

A IMPORTÂNCIA DO USO DE MODELOS ANIMAIS NO AVANÇO DO CONHECIMENTO CIENTÍFICO ACERCA DA DIABETES MELLITUS

DEBORAH EMANUELLE CÂNDIDO DE ALBUQUERQUE LEMOS¹; REJANE GIACOMELLI TAVARES²

¹Doutoranda PPGNA, Universidade Federal de Pelotas 1 – deborah.lemos@ufpel.edu.br 1

² Orientador, PPGNA, PPGMCF, Universidade Federal de Pelotas – tavares.rejane@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Segundo a SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2024) cerca de 20 milhões de pessoas convivem com a diabetes mellitus (DM) no Brasil, dos quais 90% possuem a DM tipo 2. Neste cenário, o Brasil ocupa mundialmente a posição de 6º lugar entre os países que mais possuem indivíduos diagnosticados com DM, tornando-se um fator preocupante no contexto nacional (IDF, 2021). Além disso, a DM, bem como as complicações advindas da doença acarretam prejuízos na qualidade de vida, além de causar ônus à saúde pública, necessitando ser alvo de estudos investigativos para o desenvolvimento de terapias que visem a melhora da saúde e bem-estar (ALSHAHRANI et al., 2023; KHAN et al., 2020).

Posto essa necessidade, ao passar dos anos foram sendo desenvolvidos modelos animais com a finalidade de compreender os aspectos fisiopatológicos da DM, suas complicações e, sobretudo, na identificação de potenciais alvos terapêuticos, de modo que a utilização de animais tem sido primordial para o avanço científico nesta área (PANDEY; DVORAKOVA, 2020). No entanto, um dos desafios no campo da metodologia científica tem sido a escolha ideal do modelo animal, visto que é um dos passos primordiais do estudo que refletirá uma mimetização desta condição patológica (SINGH; GHOLIPOURMALEKABADI; SHAFIKHANI, 2024). Diante do exposto, este trabalho visa elucidar quais são as espécies de animais utilizadas nas pesquisas sobre DM, quais os modelos animais já estabelecidos na literatura científica e comparar suas vantagens e desvantagens.

2. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica realizada teve o intuito de compilar e explorar estudos que abordam modelos animais utilizados para estudar DM. Para identificar as evidências mais recentes sobre o tema foi dado um enfoque em publicações entre os anos de 2016 e 2025, utilizando as bases de dados PubMed e Web of Science. Foram utilizadas expressões na língua inglesa de forma conjunta ou separadas como palavras-chave, sendo elas: “*Diabetes Mellitus*”, “*Model Animal*”, “*Advantages and Disadvantages*”. Foram incluídas revisões de literatura que abordavam modelos animais de DM com o objetivo de discutir sobre as vantagens e desvantagens de cada modelo de indução apresentado. Foram excluídos artigos que não se enquadram no tempo delimitado de busca, além das publicações replicadas em mais de uma das base de dados utilizadas como fontes de busca.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Do total de 53 artigos, 13 foram incluídos nesta revisão e 40 foram excluídos.

Quadro 1. Principais achados dos modelos animais utilizados na área de pesquisa da DM.

