

## ARTIGO ORIGINAL

# Modelos animais de indução das doenças inflamatórias intestinais: revisão integrativa

*Animal models for inducing inflammatory bowel diseases: integrative review*

Nadja Maria da Costa Melo<sup>1</sup> , Marília Virgo Silva Almeida<sup>1</sup>, Daniel Melo de Oliveira Campos<sup>1,\*</sup> , Claudio Bruno Silva de Oliveira<sup>2</sup>, Jonas Ivan Nobre Oliveira<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Departamento de Biofísica e Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital Pediátrico Maria Alice Fernandes. Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.

Recebido em 18 de setembro de 2020, aceito em 1 de março de 2021, publicado em 23 de março de 2021

### PALAVRAS-CHAVE

Colite ulcerativa  
Doenças inflamatórias intestinais  
Modelos animais de doenças

### RESUMO

**Objetivo:** Identificar e descrever de forma comparativa os modelos químicos de indução das doenças inflamatórias intestinais (DII) em roedores mais utilizados e que melhor mimetizam a patogênese em humanos.

**Métodos:** a partir de uma revisão integrativa nas bases de dados Medline e LILACS, investigou-se quais os modelos de indução experimental mais citados nos artigos publicados no período de 2004 a 2020, com os descritores “Colite/CI”, “Modelo de colite ulcerativa” e “Modelo de inflamação intestinal”. Foram incluídos todos os artigos empíricos que abordassem um ou mais modelos de inflamação em ratos ou camundongos.

**Resultados:** 239 artigos foram identificados; destes, somente dez artigos empíricos foram selecionados. Os modelos mais utilizados foram o de colite induzida por ácido TNBS, por DSS e colite induzida por ácido acético (AA).

**Conclusão:** Foi possível identificar os modelos mais utilizados para promover a indução da inflamação intestinal em ratos e ambos os modelos se mostraram eficazes de acordo com seu protocolo de indução. Ficaram claras as limitações observadas nos modelos já descritos, sugerindo a necessidade de novos trabalhos que utilizem protocolos mais bem definidos e que representem de forma mais integral a complexidade fisiopatológica da doença.

\*Autor de correspondência:

Departamento de Biofísica e Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

End.: Av. Senador Salgado Filho, 3000 - Lagoa Nova. Natal, RN, Brasil | CEP: 59.064-741

Tel: (84) 3215-3793

E-mail: [danielmelo.biomed@gmail.com](mailto:danielmelo.biomed@gmail.com) (Campos DMO)

Este estudo foi realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Norte

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v11i1.1056>

Como citar este artigo: Melo NMC, Almeida MVS, Campos DMO, Oliveira CBS, Oliveira JIN. Animal models for inducing inflammatory bowel diseases: integrative review. Rev Cienc Saude. 2021;11(1):80-87.

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v11i1.1056>

2236-3785/© 2021 Revista Ciências em Saúde. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob uma licença CC BY-NC-SA ([https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt\\_BR](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt_BR))



**KEYWORDS**

Animal disease models  
Inflammatory bowel  
diseases  
Ulcerative colitis

**ABSTRACT**

**Objective:** To identify and describe comparatively the chemical models of the induction of inflammatory bowel diseases (IBD) in rodents most used and that best mimic the pathogenesis in humans.

**Methods:** Based on an integrative review in the Medline and LILACS databases, it was investigated which experimental induction models were most cited in articles published from 2004 to 2020, with the descriptors "Colitis/CI", "Colitis model ulcerative" and "Intestinal inflammation model." All empirical articles that addressed one or more inflammation models in rats or mice were included.

**Results:** 239 articles were identified; of these, only ten empirical articles were selected. The most used models were colitis induced by TNBS acid, DSS, and colitis induced by acetic acid (AA).

**Conclusion:** It was possible to identify the most used models to promote the induction of intestinal inflammation in rats, and both models proved to be effective according to the limitations observed in the models described, suggesting the need for new works that use more well-defined protocols and that more fully represent the pathophysiological complexity of the disease.

**INTRODUÇÃO**

A doença inflamatória intestinal (DII) é caracterizada por uma inflamação crônica da mucosa do trato gastrointestinal, provocada pela interação entre fatores genéticos, imunes e ambientais<sup>1</sup>. A Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) são as duas principais apresentações desse grupo e, apesar das semelhanças compartilhadas, possuem diferentes mecanismos fisiopatológicos. O quadro clínico de ambas pode incluir desde manifestações intestinais, como diarreia crônica, dor abdominal e sangramento digestivo baixo, quanto extraintestinais – articulares, cutâneas e oculares. A DC pode atingir qualquer segmento do trato gastrointestinal de forma transmural, podendo levar a complicações anatômicas graves, como fistulas e estenoses. A RCU, por sua vez, limita-se ao acometimento específico da mucosa do cólon. Ambas estão associadas a importante comprometimento da qualidade de vida, sendo potencialmente letais em alguns pacientes<sup>2,3</sup>.

Diversos mecanismos têm sido descritos como causadores destas doenças, que incluem desde fatores psicogênicos até os imunológicos, sem ainda haver consenso entre os autores<sup>4</sup>. Combinados com fatores ambientais, desencadeia-se uma resposta imune exacerbada atípica no intestino, mas capaz de se propagar para outros tecidos e órgãos, induzindo reações extra-intestinais, a saber o acometimento articular, oftalmológico, dermatológico, urológico, hepatobiliar, pulmonar<sup>5</sup>. Uma vez instalados, podem evoluir independente da doença intestinal como acontece com a colangite esclerosante primária causando cirrose hepática<sup>6</sup>.

