

MODELOS EXPERIMENTAIS PARA ESTUDOS EM NUTRIÇÃO: HIPERTENSÃO ARTERIAL E DIABETES MELLITUS

EXPERIMENTAL MODELS FOR STUDIES IN NUTRITION: HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

Bruna MALINOSKI¹, Jessica Patricia CAIN¹, Luane Aparecida do AMARAL¹, Simone ANTONOVICZ¹, Luana BERNARDI²

1 - Acadêmica do curso de Nutrição da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, PR.

2 - Nutricionista, Mestre em Desenvolvimento Comunitário, Professora do Departamento de Nutrição da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, PR.

Autor para correspondência: luana_bernardi@yahoo.com.br

RESUMO:

As doenças crônicas não transmissíveis vêm acometendo cada vez mais a população. Entre elas, destacam-se o diabetes mellitus e a hipertensão arterial. Devido a crescente incidência destas patologias, vários estudos experimentais vêm sendo realizados com intuito de encontrar formas de prevenção e tratamento. Deste modo, o presente estudo buscou na literatura científica identificar as formas mais comumente utilizadas para a indução destas doenças, bem como os modelos animais mais empregados nestes experimentos. Foi realizada uma revisão de literatura nas bases dados SCIELO E LILACS, com ênfase em artigos dos últimos 5 anos (janeiro de 2012 a setembro de 2016), nas línguas portuguesa e inglesa, através dos descritores: "hipertensão experimental" e "diabetes mellitus experimental" e, selecionados os artigos com relação aos temas propostos. Foram identificados 53 artigos, 94% tratavam de diabetes mellitus. Para indução desta patologia, 96% dos estudos utilizaram meios farmacológicos e 4% meios dietéticos. Além disso, 90% dos estudos utilizaram ratos Wistar, 8% ratos Sprague-Darley e 2% ratos da linhagem Nude. Para a hipertensão arterial, 33% dos estudos optaram por indução dietética, 33% por indução genética e, 33% por meios farmacológicos. Destes, todos os estudos utilizaram ratos Wistar. Observa-se que o modelo animal mais utilizado foram os ratos da linhagem Wistar, sugerindo que sua maior utilização seja devido ao baixo custo, fácil manejo e similaridade fisiológica ao ser humano. Verifica-se também que o método de indução mais frequente foi o farmacológico, possivelmente por seu baixo custo. **PALAVRAS-CHAVE:** Diabetes mellitus, hipertensão arterial, animais de laboratório.

ABSTRACT:

Non-communicable chronic diseases are increasingly affecting the population. Among them, diabetes mellitus and hypertension stand out. Due to the increasing incidence of these pathologies, several experimental studies have been carried out in order to find ways of prevention and treatment. Thus, the present study sought in the scientific literature to identify the most commonly used forms for the induction of these diseases, as well as the animal models most used in these experiments. A literature review was carried out in the databases SCIELO and LILACS, with emphasis on articles from the last 5 years (January 2012 to September 2016), in Portuguese and English, through the descriptors: "experimental hypertension" and "experimental diabetes mellitus". And, selected the articles in relation to

the proposed topics. There were 53 articles identified, 94% treated diabetes mellitus. For induction of this pathology, 96% of the studies used pharmacological means and 4% dietary means. In addition, 90% of the studies used Wistar rats, 8% Sprague-Darley rats and 2% rats of the Nude strain. For arterial hypertension, 33% of the studies opted for dietary induction, 33% for genetic induction and 33% for pharmacological means. Of these, all studies used Wistar rats. It is observed that the most used animal model were Wistar rats, suggesting that their greater use is due to the low cost, easy handling and physiological similarity to the human being. It is also verified that the most frequent induction method was pharmacological, possibly because of its low cost.

KEYWORDS: Diabetes mellitus, hypertension, laboratory animals.

1. INTRODUÇÃO

A prevalência das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) é considerada um problema de saúde pública devido aos seus dados alarmantes no mundo inteiro. O Diabetes Mellitus (DM) é uma das mais prevalentes DCNT em países em desenvolvimento. No Brasil, estima-se que 15 milhões de adultos apresentam essa doença e que 500 novos casos surjam diariamente (BRASIL, 2014; IDF, 2015). Com alta incidência, tem-se também a hipertensão arterial sistêmica (HAS), acometendo aproximadamente 25% dos indivíduos. Este valor tende a aumentar em faixas etárias maiores, com prevalências de 40% a 50% na população adulta com mais de 40 anos (RADOVANOVIC et al., 2014). No Brasil, a HAS acomete mais de 30% da população (VERRENGIA, 2012).

O DM é caracterizado pela hiperglicemia, que decorre do déficit de síntese e secreção e/ou ação do hormônio insulina. É uma patologia que traz alterações no metabolismo de lipídeos, carboidratos e proteínas, além de seus efeitos secundários como, por exemplo, insuficiência renal, deficiências físicas, doenças cardíacas, entre outras (GHANBARI et al., 2016; PRATOCÍNIO-SILVA et al., 2016).

A HAS é definida pela persistência de elevação da pressão arterial sistólica acima de 135 mmHg (milímetros de mercúrio) e diastólica acima de 85mmHg, sendo hoje considerada um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. É fator de risco para a insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal crônica, aneurisma de aorta e retinopatia hipertensiva (VI DBH, 2010).

Estudos experimentais nessas áreas são importantes uma vez que substituem os seres humanos, fornecendo soluções e conhecimento científico em diversas áreas (ALVES;

COLLI, 2006). Nota-se um aumento de pesquisas que induzem patologias em animais, buscando, através destas técnicas, a compreensão e/ou cura do acometimento clínico. Os estudos em animais vêm trazendo novas perspectivas e inovações, além da esperança para doenças ainda sem cura. Como exemplo, citam-se diversos trabalhos que mostram o papel benéfico de alimentos funcionais e administração de substâncias isoladas no tratamento do diabetes mellitus e da hipertensão arterial induzidos em modelos experimentais, tornando possível o sucesso do tratamento em humanos (KUPPUSAMY et al., 2012; LIMA et al., 2012; COELHO et al., 2013; GOLALIPOUR et al., 2013; MOHAMED et al., 2013; BANIN et al., 2015).

