comparative effects of *Justicia secunda* and *Hibiscus sabdariffa* extracts on some key enzymes linked with neurodegenerative diseases and pro-oxidant induced lipid peroxidation in brain tissues. *Journal of Functional Foods*, 2(2), 124–128.

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.

OLIVEIRA, M.; EL-ZEFTAWY, M.; ABDULMALEK, S. A. Triagem terapêutica de remédios fitoterápicos para o controle do diabetes. *Molecules*, v. 26, p. 6836, 2021.

OMOTOSO, G. O. et al. Antidiabetic and pancreatic histoarchitectural protective effects of *Justicia secunda* Vahl on alloxan-induced diabetic Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*, Shannon, v. 234, p. 154–162, 2019.

ONOCHE, A. U. et al., The pharmacobiochemical effects of ethanol extract of *Justicia secunda* Vahl leaves in *Rattus norvegicus*. *Journal of Experimental Pharmacology*, Auckland, v. 12, p. 423–437, 2 nov. 2020.

ONOJA, S. O., EZEJA, M. I. OMEH, Y. N. AND ONWUKWE, B. C. Antioxidant, anti-inflammatory and antinociceptive activities of methanolic extract of *Justicia secunda* Vahl leaf. *Alexandria J. Med.* 2017, 53: 207 –213.

OSTADMOHAMMADI, V. et al. *The effects of quercetin supplementation on glucose control and insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis of clinical trials.* *Phytotherapy Research*, v. 33, n. 1, p. 56-63, 2019.

DOI: 10.1002/ptr.6192

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

PATEL, D. K.; PATEL, K. Review on plant-based α -glucosidase inhibitors: future prospect for management of diabetes. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, [S.I.], v. 6, n. 2, p. 473–481, 2015.

PATEL, S.; PATEL, T. *Role of flavonoids in the management of diabetes mellitus.* *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 6, n. 1, p. 103-110, 2015.

PEARSON, T.; WATTIS, J.A.D.; KING, J.R. et al. The Effects of Insulin Resistance on Individual Tissues: An Application of a Mathematical Model of Metabolism in Humans. *Bull Math Biol.* Vol. 78, ed. 6, p. 1189 – 1217. 2016.

PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*, Bethesda, v. 98, n. 4, p. 2133–2223, 2018.

PINTADO, B.; DE LA FUENTE, J.; ROLDAN, E. Permeability of boar and bull spermatozoa to nucleic acid stains. *Journal of Reproduction and Fertility*, v. 118, n. 1, p. 145–152, 2000.

QIAN, W. et al. *Luteolin attenuates diabetes-induced myocardial injury by inhibiting oxidative stress and apoptosis via the Akt/Nrf2 pathway.* *Chemico-Biological Interactions*, v. 287, p. 17-26, 2018.

QUAGLIARIELLO, V. et al. Dexamethasone-induced metabolic alterations: a focus on lipid homeostasis and cardiotoxicity. *Biomedicines*, v. 9, n. 10, p. 1-16, 2021.

RAINHO, C. A. et al. Experimental models of insulin resistance: usefulness and limitations for translational research. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 66, n. 3, p. 243–254, 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.

RIGALLEAU, V. et al. Diagnóstico de diabetes. *EMC—Tratado de Medicina*, v. 25, n. 2, p. 1–7, 2021.

RÍOS, José Luis; FRANCINI, Flavio; SCHINELLA, Guillermo R. *Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Planta Medica, Stuttgart, v. 81, n. 12-13, p. 975–994, jul. 2015.

RITTER, J. M. et al. *Rang & Dale: farmacologia*. 9. ed. [S.I.]: Elsevier, 2020.

ROBERTS, C. K.; HEVENER, A. L.; BERNARD, J. R. *Metabolic effects of quercetin supplementation: evidence from animal and human studies*. Nutrition & Metabolism, v. 10, n. 1, p. 1-15, 2013.

ROBERTS, C. K.; HEVENER, A. L.; BERNARD, J. R. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive Physiology*, [S.I.], v. 3, n. 1, p. 1–58, 2013.

RUY LYRA, L. A. et al. Manejo da terapia antidiabética no DM2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2024. DOI: 10.29327/5412848.2024-7.

SALEHI, B. et al. Antidiabetic potential of medicinal plants and their active components. *Biomolecules*, v. 9, n. 10, 2019.

SARKAR, D.; CHRISTOPHER, S.; SHETTY, P. Flavonoids as therapeutic agents in diabetes management. *Current Medicinal Chemistry*, [S.I.], v. 29, n. 20, p. 3395–3410, 2022.

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.

SBD – SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. São Paulo: SBD, 2022.