De acordo com Gonçalves et al.<sup>7</sup> os tratamentos das DC e RCU se baseiam no uso de drogas convencionais como corticosteroides, aminossalicilatos, imunomoduladores e antibióticos. Porém 60% a 70% dos pacientes acometidos necessitarão de alguma intervenção cirúrgica durante o seguimento e, desses, 50% necessitarão de pelo menos uma segunda cirurgia<sup>7</sup>.

Diante desse contexto, o modelo animal se apresenta como uma ferramenta útil para a melhor compreensão desta doença<sup>8</sup>. Os modelos

frequentemente utilizados para simulação de DIIs utilizam ácidos ou substâncias corrosivas diluídas, de forma a induzir alterações histológicas semelhantes às encontradas na doença em humanos<sup>4</sup>. A indução de respostas imunológicas humoral e celular contra constituintes do próprio organismo é um atributo inerente às doenças autoimunes, contudo, a sua indução experimental é pouco relatada.

A extrapolação dos resultados experimentais obtidos de espécies animais para humanos é um tema controverso<sup>9</sup>, uma vez que a eficácia e a segurança verificadas em laboratório não garantem que também o sejam em humanos. Como exemplo, o antibiótico penicilina, geralmente bem aceito em humanos, é fatal para porcos da Índia. Já o sedativo talidomida, historicamente responsável por provocar malformações em crianças, não está associada a defeitos congênitos em ratos e muitas outras espécies, com exceção dos primatas<sup>9</sup>.

Diante do exposto, embora os modelos animais sejam suscetíveis a falhas e erros, apresentando deficiências por ser uma tentativa de representar as doenças em humanos, são mecanismos reconhecidamente úteis. Com relação às DIIs, ainda não existe um modelo animal que represente de maneira fidedigna esse grupo de doenças, porém, já foram desenvolvidos medicamentos pela utilização de modelos pré-clínicos, reforçando a importância desse sistema de estudo<sup>10</sup>. Medicamentos consagrados para o tratamento da doença inflamatória intestinal, como a mesalazina e sulfasalazina, foram desenvolvidos a partir de modelos pré-clínicos e validados por ensaios clínicos randomizados, os quais evidenciaram uma superioridade estatística em relação ao placebo em retocolite leve/moderada<sup>11</sup>.

Sendo assim, a presente revisão integrativa descreve os métodos de indução das DIIs em animais de pesquisa, comparando as substâncias químicas quanto ao poder de indução da colite, e conseqüentemente, apresenta uma descrição dos protocolos de indução mais utilizados pela comunidade científica. Por fim, discorre sobre a capacidade desses modelos mimetizarem adequadamente aspectos da patogênese em humanos.

## MÉTODOS

A seguinte revisão integrativa foi elaborada por meio da busca de artigos científicos que apresentam conteúdos relacionados com os modelos de indução da inflamação intestinal em ratos/camundongos, a fim de reunir em um único trabalho informações gerais e pontuais sobre a temática abordada.

Os descritores da estratégia de busca foram selecionados a partir da questão de pesquisa estruturada no formato do acrônimo PICO: P (População/Participantes) - ratos; I (Intervenções) - modelos químicos para indução de colite; C (Comparações) - grupo controle sem indução química; O (Outcomes/Desfecho) - reprodução in vivo de doenças inflamatórias intestinais humanas. Desse modo, propõe-se avaliar comparativamente a capacidade/eficiência dos modelos químicos indutores de colite de mimetizarem a fisiopatologia das DII.

O levantamento de periódicos foi realizado na plataforma do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME - OPAS - OMS), sendo consultada as bases de dados LILACS (*Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences*) e MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*). Uma série de descritores, desenvolvidos a partir do MeSH - *Medical Subject Headings* da *US National Library of Medicine* (NLM), foi utilizado na construção do *string* de pesquisa, substituindo a simples busca por palavras-chaves (em desuso). Desse modo, selecionamos os descritores condizentes com “colite induzido quimicamente” e “doenças inflamatórias intestinais”, compondo a estratégia de busca (mh:("colitis") AND mj:("inflammatory bowel diseases") AND (db:("MEDLINE" OR "LILACS))), e seus correspondentes em língua portuguesa, sem restrição de linguagem, ano ou desenho de estudo (em um primeiro momento).

O processo de escrita desta Revisão Integrativa respeitou as diretrizes PRISMA-ScR<sup>12-16</sup>. A pesquisa foi realizada em duplicata, especificamente por dois revisores de forma independente. Apesar de restritiva, a busca inicial resultou em uma grande quantidade de artigos científicos, muitas vezes com temáticas diversas de estudo. Logo, uma série de critérios de exclusão foram aplicados na etapa de seleção. As decisões foram tomadas com base nos títulos e resumos dos trabalhos e, na impossibilidade da tomada de decisão por falta de clareza, os aspectos metodológicos precisaram ser avaliados. Todos os artigos empíricos que abordassem um ou mais modelos de inflamação em ratos e/ou camundongos em um período de 16 anos (2004 a 2020), com associação direta à doença inflamatória intestinal foram incluídos. Além disso, trabalhos não disponibilizados na íntegra e em língua diferente do inglês e português foram excluídos.