Assim, o objetivo do presente estudo foi identificar os modelos animais mais utilizados em experimentos para indução do diabetes mellitus e da hipertensão arterial, bem como o método mais utilizado para a indução dessas patologias em animais de laboratório.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, na qual foram avaliados artigos recentes (últimos cinco anos), das bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), publicados entre janeiro de 2012 e setembro de 2016. Procedeu-se a busca dos trabalhos empregando o operador booleano *and* entre os seguintes descritores na língua portuguesa e inglesa: “diabetes mellitus experimental” e “hipertensão”.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português e inglês, àqueles que permitissem o acesso na íntegra, que retratassem a temática referente à indução do diabetes mellitus e/ou da hipertensão arterial em animais de laboratório e, artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados nos últimos cinco anos.

Inicialmente, os artigos foram selecionados pelo título e resumo e, posteriormente, foram lidos por inteiro apenas àqueles que apresentavam relação com o tema proposto para esta revisão e que se enquadravam em todos os critérios de inclusão.

Entre os 123.584 artigos encontrados (SciELO=21.552; Lilacs=102.032), através das

palavras-chave “hipertensão” e “diabetes mellitus experimental” e, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, permaneceram, respectivamente, 48.995/493 artigos (SciELO=881; Lilacs=48.607). Após terem sido lidos na íntegra foram selecionados 53 artigos, sendo 50 correspondentes ao tema “diabetes mellitus” e 3 ao tema “hipertensão arterial” (Figura 1).

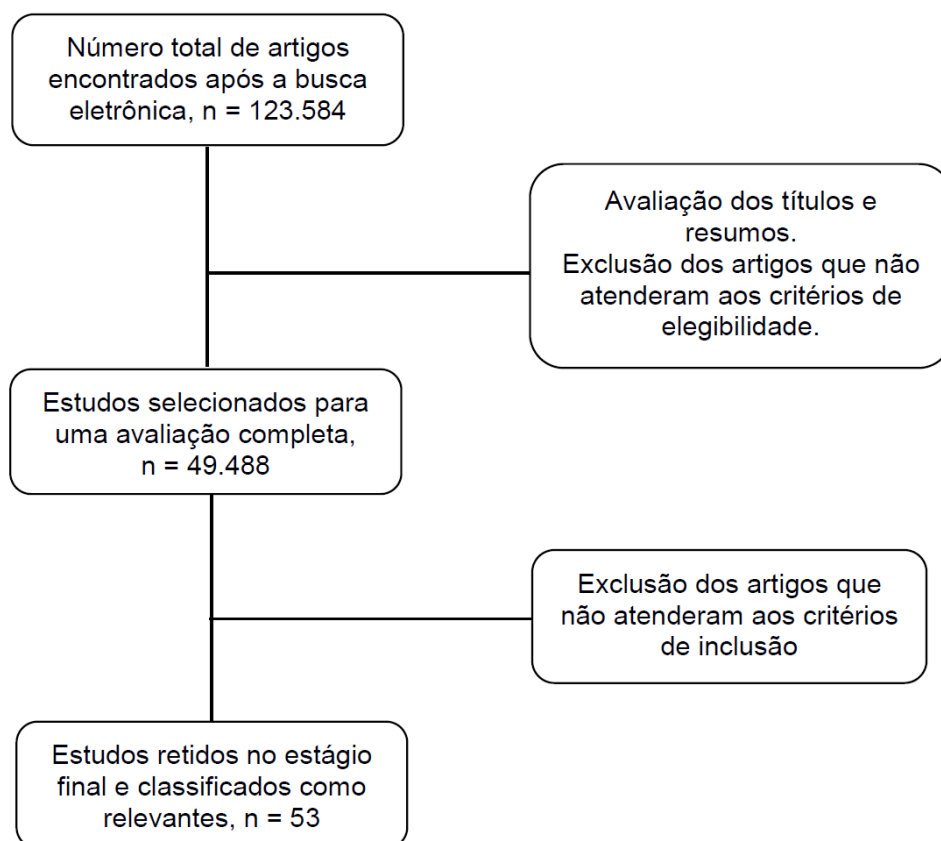


Figura 1. Fluxograma relacionado ao processo de seleção dos artigos com os temas “modelo experimental para diabetes mellitus” e “modelo experimental para hipertensão arterial”, respectivamente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apresentam-se os artigos selecionados nas tabelas 1 e 2 divididos de acordo com o tipo de patologia, forma de indução da condição clínica, objetivo geral do trabalho, animal utilizado durante o experimento e referências dos trabalhos avaliados, os quais foram descritos em ordem cronológica de publicação.

Tabela 1. Modelos experimentais para indução do diabetes mellitus.