| Modelo Animal | Método de Indução | Vantagens | Desvantagens | Referências |
|--|---|---|---|---|
| Ratos | Administração intraperitoneal de estreptozotocina (STZ) – alta dose única ou múltiplas doses baixas (Tipo 1 e Tipo 2). | Baixo custo; indução rápida; amplamente usado em roedores. | Alta mortalidade; possível reversibilidade da hiperglicemia; toxicidade sistêmica; variabilidade entre espécies. | Ghasemi; Jeddi, 2023. |
| Ratos | Dieta rica em gordura, induzindo resistência insulínica associada à administração intraperitoneal de STZ em baixa dose (35mg/kg). | Mimetiza tanto resistência insulínica quanto disfunção das células betapancreáticas, exibindo fenótipo similar ao da DM2 humana. | Variedade de protocolos e respostas; tempo mais longo; possível toxicidade e variação na indução. | Gheibi; Kashfi; Ghasemi, 2017. |
| Ratos non-obese diabetic Goto-Kakizaki | Modelo espontâneo não obeso que desenvolve intolerância à glicose, hiperglicemia e resistência à insulina. | Modelo estável; desenvolve tais alterações de maneira precoce; eliminar fatores de confusão como a obesidade para investigar a hiperglicemia crônica e suas complicações. | Limita a realização de estudos translacionais em casos de DM tipo 2 associado à obesidade – característica comum entre humanos. | Martín-Carro et al., 2023. Gimenes et al., 2022. Kuwabara et al., 2017. |
| Modelo cirúrgico (pancreatectomia total/parcial) | Remoção cirúrgica do pâncreas ou ducto pancreático. | Evita toxicidade química; útil para estudos de transplante e regeneração de ilhotas. | Técnica invasiva; alta mortalidade; necessidade de infraestrutura especializada. | Singh; Gholipourmale kabadi; Shafikhani, 2024. |
| Peixe-zebra (<i>Danio rerio</i>) | Administração intraperitoneal de aloxana | Indução rápida de hiperglicemia; baixa taxa de mortalidade. | Mortalidade elevada se protocolo envolver doses muito elevadas; possível toxicidade extra-pancreática. | Benchoula et al., 2019. |
| Peixe-zebra (<i>Danio rerio</i>) | Imersão em glicose. | Simples e barato; pode gerar hiperglicemia persistente; alterações na retina, facilitando para estudar modelos de complicações diabéticas. | Mortalidade em aproximadamente 20% em alguns protocolos; dificuldade em avaliar resistência insulínica. | Salehpour et al., 2021. |

Fonte: Autores, 2025.

A estreptozotocina (STZ) é um agente químico que pode simular a DM tipo 1 ou tipo 2, e a dose é crucial para definir a diferença do tipo da doença. Doses maiores estão relacionadas ao desenvolvimento da DM tipo 1 ($\geq 50\text{mg/kg}$), ao passo que doses menores, a DM tipo 2 ($\leq 35\text{mg/kg}$) (WANG et al., 2023; BRITO et al., 2025). A combinação de STZ, associada à dieta hiperlipídica e hiperglicídica tem mimetizado satisfatoriamente a DM tipo 2 em humanos, abrangendo alterações na composição corporal, mudanças no metabolismo como resistência insulínica e

redução de secreção insulínica (BRITO et al., 2025). Os modelos genéticos se mostram propícios a estudar a DM como doença hereditária e genética por meio da disfunção e morte das células β , de modo que a compreensão dos tipos genéticos de DM se torna mais amplo (ROBERTSON et al., 2024). Além disso, os modelos animais que utilizam procedimentos cirúrgicos podem ser escolhidos em estudos que visam avaliação de transplantes e regeneração de ilhotas, exigindo a disposição de técnicas e recursos adequados (SAKATA et al., 2012; PEPPER et al., 2013). Enquanto isso, o modelo do peixe-zebra tem se tornado atrativo para a investigação de alterações metabólicas. O peixe-zebra apresenta equilíbrio energético e metabolismo do colesterol preservados, tornando-se um modelo ideal para estudar o metabolismo lipídico (JANAPATI; JUNAPUDI, 2024). Além disso, modelos utilizando o peixe-zebra têm sido essenciais no campo de triagem farmacológica, compreensão fisiológica e alvo de outras investigações acerca de complicações hiperglicêmicas (ROOHI et al., 2024).