Foram excluídos todos os artigos repetidos, capítulos de livro, trabalhos de conclusão de curso, artigos de revisão ou textos incompletos que não abordassem o tema. Os autores não incluíram literatura cinzenta, editoriais, opiniões, comentários, relato de caso, cartas, resenhas e enciclopédias, participando desta revisão apenas pesquisas experimentais. Ainda, utilizou-se a categorização da Agency for Healthcare

Research and Quality (AHRQ) para ‘Classificação Hierárquica das Evidências para Avaliação de Estudos’, no qual a qualidade das evidências é classificada em sete níveis, a saber: [i] - revisão sistemática ou metanálise; [ii] - ensaios clínicos randomizados; [iii] - ensaio clínico sem randomização; [iv] - estudos de coorte e de caso-controle; [v] - revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; [vi] - único estudo descritivo ou qualitativo; e [vii] - opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialidades<sup>18</sup>. No caso, foram considerados apenas os estudos com níveis ii e iii de evidência, tendo em vista o modelo de estudo desses trabalhos. Por fim, mesmo sendo pré-selecionados, aqueles que não se enquadraram na temática proposta foram excluídos na etapa de elegibilidade, após serem lidos na íntegra.

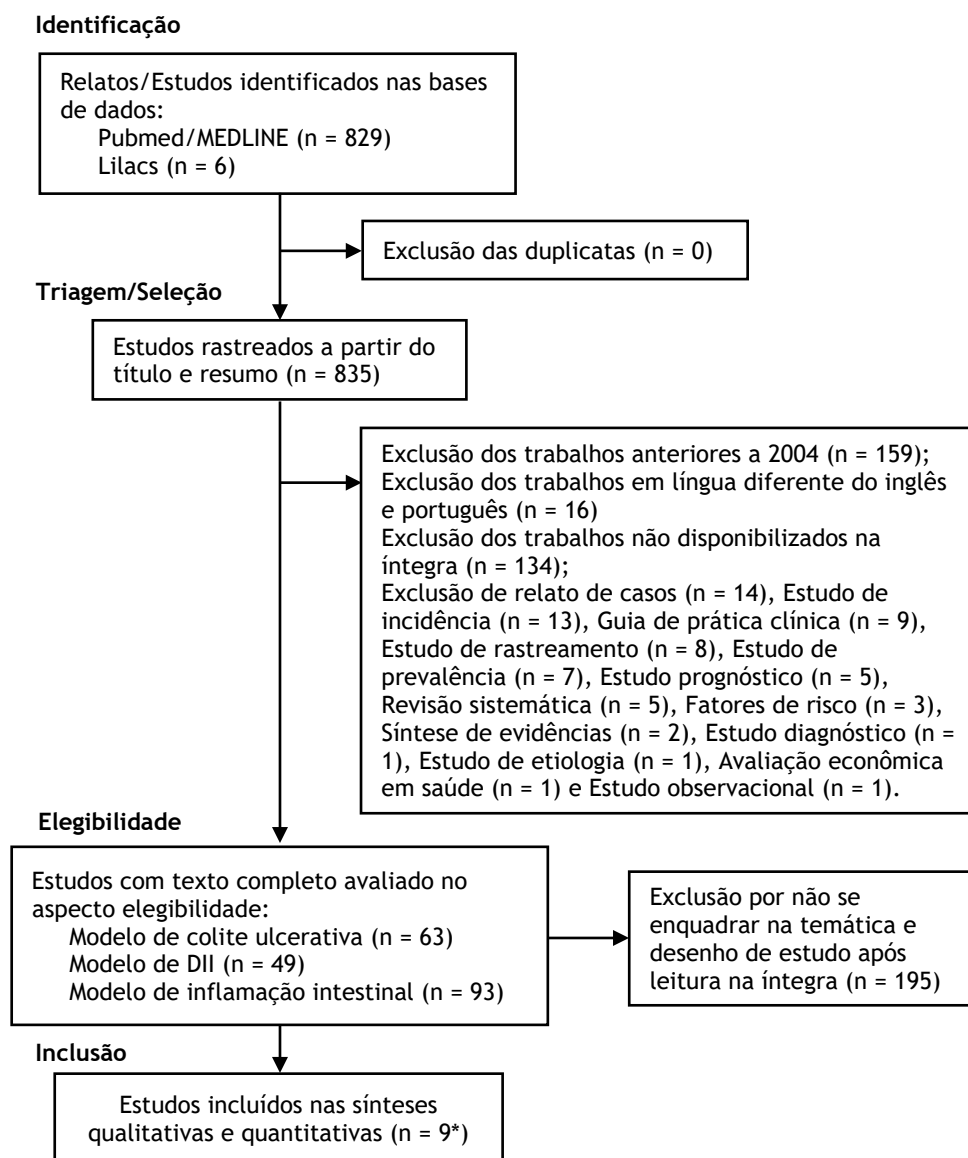
O índice Kappa foi utilizado na avaliação da eficácia dessa triagem, justamente por ser amplamente utilizado na descrição da concordância entre dois ou mais avaliadores quando realizam uma avaliação nominal ou ordinal de uma mesma amostra. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso (ver detalhes em Landis e Koch<sup>17</sup>).

Finalmente, os dados relacionados aos modelos de indução da inflamação daqueles artigos selecionados após triagem foram analisados, discutidos e comparados com a literatura especializada.