Modelo experimental	Indução do modelo	Objetivos	Animal de Laboratório	Referências
Diabetes Mellitus	Indução Dietética	Avaliar o efeito do extracto de <i>Ginkgo biloba</i> na melhoria de vários parâmetros relacionados com a tolerância à insulina	Ratos Wistar	BANIN et al. (2015)
		Avaliar o efeito do tratamento com trans-chalcona e acarbose na obesidade	Ratos <i>nude mouse</i>	JALALVAND et al. (2015)
	Indução Farmacológica	Avaliar a ação protetora da suplementação de ácidos graxos por via oral contra o efeito deletério da hiperglicemia na reprodução materna, crescimento fetal e desenvolvimento	Ratos Wistar	CONSONNI et al. (2012)
		Investigar a atividade antidiabética do extrato de raiz aquosa de <i>Pseuderthriaviscida</i> (L.)	Ratos Wistar	KUPPUSAMY et al. (2012)
		Avaliar o efeito da farinha do mesocarpo do fruto do maracujá-do-mato na absorção de carboidratos e seu potencial hipoglicemiante	Ratos Wistar	LIMA et al. (2012)
		Avaliar os efeitos do treinamento em esteira sobre a sensibilidade nociceptiva e sobre a imunorreatividade ao peptídeo calcitonina da medula espinhal	Ratos Wistar	NASCIMENTO et al. (2012)
		Analisar os índices de proliferação e apoptose celular nos dias 18 e 21 de gravidez de ratas diabéticas e, correlacionar com resultados maternos e perinatais de glicemia	Ratos Wistar	RUDGE et al. (2012)
		Desenvolver um modelo animal de diabetes mellitus tipo 2 que mimetizasse o curso natural e metabólico desta doença em humanos	Ratos Wistar	SANTOS et al. (2012)
		Avaliar a vantagem mecânica representada pelo custo tensão, para estudar a contratilidade do músculo papilar e da atividade da ATPase da miosina nos ventrículos esquerdos em condições normais e patológicas	Ratos Wistar	MOREIRA et al. (2012)
		Investigar os efeitos da vitamina E em diferentes concentrações, bem como dos neurônios imunorreativos miosina-V e da NOS no jejuno	Ratos Wistar	TRONCHINI et al. (2012)
		Investigar os efeitos da trimetazidina na corrente de potássio em miócitos ventriculares e os conteúdos plasmáticos de ácido graxoslivres e glicose no diabetes mellitus	Ratos Wistar	XIANG et al. (2012)
		Comparar os níveis séricos de adiponectina e da interleucina-6 em ratos diabéticos com ou sem periodontite, tratados com insulina	Ratos Wistar	XYNOGALA et al. (2012)
		Avaliar o efeito da hiperglicemia na função astrocitária, estimada pela expressão imunohistoquímica da GFAP	Ratos Wistar	BONDAN et al. (2013)
		Investigar o efeito do sulfato de zinco sobre a resistência mecânica de feridas cirúrgicas realizadas no tecido epitelial	Ratos Wistar	CASSETARI et al. (2013)
		Investigar o efeito da folhas de <i>Cenostigma macrophyllum Tul</i> no processo de reparo tecidual de lesões cutâneas no diabetes mellitus	Ratos Wistar	COELHO et al. (2013)
		Avaliar a atividade hipolipidêmica sobre o colesterol total e triglicérides do extrato de <i>P. Geesteranus</i>	Ratos Wistar	DUOBIN et al. (2013)
		Avaliar os efeitos do IPC na lesão pulmonar da isquemia de reperfusão intestinal e hepática	Ratos Wistar	NETO et al. (2013)
		Investigar o efeito do enxerto de pele no diabetes mellitus crônico	Ratos Wistar	REIS et al. (2013)
		Investigar o efeito do sulfato de zinco, administrado pela técnica de TDI, sobre a resistência mecânica de feridas cirúrgicas realizadas no tecido cutâneo	Ratos Wistar	CASSETARI et al. (2013)
		Analisar o efeito da terapia a laser de baixa intensidade sobre o tecido epitelial em processo de reparo	Ratos Wistar	FERREIRA et al. (2013)

	Avaliar a concentração de insulina, o metabolismo da glicose, a resistência à insulina e a expressão gênica de <i>Ins-1</i> após 20 semanas de indução do diabetes	Ratos Wistar	GUERRERO et al. (2013)
	Avaliar o efeito da erva <i>U. dioica</i> em astrócitos do hipocampo	Ratos Wistar	GOLALIPOUR et al. (2013)
	Investigar os efeitos da erva <i>Momordica charantia</i> sobre as alterações histológicas da aorta e do tronco pulmonar	Ratos Wistar	KOMOLAFE et al. (2013)
	Investigar se o diabetes mellitus induzido é capaz de alterar, a longo prazo, o equilíbrio oxidativo no tecido hepático	Ratos Wistar	LUCCHESI et al. (2013)
	Investigar o efeito antioxidante de extratos aquosos de Roselle (<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.) sobre o estresse oxidativo	Ratos Sprague-Dawley	MOHAMED et al. (2013)
	Investigar os efeitos do treinamento intervalado sobre parâmetros bioquímicos e imunológicos no diabetes mellitus tipo 1	Ratos Wistar	ROCHA et al. (2013)
	Comparar a regeneração do nervo ciático entre ratos não-diabéticos e ratos diabéticos.	Ratos Wistar	SALLES et al. (2013)
	Avaliar se a aplicação tópica de IGF-1 influencia o processo de reparação tecidual de feridas em ratos diabéticos e não-diabéticos	Ratos Wistar	ACHAR et al. (2014)
	Avaliar as alterações de duas proteínas quinases ativadas por MAPK, sinal extracelular quinase regulada e c-Jun NH2 quinase terminal nos testículos de ratos machos com diabetes experimental	Ratos Sprague-Dawley	DONMEZ et al. (2014)
	Determinar o efeito do diabetes gestacional na densidade das células ganglionares, na espessura da camada da retina e, na densidade de células ganglionares apoptóticas em filhotes de ratos idosos, com 28 dias pós-natal	Ratos Wistar	NAJAFDARI et al. (2014)
	Avaliar os efeitos dos flavonóides da amoreira no nervo ciático	Ratos Sprague-Dawley	MA et al. (2014)
	Avaliar se as fêmeas da prole de mães diabéticas apresentam modificações na função renal e na pressão arterial, além de verificar se estas alterações são mais acentuadas durante a gravidez	Ratos Wistar	MARTINS et al. (2014)
	Avaliar os efeitos do exercício de resistência sobre alterações na glicemia, pressão arterial e reatividade vascular	Ratos Wistar	MOTA et al. (2014)
	Avaliar o efeito do diabetes mellitus aloxânico de curto e longo prazo na fisiologia da bexiga e da uretra de ratas, bem como descrever suas alterações morfológicas correlacionadas	Ratos Wistar	PEGORARE et al. (2014)
	Avaliar a expressão e atividade de enzimas lisossomais no tecido hepático	Ratos Wistar	PERES et al. (2014)
	Avaliar o efeito do diabetes gestacional na densidade neuronal e na espessura das camadas corticais de cerebelo em sete dias pós-natal	Ratos Wistar	RAZI et al. (2014)
	Avaliar o impacto do urucum nos níveis de glicose sanguíneos em um modelo experimental diabético	Ratos Wistar	TELES et al. (2014)
	Testar os efeitos de diferentes doses de pioglitazona sobre a expressão glomerular de excreção de P10 em células de sedimento urinário, além de explorar o potencial mecanismo de proteção renal desta substância.	Ratos Sprague-Dawley	XING et al. (2014)
	Avaliar o peso fetal, marcadores de células do saco vitelino visceral e a viabilidade celular em ratos diabéticos	Ratos Wistar	AIRES et al. (2015)
	Avaliar se a PPF tem capacidade de melhorar a atividade das células mioelétricas após lesão gliotóxica com brometo de itídio	Ratos Wistar	BONDAN et al. (2015)
	Investigar o efeito da toxina botulínica na viabilidade da reconstituição cutânea em ratos saudáveis, expostos ao tabaco e diabéticos	Ratos Wistar	CAMARGO et al. (2015)
	Determinar se as alterações do aparelho secretório estão associadas a efeitos sobre as vesículas secretoras	Ratos Wistar	DIAS et al. (2015)
	Investigar se a ativação da ACE2 endógena pode levar a melhorias nos estágios iniciais de retinopatia diabética	Ratos Wistar	FOUREAUX et al. (2015)
	Investigar o efeito da terapia a laser de baixa intensidade no reparo ósseo	Ratos Wistar	NASCIMENTO et al. (2015)

