

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ALINE KLOSTER DA SILVA

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE NANOCÁPSULAS DE
INSULINÁ NO EPITÉLIO INTESTINAL E NO TECIDO ADIPOSEO DE RATOS
ALIMENTADOS COM DIETA HIPERCALÓRICA

PONTA GROSSA
2025

ALINE KLOSTER DA SILVA

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE NANOCÁPSULAS DE
INSULINA NO EPITÉLIO INTESTINAL E NO TECIDO ADIPOSEO DE RATOS
ALIMENTADOS COM DIETA HIPERCALÓRICA

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração: Área de Atenção Interdisciplinar em Saúde, do Setor de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Cavalcante Lipinski

PONTA GROSSA
2025

S586 Silva, Aline Kloster da
Avaliação do efeito da administração de nanocápsulas de insulina no epitélio intestinal e no tecido adiposo de ratos alimentados com dieta hipercalórica / Aline Kloster da Silva. Ponta Grossa, 2025.
47 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Atenção Interdisciplinar em Saúde), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Lipinski.

1. Ratos Wistar. 2. Histomorfometria. 3. Nanocápsulas poliméricas. 4. Dieta hiperlipídica. 5. Intestino delgado. I. Lipinski, Leandro. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Atenção Interdisciplinar em Saúde. III.T.

CDD: 615.19

ALINE KLOSTER DA SILVA

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE NANOCÁPSULAS DE
INSULINA NO EPITÉLIO INTESTINAL E NO TECIDO ADIPOSEO DE RATOS
ALIMENTADOS COM DIETA HIPERCALÓRICA

Dissertação apresentada para obtenção do título de
mestre em Ciências da Saúde na Universidade
Estadual de Ponta Grossa, Área de Atenção
Interdisciplinar em Saúde.

Ponta Grossa, 24 de Setembro de 2025.

Documento assinado digitalmente
 LEANDRO CAVALCANTE LIPINSKI
Data: 07/11/2025 15:40:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Leandro Cavalcante Lipinski – Orientador
Doutor em Clínica Veterinária - Universidade Estadual de Ponta Grossa

Documento assinado digitalmente
 EDMAR MIYOSHI
Data: 07/11/2025 21:50:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Edmar Miyoshi
Doutor em Farmacologia - Universidade Estadual de Ponta Grossa

Documento assinado digitalmente
 ROBSON SCHIMANDEIRO NOVAK
Data: 07/11/2025 19:48:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Robson Schimandei Novak
Doutor em Farmacologia - Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais

AGRADECIMENTOS

Obrigada Deus por toda força que tem me proporcionado para seguir meus sonhos.

Gratidão ao meu pai Ednilson (*in memorian*) que ficou feliz pelo meu sonho e vai estar presente em espírito na minha aprovação.

Gratidão a minha mãe Lucelia que também ficou feliz, mas que também chorou diversas vezes comigo, me apoiando.

Gratidão a minha vó Zélia, pelos cafés em tardes de escrita.

Gratidão ao Rafael que esteve comigo do início ao final deste processo, apoiando-me em todas as decisões e indecisões.

Obrigada ao patrocinador, Fundação Araucária.

Gratidão ao meu orientador, Professor Leandro Lipinski que em meio a tribulações manteve-se ao meu lado e me auxiliou em todos os momentos, vou levar pra sempre a sua forma de trabalho e respeito com as pessoas.

Por último e não menos importante aos alunos e professores de medicina que me ouviram diversas vezes e se dedicaram ao tratamento.

RESUMO

SILVA, A. K. **Avaliação do efeito da administração de nanocápsulas de insulina no epitélio intestinal e no tecido adiposo de ratos alimentados com dieta hipercalórica.** Orientador: Prof. Dr. Leandro Cavalcante Lipinski. Ponta Grossa, 2025. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde), Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2025.

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 são importantes problemas de saúde pública, intimamente associados a complicações metabólicas e cardiovasculares. A administração oral de insulina ainda é um desafio devido à degradação no trato gastrointestinal, e nanocápsulas poliméricas têm sido propostas para aprimorar a entrega intestinal. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da administração oral de nanocápsulas contendo insulina sobre a histomorfometria do intestino delgado e o tecido adiposo de ratos Wistar alimentados com dieta convencional ou dieta hiperlipídica (HFD). Ratos Wistar machos (n=90) receberam tratamento oral diário durante 37 dias com nanocápsulas contendo insulina (0,2 ou 0,4 mL) ou formulações controle, sob dieta convencional ou HFD. O peso corporal foi monitorado; glicemia de jejum e corpos cetônicos foram determinados ao final do tratamento. Duodeno, jejuno e íleo foram processados para análises histológicas e mensurações histomorfométricas (altura de vilosidades e profundidade de criptas). Os depósitos de gordura retroperitoneal, omental e epididimal foram pesados. Como esperado, a HFD promoveu aumento do peso corporal e da adiposidade abdominal em comparação com a dieta convencional. As nanocápsulas de insulina administradas por via oral não alteraram a glicemia de jejum nem os corpos cetônicos em relação aos controles dietéticos correspondentes. Em contraste, a histomorfometria intestinal revelou interações significativas entre dieta e tratamento, sendo que as nanocápsulas de insulina — especialmente sob HFD — estiveram associadas ao aumento da altura das vilosidades e à maior profundidade das criptas nos segmentos do intestino delgado, particularmente no jejuno. Esses achados são consistentes com um efeito trófico local sobre a mucosa intestinal. Os efeitos nos depósitos adiposos foram limitados e específicos por grupo, sem redução consistente da massa de gordura. Trinta e sete dias de administração oral de nanocápsulas contendo insulina promoveram alterações morfológicas compatíveis com maior trofismo intestinal, sem efeitos sistêmicos detectáveis sobre a glicemia de jejum. Os dados sustentam uma ação predominantemente local no intestino nesse intervalo de tempo; intervenções mais prolongadas e a inclusão de biomarcadores adicionais são necessárias para esclarecer o impacto metabólico sistêmico.

Palavras-chave: ratos Wistar; insulina; nanocápsulas poliméricas; dieta hiperlipídica; intestino delgado; histomorfometria; tecido adiposo.

ABSTRACT

SILVA, A. K. **Avaliação do efeito da administração de nanocápsulas de insulina no epitélio intestinal e no tecido adiposo de ratos alimentados com dieta hipercalórica.** Orientador: Prof. Dr. Leandro Cavalcante Lipinski. Ponta Grossa, 2025. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde), Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2025.

Obesity and type 2 diabetes mellitus are major public health problems closely linked to metabolic and cardiovascular complications. Oral insulin remains challenging due to degradation in the gastrointestinal tract, and polymeric nanocapsules have been proposed to enhance intestinal delivery. To evaluate the effect of orally administered insulin-loaded nanocapsules on small-intestinal histomorphometry and adipose tissue in Wistar rats fed a conventional diet or a high-fat diet (HFD). Male Wistar rats (n=90) received daily oral treatment for 37 days with insulin-loaded nanocapsules (0.2 or 0.4 mL) or control formulations, under conventional diet or HFD. Body weight was monitored; fasting glycemia and ketone bodies were determined at the end of treatment. Duodenum, jejunum, and ileum were processed for histology and histomorphometric measurements (villus height and crypt depth). Retroperitoneal, omental, and epididymal fat pads were weighed. As expected, HFD increased body weight and abdominal adiposity compared with the conventional diet. Oral insulin nanocapsules did not change fasting glycemia or ketone bodies relative to the corresponding dietary controls. In contrast, intestinal histomorphometry revealed significant diet × treatment interactions, with insulin nanocapsules—particularly under HFD—associated with increased villus height and deeper crypts in small-intestinal segments, most notably in the jejunum. These findings are consistent with a local trophic effect on the intestinal mucosa. Effects on adipose depots were limited and group-specific, without a consistent reduction in fat mass. Thirty-seven days of oral insulin-loaded nanocapsules promoted morphological changes compatible with enhanced intestinal trophism, without detectable systemic effects on fasting glycemia. The data support a primarily local intestinal action in this timeframe; longer interventions and additional biomarkers are warranted to clarify systemic metabolic impact.

Keywords: wistar rats; insulin; polymeric nanocapsules; high-fat diet; small intestine; histomorphometry; adipose tissue.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 -	Grupos, número de ratos, descrição e tratamento instituído.....	19
Figura 1 -	Peso corporal 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias <i>post-hoc de Tukey</i> (n=90).....	24
Figura 2 -	Peso da gordura retroperitoneal após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias <i>post-hoc de Tukey</i> (n=90)...	25
Figura 3 -	Peso da gordura omental após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias <i>post-hoc de Tukey</i> (n=90)..	26
Figura 4 -	Peso da gordura Epididimal após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias <i>post-hoc de Tukey</i> (n=90)...	26
Figura 5 -	Glicemia após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias <i>post-hoc de Tukey</i> (n=90).....	28
Figura 6 -	Corpos cetônicos após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias <i>post-hoc de Tukey</i> (n=90).....	30
Figura 7 -	Proteína Plasmática após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias <i>post-hoc de Tukey</i> (n=90).....	30
Figura 8 -	Vilosidade Duodeno após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias <i>post-hoc de Tukey</i> (n=90).....	32
Figura 9 -	Cripta Duodeno após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias <i>post-hoc de Tukey</i> (n=90).....	32
Figura 10 -	Vilosidade Jejuno após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias <i>post-hoc de Tukey</i> (n=90).....	33
Figura 11 -	Cripta Jejuno após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias <i>post-hoc de Tukey</i> (n=90).....	34
Figura 12 -	Vilosidade Íleo após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias <i>post-hoc de Tukey</i> (n=90).....	35
Figura 13 -	Cripta Íleo após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias <i>post-hoc de Tukey</i> (n=90).....	36

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	10
2.1 GERAL	10
2.2 ESPECÍFICOS	10
3 REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1 OBESIDADE	11
3.2 DIABETES	12
3.3 INTESTINO	13
3.4 INSULINA	15
3.5 NANOCÁPSULA DE INSULINA	16
3.6 DIETA HIPERCALÓRICA	17
4 MATERIAL E MÉTODOS	18
4.1 OBTENÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS CONTENDO INSULINA	18
4.2 ESTUDOS EXPERIMENTAIS E COLETA DE AMOSTRAS	18
4.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5.1 NANOCÁPSULA DE INSULINA	23
5.2 PESO CORPORAL	23
5.3 PESO DAS GORDURAS	25
5.4 GLICEMIA	27
5.5 CORPOS CETÔNICOS E PROTEÍNA PLASMÁTICA	29
5.6 INTESTINO	31
6 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	39
ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO PELA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)	46

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica não transmissível que afeta indivíduos de todas as idades e diferentes grupos sociais. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, caracteriza-se pelo excesso de gordura corporal em níveis capazes de prejudicar a saúde (OMS, 2022). Sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores sociais, econômicos, culturais, biológicos e ambientais. Além disso, constitui importante fator de risco para outras enfermidades, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares e hipertensão arterial. O tratamento baseia-se em mudanças nos hábitos alimentares, prática regular de atividade física e acompanhamento multiprofissional (Opas, 2022).

A diabetes mellitus está frequentemente associada ao excesso de peso e à obesidade. No Brasil, a mortalidade por diabetes aumentou de 54.855 óbitos em 2010 para 75.438 em 2021, conforme o Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde (Brasil, 2022). Em grande parte, esses óbitos decorrem de complicações agudas que poderiam ser prevenidas mediante acompanhamento adequado nos serviços de saúde, acesso a medicamentos — como a insulina injetável — e ações de educação em saúde (Brasil, 2022).

O intestino nos mamíferos é subdividido em delgado e grosso, além de suas funções de digestão de alimentos e absorção de água e nutrientes, ele secreta muco e apresenta motilidade que mistura o conteúdo luminal e o coloca em contato com o epitélio intestinal (Carabotti, 2015). O epitélio intestinal do intestino delgado é colunar simples, com borda estriada. Apresenta vilos que são proeminentes e na sua base encontra-se as criptas de Lieberkühn.

A insulina é amplamente utilizada no controle da diabetes mellitus; todavia, a via subcutânea apresenta desvantagens, como risco de hipoglicemia, dor no local de aplicação e hiper insulinemia periférica, que podem gerar efeitos colaterais indesejáveis e reduzir a adesão ao tratamento (Herrador Ortiz e Llanos Méndez, 2010; Li *et al.*, 2016; Paul *et al.*, 2017).

Nesse contexto, a nanotecnologia surge como alternativa promissora para melhorar a biodisponibilidade de fármacos no intestino. A administração oral de nanocápsulas gastro resistentes pode permitir que a insulina chegue intacta ao intestino e exerça sua ação local e/ou sistêmica. Essa via é, em geral, melhor aceita pelos pacientes, não requer auxílio profissional, reduz custos logísticos e tende a

favorecer a adesão terapêutica (Homayun; Choi, 2020; Uppal *et al.*, 2018; Alexander, 2009).

Estudos prévios indicam que a insulina oral pode modular receptores intestinais e vias do eixo intestino-cérebro, influenciando mecanismos de regulação da fome, saciedade e metabolismo energético; contudo, esses processos ainda necessitam de maior elucidação (Lipinski *et al.*, 2017; Rodrigues *et al.*, 2020).