## RESULTADOS

A partir da estratégia de busca, um total de 835 artigos foram identificados nas bases de dados LILACS (6) e MEDLINE (829) pelo Portal Regional da BVS. Após análise pela ‘Classificação Hierárquica das Evidências para Avaliação de Estudos’, relatos de casos (14), estudos de incidência (13), guias de prática clínica (9), estudos de rastreamento (8), estudos de prevalência (7), estudos prognósticos (5), revisões sistemáticas (5), fatores de risco (3), sínteses de evidências (2), estudo diagnóstico (1), estudo de etiologia (1), avaliação econômica em saúde (1) e estudo observacional (1) foram excluídos. De acordo com o filtro temporal e de disponibilidade do texto completo, 159 de 134 trabalhos foram excluídos. Após a fase de seleção, 205 estudos utilizando o modelo de DII (49), de colite ulcerativa (63) e de inflamação intestinal (93) foram integralmente avaliados quanto ao aspecto de elegibilidade. Destes, apenas nove artigos empíricos foram selecionados, sistematizados e discutidos (Figura 1). Para esse processo, calculou-se um índice de concordância kappa de 0,84 e concordância de 98,7%, o que indica um acordo “quase perfeito” entre os revisores.

A Tabela 1 apresenta as informações obtidas a partir da análise de cada publicação selecionada, sendo possível observar que a maioria dos estudos tiveram como objetivo obter os modelos de indução da inflamação intestinal. Entre esses, os modelos amplamente utilizados incluem modelo de colite induzida que é subcategorizado em colite induzida por ácido trinitrobenzeno sulfônico (TNBS; n = 3), colite induzida por sulfato de sódio de dextrano (DSS; n = 2), colite induzida por ácido acético (AA; n = 5). Uma publicação apresentou dados simultâneos de dois modelos.



**Figura 1** – Fluxograma dos processos de identificação, seleção e inclusão de estudos. Um artigo apresentou dados simultâneos de dois modelos.

## DISCUSSÃO

Os modelos de inflamação intestinal são ferramentas valiosas que, quando escolhidos adequadamente, podem auxiliar na investigação de aspectos fisiopatológicos importantes e oferecer a oportunidade de testar novas estratégias terapêuticas, selecionando os tratamentos mais eficientes e seguros. No entanto, é importante considerar que não existe um modelo animal ideal que represente de maneira totalmente fidedigna as DIIs<sup>18</sup>. Contudo, um bom modelo animal deve permitir uma visão simplificada das complexas características patogênicas encontradas na doença humana, fornecendo um sistema tratável e reproduzível para identificar vias inflamatórias e testar intervenções terapêuticas<sup>19</sup>.

Existem duas categorias principais de indutores da colite, os modelos induzidos por agentes químicos e aqueles desenvolvidos espontaneamente. Os modelos

químicos são os mais utilizados devido à rápida indução da inflamação, fácil reprodutibilidade e baixo custo, os quais imitam algumas características imunológicas e histopatológicas essenciais das DIIs em seres humanos. A indução ocorre através da inserção de um cateter no cólon do animal para instilação de um determinado agente químico, como é o caso do TNBS, DNBS, ácido acético e oxazolona. O DSS por sua vez, é administrado por via oral, diluído em água (Figura 2)<sup>20</sup>.

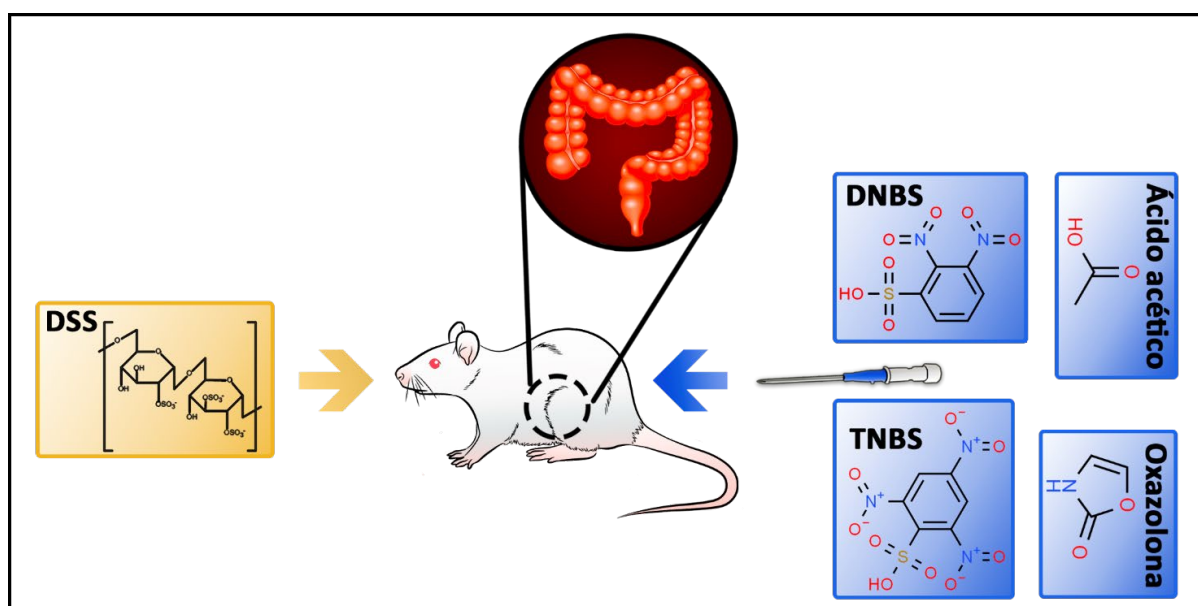
Nesta pesquisa, os modelos químicos de indução encontrados nos dez artigos selecionados foram DSS, TNBS e ácido acético, os quais estão entre os modelos químicos de indução mais utilizados na prática, seja por seu baixo custo, fácil execução e/ou boa reprodutibilidade<sup>21-29</sup>.