		Examinar a função da bexiga por meio de método <i>in vivo</i> , bem como determinar as características funcionais e bioquímicas dos receptores muscarínicos da bexiga	Ratos Wistar	ROCHA (2015)
		Determinar o efeito de <i>Tribulus terrestris</i> nos níveis séricos de glicose e testosterona nos testículos e espermatozoides	Ratos Wistar	GHANBARI et al. (2016)
		Desenvolver um produto dietético natural com benefícios funcionais para pacientes diabéticos tipo 1	Ratos Wistar	MILANI et al. (2016)
		Investigar os efeitos da suplementação de L-glutamina à 2% sobre a inervação mioentérica do íleo	Ratos Wistar	PEREIRA et al. (2016)
		Avaliar a resposta <i>in vivo</i> de um treinamento de resistência e a terapia a laser de baixa intensidade nas tíbias e fêmures	Ratos Wistar	PATROCÍNIO-SILVA et al. (2016)
		Avaliar a repercussão de uma operação metabólica em ratos diabéticos durante o período neonatal e seus efeitos sobre o nível de estresse oxidativo promovido pela duodenojejunostomia	Ratos Wistar	WIETZYCOSKI et al. (2016)

GFAP = proteína glial fibrilar ácida; ATPase = adenosina trifosfatases; IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; MAPK = proteína quinase ativada por mitógenos; ERK = quinase regulada por sinal intracelular; JNK = c-Jun N quinase terminal; ACE2 = enzima conversora de angiotensina; P. Geesteranus = *Pleurotus Geesteranus*; U. Dioica = *Urtica dioica*; TDI = iontoforese transdérmica; PIO = pioglitazona; PPF = propentofilina.

Tabela 2. Modelos experimentais para indução da hipertensão arterial.

Modelo experimental	Indução do modelo	Objetivos	Animal de Laboratório	Referências
Hipertensão Arterial	Indução Dietética	Avaliar o bloqueio do SRAA na PA, na função e na morfologia dos rins, em modelo experimental de SM	Ratos Wistar	MACHADO et al. (2012)
	Indução Genética	Avaliar a cicatrização do cólon em ratos SHR	Ratos Wistar	ORTOLAN et al. (2012)
	Indução Farmacológica	Avaliar os efeitos de uma sessão de exercício resistido sobre os mecanismos contráteis e relaxantes do músculo liso vascular na artéria mesentérica	Ratos Wistar	SILVA et al. (2015)

SRAA = Sistema Renina Angiotensina Aldosterona; PA = Pressão Arterial; SM = Síndrome Metabólica; SHR = Ratos com Hipertensão Espontânea.

Dos 53 artigos selecionados, 11 (21%) foram publicados em 2012, 15 (28%) em 2013, 12 (23%) em 2014, 10 (19%) em 2015 e 5 (9%) em 2016, demonstrando o interesse pelas temáticas por parte dos pesquisadores, uma vez que ambas as patologias têm se agravado na população e, podem ocasionar invalidez total ou parcial dos indivíduos acometidos, como por exemplo, cegueira, infarto, necrose, entre outras (BRASIL, 2001).

Existem diversas formas de indução do diabetes mellitus, as quais incluem indução farmacológica, cirúrgica, dietética e genética (CAZAROLLI, 2004). Nesta revisão, observou-se

que 96% (n=48) dos estudos utilizaram indução farmacológica através da administração de agentes farmacológicos citotóxicos, como a aloxana (AL) e estreptozotocina (STZ). Este fato pode estar relacionado ao baixo custo e, também, por ser uma das técnicas mais antigas empregadas. Além disso, a indução medicamentosa permite alterações diretas no metabolismo basal dos animais (LERCO et al., 2003).

Quanto às outras formas de indução do diabetes mellitus observadas nesta pesquisa, destaca-se também a indução dietética (4%; n=2), a qual permite observar o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 à nível pancreático; diferente da indução farmacológica, que reproduz mais os sintomas e características típicas do diabetes mellitus tipo 1. Os ratos alimentados com dieta hiperlipídica desenvolvem inicialmente a obesidade, seguido por hiperinsulinemia e resistência à insulina, até a ocorrência do diabetes mellitus propriamente dito (MU et al., 2006).

Já quanto à forma de indução da hipertensão arterial, 33% (n=1) dos estudos optaram por indução dietética, 33% (n=1) por indução genética e, 33% (n=1) por indução farmacológica. Apesar de nenhuma indução se sobressair, observa-se na literatura que a indução genética, a partir do uso de ratos espontaneamente hipertensos (SHR), tem sido amplamente utilizada em estudos de hipertensão arterial. Isto se deve ao fato destes animais possuírem a fisiopatogenia mais similar à do homem. Ressalva-se que ratos SHR são normotensos no período do nascimento e, tornam-se hipertensos ao longo da vida, assim como a maioria dos seres humanos (PASSOS et al., 2012).

Os artigos avaliados evidenciam que são diversos os temas das pesquisas realizadas, todas com o objetivo de tentar elucidar o mecanismo da condição clínica no organismo ou de solucionar a patologia. Assim, notou-se que entre os modelos animais mais utilizados, sobressaíram-se os ratos da linhagem Wistar (92%; n= 47), tanto para a indução do diabetes mellitus quanto para a indução da hipertensão arterial. Os ratos da linhagem Wistar, são animais comumente utilizados em pesquisas, devido ao fato de serem animais de pequeno porte, fácil manuseio, alta reprodutibilidade, baixo custo, fisiologia similar ao homem e, por existir na literatura diversas informações importantes para a sua avaliação, como curvas de crescimento específicas para estes animais (SOUZA et al. 2013).