SHANG, H. et al. *Quercetin improves insulin resistance and modulates the expression of GLUT4 in skeletal muscle of rats*. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, v. 19, n. 2, p. 205-210, 2015.

SHANG, H. X. et al. Flavonoids from natural resources: therapeutic potential for metabolic syndrome. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, [S.I.], v. 2015, p. 1–16, 2015.

SHOJIMA, N.; TOSHIMASA, Y. Progress in genetics of type 2 diabetes and diabetic complications. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 14, n. 4, p. 13, 2023.

SINGH, M.; KUMAR, A. Risks associated with SGLT2 inhibitors: an overview. *Current Drug Safety*, v. 13, n. 2, p. 84–91, 2018.

SONG, R. Mechanism of metformin: a tale of two sites. *Diabetes Care*, v. 39, p. 187–189, 2016.

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.

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

TAN, K. et al. Interaction of antidiabetic α-glucosidase inhibitors and gut bacteria α-glucosidase. *Protein Science*, v. 27, n. 8, p. 1498–1508, 2018.

THEILER, B. A. et al. HPTLC bioautography guided isolation of α-glucosidase inhibiting compounds from *Justicia secunda* Vahl (Acanthaceae). *Phytochemical Analysis*, v. 28, p. 87–92, 2016.

THONGNAK, L.; PONGCHAIDECHA, A.; LUNGKAPHIN, A. Oxidative stress and the risk of insulin resistance and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Redox Biology*, v. 34, p. 101513, 2020.

TIWARI, A. K. et al. Antidiabetic and antihyperlipidemic effect of flavonoids from medicinal plants: a review. *Pharmacognosy Reviews*, [S.I.], v. 8, n. 16, p. 95–104, 2014.

TIWARI, A. K. et al. *Recent trends in therapeutic strategies for the management of diabetes mellitus*. International Journal of Diabetes in Developing Countries, v. 34, n. 1, p. 5-12, 2014.

TROPICOS.org. Missouri Botanical Garden. 12 mai 2025
[<https://tropicos.org/image/100344877](https://tropicos.org/image/100344877).

UCHÔA, E. T. et al. Glucocorticoid-induced insulin resistance in the liver: mechanisms and implications for disease. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, Bethesda, v. 307, n. 12, p. E1104–E1111, 2014.

VALH (Sanguinaria, singamochilla, insulina). Revista Cubana de Plantas Medicinales, 1 (22), 4-6.

VAN RAALTE, D. H. et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity: opposing effects on the liver and skeletal muscle in humans. *Diabetologia*, Berlin, v. 54, p. 1060–1069, 2011.

VINHOLES, J. C. et al. In vitro studies to assess the antidiabetic, anti-cholinesterase and antioxidant potential of *Spergularia rubra*. *Food Chemistry*, v. 129, p. 454–462, 2011.

WANG, H. et al. The role of kaempferol in the inhibition of α -glucosidase and α -amylase: Structure–activity relationship and molecular docking. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, [S.I.], v. 70, n. 8, p. 2456–2463, 2022.

WANG, Y. et al. *Flavonoids from plants as potent α -glucosidase inhibitors: A review*. Phytochemistry Letters, v. 45, p. 1-9, 2022.

WFO (2023): *Justicia secunda Vahl*. Publicado na Internet;. Acesso em: 01 mai 2025.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetes. 2024.

XIAO, J. et al. *Luteolin and its derivatives as promising therapeutic agents for metabolic disorders: A review*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, v. 63, n. 13, p. 1994–2010, 2023.

YAGHOOTI, Hamid; MOHAMMADTAGHVAEI, Narges; MAHBOOBNA, Khadijeh. Effects of palmitate and astaxanthin on cell viability and proinflammatory characteristics of mesenchymal stem cells. International Immunopharmacology, v. 68, p. 164–170, 2019. Acesso em: 17 mai 2025.

YANG, H. et al. *Kaempferol prevents pancreatic beta-cell apoptosis and preserves function in STZ-induced diabetic mice*. Life Sciences, v. 292, p. 120328, 2022.

ZAMBRANO, M. P., & BUSTAMANTE, K. E. (2017). Caracterizacion y estudio Fitoquímico de Justicia secunda

ZHOU, Y. et al. *Luteolin improves cardiovascular health in diabetic models through modulation of oxidative stress and inflammation*. Journal of Ethnopharmacology, v. 292, p. 115226, 2022.

ZUBIAGA, L. et al. Importancia del tracto gastrointestinal en la diabetes de tipo 2: la cirugía metabólica es más que incretinas. *Cirugía Española*, v. 96, n. 9, p. 537–545, nov. 2018.