O ácido acético é exclusivamente usado para modelos agudos de colite e a sua administração intrarretal desencadeia uma cascata inflamatória semelhante à que ocorre na Colite Ulcerativa humana,

**Tabela 1** – Métodos resumidos para induzir a doença inflamatória intestinal experimental usando agentes químicos.

Autor; ano	Composto de Indução	Quantidade, tipo e peso do modelo animal	Doença	Método de indução
Gheibi S et al.; 2018 <sup>24</sup>	Ácido acético (AA)	70 Ratos Wistar, 160-200g	Colite ulcerativa	1 mL de ácido acético intracolônico foi administrado em ratos e eles foram mantidos inclinados por 30 s para manter o ácido dentro dos seus retos.
Colares JR et al.; 2016 <sup>23</sup>	Ácido acético (AA)	25 Ratos Wistar machos, 300 g	Retocolite ulcerativa	Os animais receberam administração intracolônica de ácido acético a 4% em volume de 4 mL por enema.
Oliveira LG et al.; 2014 <sup>28</sup>	Dextran sulfato de sódio (DSS)	*Ratos Wistar machos (6-8 semanas)	Colite ulcerativa	Administração oral de dextran sulfato de sódio 5% durante sete dias
Perera LMS et al.; 2009 <sup>29</sup>	Ácido Trinitrobenzeno sulfônico (TNBS)	*Ratos machos Sprague-Dawley, 200-220 g	Colite ulcerativa	10 mg de TNBS dissolvidos em 0,25 mL de etanol a 50% (v/v) foram fornecidos por meio de uma cânula de Teflon inserida 8 cm no ânus.
Perera LMS et al.; 2009 <sup>29</sup>	Ácido acético (AA)	*Ratos Wistar, 180-200 g	Colite ulcerativa	1 mL de ácido acético a 4% utilizando uma cânula intracolônica.
Zhong et al.; 2010 <sup>20</sup>	Dextran sulfato de sódio (DSS)	*Camun-dongos albinos BALB/c fêmeas	Não específica	Administração oral de dextran sulfato de sódio 4%
Karatepe et al.; 2012 <sup>25</sup>	Ácido Trinitrobenzeno sulfônico (TNBS)	28 Ratos Wistar machos, 250-300g	Não específica	TNBS dissolvido em etanol a 50% foi instilado no cólon através da cânula (10 mg em um volume de 0,25 ml.).
Moura et al.; 2016 <sup>27</sup>	Ácido acético (AA)	40 Ratos Wistar, 350g	Colite	Administração intracolônica por enema com solução de AA a 4%
Marcelino et al.; 2015 <sup>26</sup>	Ácido Trinitrobenzeno sulfônico (TNBS)	*#Ratos Wistar	Não específica	TNBS solução de 40 mg/mL em etanol a 50% (v/v). A indução foi realizada por administração intracolônica de 0,25 mL de solução de TNBS em um ponto a 8 cm do reto.
Bertevello PL et al.; 2005 <sup>22</sup>	Ácido acético (AA)	39 Ratos Wistar, 250-300g	Colite	Injeção retal de 0,5 mL de ácido acético a 10% através de cateter de polietileno.

\* Quantidade de animais utilizada no experimento não foi especificada pelos autores; # Peso de animais não especificados.



**Figura 2** – Modelos químicos de indução de colite em animais por via oral (laranja) e inserção de cateter no cólon (azul). Fonte própria.



pois causa inflamação não transmural caracterizada por aumento da infiltração de neutrófilos no tecido intestinal, necrose maciça das camadas mucosa e submucosa, dilatação vascular, edema e ulceração submucosa. Dos nove artigos avaliados, cinco utilizaram ácido acético como meio de indução da inflamação, e todos pretendiam reproduzir a Colite Ulcerativa por meio do estímulo químico à síntese de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , além de estimular a dilatação e espessamento das paredes do cólon através de dano epitelial maciço secundário ao aumento do infiltrado inflamatório, redução da síntese de muco e modulação de marcadores de estresse oxidativo<sup>30</sup>.

O processo inflamatório epitelial inicial após a indução de ácido acético não é de natureza imunológica. Logo, medicamentos projetados para atuarem no sistema imune devem ser testados após um intervalo mínimo de 24 h do início do processo<sup>25</sup>, o que está de acordo com os estudos de Colares et al. (2016)<sup>23</sup>, Gheibi et al. (2018)<sup>24</sup> e Moura et al. (2016)<sup>27</sup>.

Dos dez artigos selecionados nesta revisão, três utilizaram o modelo do TNBS para indução da colite<sup>24,25,28</sup>. Embora não tenha sido especificado o tipo de doença nesses trabalhos, sua metodologia mostra maior similaridade com a DC devido ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e o TNF- $\alpha$ , aumento na produção de MPO e da infiltração de neutrófilos e níveis elevados de malondialdeído (MDA) e óxido nítrico (NO). Adicionalmente, ele provocou uma resposta imune predominantemente Th1, inflamação transmural grave e intensa e/ou necrose, granulomas inflamatórios e infiltração de neutrófilos. Clinicamente demonstraram perda progressiva de peso, diarreia sanguinolenta, prolapso retal e espessamento da parede do cólon<sup>14</sup>. O modelo de colite pelo TNBS tem sido muito útil no estudo de muitos aspectos importantes da inflamação intestinal, incluindo padrões de secreção de citocinas, mecanismos de tolerância, adesão celular e imunoterapia<sup>31</sup>.