Além disso, nos trabalhos avaliados, notou-se que 98% (n=49) dos ratos utilizados para a indução do diabetes mellitus eram saudáveis e consistiam da espécie Wistar e Spraguey-Darley, enquanto que 2% (n=1) eram ratos obesos do tipo *nude mouse*. Já para a indução da hipertensão arterial, os ratos Wistar (100%; n=3) se sobressaíram (Tabela 3).

Assim, entende-se que os animais de laboratório são de extrema importância nas pesquisas científicas, uma vez que substituem os seres humanos em estudos experimentais, gerando benefícios para a população e, conseqüentemente, permitem encontrar soluções e tratamentos para as diversas enfermidades clínicas (ALVES; COLLI, 2006).

Contrapondo o uso de animais em pesquisas experimentais, também merece destaque o uso e desenvolvimento de métodos alternativos, seguindo a política dos 3 R's (*replace, reduce, refine*) na experimentação animal. Esta metodologia define que quando possível, deve-se substituir os métodos de avaliação em animais por modelos *in vitro*, reduzir o número de animais ou, ainda, utilizar o mesmo animal para diferentes ensaios. Observa-se o uso reduzido e a aplicação em diversos ensaios do mesmo grupo de animais cada vez mais em pesquisas científicas. A área da cosmetologia, por exemplo, vem utilizando bastante os métodos alternativos. Porém, no estudo do desenvolvimento de doenças ainda há dificuldades quanto ao uso destes métodos, pois estudos *in vitro*, por exemplo, não fornecem informações do organismo como um todo (CHIARI et al., 2012), o que é essencial para a acurácia de um resultado.

As doenças crônicas não transmissíveis têm sido consideradas motivo de estudo em animais devido ao grande número de indivíduos acometidos, procurando maneiras de prevenir e tratar a população. Entre estas doenças, têm-se as cardiovasculares, neoplasias, doenças respiratórias crônicas, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade (DUNCAN et al., 2012).

A HAS e o DM são doenças muito prevalentes e representam um sério problema de saúde pública, em decorrência das suas complicações crônicas. Aproximadamente 25% da população mundial são acometidas pela HAS, sendo um dado preocupante devido às graves conseqüências que podem ocasionar em indivíduos, como cardiopatia hipertensiva, aterosclerose, trombose e isquemia cardíaca. Além disso, pacientes hipertensos podem desenvolver déficits cognitivos, como a doença de Alzheimer e demência vascular (FUCHS, 2016).

Do mesmo modo, estima-se que, mundialmente, 347 milhões de pessoas são afetadas pelo DM (WHO, 2011), as quais sofrem com as conseqüências da doença e comorbidades associadas, como o excesso de peso, glaucoma, retinopatia diabética, hipertensão arterial e sintomas depressivos (FREITAS et al., 2012). Desta forma, salienta-se a importância da busca constante de tratamentos, incluindo pesquisas experimentais, tanto para a prevenção quanto para a cura destas patologias, melhorando a saúde e

qualidade de vida dos indivíduos.

4. CONCLUSÃO

A revisão sistemática identificou que o modelo animal mais utilizado nos trabalhos avaliados são os ratos da linhagem Wistar e o método de indução foi o farmacológico, tanto para a indução do diabetes mellitus quanto para a indução da hipertensão arterial. Assim, por meio deste trabalho é possível observar o crescente aumento de estudos nestas áreas buscando tanto a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, quanto diferentes formas de tratamento para essas doenças por meio da utilização do modelo animal.

5. REFERÊNCIAS

ACHAR, R. A. N.; SILVA, T. C.; ACHAR, E.; MARTINES, R. B.; MACHADO, J. L. M. Use of insulin-like growth factor in the healing of open wounds in diabetic and non-diabetic rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.29, n.2, p.125-131, 2014.

AIRES, M. B.; SANTOS, J. R. A.; SOUZA, K. S.; FARIAS, P. S.; SANTOS, A. C. V.; FIORETTO, E. T.; MARIA, D. A. Rat visceral yolk sac cells: viability and expression of cell markers during maternal diabetes. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.48, n.8, p.676-682, 2015.

ALVES, M. J. M.; COLLI, W. Experimentação com animais: Uma polêmica sobre o trabalho científico. *Ciência Hoje*, v.39, n.231, p.24-9, 2006.

BANIN, R. M.; HIRATA, B. K. S.; ANDRADE, I. S.; ZEMDEGS, J. C. S.; CLEMENTE, A. P. G.; DORNELLAS, A. P. S.; BOLDARINE, V. T.; ESTADELLA, D.; ALBUQUERQUE, K. T.; OYAMA, L. M.; RIBEIRO, E. B.; TELLES, M. M. Beneficial effects of Ginkgo biloba extract on insulin signaling cascade, dyslipidemia, and body adiposity of diet-induced obese rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.9, n.47, p.780-788, 2014.

BONDAN, E. F.; MARTINS, M. F. M.; VIANI, F. C. Decreased astrocytic GFAP expression in streptozotocin-induced diabetes after gliotoxic lesion in the rat brainstem. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, v.57, n.6, p.47-53, 2013.

BONDAN, E. F.; MARTINS, M. F. M.; BERNARDI, M. M. Propentofylline reverses delayed remyelination in streptozotocin-induced diabetic rats. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, v.0, n.0, p.47-53, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e Diabetes mellitus (DM). Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2001. 96 p.

_____. Ministério da Saúde. Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde. Brasília, 2006. 58p. Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcad15.pdf> Acesso em 22 de nov. de 2016.

_____. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2014 Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a. 167 p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014_saude_suplementar.pdf>. Acesso em: 8 de dez. 2016.

CAZAROLLI, L. H. Estudo da atividade de flavonoides e de complexos de vanádio na glicemia de ratos diabéticos induzidos com aloxana. [Dissertação]. Florianópolis: Mestrado em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis; 2004

CAMARGO, C. P.; JACOMO, A. L.; BATTLEHNER, C. N.; LEMOS, M.; SALDIVA, P.H; MARTINS, M. A.; MUNHOZ, A. M.; GEMPERLI, R. Botulinum toxin type A on cutaneous flap viability in diabetic and tobacco-exposed rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.30, n.9, p.639-645, 2015.