Entretanto, devido à influência de múltiplos fatores — genéticos, ambientais e hormonais —, a fisiopatologia da obesidade permanece incompletamente compreendida (Considine *et al.*, 1996; Mota, 2021). Diante do aumento global da obesidade e da prevalência crescente de resistência à insulina e diabetes mellitus, compreender mecanismos fisiológicos e alternativas terapêuticas é essencial. Assim, este estudo tem como objetivo avaliar o efeito da administração de nanocápsulas de insulina no epitélio intestinal e nos tecidos adiposos de ratos alimentados com dieta hipercalórica.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar o efeito da administração de nanocápsulas de insulina no epitélio intestinal de ratos alimentados com dieta hipercalórica.

2.2 ESPECÍFICOS

Desenvolver as nanocápsulas poliméricas com e sem insulina utilizando Eudragit ® S100 e o método de secagem por pulverização;

Avaliar os efeitos da administração oral das nanocápsulas de insulina no ganho de peso, glicemia e corpos cetônicos;

Avaliar os efeitos da administração oral das nanocápsulas de insulina no peso dos tecidos adiposos epididimal, retroperitônio e omento;

Avaliar os efeitos da administração oral das nanocápsulas de insulina no epitélio intestinal duodeno, jejuno e íleo pela análise histomorfométrica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica não transmissível (DCNT) definida como o acúmulo excessivo de tecido adiposo em decorrência de balanço energético positivo, causando prejuízos à saúde. Acomete indivíduos de todas as idades e diferentes grupos sociais. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores ambientais, alimentares, sociais, culturais, econômicos, psicológicos e genéticos (ABESO, 2016; OPAS, 2022; Brasil, 2024).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, mais de 1 bilhão de pessoas no mundo apresentam obesidade. Estima-se que, em 2025, cerca de 167 milhões de pessoas, incluindo crianças e adolescentes, terão sobrepeso ou obesidade (OPAS, 2022; Brasil, 2024).

A etiologia da obesidade relaciona-se ao consumo elevado de alimentos ultraprocessados — de baixo valor nutricional e ricos em sódio, gorduras e carboidratos — em substituição a alimentos in natura ou minimamente processados. O balanço energético positivo leva ao acúmulo de calorias no tecido adiposo, influenciando a regulação central da homeostase energética. Além disso, o excesso e a localização da gordura corporal alteram a produção de adipocinas e mediadores inflamatórios, afetando o metabolismo da glicose e, consequentemente, dos lipídios (Pagliai *et al.*, 2021).

A obesidade associa-se ao risco de diversas comorbidades, como doenças cardiovasculares (DCV), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças respiratórias crônicas. Intervenções alimentares e comportamentais, acesso facilitado a alimentos in natura, atendimento prioritário em centros especializados, uso de medicamentos e procedimentos cirúrgicos podem auxiliar no tratamento dos indivíduos acometidos (ABESO, 2016).

Adicionalmente, estudos sobre o eixo intestino-cérebro (gut-brain axis) demonstram que a fisiopatologia da obesidade é mediada por mecanismos neurológicos, metabólicos e imunológicos (Osadchiy; Martin; Mayer, 2019).

Os diferentes tipos de tecido adiposo apresentam mecanismos biológicos relacionados à obesidade e a outras doenças metabólicas. O tecido adiposo é multifuncional, composto por adipócitos com subtipos e funções específicas,

classificados em tecido adiposo branco, marrom, bege e rosa (Montanari; Pošćić; Colitti, 2017; Saely; Geiger; Drexel, 2011; Saito *et al.*, 2020).

O tecido adiposo branco (TAB) é o mais comum, localizado no subcutâneo e ao redor dos órgãos. De coloração branca ou amarelada, atua como reserva de energia sob a forma de triglicerídeos (Pinto, 2014). O tecido adiposo marrom (TAM), de coloração acastanhada devido à alta densidade mitocondrial, está presente em pequena quantidade em adultos (Fonseca-Alaniz *et al.*, 2007). Outros dois tipos apresentam características mistas. O tecido adiposo bege (TABe), localizado em pequenas regiões do TAB, possui mitocôndrias e pode ser induzido por exposição ao frio ou exercício físico, atuando na termorregulação. O tecido adiposo rosa (TAR), identificado mais recentemente, está presente em recém-nascidos e auxilia na termorregulação durante a primeira fase da vida (Bonfante *et al.*, 2015).

3.2 DIABETES

A diabetes mellitus (DM) é uma doença de prevalência crescente na população brasileira. Segundo dados do Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde (Brasil, 2022), a mortalidade por diabetes mellitus passou de 54.855 óbitos em 2010 para 75.438 em 2021. Nesse mesmo período, os óbitos em indivíduos com 80 anos ou mais apresentaram as maiores taxas, atingindo 9,3% em 2021. Já entre os adultos de 45 a 59 anos, observou-se o maior percentual de obesidade (36,1%), com maior prevalência entre pessoas que se autodeclararam de raça/cor preta (30,9%) (Brasil, 2022).

A DM é classificada principalmente em dois tipos: diabetes tipo 1 (DM1) e diabetes tipo 2 (DM2), ambas caracterizadas pela hiperglicemia, definida como o aumento persistente da concentração de glicose no sangue. A hiperglicemia pode ocasionar sintomas como fadiga, poliúria, polidipsia, perda inexplicada de peso, alterações visuais e, em casos graves, levar ao coma e ao óbito (ADA, 2022).

A DM1 tem início geralmente na infância ou juventude, e sua fisiopatologia está relacionada à destruição imunomediada das células β pancreáticas, resultando na ausência de secreção de insulina. A condição, também descrita como diabetes autoimune latente em adultos (LADA), pode manifestar-se mais tardiamente, mas caracteriza-se pela dependência imediata de insulinoterapia (ADA, 2022).

Na DM2, há resistência à ação da insulina associada à redução progressiva da secreção pelas células β pancreáticas. Fatores de risco incluem predisposição genética, envelhecimento, inatividade física, dieta hipercalórica, sobrepeso e obesidade. Em contraste com a DM1, seus sintomas iniciais são mais discretos (ADA, 2022).

A fisiopatologia da DM2 envolve mecanismos combinados, como: secreção aumentada de glucagon pelas células α das ilhotas pancreáticas, intensificação da gliconeogênese hepática, diminuição da captação periférica de glicose pelo músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, redução do efeito das incretinas no intestino delgado, aumento da reabsorção renal de glicose, além de alterações na sinalização neuronal e resistência à insulina no sistema nervoso central (SBD, 2020).

O tratamento da DM2 geralmente inicia-se com mudanças no estilo de vida, adoção de dieta equilibrada e uso de medicamentos orais. A insulinoterapia torna-se necessária apenas após a falência das células β pancreáticas (ADA, 2022; SBD, 2020).

A insulinoterapia, por via subcutânea e em múltiplas doses, é eficaz no controle glicêmico, mas apresenta desvantagens como risco de hipoglicemia, dor local no sítio de aplicação e hiperinsulinemia periférica. Essa última está associada a efeitos adversos, incluindo ganho de peso indesejado, hipertensão arterial, dislipidemia e aumento do risco de doença coronariana (Herrador Ortiz; Llanos Méndez, 2010; Li *et al.*, 2016; Paul *et al.*, 2017).

Adicionalmente, a insulina pode modular a secreção de hormônios intestinais, a função da barreira intestinal e a expressão de transportadores de nutrientes, ressaltando o papel do intestino na regulação do metabolismo energético por meio da comunicação direta com o sistema nervoso central — eixo intestino-cérebro — e da secreção de hormônios regulatórios de fome e saciedade (Cryan *et al.*, 2019).

3.3 INTESTINO

O intestino é dividido em duas porções principais: intestino delgado e intestino grosso. O intestino delgado, que se estende do esfíncter pilórico até a válvula ileocecal, é composto por duodeno, jejuno e íleo. Já o intestino grosso

estende-se da extremidade distal do íleo até o ânus, sendo responsável pela absorção de líquidos e sais, além da formação das fezes. Estruturalmente, o intestino grosso compreende o ceco, o cólon, o reto e o canal anal (Drake, 2013).

Além de sua função anatômica, o intestino é essencial na digestão de alimentos, absorção de água e nutrientes, secreção de muco e enzimas digestivas. Sua motilidade garante o contato do conteúdo luminal com o epitélio intestinal, favorecendo o processo absorptivo (Carabotti, 2015).

O epitélio intestinal do intestino delgado é colunar simples, com borda estriada. Apresenta vilos que são proeminentes e na sua base encontra-se as criptas de Lieberkühn (glândulas intestinais), grande responsável pela divisão celular e reposição de epitélio mucoso (Bacha; Bacha, 2003).

Rodrigues *et al.* (2020) demonstraram que a administração oral de insulina nanoestruturada em ratos submetidos a dieta rica em glicose resultou em aumento das criptas intestinais. De forma semelhante, Lipinski *et al.* (2017) observaram que a administração oral de 20 UI de insulina em ratos submetidos a dieta hiperlipídica reduziu o ganho de peso, levantando a hipótese de que o fármaco pode modular o epitélio intestinal. Apesar disso, o mecanismo envolvido ainda não foi elucidado.

Diversos trabalhos também descrevem a importância do eixo intestino-cérebro (gut-brain axis), no qual alterações da microbiota podem afetar metabolismo energético, resposta imune e regulação endócrina (Osadchiy; Martin; Mayer, 2019; Longo; Rizza; Federici, 2023; Liu; Huh; Shah, 2022). Modificações nesse eixo estão associadas não apenas à obesidade, mas também a doenças inflamatórias intestinais, resistência insulínica e distúrbios metabólicos (Bachmann *et al.*, 1979; Braniste *et al.*, 2014; Nohr *et al.*, 2013; Frost *et al.*, 2014; Perry *et al.*, 2016).

Entre os principais hormônios envolvidos, destacam-se leptina (LEP), grelina e o peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), produzidos no intestino e reguladores de apetite, saciedade e metabolismo da glicose (Liu; Huh; Shah, 2022). O GLP-1, por exemplo, reduz a secreção de glucagon pelas células α pancreáticas, aumenta a liberação de insulina pelas células β , retarda o esvaziamento gástrico e sinaliza saciedade ao sistema nervoso central.

Atualmente, análogos do GLP-1 têm sido utilizados no tratamento da obesidade, promovendo perda de peso, redução da ingestão alimentar e melhora do controle glicêmico. Em estudo conduzido por Rodrigues e Castro (2022), pacientes tratados com liraglutida apresentaram perda ponderal significativa, bem como

melhora nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), reforçando seu potencial terapêutico na obesidade e na DM2.

Por fim, em trabalhos como Ganong (1999) foi observado em indivíduos com DM hipertrofia e hiperplasia no epitélio intestinal, frequentemente antes mesmo da manifestação clínica da hiperglicemia. Esse crescimento ocorre predominantemente no intestino delgado, aumentando a capacidade absorptiva de carboidratos (Ganong, 1999; Weser *et al.*, 1986). Estudos indicam que a administração oral de insulina pode atenuar esse processo, reduzindo a hiperplasia e inibindo a proliferação celular epitelial em animais com DM (Sukhotnik *et al.*, 2005).

3.4 INSULINA

A insulina é um hormônio polipeptídico constituído por 51 aminoácidos, organizados em duas cadeias (A e B), unidas por pontes de dissulfeto. Sua principal função é promover a captação e o armazenamento de nutrientes, favorecendo a síntese de glicogênio a partir da glicose, o depósito de ácidos graxos na forma de triglicerídeos e a incorporação de aminoácidos em proteínas (Klein, 2015).

Além de seu papel central na homeostase glicêmica, a insulina influencia processos fisiológicos no intestino, incluindo a secreção de hormônios intestinais, a manutenção da barreira epitelial e a expressão de transportadores de glicose. Essa interação evidencia a importância do eixo intestino-cérebro (gut-brain axis) na regulação da fome, da saciedade e do metabolismo energético (Cryan *et al.*, 2019).

Ussar *et al.* (2017) demonstraram que a administração oral de insulina pode alcançar receptores de insulina (IR), mediando a captação de glicose por meio do sódio-glucose linked transporter 1 (SGLT1) e do transportador de glicose tipo 2 (GLUT-2), presentes em células β pancreáticas, no fígado e nos rins.

Sukhotnik *et al.* (2005) observaram que a administração oral de insulina promoveu reversão da hiperplasia intestinal em modelos de diabetes, além de inibir a proliferação celular epitelial. Em outro estudo, Rodrigues *et al.* (2020) verificaram que a insulina oral em ratos submetidos a dieta rica em glicose levou ao aumento das criptas intestinais, enquanto Lipinski *et al.* (2017) relataram que a administração oral de insulina em ratos sob dieta hiperlipídica reduziu o ganho de peso, possivelmente por modulação do epitélio intestinal. Apesar dos resultados promissores, os mecanismos subjacentes a esses efeitos ainda não estão

completamente elucidados.

3.5 NANOCÁPSULA DE INSULINA

As nanocápsulas poliméricas são estruturas em escala nanométrica, formadas por polímeros biocompatíveis e empregados como sistemas carreadores de fármacos. Entre suas principais vantagens estão o tamanho reduzido, que favorece a penetração tecidual; a fácil manipulação; a liberação controlada do ativo; a melhora da biodisponibilidade; a incorporação de compostos sem reações químicas complexas; a gastro resistência; e a possibilidade de administração por múltiplas vias, o que estimula a adesão (Souto; Severino; Santana, 2012).

A administração oral de nanocápsulas permite que a insulina chegue ao intestino intacta, preservando sua ação biológica. A via oral também é melhor aceita por pacientes, não requer infraestrutura complexa (como salas estéreis) e reduz custos logísticos, favorecendo a adesão terapêutica (Homayun; Choi, 2020; Uppal *et al.*, 2018; Alexander, 2009).