O DSS se assemelha morfológica e sintomaticamente à colite ulcerativa em humanos. O DSS causa erosões com perda completa do epitélio da superfície devido ao seu efeito tóxico direto nas células epiteliais. A elevação nos níveis de TNF- $\alpha$  é a marca registrada da colite induzida por DSS. Eventualmente podem ocorrer ao longo do tempo a mudança do perfil de citocinas Th1/Th2, além de alterações nos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e IL-17 e atividade de IL-17 e MPO<sup>30</sup>.

Dois dos artigos analisados utilizaram o DSS como modelo de indução de colite, mas apenas um especificou seu estudo para a UC. No estudo realizado por Oliveira et al. (2014), a UC foi especificada, observando-se uma série de manifestações clínicas características da doença, a saber diarreia, presença de sangramento retal, diminuição de peso dos animais, destruição direta das células epiteliais, com mudança na expressão de metaloproteinases de matriz extracelular (MMP), além de aumento dos níveis de MPO<sup>27,29</sup>.

Este modelo é particularmente útil para estudos de triagem de drogas, bem como para exploração dos mecanismos de regeneração epitelial, o impacto da imunidade inata na homeostase da mucosa e o papel da inflamação na promoção de displasia intestinal e

desenvolvimento de adenocarcinoma<sup>32</sup>. Segundo os trabalhos aqui avaliados, o modelo de colite aguda por DSS também se destacaria em estudos da contribuição dos mecanismos imunes inatos da colite, em especial por promover ulceração e infiltração de granulócitos, além de uma displasia semelhante ao curso clínico da RCU humana e proporcional à concentração do químico indutor.

Dessa maneira, a colite induzida por DSS apresenta algumas vantagens quando comparado com os demais (TNBS), uma vez que a colite aguda, crônica ou ainda os modelos de reincidência da doença podem ser facilmente reproduzidos apenas pela mudança da concentração do DSS administrado. Existem, no entanto, algumas desvantagens para o modelo DSS, incluindo variação na concentração de DSS necessária para induzir a colite em diferentes instalações de animais, bem como absorção inconsistente de água por ratos e, portanto, exposição inconsistente a DSS, resultando em variação no grau, extensão e distribuição de lesão da mucosa e ulceração no cólon<sup>33</sup>.

Algumas diferenças importantes foram evidenciadas entre os protocolos utilizados em cada trabalho. Dentre elas destacam-se a variabilidade entre dosagem, concentração e duração da administração do agente indutor, cepas utilizadas e porcentagem de etanol. Tais fatores precisam ser mais bem definidos e uma padronização cuidadosa é essencial ao se planejar um experimento novo e para interpretar os resultados obtidos.

Os modelos químicos de colite são em sua maioria utilizados para testar mecanismos imunológicos de doenças ou para testar novas alternativas terapêuticas<sup>21,27</sup>. A relativa facilidade e velocidade de estabelecer a inflamação pelos modelos quimicamente induzidos os torna mais úteis para o estudo dos efeitos de pequenas moléculas terapêuticas de vida curta que precisam provar seu caráter imunogênico. Além da necessidade de menor quantidade de material, avaliações farmacocinéticas e farmacodinâmicas tendem a ser mais simples através desses modelos<sup>33</sup>.

Uma vantagem do uso de modelos animais para estudar a patogênese das DIIs é a capacidade de separar experimentalmente os diferentes estágios do processo inflamatório e analisar os mecanismos desde o início até os eventos tardios da doença, o que não pode ser feito em estudos de pacientes. Isso permite examinar separadamente os mecanismos relacionados ao progresso da doença e esclarecer distintivamente os eventos da fase aguda e da fase crônica. Contudo, os modelos químicos são especialmente interessantes para estudos que abordam a fisiologia de crises agudas das DIIs, cicatrização de feridas e resolução de inflamação aguda, uma vez que a lesão química na barreira epitelial leva à atividade inflamatória autolimitada em detrimento à doença crônica<sup>18</sup>.

É importante salientar que nenhum dos modelos apresentados até então seriam representativos de uma apresentação crônica recidivante, característica da maioria das apresentações de DIIs, além de não estar associadas às clássicas manifestações extraintestinais que podem ser observadas neste grupo de doenças<sup>34</sup>. Além disso, a maioria dos modelos imitam o perfil Th1, semelhante ao que ocorre na DC. Já com relação ao local

de acometimento da lesão, a maioria dos modelos afeta apenas o intestino grosso e não o intestino delgado - local frequente de acometimento da DC. Assim, no atual nível de entendimento, esses modelos geralmente se concentram em anormalidades muito particulares da inflamação intestinal<sup>34</sup>.

É verdade que os modelos existentes se assemelham apenas de forma incompleta às DII, não refletindo todos os aspectos dessas doenças, em especial a imunopatologia da mucosa do cólon. No entanto, no decorrer de décadas, tal modelo nos ajudou a entender como o sistema imunológico da mucosa orchestra a manutenção da homeostase intestinal, quais mecanismos patogênicos são responsáveis pelo início e manutenção das DIIs, importância da integridade intestinal para o estabelecimento da inflamação, natureza da resposta T regulatória, além dos aspectos genéticos de protetores e de predisposição<sup>35</sup>.