CASSETARI, L. L.; DIAS, P. C. R.; LUCCHESI, A. N.; ARRUDA, M. F.; SPADELLA, C. T. Zinc sulphate administered by transdermal iontophoresis improves breaking strength of surgical wounds in skin of alloxan-induced diabetic rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.28, n.8, p. 601-606, 2013.

CHIARI, B. G.; MAGNANI, C.; SALGADO, H. R. N.; CORRÊA, M. A.; ISAAC, V. L. B. Estudo da segurança de cosméticos: presente e futuro. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada*, v.33, n.3, p.323-330, 2012.

COELHO, N. P. M. F. *Cenostigmamacrophyllum* Tul. on the healing of skin wounds in rats with Diabetes mellitus. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.28 n.8, p.594-600, 2013.

CONSONNI, M.; DAMASCENO, D. C.; KEMPINAS, W. G.; NASSR, A. C. C.; VOLPATO, G. T.; DALLAQUA, B.; IESSI, I. S.; SAITO, F. H.; CALDERON, I. M. P.; RUDGE, M. V. C. Effect of oral supplementation of the linoleic and gammalinolenic acids on the diabetic pregnant rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, v.55, n.5, p.695-703, 2012.

DIAS, A. C.; BATISTA, T. M.; ROMA, L. P.; MÓDULO, C. M.; MALKI, L. T. DIAS, L. C.; ALVES, M.; REINACH, P. S.; CARNEIRO, E. M.; ROCHA, E. M. Insulin replacement restores the vesicular secretory apparatus in the diabetic rat lacrimal gland. *Arquivos Brasileiros Oftalmologia*, v.78, n.3, p.158-163, 2015.

DONMEZ, Y. B.; KIZILAY, G.; TOPCU-TARLADACALISIR, Y. MAPKimmunoreactivity in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.24, n.10, p.644-650, 2014.

DUNCAN, B. B.; CHORII, D.; AQUINO, E. M. L.; BENSENOR, I. M.; MIL, J. G.; SCHMIDT M. I.; LOTUFO, P. A.; VIGOI, A.; BARRETO, S. M. Doenças Crônicas NãoTransmissíveis no Brasil:prioridade para enfrentamento e investigação. *Revista de Saúde Pública*, v. 46, n.0, p.126-134, 2012.

DUOBIN, M.; YUPING, M; LUJING, G.; AIJING, Z.; JIANQIANG, Z.; CHUNPING, X. Fermentation characteristics in stirred-tank reactor of exopolysaccharides with hypolipidemic activity produced by *Pleurotus geesteranus* 5#. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v.85, n.4, p.1473-1481, 2013.

FERREIRA, C. L. R.; NICOLAU, R. A.; OLIVEIRA, M. A.; COSTA, D. R.; JÚNIOR, A. C. G. P. Efeito da terapia LED ($\lambda = 945 \pm 20$ nm) de baixa intensidade sobre tecido epitelial de ratos diabéticos em processo de reparo. *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*, v.29, n.4, p.404-413, 2013.

FOUREAUX, G.; NOGUEIRA, B. S.; COUTINHO, D. C. O.; RAIZADA, M. K.; NOGUEIRA, J. C.; FERREIRA, A. J. Activation of endogenous angiotensin converting enzyme 2 prevents

early injuries induced by hyperglycemia in rat retina. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.48, n.12, p.1109–1114, 2015.

FREITAS, L. R. S.; GARCIA, L.P. Evolução da prevalência do diabetes e deste associado à hipertensão arterial no Brasil: análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 1998, 2003 e 2008. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v.21, n.1, p.7-19, 2012.

FUCHS, F. D. *Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica*. OPAS/OMS – Representação Brasil, v.1, n.3, 2016.

GHORBANI, R.; MOKHTARI, T.; KHAZAEI, M.; SALAHSHOOR, M. R.; JALILI, C.; BAKHTIARI, M. The effect of walnut on the weight, blood glucose and sex hormones of diabetic male rats. *International Journal of Morphology*, v.32, n.3, p.833-838, 2014.

GOLALIPOUR, M. J. The Preventive and Treatment Effect of Urticadioica on Astrocyte Density in the CA1 and CA3 Subfields of Hippocampus in STZ Induced Diabetic Rats. *International Journal of Morphology*, v.31, n.2, 2013.

GUERRERO, B. V.; LÓPES, P. M. G.; SANTIAGO, A. E. G.; ROSALES, J. A. D.; DÍAZ, J. A. D. Reduction of Ins-1 gene expression and tissue insulin levels in n5-STZ rats. *Biological Research*, v.46, n.0, p.281-288,2013.

GHANBARI, A.; MORADI, M.; RAOOFI, A.; FALAHI, M.; SEYDI, S. Tribulus terrestris hydroalcoholic extract administration effects on reproductive parameters and serum level of glucose in diabetic male rats. *International Journal of Morphology*, v.34, n.2, p.796-803, 2016.

International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas*. Disponível em: <<http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>>. Acesso em: 27 de novembro de 2016.

JALALVAND, F.; AMOLI, M. M.; YAGHMAEI, P.; KIMIAGAR, M.; EBRAHIM-HABIBI, A. Acarboseversus transchalcone: comparing the effect of two glycosidase inhibitors on obese

mice. Arch Endocrinology Metabolic, v.59, n.3, p.202-209, 2015.

KOMOLAFE O. A.; OFUSORI, D. A.; ADEWOLE, O. S.; AYOKA, A. O.; BEJIDE, R. Histological and Histochemical Studies of the Aorta and Pulmonary Trunk in STZ-induced Diabetic Wistar Rats Treated with Momordica charantia. International Journal of Morphology, v.31, n.2, p.716-723, 2013.

KUPPUSAMY, R.; SHIRWAIKAR, A.; SAM, K. G.; KAITHERI, S. K. Antidiabetic activity of Pseudarthriaviscidaaqueous root extract in neonatal streptozotocininducedNIDDM rats. Brazilian Journal of Pharmacognosy, v.22, n.5, p.1079-1084, 2012.