Para conferir proteção eficaz à insulina contra o ambiente gástrico e garantir liberação específica no intestino delgado e cólon, utilizou-se o polímero Eudragit® S100 como revestimento entérico. Esse polímero, derivado do ácido metacrílico, metilmetacrilato e etilacrilato, é insolúvel em pH ácido (presente no estômago) e se dissolve em $\text{pH} \geq 7,0$, adequando-se à região ileal e colônica — janelas de absorção menos agressivas e mais propícias para insulina (Lee *et al.*, 2020). Estudos demonstraram que nanopartículas de quitosana revestidas com Eudragit® S100 apresentam liberação mínima de insulina em pH 1,2 (gástrico), com liberação rápida no pH 7,4 (intestinal), além de aumentar significativamente a absorção intestinal e a biodisponibilidade oral em modelos animais (Chen *et al.*, 2017).

Outra evidência vem de sistemas de nano compostos contendo Eudragit® S100, que mantiveram a conformação da insulina frente a enzimas digestivas, melhoraram o intestino e promoveram redução da glicemia (Lee *et al.*, 2020).

Esses estudos validam o uso do Eudragit® S100 como revestimento entérico eficaz, justificando seu emprego nas nanocápsulas deste trabalho: proteger a insulina da degradação ácida, direcionar sua liberação para regiões onde a absorção intestinal é mais eficiente, e potencialmente melhorar a

biodisponibilidade oral, contribuindo para o desenvolvimento de terapias orais mais eficazes para o controle da glicemia e da obesidade.

3.6 DIETA HIPERCALÓRICA

Dieta hipercalórica também conhecida como *high-fat diet* (HFD) são utilizadas em pesquisas experimentais para reproduzir o cotidiano da alimentação humana e também das doenças como obesidade. Sendo assim a dieta é muito importante para a nutrição experimental de animais em laboratório (Alamri *et al.*, 2020; Sharma; Taliyan, 2018).

A dieta hipercalórica quando empregada aos roedores aumenta a massa corporal adiposa e também o tamanho das células conhecidas como adipócito. A tolerância oral a insulina é reduzida e altera a microbiota intestinal. Tudo isso pela dieta que proporciona grande quantidade de ácidos graxos de cadeia curta, que são absorvidos pelo intestino (Marques *et al.*, 2016; Scheithauer *et al.*, 2016).

Melo *et al.* (2012) e Gheibi *et al.* (2016) comentam que ratos espontaneamente diabetizados ou com uso de toxinas ou com alimentação HFD em um período maior, têm sido utilizado para estudar a DM2. Além disso, Gheibi *et al.* (2016) descreve que como os ratos tem metabolismo parecido com humanos pode ser usado na investigação dos efeitos de fármacos e observação de outros achados possíveis.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) após a aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais em Pesquisas da UEPG (CEUA- UEPG) no ano de 2024, pelo processo Protocolo UEPG – 24.000011086-0 (Anexo A).

4.1 OBTENÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS CONTENDO INSULINA

O polímero Eudragit ® S100 foi previamente dissolvido em tampão fosfato pH 7,4. Em seguida, a insulina regular foi acrescentada lentamente sob agitação magnética, com o auxílio de uma seringa. Essa formulação foi seca utilizando o equipamento Spray Drying – LABMAQ, modelo MSD 1.0. Foram utilizados os seguintes parâmetros operacionais: pressão de ar de atomização de 1,68 kgf.cm⁻², vazão de 0,22 L.min⁻¹ e temperatura do ar de saída de 60 ± 5°C. Os pós secos foram cuidadosamente recuperados, pesados e armazenados sob refrigeração até o momento do uso. As nanopartículas sem a presença da insulina foram preparadas como controle negativo. As formulações foram obtidas em triplicata. Ficando a dose de nanocápsula de insulina com 2 UI e com 4 UI.

4.2 ESTUDOS EXPERIMENTAIS E COLETA DE AMOSTRAS

4.2.1 Modelo Animal

O estudo de mecanismos fisiopatológicos relacionados à obesidade, à resistência à insulina e à DM é de grande relevância, considerando o aumento contínuo da população afetada. Nesse contexto, os ratos Wistar têm sido amplamente utilizados como modelo experimental em pesquisas de obesidade e diabetes, devido à semelhança metabólica com humanos e à facilidade de reprodução em larga escala.

Durante um intervalo de 37 dias, 93 ratos, da espécie *Rattus Norvegicus* Wistar, sexo masculino, com idade 90 dias e peso médio de 263 gramas, foram separados em 3 grupos de 15 animais e 3 grupos de 16 animais conforme o Quadro 1. Eles foram alocados em sala especial com ventilação, luminosidade e umidade

controlada. Protocolo CEUA/UEPG - 24.000011086-0 (Anexo A). Os animais foram manejados dentro de preceitos éticos e de bem-estar animal, conforme resolução MCT/CONCEA n57.

A administração das nanocápsulas de insulina e nanocápsula sem insulina (placebo) durou 37 dias consecutivos entre o horário das 15:00 às 17 horas.

Quadro 1 - Grupos, número de ratos, descrição e tratamento instituído.

Grupo	Número de ratos	Tratamento
G1	15	Animais com dieta convencional e nanocápsula sem insulina (controle).
G2	15	Animais com dieta convencional e 0,2mL de nanocápsula de insulina oral.
G3	16	Animais com dieta convencional e 0,4 mL de nanocápsula de insulina oral.
G4	15	Animais com dieta hipercalórica e nanocápsula sem insulina (controle).
G5	16	Animais com dieta hipercalórica e 0,2 mL de nanocápsula de insulina oral.
G6	16	Animais com dieta hipercalórica e 0,4mL de nanocápsula de insulina oral.

Fonte: O autor, 2025.

4.2.2 Dieta Convencional x Hipercalórica

A dieta tem fator importante neste projeto. Para os animais do grupo com dieta convencional foi administrada uma ração comum para biotério Nuvilab®, e para dieta hipercalórica (High Fat Diet = HFD) foi produzida uma mistura de 5.000 gramas de ração de biotério Nuvilab®, 5.000 gramas de trigo, 2.000 gramas de gordura animal suína e 2.000 gramas de leite condensado. Acrescido de 200ml de água para facilitar a peletização manual. A secagem ocorreu sob refrigeração por 24 horas. A cada 3 dias foi colocado 400g de acordo com os grupos da dieta convencional e dieta hipercalórica (Quadro 1). Os animais receberam água *ad libitum*. Os animais foram alocados em gaiolas para biotério, e tiveram seus pesos aferidos semanalmente.

4.2.3 Nanocápsula de Insulina Oral

A nanocápsula com insulina foi administrada por via oral, com agulha de gavagem (tamanho 18) em diferentes doses, 0,2mL (G2, G5) e 0,4mL (G3 e G6), e nanocápsula sem insulina (placebo) também por agulha de gavagem na dose de 0,2mL (G1 e G4). A dose de insulina era 4 UI e 2UI. Era preparado 20mL com solução HCl 1 mmol/L (pH $\approx$ 3) toda a semana e o aspecto era de coloração branca e fluída.

O HCl foi utilizado na diluição para evitar a liberação da insulina antes de chegar ao intestino. A nanocápsula de insulina é composta por materiais onde a liberação de drogas é direcionada ao intestino, sendo solúvel em meio intestinal pH 7, promovendo gastroresistência para a insulina e liberação controlada (Patra *et al.*, 2017).

4.2.4 Coleta das Amostras

Ao final do tratamento os animais foram submetidos a jejum alimentar de 6 horas e anestesiados com o protocolo, cetamina 180mg/ Kg e xilazina 30 mg/ Kg em associação por via intraperitoneal.

Após a perda da consciência, o animal foi colocado em decúbito dorsal, realizada uma incisão mediana e abertura dos planos até a cavidade pleural e exposição do coração, sendo realizada punção cardíaca e aspiração de aproximadamente 8 mL de sangue, além da coleta do intestino (duodeno, jejuno e íleo), e gorduras (epididimal, retroperitônio e omento), todas as amostras foram identificadas e conservadas em formol 10%. As gorduras foram pesadas para posterior análise.

4.2.5 Aferição da Glicemia, Corpos Cetônicos e Peso Corporal

Os valores da glicemia sérica e dos corpos cetônicos foram obtidos por meio da punção da veia caudal. Usou as tiras de glicemia descartáveis e aparelho glicosímetro digital Accu-Chek Active® para aferir a glicemia. Os corpos cetônicos foram aferidos no momento da eutanásia com o Monitor de Cetona Freestyle Optium Abbott. O peso dos animais era acompanhado semanalmente e no dia 0 e no dia 37 foram submetidos a jejum de 6 horas para aferir a glicemia. A última dose de nanocápsula de insulina regular foi realizada aproximadamente 23 horas antes da aferição.

4.2.6 Análise Bioquímica

A quantificação das proteínas plasmáticas foi realizada utilizando a refratometria no laboratório de Análise Bioquímica. Após a centrifugação refrigerada por 10 minutos (3.000 rpm) a amostra de sangue, previamente

identificada em Tubo de Coleta com Gel Separador e Ativador de Coágulo, foi coletado o soro com pipeta automática e colocado no prisma do refratômetro analógico, previamente calibrado, para medir o índice de refração.

4.2.7 Processamento Histológico

No laboratório de histologia da UEPG foi realizado o procedimento de corte, fixação, desidratação, incorporação em parafina, preparação das lâminas e coradas. As amostras intestinais foram recortadas em 3 partes de 0,5 cm, acondicionadas em cassetes e processadas em banhos com etanol 70%, 80%, 90% e 100% realizando entre 2 a 4 banhos com duração de 30 minutos. Por último 2 banhos no xilol e finalização com banho de parafina por 1 hora em 60%.

Após a desidratação das amostras realizou a incorporação em blocos de parafina, posicionando as amostra de intestino e gorduras ao centro do bloco e com o lumen intestinal voltado para cima. Foram realizados três blocos por animal, sendo o primeiro com íleo e gordura retroperitoneal (1), segunda com duodeno (2) e terceiro jejuno (2J). Com o resfriamento total do bloco iniciou os cortes transversais utilizando o micrótomo com corte de 5 micrômetros de espessura, acondicionando as amostras com boa visualização na lâmina com albumina para aderência da amostra. As amostras laminadas são secas na estufa por no mínimo 24 horas na temperatura de 35°C.

O corante utilizado para a coloração histológica foi Hematoxilina e Eosina (HE). As lâminas passaram pelo processo de coloração e após colocou a lâminula com um verniz para fixar. Cada bloco foi realizado duas lâminas, sendo uma corada e uma reservada.

4.2.8 Análise Histológica

As imagens dos tecidos foram obtidas e analisadas com fotomicroscópio Olympus LG-PS2 (ampliação de 40x) e utilizando o software TCapture mantendo o padrão, de vilosidades integras, para todas as amostras. Para a histomorfometria utilizou o software ImageJ (calibração: 20 µm) para mensurar o comprimento das vilosidades e a profundidade da cripta.

O comprimento do vilo corresponde a distância entre o ápice da vilosidade

e o início da cripta. A profundidade da cripta foi obtida do início da cripta ao início da submucosa. Foi avaliado as até 7 vilosidades em três campos diferentes nas micrografias pelo programa ImageJ.

A seleção para análise estatística foi por realizada por meio de uma sequência numérica gerada em Excel. As análises histológicas foram conduzidas de forma cega, onde as lâminas foram codificadas por um pesquisador não envolvido na análise, de modo que o avaliador das vilosidades e criptas não tinha conhecimento da qual grupo pertenciam os animais.

4.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

No teste de normalidade utilizou o programa GraphPad Prism versão 9.0, a análise de variância ANOVA de duas vias para múltiplas comparações entre dieta x tratamento, seguido pelo teste *post hoc* de Tukey, com intervalo de confiança em 95% ($p \leq 0,05$).

O número da amostra foi calculado com base nos dados do artigo de Lipinski *et al.* 2017. As variações dos pesos de gordura (desfecho primário) foram utilizadas para definição do N, sendo adotado um nível de significância de $\alpha=0,05$. Os cálculos foram realizados com base na média e desvio padrão, estabelecendo um poder de teste em 90%, usando o programa GPower 3.1.9.2.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final do tratamento, foram eutanasiados 90 animais. Sendo 3 animais que morreram sem causas definidas.