Analisando os resultados apresentados pelos trabalhos elencados nessa revisão integrativa, percebeu-se que a indução pró-inflamatória se estabeleceu, apesar das peculiaridades de cada um quanto ao método de indução aplicado. Uma discussão mais pormenorizada sobre a eficácia comparativa de tais modelos em termos histoquímicos, nível de estresse celular, quantificação do infiltrado de granulócitos e dosagem de citocinas será objetivo de um estudo posterior, quando pretendemos estender nossa pesquisa, coletando dados da plataforma SCiELO (*Scientific Electronic Library Online*), uma das mais prestigiadas bibliotecas eletrônica de divulgação científica,

abrangendo periódicos publicadas por instituições e Academias dos países ibero-americanos e da África do Sul.

## CONCLUSÃO

Nesse trabalho, observou-se que os modelos químicos de indução da inflamação mais utilizados foram o ácido acético, DSS e TNBS. Ambos se mostram bastante efetivos em induzir a inflamação intestinal, trazendo características específicas inerentes às DIIs no ser humano. Os dois primeiros induzem um modelo semelhante à Colite Ulcerativa, enquanto o TNBS induz um modelo mais parecido com a Doença de Crohn, dado o perfil de produção de células Th1 e às características morfológicas da lesão intestinal. Porém, nenhum é capaz de expressar uma doença específica em sua totalidade. Além disso, os modelos atuais se limitam em reproduzir a fase aguda da doença, não levando em consideração a cronicidade, as características recidivantes e as manifestações extraintestinais.

Por fim, evidenciaram-se as limitações observadas nos modelos já descritos, sugerindo a necessidade de novos trabalhos que utilizem protocolos mais bem definidos e que representem de forma mais integral a complexidade fisiopatológica da doença, estabelecendo o tipo de doença a ser estudada, as características do composto em análise, bem como o padrão de produção de células imunes intestinais características.

## REFERÊNCIAS

- Kleinubing-Júnior H, Pinho MSL, Ferreira LC, Bachtold GA, Merki A. Perfil dos pacientes ambulatoriais com doenças inflamatórias intestinais. *Arq Bras Cir Dig*. 2011;24(3):200-3. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202011000300004>
- Oliveira FM, Emerick APC, Soares EG. Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do Estado de Minas Gerais. *Cienc Saúde Coletiva*. 2010;15(Suppl 1):1031-7. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000700009> PMID:20640259
- Sobrado CW, Sobrado LF. Management of acute severe ulcerative colitis: a clinical update. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(3):201-5. <https://doi.org/10.1590/0102-6720201600030017> PMID:27759787 PMCid:PMC5074675
- Repka JCD, Caron PE, Belila RT, Antunes MW, Campos Filho JT, Bortolotto JT. Proposta de um novo modelo experimental de indução de doença inflamatória intestinal. *Acta Cir Bras*. 2004;19(5):548-54. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502004000500014>
- Hansen R, Thomson JM, El-Omar EM, Hold GL. The role of infection in the aetiology of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2010;45(3):266-76. <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0191-y> PMID:20076977 PMCid:PMC7087869
- Mota, ES, Kiss DR, Teixeira MG, Almeida MG, Sanfront FA, Habr-Gama A, et al. Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. *Rev Bras Colo-Proctol*. 2007;27(4):349-63. <https://doi.org/10.1590/S0101-98802007000400001>
- Gonçalves CCM, Hernandez L, Oliveira NLB, Natali MRM. Alternativas terapêuticas em modelos experimentais de doença inflamatória intestinal. *Ciênc Cuid Saúde*. 2008;7(1):107-11. <https://doi.org/10.4025/ciencucidsaude.v7i0.6580>
- Russell B. História do pensamento ocidental. São Paulo: Ed. Publicações S/A; 2001.
- Fagundes DJ, Taha MO. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. *Acta Cir Bras*. 2004;19(1):59-65. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502004000100010>
- Jamwal S, Kumar P. Animal Models of Inflammatory Bowel Disease. In: Conn PM. *Animal Models for the Study of Human Disease*. Punjab: Elsevier, 2017. p. 467-477. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809468-6.00019-X>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento de retocolite ulcerativa. Portaria SAS/MS n. 861 de 04 de novembro de 2002. Diário Oficial da União, Brasília (DF): Diário Oficial da União; 2002 [cited 2021 Mar 3]. Available from: <https://bit.ly/2PsHtjf>
- Rother ET. Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul Enferm*. 2007;20(2):v-vi. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850> PMID:30178033
- Babosa AS, Évora BR, Campos JS, Oliveira ES, Oliveira JN. Diminuição da susceptibilidade à clorexidina: revisão sistemática. *J Infect Control [Internet]*. 2019 [cited 2021 Mar 3];8(1):24-30. Available from: <https://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/236>
- Câmara AB, de Oliveira Maia A, Oliveira JIN. O emprego da prototipagem rápida na engenharia tecidual. *Biosaúde [Internet]*. 2019 [cited 2021 Mar 3];20(1):19-37. Available from: <http://bit.ly/3sKpG5u>
- Campanelli SE, da Rocha JM, Oliveira JIN. Molecular and epigenetic mechanisms associated with extinction of fear memory: a systematic review. *eNeurobiologia [Internet]*.