4. CONCLUSÕES

Portanto, nenhum modelo engloba todo o espectro humano do DM, sendo necessário analisar qual abordagem deverá ser adotada – seja ela isolada ou com técnicas combinadas. Planejar, entender as particularidades de cada modelo e relatar cuidadosamente a linhagem, sexo, e idade é essencial para reproduzibilidade, redução de viés e maior eficácia para responder ao principal questionamento do estudo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALSHAHRANI, J. A., et al. The Impact of Diabetes Mellitus Duration and Complications on Health-Related Quality of Life Among Type 2 Diabetic Patients in Khamis Mushit City, Saudi Arabia. **Cureus**, [S.L.], v. 15, n. 8, p. 1-9, 2023.
- BENCHOULA, K., et al. Optimization of Hyperglycemic Induction in Zebrafish and Evaluation of Its Blood Glucose Level and Metabolite Fingerprint Treated with Psychotria malayana Jack Leaf Extract. **Molecules**, [S.L.], v. 24, n. 8, p. 1-22, 2019.
- BRITO, A. K. S., et al. Experimental Models of Type 2 Diabetes Mellitus Induced by Combining Hyperlipidemic Diet (HFD) and Streptozotocin Administration in Rats: An Integrative Review. **Biomedicines**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 1-28, 2025.
- GHASEMI, A.; JEDDI, S. Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: a practical guide. **EXCLI J**, [S.L.], v. 22, p. 274-294. 2023.
- GHEIBI, S.; KASHFI, K.; GHASEMI, A. A practical guide for induction of type-2 diabetes in rat: Incorporating a high-fat diet and streptozotocin. **Biomed Pharmacother**, v. 95, p. 605-613, 2017.
- GIMENES, G. M., et al. A short review on the features of the non-obese diabetic Goto-Kakizaki rat intestine. **Braz J Med Biol Res**, v.55, p. 11910, 2022.
- KHAN, M. A. B., et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. **J Epidemiol Glob Health**, v. 10, n. 1, p. 107-111, 2020.

KUWABARA, W. M. T., et al. Comparison of Goto-Kakizaki rats and high fat diet-induced obese rats: Are they reliable models to study Type 2 Diabetes mellitus?. **PLoS One**, v. 12, n. 12, p. e0189622, 2017.

International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas**. [S.L]: 10. ed., 2021.

LENZEN. S. Animal models of human type 1 diabetes for evaluating combination therapies and successful translation to the patient with type 1 diabetes. **Diabetes Metab Res Rev**. v. 33, n.7, p. 1 - 9, 2017.

MARTÍN-CARRO, B., et al. Experimental Models to Study Diabetes Mellitus and Its Complications: Limitations and New Opportunities. **Int J Mol Sci**, v. 24, n. 12, p. 10309, 2023.

PANDEY, S.; DVORAKOVA, M. C. Future Perspective of Diabetic Animal Models. **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**, v. 20, n. 1, p. 25 – 38, 2020.

PEPPER, A. R., et al. Establishment of a stringent large animal model of insulin-dependent diabetes for islet autotransplantation: combination of pancreatectomy and streptozotocin. **Pancreas**, v. 42, n. 2, p. 329 – 338, 2013.

ROBERTSON, C. C., et al. Untangling the genetics of beta cell dysfunction and death in type 1 diabetes. **Mol Metab**, v. 86, p. 101973, 2024.

ROOHI, T. F., et al. Beyond drug discovery: Exploring the physiological and methodological dimensions of zebrafish in diabetes research. **Exp Physiol**, v. 109, n. 6, p. 847 – 872, 2024.

SAKATA, N., et al. Animal models of diabetes mellitus for islet transplantation. **Exp Diabetes Res**, v. 2012, p. 256707, 2012.

SALEHPOUR, A. et al. Which Hyperglycemic Model of Zebrafish (*Danio rerio*) Suites My Type 2 Diabetes Mellitus Research? A Scoring System for Available Methods. **Front Cell Dev Biol**, v. 9, p. 652061, 2021.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Brasil já tem cerca de 20 milhões de pessoas com diabetes**. São Paulo, 31 jan. 2024. Acessado em: 25 jun. 2025. Online. Disponível em: <https://diabetes.org.br/brasil-ja-tem-cerca-de-20-milhoes-de-pessoas-com-diabetes/>.

SINGH, R.; GHOLIPOURMALEKABADI, M.; SHAFIKHANI, S. H. Animal models for type 1 and type 2 diabetes: advantages and limitations. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 15, p. 1359685, 2024.

WANG, A. N., et al. Zucker Diabetic-Sprague Dawley (ZDSD) rat: Type 2 diabetes translational research model. **Exp Physiol**, v. 107, n. 4, p. 089947, 2022.

WANG, W., et al. A Protocol for Constructing a Rat Wound Model of Type 1 Diabetes. **J Vis Exp**, v. 192, p. 1 – 12, 2023.