5.1 NANOCÁPSULA DE INSULINA

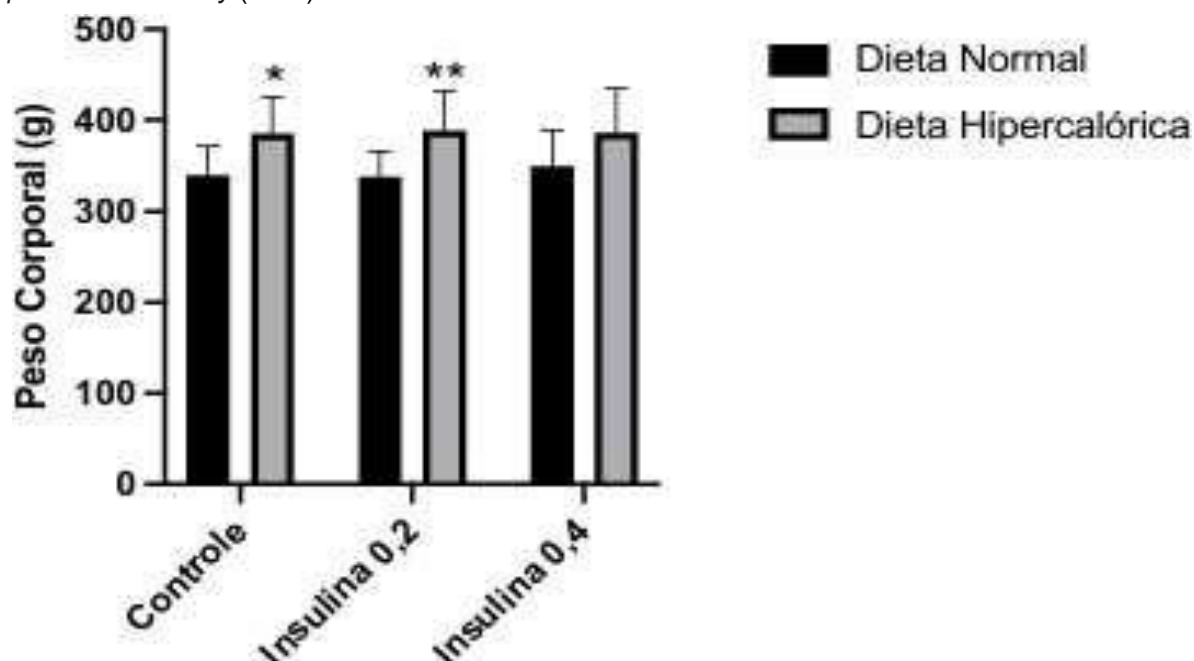
As nanocápsulas com e sem insulina (placebo) obtidas apresentaram tamanho e polidispersão adequados para administração oral segundo o trabalho de Lima (2021). O tratamento durou 37 dias e a administração via oral por gavagem se torna fácil pela confirmação de que todos os ratos receberam a dose correta. O uso de insulina injetável periférica, que é utilizado por muitos pacientes com diabetes insulínica dependentes (Herrador Ortiz; Llanos Méndez, 2010; Li *et al.*, 2016; Paul *et al.*, 2017).

5.2 PESO CORPORAL

A dieta hipercalórica foi significativa (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$), levou a um aumento significativo do peso corporal em relação aos grupos com dieta convencional, especialmente nos animais tratados com 0,2 mL de nanocápsula de insulina oral. Não houve diferença significativa entre os grupos com 0,4 mL de insulina, independentemente da dieta (Figura 1).

Esse achado sugere que a associação entre uma dieta rica em calorias e a insulina oral potencializou o ganho de peso, provavelmente em função da maior eficiência absorptiva observada nos parâmetros histológicos intestinais (vilosidade e cripta jejunal aumentadas).

Figura 1 - Peso corporal 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias *post-hoc* de Tukey (n=90).



Fonte: O autor (2025).

Nota: * $p < 0,05$ comparado com o grupo dieta normal com o mesmo tratamento ** $p < 0,01$ comparado com o grupo dieta normal com o mesmo tratamento ANOVA de 2 vias seguido pelo *post-hoc* de Tukey.

Os achados corroboram com o estudo de Lipinski *et al.* (2017), que demonstrou que a administração oral de 20 UI de insulina por gavagem não resultou em diferenças significativas no armazenamento de tecido adiposo em grupos alimentados com dieta hipercalórica (HFD) associada à insulina, embora tenha sido observada uma redução de aproximadamente 10% no estoque de gordura.

Townsend *et al.* (2008) também mostraram que camundongos alimentados com dieta hiperlipídica apresentaram aumento significativo do peso corporal, assim como o consumo de dieta hipercalórica (cafeteria) induz o aumento de peso com acúmulo de de tecido adiposo conforme o trabalho de Gil-Cardoso *et al.*, (2017).

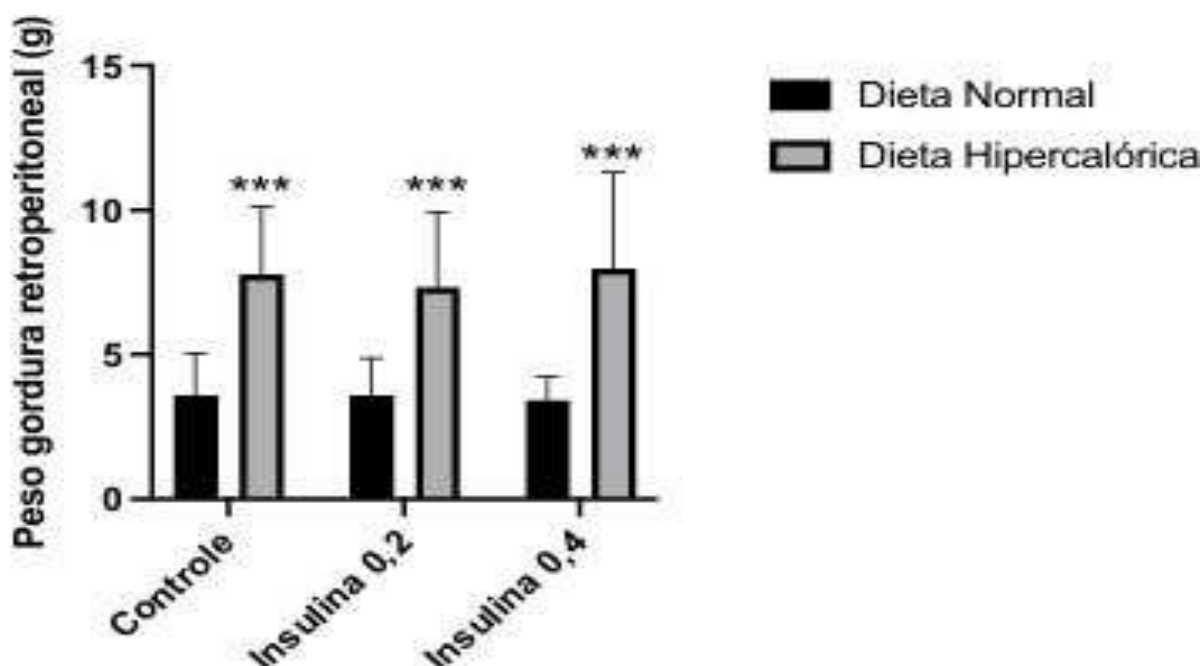
Outro dado importante que compõe o peso corporal é o peso das gorduras que será apresentado a seguir.

5.3 PESO DAS GORDURAS

Observa-se um aumento significativo no acúmulo de gordura retroperitoneal ($***p < 0,001$) nos grupos alimentados com dieta hipercalórica em comparação aos respectivos controles com dieta normal, independentemente do uso de insulina (Figura 2).

Na figura 3, o único grupo com diferença estatística significativa foi o grupo sem insulina * $p < 0,05$, onde a dieta hipercalórica resultou em maior acúmulo de gordura omental em relação à dieta normal. A insulina causou um efeito protetor no acúmulo de gordura no omento. A gordura epididimal também apresentou diferenças significativas ($***p < 0,001$) entre os grupos com dieta hipercalórica e dieta normal, independentemente do uso de insulina (Figura 4).

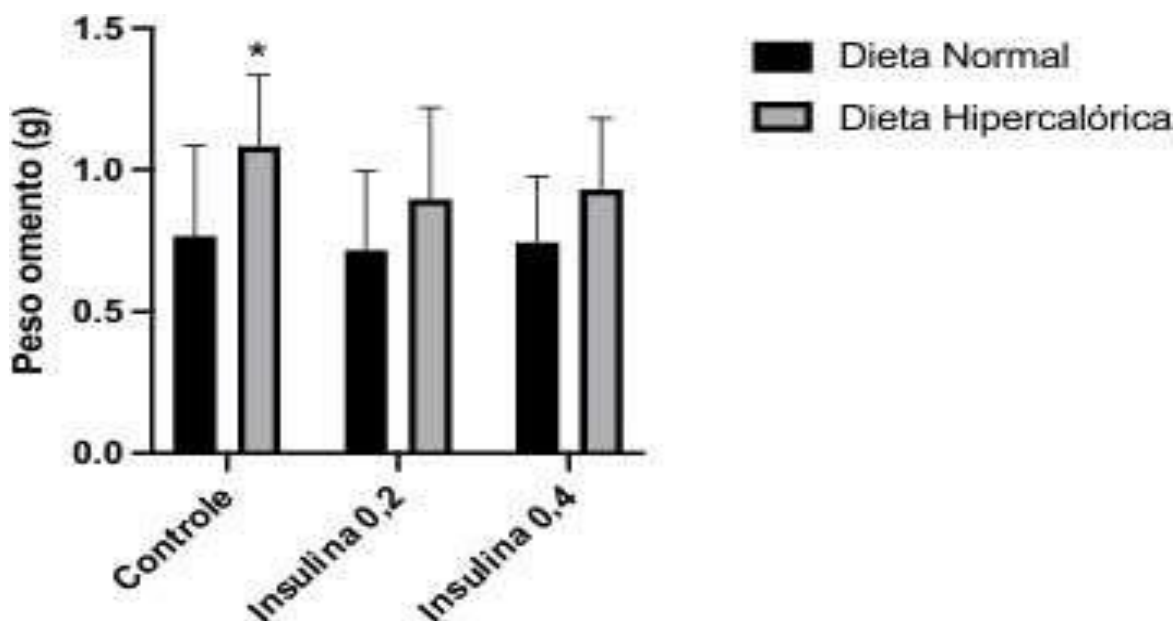
Figura 2 - Peso da gordura retroperitoneal após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias *post-hoc de Tukey* (n=90).



Fonte: O autor (2025).

Nota: *** $p < 0,001$ comparado com o grupo dieta normal com o mesmo tratamento ANOVA de 2 vias seguido pelo *post-hoc de Tukey*.

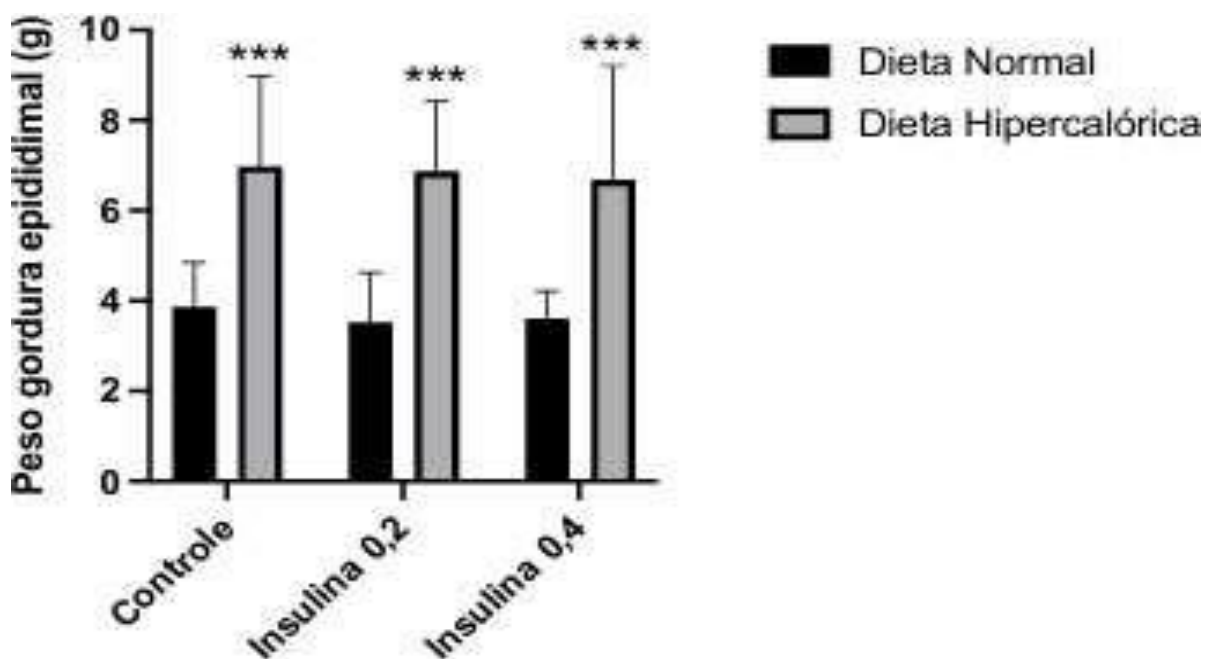
Figura 3 – Peso da gordura omental após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias post-hoc de Tukey (n=90).



Fonte: O autor (2025).

Nota: * $p < 0,05$ comparado com o grupo dieta normal com o mesmo tratamento ANOVA de 2 vias seguido pelo post-hoc de Tukey.

Figura 4 – Peso da gordura Epididimal após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias post-hoc de Tukey (n=90).



Fonte: O autor (2025).

Nota: *** $p < 0,001$ comparado com o grupo dieta normal com o mesmo tratamento ANOVA de 2 vias seguido pelo post-hoc de Tukey.

No presente estudo, o grupo com dieta hipercalórica apresentou a maior média de gordura abdominal, reforçando os efeitos adversos da dieta hipercalórica no acúmulo de tecido adiposo (Gil-Cardoso *et al.*, 2017; Townsend *et al.*, 2008, Smail *et al.*, 2024).

O acúmulo de gordura abdominal geralmente inicia-se pelo consumo excessivo de calorias, especialmente de carboidratos e gorduras, configurando um balanço energético positivo. Após a digestão, os carboidratos são convertidos em glicose, cuja entrada nas células é facilitada pela insulina. O excesso de glicose e energia é convertido em ácidos graxos e triglicerídeos, armazenados principalmente no tecido adiposo visceral ao redor dos órgãos internos, este acúmulo, especialmente no tecido adiposo branco (TAB), compromete o equilíbrio metabólico promovendo a liberação de ácidos graxos livres na veia porta, expondo o fígado a concentrações elevadas, o que contribui para o aumento da resistência à insulina (Miyata *et al.*, 2016).