LIMA, E. S.; SCHWERTZ, M. C.; SOBREIRA, C. R. C., BORRAS, M. R. L. Efeito hipoglicemiante da farinha do fruto de maracujá-do-mato (Passiflora nítida Kunth) em ratos normais e diabéticos. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, v.14, n.2, p.383-388, 2012.

LERCO, M. M.; SPADELLA, C. T.; MACHADO, J. L. M.; SCHELLINI, S. A. A.; PADOVANI, C. R. Caracterização de um modelo experimental de diabetes mellitus, induzido por aloxana em ratos: estudo clínico e laboratorial. Acta Cirúrgica Brasileira, v.18, n.2, p.132-142, 2003.

LUCCHESI, A. N.; FREITAS, N. T.; CASSETTARI, L. L.; MARQUES, S. F. G.; SPADELLA, C. T. Diabetes mellitus triggers oxidative stress in the liver of alloxan-treated rats: a mechanism for diabetic chronic liver disease. Acta Cirúrgica Brasileira, v.28, n.7, p.502-508, 2013.

MA, S.; LIU, D.; DENG, J.; PENG, Y. Protective effect of mulberry flavonoids on sciatic nerve in alloxan induced diabetic rats. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v.50, n.4, p.765-771, 2014

MACHADO, H.; PINHEIRO, H. S.; TERRA, M. M.; GUERRA, O. M.; PAULA, R. B.; PETERS, V. M. Dissociação da resposta anti-hipertensiva e metabólica à losartana e espironolactona em ratos com síndrome metabólica experimental. Jornal Brasileiro de Nefrologia, v.34, n.4, p.328-336, 2012.

MARTINS, J. O.; MARTINS, J. O.; PANÍCIO, M. I.; DANTAS, M. P. S.; GOMES, G. N. Efeito da diabetes materno na prole feminina. Einstein, v.12, n.4, p.413-419, 2014.

MILANI, P. G.; DACOME, A. S.; NALESSO, C. C. F.; FIORENTI, C. A.; COSTA, C. E. M.; COSTA, S. C. Functional properties and sensory testing of whey protein concentrate sweetened with rebaudioside A. *Revista de Nutrição*, v.29, n.1, p.125-137, 2016.

MOHAMED, J.; SHING, S. W.; IDRIS, M. H. M.; BUDIN, S. B.; ZAINALABIDIN, S. The protective effect of aqueous extracts of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L. UKMR-2) against red blood cell membrane oxidative stress in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Revista Clinics*, v.68, n.10, p.1358-1363, 2013.

MOREIRA, C. M.; MEIRA, E. F.; VESTENA, L.; STEFANON, I.; VASSALLO, D. V.; PADILHA, A. S. Tension cost correlates with mechanical and biochemical parameters in different myocardial contractility conditions. *Revista Clinics*, v.67, n.5, p.489-496, 2012.

MOTA, M. M.; SILVA, T. L.; FONTES, M. T.; BARRETO, A. S.; ARAÚJO, J. E.; OLIVEIRA, A. C.; WICHI, R. B.; SANTOS, M.R. Resistance exercise restores endothelial function and reduces blood pressure in type 1 diabetic rats. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, v.103, n.1, p.5-32, 2014.

MU, J.; WOODS, J.; ZHOU, Y. P.; ROY, R. S.; LI, Z.; ZYCBAND, E.; FENG, Y.; ZHU, L.; LI, C.; HOWARD, A. D.; MOLLER, D. E.; THORNBERRY, N. A.; ZHANG, B. B. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic β -cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes*, v.55, n.0, p.1695-1704, 2006.

NAJAFDARI, S.; REZAEI, N.; SHAFAROODI, M. M.; GHAFARI, S.; GOLALIPOUR, M. J. Ganglionic cells apoptosis in retinal layer of rat offspring due to gestational diabetes. *International Journal of Morphology*, v.32, n.4, p.1131-1135, 2014.

NASCIMENTO, P. S.; LOVATEL, G. A.; ILHA, J.; XAVIER, L. L.; SCHAAN, B. D.; ACHAVAL, M. Exercise alleviates hypoalgesia and increases the level of calcitonin gene-related peptide in the dorsal horn of the spinal cord of diabetic rats. *Revista Clinics*, v.67, n.9, p.1087-1091, 2012.

NASCIMENTO, M. F.; NASCIMENTO, M. F.; ALMEIDA, B. M.; CUNHA, J. L.S.; VALOIS, R. V.; PINHEIRO, J. C.; RIBEIRO, M. A. G.; LIMA, S. O.; ALBUQUERQUE-JÚNIOR, R. L.

C. Improvement of bone repair in diabetic rats subjected to λ 780 nm low-level laser therapy. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.30, n.10, p.660-667, 2015.

NETO, F. J. T.; KOIKE, M. K.; ABRAHÃO, M. S.; NETO, F. C.; PEREIRA, R. K.; MACHADO, J. L. M.; MONTERO, E. F. S. Ischemic preconditioning attenuates remote pulmonary inflammatory infiltration of diabetic rats with an intestinal and hepatic ischemia-reperfusion injury. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.28, n.3, p.174-178, 2013.

NOBRE FERNANDO. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (VI DBH). *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 95 (1 supl.1), p.1-51, 2010.

ORTOLAN, G. L.; BIONDO-SIMÕES, M. L. P.; FÁVERO, G. M.; FERNANDES, D.; NETTO, M. R. M.; OLSCHANESKI, L. R. J. Influence of arterial hypertension on colonic healing in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.27, n.8, p.515-521, 2012.

PASSOS, C. S.; CARVALHO, L. N.; PONTES, R. B. JR; CAMPOS, R. R.; IKUTA, O.; BOIM, M. A. Blood pressure reducing effects of *Phalaris canariensis* in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, v.90, n.2, p.201-208, 2012.

PATROCÍNIO-SILVA, T. L.; SOUZA, A. M. F.; GOULART, R. L.; PEGORARI, C. F.; OLIVEIRA, J. R.; FERNANDES, K. R.; MAGRI, A. M. P.; PEREIRA, R. M. R.; RIBEIRO, D. A.; NAGAOKA, M. R.; RENNÓ, A. C. M. Low-level laser therapy associated to a resistance training protocol on bone tissue in diabetic rats. *Arch Endocrinology Metabolic*, v.0, n.0, p.1-8, 2016.