- 2019 [cited 2021 Mar 3];10(24). Available from: <http://bit.ly/3e7z7b2>
17. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74. <https://doi.org/10.2307/2529310> PMID:843571
  18. Stillwell SB, Fineout-Overholt E, Melnyk MB, Williamson KM. Evidence-based practice, step by step: searching for the evidence. *Am J Nurs*. 2010;110(5):41-47. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000372071.24134.7e> PMID:20520115
  19. Wirtz S, Kindermann A, Popp V, Gerlach K. Chemically induced mouse models of acute and chronic intestinal inflammation. *Nat Protoc*. 2017;12(7):1295-309. <https://doi.org/10.1038/nprot.2017.044> PMID:28569761
  20. Uhlig HH, Powrie F. Mouse models of intestinal inflammation as tools to understand the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol*. 2009;39(8):2021-6. <https://doi.org/10.1002/eji.200939602> PMID:19672896
  21. Morampudi V, Bhinder G, Wu X, Dai C, Sham HP, Vallance BA, et al. DNBS/TNBS Colitis models: providing insights into inflammatory bowel disease and effects of dietary fat. *J Vis Exp*. 2014;(84):e51297. <https://doi.org/10.3791/51297> PMID:24637969 PMCID:PMC4140598
  22. Bertavello PL, Logullo FA, Nonogaki S, Campos FM, Chiferi V, Alves CC, et al. Immunohistochemical assessment of mucosal cytokine profile in acetic acid experimental colitis. *Clinics*. 2005;60(4):277-86. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322005000400004> PMID:16138233
  23. Colares JR, Schemitt EG, Hartmann RM, Moura RM, Martins MM, Fillmann HS, et al. Effect of lecithin on oxidative stress in an experimental model of rats colitis induced by acetic acid. *J. Coloproctol*. 2016;36(2):97-103. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2016.03.002>
  24. Gheibi S, Hashemi SR, Karimipour M, Motlagh BM, Ghaleh HEG. Synergistic effects of hydro extract of jujube fruit in combination with Mesalazine (orally) and Asacol (intra-colonic) administration in ameliorating animal model of ulcerative colitis. *J Coloproctol*. 2018;38(4):275-82. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2018.05.008>
  25. Karatepe O, Altioek M, Battal M, Kamali G, Kemik A, Aydin T, et al. The effect of progesterone in the prevention of the chemically induced experimental colitis in rats. *Acta Cir Bras*. 2012;27(1):23-9. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502012000100005> PMID:22159435
  26. Marcelino MY, Fuoco NL, Quaglio AEV, Bittencourt RAC, Garms BC, Conceição THM, et al. Cell therapy in experimental model of inflammatory bowel disease. *J Coloproctol*. 2015;35(1):20-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2014.06.004>
  27. Moura RM, Hartmann RM, Licks F, Schemitt EG, Colares JR, Soares MC, et al. Antioxidant effect of mesalazine in the experimental colitis model induced by acetic acid. *J Coloproctol*. 2016;36(3):139-48. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2016.03.003>
  28. Oliveira LG, Cunha AL, Duarte AC, Castañon MCMN, Chebli JMF, Aguiar JAK. Positive correlation between disease activity index and matrix metalloproteinases activity in a rat model of colitis. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(2):107-12. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032014000200007> PMID:25003261
  29. Perera LMS, Batosta NY, Gálvez J, Duran R, Bulnes C. *Rhizophora mangle* L effect on experimental ulcerative colitis in rats. *Rev Cuba Plantas Med [Internet]*. 2009 [cited 2021 Mar 3];14(1):1-10. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v14n1/pla07109.pdf>
  30. Zhong W, Xia Z, Hinrichs D, Rosenbaum JT, Wegmann KW, Meyrowitz J, et al. Hemin exerts multiple protective mechanisms and attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(2):132-9. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318c61591> PMID:20081544
  31. Randhawa PK, Singh K, Singh N, Jaggi AS. A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18(4):279-88. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.4.279> PMID:25177159 PMCID:PMC4146629
  32. Perše M, Cerar A. *J Biomed Biotechnol*. Dextran sodium sulphate colitis mouse model: traps and tricks. 2012;2012:718617. <https://doi.org/10.1155/2012/718617> PMID:22665990 PMCID:PMC3361365
  33. Maxwell JR, Viney JL. Overview of mouse models of inflammatory bowel disease and their use in drug discovery. *Curr Protoc Pharmacol*. 2009; Chapter 5:Unit5.57. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0557s47> PMID:22294403
  34. Kiesler P, Fuss IJ, Strober W. Experimental models of inflammatory bowel diseases. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(2):154-70. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.01.006> PMID:26000334 PMCID:PMC4435576
  35. Kolios G. Animal models of inflammatory bowel disease: how useful are they really? *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(4):251-7. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000287> PMID:27206158

**Conflitos de interesse:** Os autores informam não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

**Contribuição individual dos autores:**

Concepção e desenho do estudo: NMCM

Análise e interpretação dos dados: Não aplicável

Coleta de dados: NMCM, MVSA

Redação do manuscrito: NMCM, MVSA, DMOC, BCSO, JINO

Revisão crítica do texto: DMOC, BCSO, JINO

Aprovação final do manuscrito\*: NMCM, MVSA, DMOC, BCSO, JINO

Análise estatística: Não aplicável

Responsabilidade geral pelo estudo: NMCM

\*Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito submetido para publicação da Rev Cienc Saude.

**Informações sobre financiamento:** O trabalho foi desenvolvido com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001.