Smail *et al.* (2024) evidenciaram que o estresse nutricional induzido por dieta hiperlipídica rica em sacarose promoveu alterações inflamatórias e morfológicas no tecido adiposo visceral. Lima (2021) demonstrou que o acúmulo lipídico em adipócitos pode desregular a ação da leptina, um hormônio chave na sinalização de saciedade ao sistema nervoso central. Essa desregulação pode resultar em hiperfagia, agravando o quadro metabólico (Schnurbein *et al.*, 2024).

Rivera *et al.* (2019) descreve que em estados de obesidade e diabetes, a leptina liberada no intestino pode ativar linfócitos T, elevando os níveis de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-12. Townsend *et al.* (2008) também mostraram que camundongos alimentados com dieta hiperlipídica apresentaram aumento significativo do peso corporal, além de níveis elevados de leptina, insulina e glicose, sugerindo resistência insulínica mediada pela leptina.

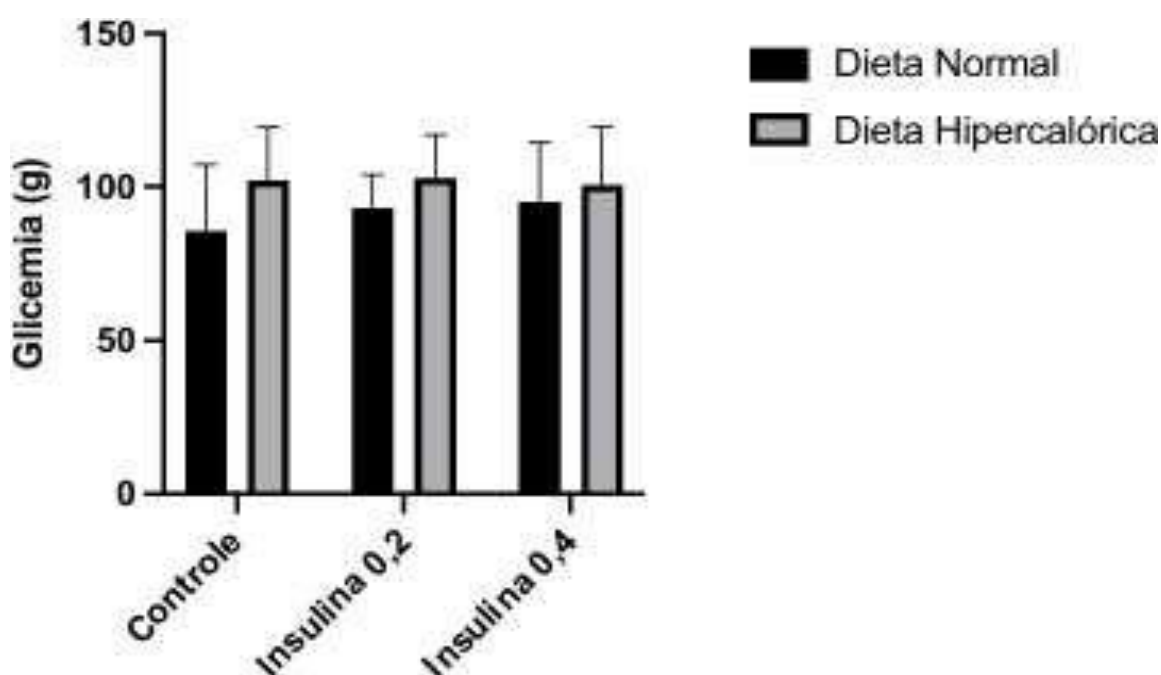
5.4 GLICEMIA

Não houve diferença significativa nos valores séricos de glicemia pré-eutanásia, o que reforça os dados prévios e sugere que a ação da insulina administrada via nanocápsula oral ocorre predominantemente no epitélio intestinal, sem impacto direto no metabolismo sistêmico da glicose (Figura 5). Em contrapartida como a glicemia foi aferida após aproximadamente 23 horas da última administração,

seu efeito pode ter terminado, não demonstrando efeitos. Sugere-se dosagem de hemoglobina glicada.

Dietas hipercalóricas induzem resistência à insulina, o que significa que mesmo com a presença de insulina (endógena ou administrada), os tecidos não conseguem utilizar adequadamente a glicose. Isso resulta em hiperglicemia persistente, mesmo na presença de insulina oral. Lipinski *et al.* (2017), observaram diferença significativa nos níveis de glicemia de jejum entre os grupos dieta hiperlipídica baixo em carboidrato (HFD) e HFD + insulina 20 UI após oito semanas de tratamento. Smail *et al.* (2024) evidenciaram que o estresse nutricional induzido por dieta hiperlipídica rica em sacarose promoveu aumento da glicemia e redução da insulinemia.

Figura 5 - Glicemia após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias *post-hoc* de Tukey (n=90).



Fonte: O autor (2025).

Ao contrário do que foi observado por Lipinski *et al.* (2017), que relataram uma redução significativa na glicemia, nos triglicerídeos séricos e no ganho de peso em ratos que receberam 20 UI insulina oral na forma livre, no estudo atual encontrou um aumento da glicemia nos animais submetidos à dieta hipercalórica com administração de insulina nanoencapsulada, mas sem significância estatística.

Essa diferença de resultados pode ser explicada por diversos fatores. Neste trabalho, a insulina foi incorporada em nanocápsulas e diluída em ácido clorídrico

1mmol/L (pH 0) antes da administração por via oral. Esse tipo de formulação foi pensado justamente para evitar a degradação da insulina no trato gastrointestinal e permitir uma ação mais localizada no epitélio intestinal. Por outro lado, a encapsulação pode ter limitado sua absorção sistêmica, reduzindo sua eficácia nos tecidos que regulam a glicemia, como fígado, rins e músculos (Ussar *et al.*, 2017).

Em Lipinski *et al.* (2017) a insulina foi administrada sem nanocápsula, ou seja, diretamente em sua forma livre. Mesmo com maior risco de degradação no estômago e intestino, essa forma pode ter atingido a circulação rapidamente e, com isso, gerado os efeitos esperados na redução dos níveis glicêmicos.

Outro aspecto importante é o tempo de administração, enquanto o protocolo foi conduzido por 37 dias, o estudo comparativo de Lipinski *et al.* (2017) teve duração de 8 semanas, ou seja 56 dias. É possível que o período mais curto tenha sido insuficiente para provocar mudanças fisiológicas ou hormonais que favorecessem uma melhora no metabolismo da glicose.

Smail *et al.* (2024) evidenciaram que o estresse nutricional induzido por dieta hiperlipídica rica em sacarose promoveu aumento da glicemia, redução da insulinemia e alterações inflamatórias e morfológicas no tecido adiposo visceral.

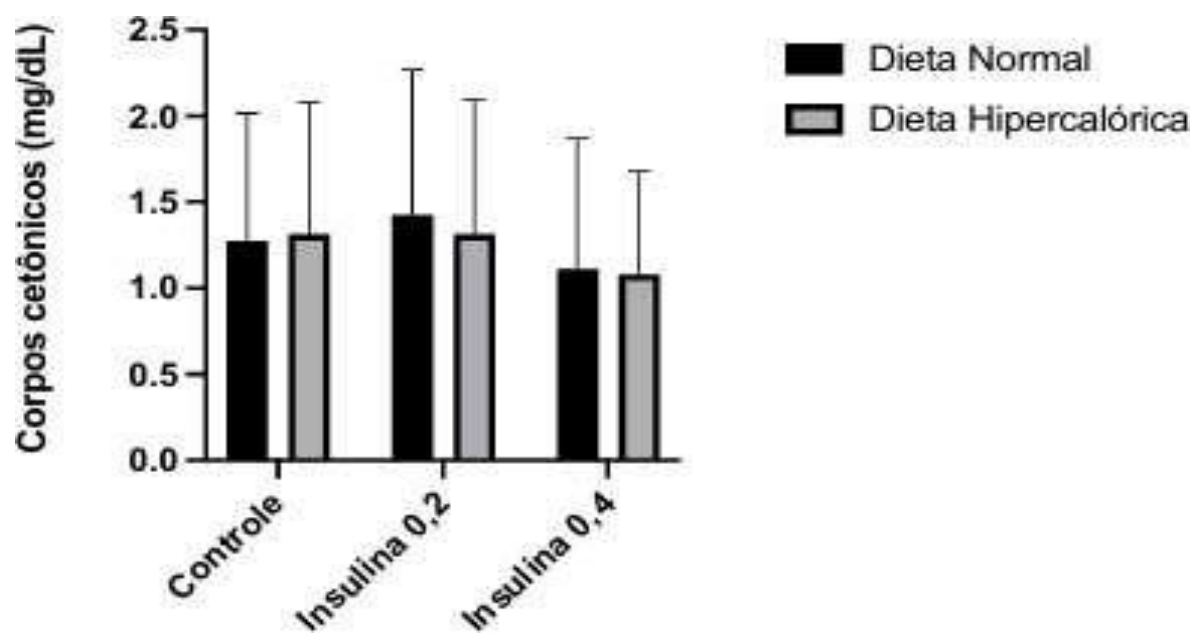
5.5 CORPOS CETÔNICOS E PROTEÍNA PLASMÁTICA

Além disso, não foi detectada significância nas concentrações de corpos cetônicos e na proteína plasmática entre os grupos (Figura 6 e 7). Os corpos cetônicos, produtos do metabolismo lipídico, são indicadores importantes para avaliação de cetose ou cetoacidose em pacientes diabéticos ou pré-diabéticos. A ausência de alteração sugere que não houve mobilização significativa de gordura para o metabolismo energético neste estudo (Veneti *et al.*, 2023).

Importante destacar que, neste estudo, não foram utilizados fármacos para indução da diabetes, pois o objetivo foi avaliar os efeitos isolados da dieta hipercalórica e da nanocápsula de insulina em animais saudáveis.

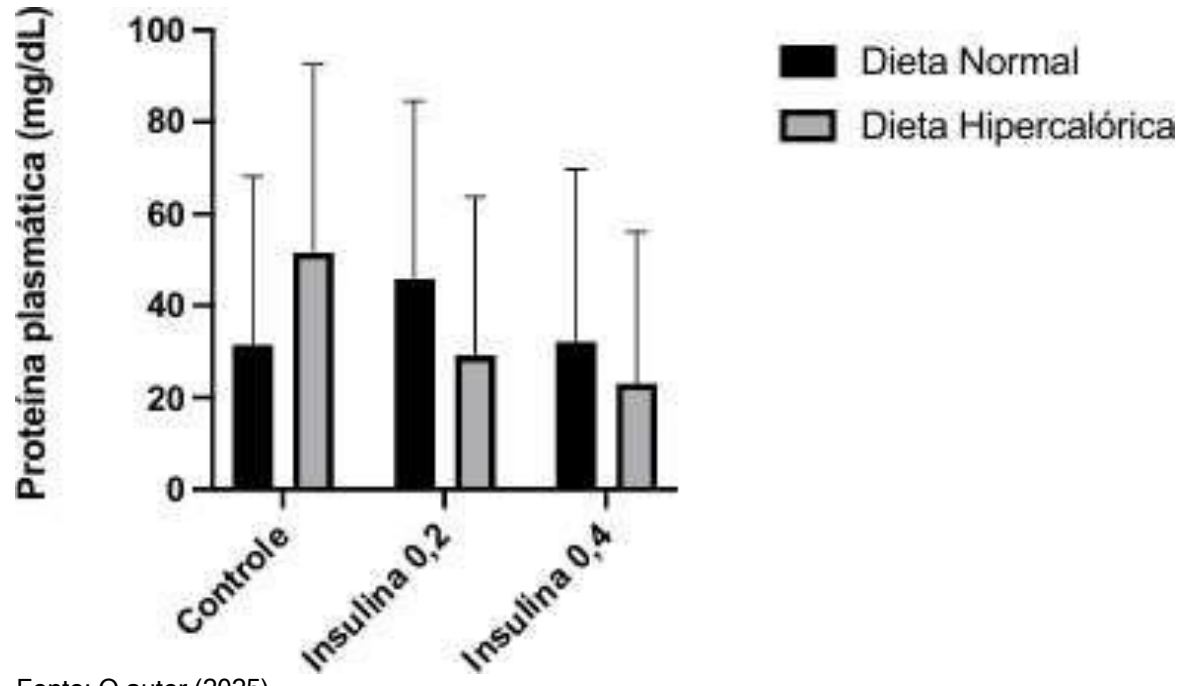
Não houve diferença estatística em proteínas plasmáticas (Figura 7).

Figura 6 - Corpos cetônicos após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias *post-hoc* de Tukey (n=90).



Fonte: O autor (2025).

Figura 7 - Proteína Plasmática após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias *post-hoc* de Tukey (n=90).



Fonte: O autor (2025).

5.6 INTESTINO

A interação entre dieta hipercalórica e o tratamento com nanocápsula de insulina resultou aumento significativo das vilosidade de duodeno ($p < 0,01$), jejuno ($p < 0,001$) e íleo ($p < 0,001$). Com as criptas houve significância na análise de duodeno e jejuno. No duodeno houve um aumento na média da profundidade da cripta dos grupos com tratamento de nanocápsula de insulina, porém não significativo quando comparado aos outros grupos, conforme pode ser observado nos dados a seguir.