PEGORARE, A. B. G. S.; GONÇALVES, M. A.; SUAID, C. A.; RODRIGUES JUNIOR, A. A.; TUCCI JR, S.; SUAID, H. J. Urethral dysfunction due to alloxan-induced diabetes. Urodynamic and morphological evaluation. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.29, n.7, p.457-464, 2014.

PEREIRA, R. V.F.; LINDEN, D. R.; MIRANDA-NETO, M. H.; ZANONI, J. N. Differential effects in CGRPergic, nitrenergic, and VIPergic myenteric innervation in diabetic rats supplemented with 2% L-glutamine. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v.88 (1 Suppl.), 2016.

PERES, G. B.; JULIANO, M. A.; AGUIAR, J. A. K.; MICHELACCI, Y. M. Streptozotocin-induced diabetes mellitus affects lysosomal enzymes in rat liver. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.47, n.6, p.452-460, 2014.

RAZI, E. M.; GHAFARI, S.; HOJATI, V.; GALALIPOUR, M. J. Effect of Gestational Diabetes on Neuronal Cells in Rat Cerebellum in Early Postnatal Life. *International Journal of Morphology*, v.32, n.2, p.420-425, 2014.

REIS, F. P.; SEMENTILLI, A.; GAGLIARDI, A. R. T. Experimental diabetes exacerbates skin transplant rejection in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.28, n.5, p.323-326, 2013.

ROCHA, J. N. Functional and biochemical characteristics of urinary bladder muscarinic receptors in long-term alloxan diabetic rats. *Einstein*, v.13, n.3, p.404-409, 2015.

ROCHA, R. E. R.; COELHO, I.; PEQUITO, D. C.; YAMAGUSHI, A.; BORGHETTI, G.; YAMAZAKI, R. K.; BRITO, G. A.; MACHADO, J.; KRYCZYK, M.; NUNES, E. A.; VENERA, G.; FERNANDES, L. C. Interval training attenuates the metabolic disturbances in type 1 diabetes rat model. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v.57, n.8, p.594-602, 2013.

RADOVANOVIC, T. A. C.; SANTOS, L. A.; CARVALHO, M. D. B.; MARCON, S. S. Hipertensão arterial e outros fatores de risco associados às doenças cardiovasculares em adultos. *Revista Latino-Americano de Enfermagem*, v.22, n.4, p.547-553, 2014.

RUDGE, M. V. C.; COSTA, E.; BARBISAN, L. F.; DAMASCENO, D. C.; BUENO, A.; SAITO, F. H.; CALDERON, I. M. P.; RODRIGUES, M. M. P. Evaluation of Cell Proliferation and Apoptosis in Placentas of Rats with Severe Diabetes. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, v.55, n.2, p.243-250, 2012.

SALLES, J. G. S. Evaluation of nerve regeneration in diabetic rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.28, n.7, p.509-517, 2013.

SANTOS, A. M. C.; SUZUKI, A.; ANJOS, J. S.; RÊGO, T. S.; ALMEIDA, K. C. L.; BOAVENTURA, G. T. Indução de Diabetes Tipo 2 por dieta hiperlipídica e baixa dose de

estreptozotocina em ratas Wistar. *Medicina (Ribeirão Preto)* v.45, n.4, p.436-444, 2012.

SILVA, T. L. T. B.; MOTA, M. M.; FONTES, M. T.; ARAÚJO, J. E. S.; CARVALHO, V. O.; BONJARDIM, L. R.; SANTOS, M. R. V. Efeitos de uma Sessão de Exercício Resistido sobre o Músculo Liso Vascular de Ratos Hipertensos. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, v105, n.2, p.160-167, 2015.

SOUZA, J. S. Efeitos da adição do abacate na alimentação de ratos Wistar. *Caderno de Ciências Biológicas e da Saúde*, n.01, 2013.

TELES, F.; ANJOS, F. S.; MACHADO, T.; LIMA, R. Bixaorellana (annatto) exerts a sustained hypoglycemic effect in experimental diabetes mellitus in rats. *MedicalExpress*, v.1, n.1, p.36-38, 2014.

TRONCHINI, E. A.; TREVIZAN, A. R.; TASHIMA, C. M.; PEREIRA, R. V. F.; ZANONI, J. N. Supplementation with 0.1% and 2% vitamin e in diabetic rats: analysis of myenteric neurons immunostained for myosin-V and nNOS in the jejunum. *Arquivo Gastroenterol*, v.49, n.4, p.284-290, 2012.

VERRENGIA, E.C. SOUSA, A.A. A dieta hipossódica na percepção de indivíduos hipertensos hospitalizados. *Demetra: alimentação, nutrição & saúde* 2012; 7(3); 181-190.

WIETZYCOSKI, C. R.; MARCHESINI, J. C. D.; AL-THEMYAT, S.; MEYER, F. S.; TRINDADE, M. R. M. Melhora do estresse oxidativo após duodenojejunostomia em um modelo experimental de diabetes melito tipo 2. *Arquivo Brasileiro de Cirurgia e Digestiva*, v.29, (Supl.1), p.3-7, 2016.

XIANG, Y.; HE, L.; XIAO, J.; XIA, S.; DENG, S.; XIU, Y.; SHE, Q. Effect of trimetazidine treatment on the transient outward potassium current of the left ventricular myocytes of rats with streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.45, n.0, p.205-211, 2012.

XING, Y.; YE, S.; CHEN, Y.; HU, W.; CHEN, Y. Hydrochloride pioglitazone protects diabetic rats against podocyte injury through preserving glomerular podocalyxin expression.

Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v.58, n.6, p.639, 2014.

XYNOGALA, I.; PEPELASSI, E.; PEREA, D.; AGROGIANNIS, G.; PANTOPOULOU, A.; PATSOURIS, E.; VROTSOS, I. Adiponectin and interleukin-6 levels in insulin-treated diabetic rats with experimental periodontitis. Brazilian Oral Research, v.26, n.1, p.71-76, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). National Diabetes Fact Sheet (online). Disponível em: <https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf>. Acesso em: 20 outubro 2016.