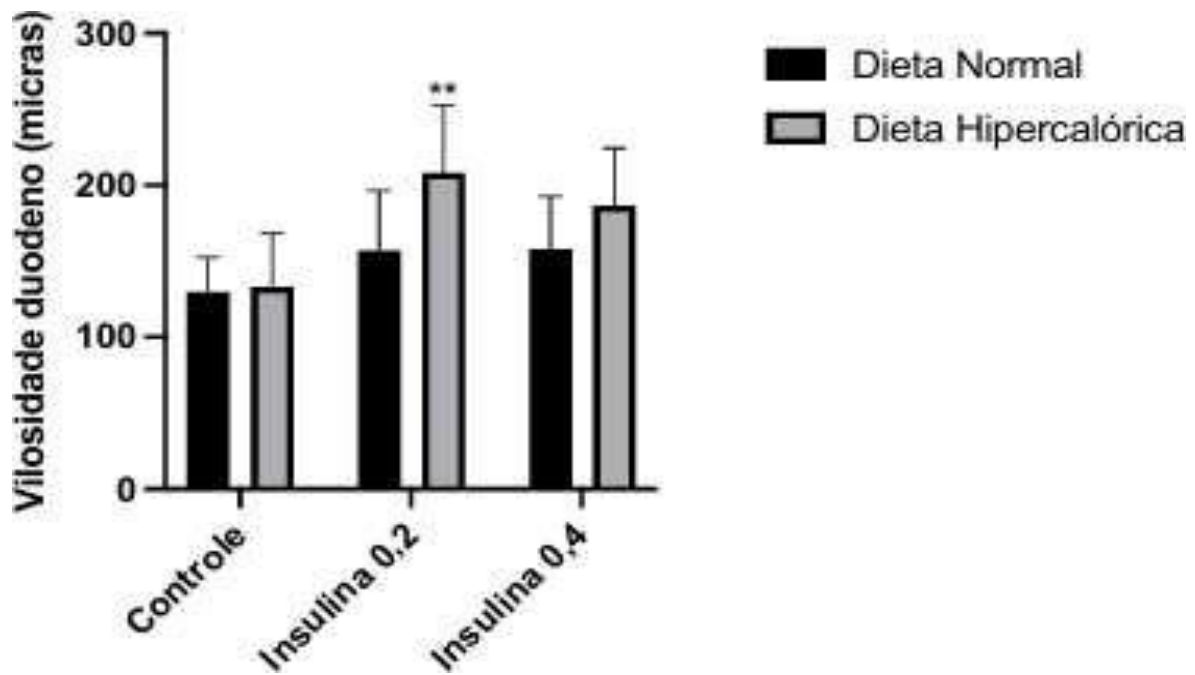
5.6.1 Histomorfometria

A ANOVA de duas vias demonstrou diferença entre os seguintes parâmetros: dieta, tratamento e interação entre as mesmas.

Ao analisar a vilosidade duodenal foi observado um aumento significativo na no grupo dieta hipercalórica com tratamento nanocápsula de insulina 0,2 mL em comparação com a dieta controle (Figura 8), o que sugere que a insulina teve sim um papel de hipertrofia de vilosidade assim como citado por Ussar *et al.* (2017). Na Figura 9, analisou a cripta duodenal, foi observado significância ($***p < 0,001$) nas duas doses de nanocápsula de insulina (0,2 e 0,4mL) quando comparado com o grupo dieta hipercalórica e nanocápsula sem insulina (controle).

Quando Gonçalves Junior e Lipinski (2023) utilizaram uma dieta hiperlipídica e insulina oral sem proteção gástrica, o trabalho não encontrou resultado significativo na vilosidade ou cripta do duodeno em comparação entre os grupos. O que pode demonstrar que o uso de nanocápsula de insulina pode oferecer ao intestino a insulina sem degradação gástrica prévia.

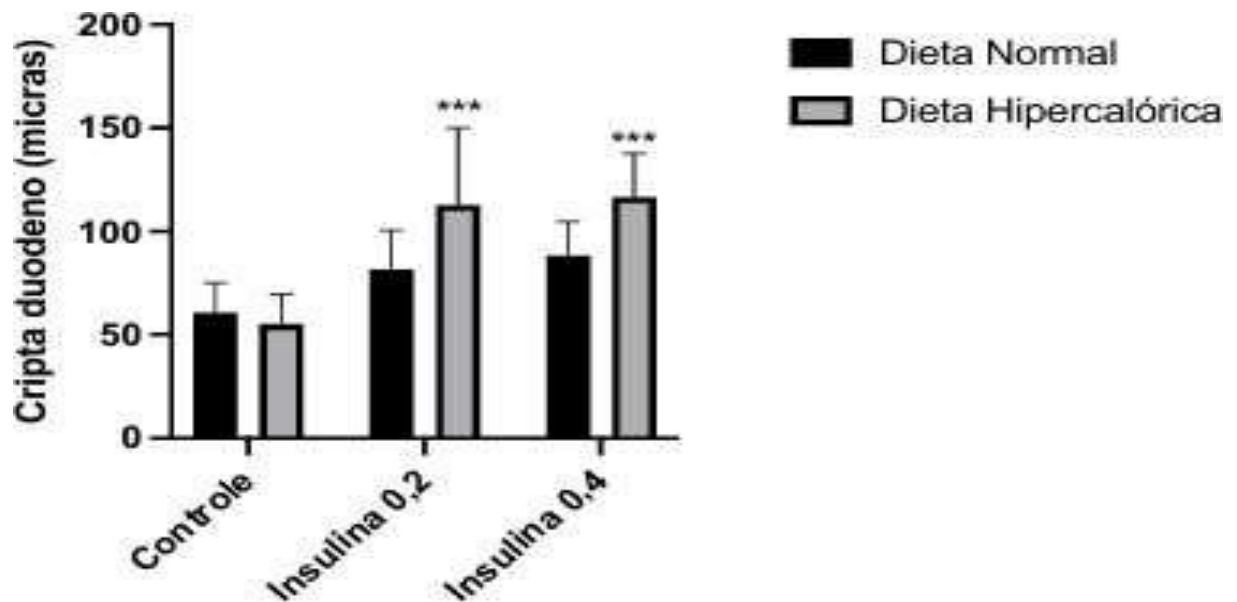
Figura 8 - Vilosidade Duodeno após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias post-hoc de Tukey (n=90).



Fonte: O autor (2025).

Nota: ** $p < 0,01$ comparado com o grupo dieta hipercalórica + controle.

Figura 9 - Cripta Duodeno após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias post-hoc de Tukey (n=90).



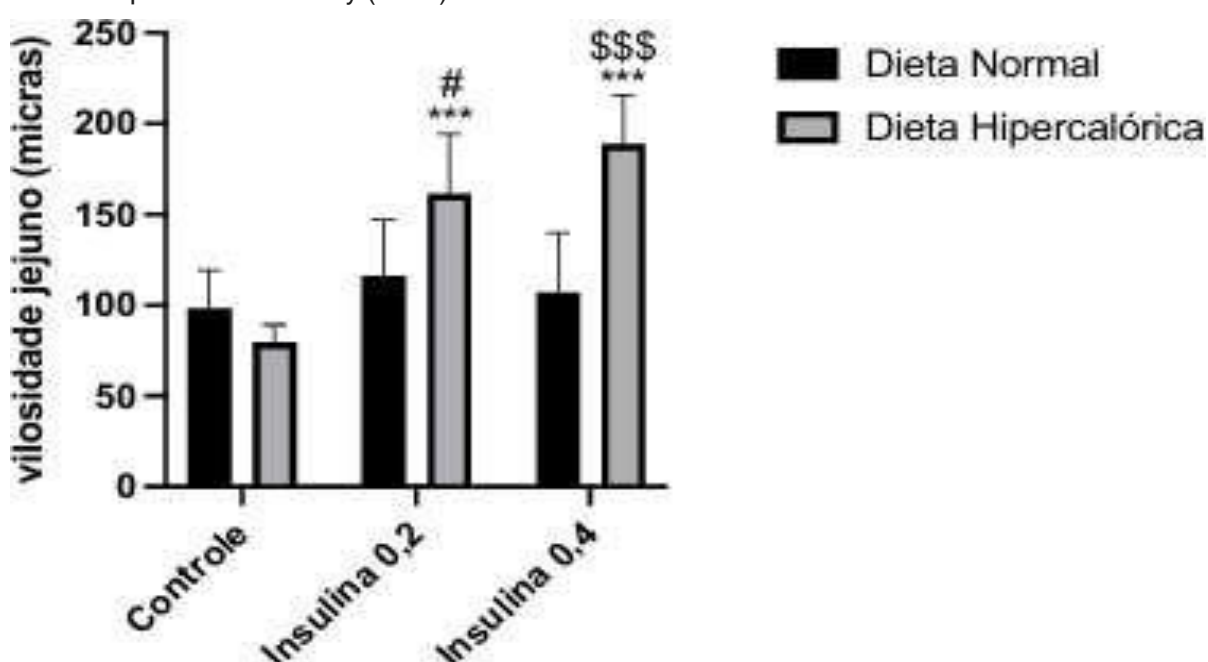
Fonte: O autor (2025).

Nota: *** $p < 0,001$ comparado com o grupo dieta hipercalórica + controle (sem insulina).

A análise histomorfométrica do jejuno nas figuras 10 e 11 demonstrou que a administração oral das nanocápsulas de insulina promoveu alterações significativas tanto no comprimento das vilosidades quanto na profundidade das criptas intestinais, especialmente nos grupos que receberam dieta hipercalórica associada às doses de insulina.

No grupo dieta hipercalórica com tratamento 0,4 mL da vilosidades jejuna (Figura 10), observou-se um aumento expressivo indicando que a insulina oral, ao interagir com o epitélio intestinal, pode estimular mecanismos de proliferação e diferenciação celular (Zhou *et al.* 2018). Esse efeito pode estar associado à ativação de receptores de insulina presentes nos enterócitos e à modulação da sinalização via IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*), que é reconhecido por exercer papel trófico sobre o epitélio gastrointestinal.

Figura 10 - Vilosidade Jejuno após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias post-hoc de Tukey (n=90).

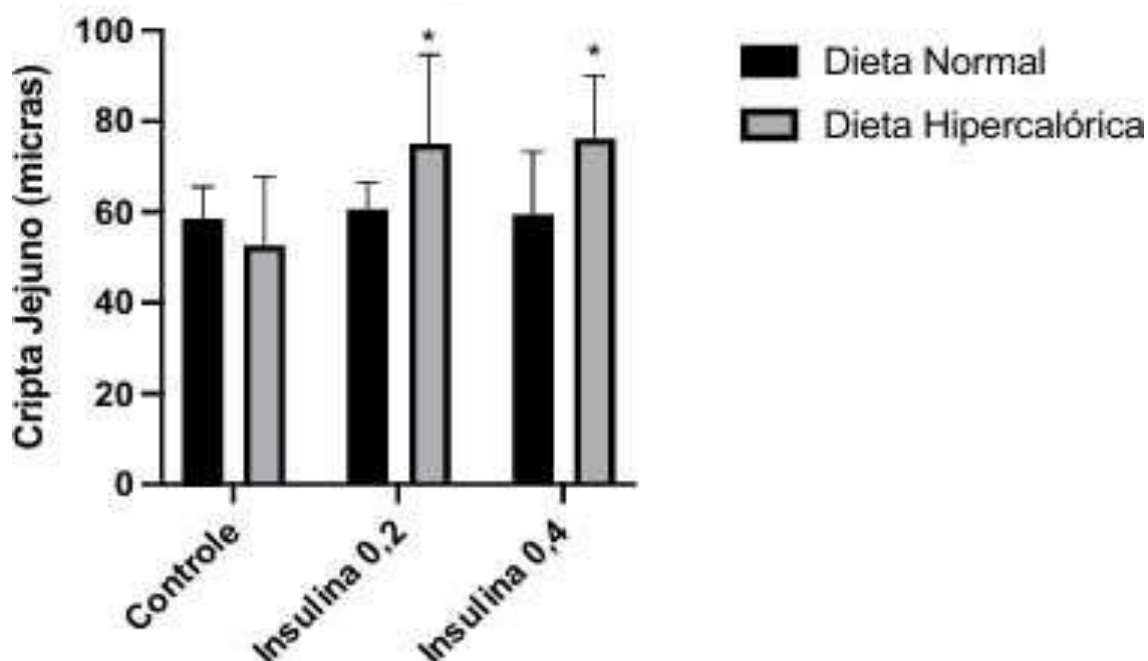


Fonte: O autor (2025).

Nota: *** $p < 0,001$ comparado com o grupo dieta hipercalórica + controle # $p < 0,05$ comparado com o grupo dieta normal + insulina 0,2 \$\$\$ $p < 0,001$ comparado com o grupo dieta normal + insulina 0,4.

Além disso, a maior superfície absorptiva representada pelo alongamento das vilosidades pode potencializar a absorção de nutrientes, o que ajuda a explicar a manutenção do ganho de peso corporal nos grupos hipercalóricos, mesmo sob tratamento com insulina.

Figura 11 - Cripta Jejuno após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias post-hoc de Tukey (n=90).



Fonte: O autor (2025).

Nota: * $p < 0,05$ comparado com o grupo dieta normal + controle.

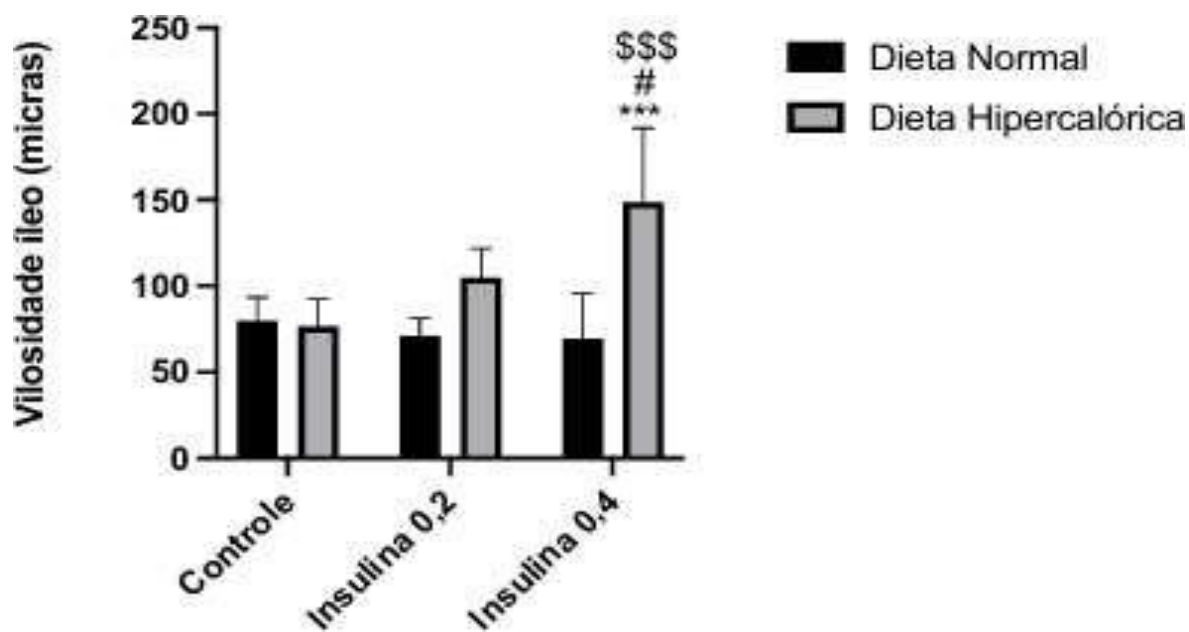
Quanto às criptas jejunais, o aumento de profundidade observado nos grupos tratados com insulina (0,2 e 0,4 mL) sugere maior atividade proliferativa das células- tronco intestinais dessa região (Figura 11). Essa resposta pode refletir um efeito adaptativo à presença constante de insulina no lúmen intestinal, promovendo renovação celular acelerada. Estudos prévios, como os de Rodrigues *et al.* (2020), também demonstraram aumento do número de criptas após administração oral de nanopartículas de insulina, corroborando os achados do presente estudo.

O estudo de Gonçalves Junior e Lipinski (2023) demonstrou o uso de insulina oral com dieta hiperlipídica, observou a diminuição do comprimento da vilosidade nos grupos tratados com insulina e dieta em comparação com grupo controle e uma diferença significativa entre grupos controle com insulina e dieta hiperlipídica, com resultados opostos ao que foi encontrado.

A análise histológica do íleo mostrou que houve diferenças significativas na

vilosidade íleo do grupo dieta hipercalórica com tratamento de nanocápsula de insulina 0,4 mL ($p < 0,05$) quando comparado com o grupo Dieta Hipercalórica + insulina 0,2mL, como pode ser observado na Figura 12.

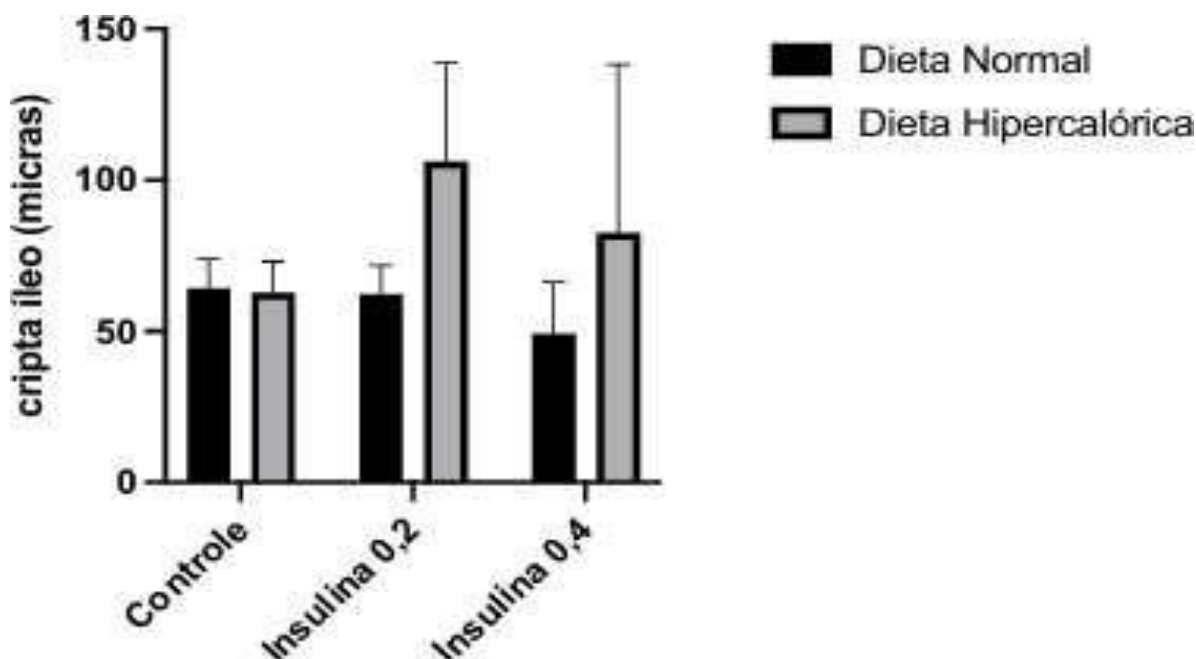
Figura 12 - Vilosidade Íleo após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias post-hoc de Tukey (n=90).



Fonte: O autor (2025).

Nota: *** $p < 0,001$ comparado com o grupo Dieta Hipercalórica + controle; # $p < 0,05$ comparado com o grupo Dieta Hipercalórica + insulina 0,2; \$\$\$ $p < 0,001$ comparado com o grupo Dieta normal + insulina 0,4.

Figura 13 - Cripta Íleo após 37 dias de administração de nanocápsula de insulina, ANOVA de 2 vias post- hoc de Tukey (n=90).



Fonte: O autor (2025).

O intestino desempenha papel fundamental na captação da glicose e na função enteroendócrina, mediada por receptores epiteliais de insulina, como IRS e IGF-1, que regulam o metabolismo e o crescimento celular (Ussar *et al.*, 2017).

Portanto a nanocápsula de insulina pode ter desempenhado a proliferação celular como observado na estatística.

Não houve diferença entre os grupos, mas observou um aumento na cripta do íleo do grupo dieta hipercalórica com insulina 0,2mL o que também foi encontrado no trabalho de Gonçalves Junior e Lipinski (2023) (Figura 13).

Estudos experimentais sugerem que a insulina tem um efeito trófico na mucosa intestinal, sendo em um modelo de síndrome do intestino curto, a insulina oral aumentou significativamente o peso intestinal jejunal e ileal, a altura das vilosidades ileais e a profundidade das criptas (Ben Lulu *et al.*, 2010; Sukhotnik *et al.* 2005). A insulina, além de seu papel sistêmico, pode modular a secreção de hormônios intestinais, a função da barreira intestinal e a expressão de transportadores de nutrientes, destacando a importância do intestino na regulação do metabolismo corporal. Essa regulação é mediada pela comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro, que controla os mecanismos de fome e saciedade (Cryan *et al.*, 2019; Osadchiy, Martin e Mayer, 2019).

Rodrigues *et al.* (2020) observaram que a administração oral de

nanopartículas de insulina, combinada a uma dieta rica em glicose, promoveu o crescimento das criptas intestinais, evidenciando modulação do epitélio intestinal. De forma semelhante, Lipinski *et al.* (2017) relataram que insulina oral em ratos com dieta hipercalórica reduziu o ganho de peso, provavelmente por ação local no intestino.

Outra evidência, vem de sistemas de nano compostos contendo Eudragit® S100, como no estudo de Lee *et al.* (2020) que mantiveram a conformação da insulina frente a enzimas digestivas, melhoraram sua permeabilidade intestinal em até sete vezes e promoveram redução significativa da glicemia oral em modelos de ratos diabéticos, superando formulações sem revestimento entérico.

Além disso, a dieta hipercalórica aumenta a permeabilidade intestinal, modificando a estrutura de absorção como observado no estudo de La Serre *et al.*, (2010) onde o desenvolvimento de inflamação está associado a hiperfagia e a um fenótipo obeso.

6 CONCLUSÃO

A administração oral de nanocápsulas de insulina em ratos Wistar submetidos a dietas convencional e hipercalórica não promoveu diminuição ou aumento na glicemia. No entanto, observou-se que a dieta hipercalórica induziu ganho de peso expressivo e acúmulo de tecido adiposo, enquanto a nanocápsula de insulina esteve associada ao aumento significativo das vilosidade de duodeno ($p<0,01$), jejuno ($p<0,001$) e íleo ($p<0,001$). Assim, a nanocápsula estudada pode representar uma estratégia inicial de modulação intestinal, mas não substitui, no presente formato, as terapias convencionais para controle da glicemia. São necessários novos estudos para aprimorar a formulação, elucidar os mecanismos de ação intestinal e investigar seu potencial impacto metabólico em longo prazo.

REFERÊNCIAS

- ALAMRI, O. D. *et al.* Investigation of antioxidant and anti-inflammatory activities as well as the renal protective potential of green coffee extract in high fat diet/streptozotocin -induced diabetes in male albino rats. **Journal of Functional Foods**, v. 71, p. 103996, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103996>. Acesso em: 20 jul. 2025.
- ALEXANDER, K. Dosage forms and their routes of administration. **Pharmacology**. Elsevier, p. 9-29. 2009. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/293020506_Dosage_Forms_and_Their_Rh <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-369521-5.00002-6>. Acesso em: 10 abr. 2025.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2022. **Diabetes Care**, v. 45, supl. 1, p. 17-38. 2022. Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S17/138925. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>. Acesso em: 20 jul. 2025.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. 4 ed. São Paulo, 2016. 188 p. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2025.
- BACHMANN C.; COLOMBO J.P.; BERUTER J. Short chain fatty acids in plasma and brain: quantitative determination by gas chromatography. **Clin Chim Acta**. v. 92, n. 2, p.153-159. 1979. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(79\)90109-8](https://doi.org/10.1016/0009-8981(79)90109-8). Acesso em: 08 nov. 2025.
- BACHA JR., W. J.; BACHA, L. M. **Atlas colorido de histologia veterinária**. 2. ed. São Paulo: Editora Roca, 2003.
- BEN LULU, S., CORAN, A. G., MOGILNER, J. G., SHAOUL, R., SHAMIR, R., SHEHADEH, N., & SUKHOTNIK, I. Oral insulin stimulates intestinal epithelial cell turnover in correlation with insulin-receptor expression along the villus-crypt axis in a rat model of short bowel syndrome. **Pediatric Surgery International**, v. 26, n.1, p. 37-44. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19847442/>. Acesso em: 10 abr. 2025.
- BONFANTE, I. L. P. *et al.* Novos achados relacionados ao tecido adiposo: uma revisão de literatura sobre o browning e irisina. **Revista Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 22, n. 2, p. 9. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.17696/2318-3691.22.2.2015.135>. Acesso em: 10 abr. 2025.
- BRANISTE, V. *et al.* The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. **Sci Transl Med**, v. 6, n. 263, p. 263. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>. Acesso em: 20 jul. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Cenários da obesidade no Brasil**. Boletim Epidemiológico, v. 55, n. 7. Brasília, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-07.pdf/view>. Acesso em: 20 nov. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Mortalidade por diabetes mellitus no Brasil, 2010 a 2021**. Boletim Epidemiológico, v. 53, n. 45. p. 17-25. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no45/view> Acesso em: 20 jul. 2025.

CARABOTTI, M. *et al.* The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. **Annals of gastroenterology**, v. 28, n. 2, p. 203-209. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830558/>. Acesso em: 20 jul. 2025.

CHEN S, GUO F, DENG T, *et al.* Eudragit S100-coated Chitosan nanoparticles co-loading tat for enhanced oral colon absorption of insulin. **AAPS PharmSciTech.**, v. 18, n. 4, p.1277-1287. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0594-z>. Acesso em: 20 jul. 2025.

CONSIDINE, R. V. *et al.* Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **The New England journal of medicine**, v. 334, n. 5, p. 292-295. 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340503>. Acesso em: 20 jul. 2025.

CRYAN, J. F. *et al.* The microbiota-gut-brain axis. **Physiological reviews**, v. 99, n. 4, p. 1877-2013. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>. Acesso em: 20 jul. 2025.

DRAKE, R. L. *et al.* **Gray's anatomia básica**. Tradução de Adilson Dias Salles *et al.* Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

FONSECA-ALANIZ, M. H. *et al.* Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.2223/JPED.1709>. Acesso em: 20 jul. 2025.

FROST G., SLEETH M.L., SAHURI-ARISOYLU M., *et al.* The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. **Nat Commun.** v. 5, p.3611. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>. Acesso em: 20 jul. 2025.

GANONG, W. F. **Review of Medical Physiology**. 19th. East Norwalk, CT, USA: Appleton & Lange, 1999. Disponível em: <https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/1146/1/Ganong's%20Review%20of%20Medical%20Physiology.pdf> Acesso em: 20 jul. 2025.

GHEIBI, S.; KASHFI, K.; GHASEMI, A. A practical guide for induction of type-2 diabetes in rat: Incorporating a high-fat diet and streptozotocin. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 95, p. 605-613. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.098>. Acesso em: 08 nov. 2025.

GIL-CARDOSO, K. *et al.* A cafeteria diet triggers intestinal inflammation and oxidative stress in obese rats. **British Journal of Nutrition**, v. 117, n. 2, p. 218-229, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114516004608>. Acesso em: 20 jul. 2025.

HERRADOR ORTIZ, Z.; LLANOS MÉNDEZ, A. Eficacia de la insulina de administración oral/bucal en el tratamiento de la diabetes mellitus. **Atención Primaria**, v. 42, n. 6, p. 316-321. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2009.06.017>. Acesso em: 20 jul. 2025.

HOMAYUN, B.; CHOI, H.-J. Halloysite nanotube-embedded microparticles for intestine-targeted co-delivery of biopharmaceuticals. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 579, p. 119-152. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119152>. Acesso em: 20 jul. 2025.

GONÇALVES JUNIOR, R.; LIPINSKI, L. C. Efeito do uso de insulina oral sobre os parâmetros metabólicos de ratos alimentados com dieta hiperlipídica. **Revista FT, Ciências da Saúde**, v. 27, n. 126. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10078598>. Acesso em: 20 jul. 2025.

KLEIN, B. G. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária**. 5 ed. Elsevier Brasil. Brasil. 2015. 624 p.

LA SERRE, C. B.; ELLIS, C.L.; LEE J.; HARTMAN A. L. RUTLEDGE, J.C.; RAYBOULD, H.E. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. **Gastrointestinal and liver physiology**. v. 299, n. 2. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00098.2010>. Acesso em: 20 jul. 2025.

LEE, S.H., BACK, SY., SONG, J.G. *et al.* Enhanced oral delivery of insulin via the colon-targeted nanocomposite system of organoclay/glycol chitosan/ EudragitS100. **J Nanobiotechnol**, v.18, p.104. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00662-x>. Acesso em: 20 jul. 2025.

LI, L. *et al.* A composite hydrogel system containing glucose-responsive nanocarriers for oral delivery of insulin. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, v. 69, p. 37-45. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.06.059>. Acesso em: 20 jul. 2025.

LIMA, A. L. de. **Influência da insulina oral no epitélio intestinal: uma avaliação dos efeitos da administração de nanopartículas poliméricas contendo insulina em animais alimentados com dieta hiperlipídica**. 2021. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, p.72. 2021. Disponível em <https://tede2.uepg.br/jspui/handle/prefix/3529> Acesso em: 20 jul. 2025.

LIPINSKI, L. C. *et al.* Oral insulin improves metabolic parameters in high fat diet fed rats. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 89, n. 3, p. 1699-1705. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720170040>. Acesso em: 07 jul. 2025.

LIU L.; HUH, J. R. ; SHAH, K. Microbiota and the gut-brain-axis: implications for new therapeutic design in the CNS. **eBioMedicine**, v. 4, n. 77. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103908>. Acesso em: 07 jul. 2025.

LONGO, S.; RIZZA, S.; FEDERICI, M. Microbiota-gut-brain axis: relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity, and diabetes. **Acta Diabetologica**, v. 60, n. 8, p. 1007-1017. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02088-x>. Acesso em: 07 jul. 2025.

LYNCH, S. V.; PEDERSEN, O. The human intestinal microbiome in health and disease. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 24, p. 2369-2379. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>. Acesso em: 07 jul. 2025.

MARQUES, C. *et al.* High-fat diet-induced obesity rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley rat. **Adipocyte**, v. 5, n. 1, p. 11-21. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21623945.2015.1061723>. Acesso em: 20 jul. 2025.

MELO, B. P. *et al.* Thirty days of combined consumption of a high-fat diet and fructose rich beverages promotes insulin resistance and modulates inflammatory response and histomorphometry parameters of liver, pancreas, and adipose tissue in Wistar rats. **Nutrition**, v. 91-92, p. 111403, nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111403>. Acesso em: 20 jul. 2025.

MIYATA, Y. *et al.* Identification of mouse mesenteric and subcutaneous in vitro adipogenic cells. **Scientific Reports**, v. 6, 21041. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep21041>. Acesso em: 20 jul. 2025.

MONTANARI, T. *et al.* Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 5, p. 495- 513, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/obr.12520>. Acesso em: 20 jul. 2025.

MOTA, W. P. *et al.* Obesidade e COVID-19: uma revisão da fisiopatologia e exames laboratoriais. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 11, p. e9102. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e9102.2021>. Acesso em: 20 jul. 2025.

NOHR M.K., PEDERSEN M.H., GILLE A., *et al.* GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes. **Endocrinology**, v.154, n. 10, p. 3552-3564. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/pt.2013-1142>. Acesso em: 20 jul. 2025.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Dia mundial da obesidade 2022: acelerar ação para acabar com a obesidade**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/4-3-2022-dia-mundial-da-obesidade->

2022-acelerar-acao-para-acabar-com-obesidade. Acesso em: 23 out. 2025.

OSADCHYI V, MARTIN CR, MAYER EA. The gut-brain axis and the microbiome: mechanisms and clinical implications. **Clin Gastroenterol Hepatol.**, v. 7, n. 2, p. 322-332. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002>. Acesso em: 23 out. 2025.

PAGLIAI G., DINU M., MADARENA M., BONACCIO M., IACOVIELLO L., SOFI F. Consumo de alimentos ultraprocessados e estado de saúde: uma revisão sistemática e meta-análise. **Br. J. Nutr.**, v. 125, p.308-318. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114520002688>. Acesso em: 23 out. 2025.

PATRA, C. N., PRIYA, R., SWAIN, S., JENA, G. K., PANIGRAHI, K. C., GHOSE, D. Pharmaceutical significance of eudragit: a review. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 1, p. 33-452. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fjps.2017.02.001>. Acesso em: 23 out. 2025.

PAUL, P. K. *et al.* Improvement in insulin absorption into gastrointestinal epithelial cells by using molecularly imprinted polymer nanoparticles: microscopic evaluation and ultrastructure. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 530, n. 1, p. 279-290, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.071>. Acesso em: 23 out. 2025.

PERRY R.J., PENG L., BARRY N.A., *et al.* Acetate mediates a microbiome-brain-beta-cell axis to promote metabolic syndrome. **Nature**, v. 534, p. 213-217. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature18309>. Acesso em: 20 jul. 2025.

PINTO, W. de J. A função endócrina do tecido adiposo. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 16, n. 3, p. 111-120. 2014. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/14868> Acesso em: 20 jul. 2025.

RIVERA, E. D. *et al.* The mesentery, systemic inflammation, and crohn's disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 25, n. 2, p. 226-234. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ibd/izy201>. Acesso em: 20 jul. 2025.

RODRIGUES, R. *et al.* Efeito da insulina oral nanoencapsulada na histolgia do epitélio duodenal de ratos tratados com dieta rica em gordura. In: **Encontro Anual De Iniciação Científica**, 29., 2020, Ponta Grossa. *Anais eletrônicos [...]*. Ponta Grossa: Universidade Estadual de Ponta Grossa, 2020. Disponível em: <https://tede2.uepg.br/jspui/handle/prefix/4260> Acesso em: 20 jul. 2025.

RODRIGUES, V. O.; CASTRO, J. P. Resultados clínicos do uso de análogos do GLP-1 no tratamento de pacientes obesos: uma análise de campo. **Revista de Endocrinologia e Diabetes**, v. 44, n. 3, p. 311-320. 2022.

SAELY, C. H.; GEIGER, K.; DREXEL, H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. **Gerontology**, v. 58, n. 1, p. 15-23. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000321319>. Acesso em: 20 jul. 2025.

SAITO, M. *et al.* Brown adipose tissue, diet-induced thermogenesis, and thermogenic food ingredients: from mice to men. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00222>. Acesso em: 20 jul. 2025.

SCHEITHAUER, T. P. M. *et al.* Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance. **Molecular Metabolism**, v. 5, n. 9, p.759-770. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.06.002>. Acesso em: 04 jul. 2025.

SCHNURBEIN, J.; ZORN, S.; NUNZIATA, A. *et al.* Classification of Congenital Leptin Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 109, n. 10, p. 2602-2616. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae149>. Acesso em: 04 jul. 2025.

SHARMA, S.; TALIYAN, R. High fat diet feeding induced insulin resistance exacerbates 6-OHDA mediated neurotoxicity and behavioral abnormalities in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 351, p. 17-23. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.05.025>. Acesso em: 20 jul. 2025.

SMAIL, L.; HAMLAT, M.; BERDJA, S. *et al.* Effect of Brassica rapa var. rapifera on insulin resistance and inflammatory analysis of visceral adipose tissue of obese Wistar rats under glucolipotoxicity condition. **Int. J. Morphol.** v. 42, n. 1. 2024. Disponível em: <https://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v42n1/0717-9502-ijmorphol-42-01-197.pdf>. Acesso em: 04 jul. 2025.

SOUTO, E. B.; SEVERINO, P.; SANTANA, M. H. A. Preparação de nanopartículas poliméricas a partir da polimerização de monômeros: parte I. **Polímeros**, v. 22, n. 1, p. 96-100. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-14282012005000006>. Acesso em: 25 jul. 2025.

SUKHOTNIK, I., SHEHADEH, N., SHAMIR, R. *et al.* Oral insulin enhances intestinal regrowth following massive small bowel resection in rat. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 50, n. 12, p.2379-2385. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10620-005-3067-x>. Acesso em: 25 jul. 2025.

TOWNSEND, K. L., LORENZI, M. M.; WIDMAIER, E. P. High-fat diet-induced changes in body mass and hypothalamic gene expression in wild-type and leptin-deficient mice. **Endocr**, v. 33, p.176-188. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12020-008-9070-1>. Acesso em: 25 jul. 2025.

UPPAL, S. *et al.* Nanoparticulate-based drug delivery systems for small molecule anti diabetic drugs: An emerging paradigm for effective therapy. **Acta Biomaterialia**, v. 81, p. 20-42. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.09.049>. Acesso em: 20 jul. 2025.

USSAR, S. *et al.* Regulation of Glucose Uptake and enteroendocrina Function by the Intestinal Epithelial Insulin Receptor. **Diabetes**, v. 66, p. 886-896. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/db15-1349>. Acesso em: 07 jul. 2025.

VENETI, S., GRAMMATIKOPOULOU, M. G., KINTIRAKI, E. *et al.* Corpos cetônicos no diabetes mellitus: amigo ou inimigo?. **Nutrientes**, v. 15, n. 20, p.4383. 2023.

Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu15204383>. Acesso em: 20 out. 2025.

WESER, E.; BABBITT, J.; HOBAN, M.; VANDEVENTER, A. Intestinal adaptation: different growth responses to disaccharides compared with monosaccharides in rat small bowel. **Gastroenterology**, v. 91, n. 6, p.1521-7. 1986. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3770376/> Acesso em: 07 jul. 2025.

ZHOU, W., ROWITZ, B., & DAILEY, M. J. Insulin/IGF-1 enhances intestinal epithelial crypt proliferation through PI3K/Akt, and not ERK signaling in obese humans. **Experimental Biology and Medicine**, v. 243, n. 12, p. 1037-1046. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1535370218785152>. Acesso em: 07 jul. 2025.

**ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO PELA COMISSÃO DE ÉTICA NO
USO DE ANIMAIS (CEUA)**

05/09/2024, 14:20

SEI/UEPG - 2157205 - Carta



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA

Av. General Carlos Cavalcanti, 4748 - Bairro Uvaímas - CEP 84030-900 - Ponta Grossa - PR - <https://uepg.br>**CARTA****CARTA DE APROVAÇÃO****Processo SEI UEPG:** 24.000011086-0.

Projeto de Pesquisa: Avaliação do efeito da administração de nanocápsulas de insulina no epitélio intestinal de ratos alimentados com dieta hipercalórica.

Interessado: Prof. Dr. Leandro Cavalcante Lipinski.**e-mail:** llipinski@uepg.br.**Data de Entrada do Processo SEI na CEUA (última correção):** 21/08/2024.**Resultado:** Aprovado**Vigência:** 22/08/2024 à 31/03/2025.**Considerações**

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Ponta Grossa (CEUA-UEPG) certifica que os procedimentos utilizando animais no projeto de pesquisa supracitado estão de acordo com a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para fins Científicos e Didáticos (DBCA), estabelecida pelo Conselho Nacional para fins de Experimentação Animal (CONCEA) e com as normas internacionais para a experimentação animal. Dessa forma, fica autorizado o uso de: *Rattus norvegicus*, nome vulgar: **rato Wistar**, número: **90**, sexo: **macho**, idade: **2 meses**, no Processo SEI N°. 24.000011086-0.

Obs.:

- O relatório final deverá ser encaminhado em até 60 dias após a conclusão do Processo SEI N°. 24.000011086-0.

Ponta Grossa, 22 de agosto de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Rosane Aparecida Ribeiro, Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais/PROESP**, em 22/08/2024, às 14:09, conforme Resolução UEPG CA 114/2018 e art. 1º, III, "b", da Lei 11.419/2006.

https://sei.uepg.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=2510002&infra_sistema=100000100...

1/2

05/09/2024, 14:20

SEI/UEPG - 2157205 - Carta



A autenticidade do documento pode ser conferida no site <https://sei.uepg.br/autenticidade> informando o código verificador **2157205** e o código CRC **A64427F2**.