



Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP
Escola Paulista de Medicina
Departamento de Psicobiologia

PRINCÍPIOS
ÉTICOS E PRÁTICOS
DO USO DE
Animais de
Experimentação

Apoio:
AFIP
FAPESP-CEPID
COBEA

Princípios Éticos e Práticos do Uso de Animais de Experimentação
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP
Escola Paulista de Medicina
Departamento de Psicobiologia

Projeto gráfico e capa: CLR Balieiro Editores
Foto de capa: Roberto Tedesco
Fotos: Roberto Tedesco
Teresa C. Barros Schutz
Ilustrações: Ágatha Asano Trindade
Daniel Araujo
Impressão e acabamento: Cromosete Gráfica e Editora

Todos os direitos desta edição reservados à
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP
Escola Paulista de Medicina
Departamento de Psicobiologia
Rua Botucatu, 862 – Prédio Ciências Biomédicas
CEP 04023-062 – São Paulo, SP
tel.: (11) 5539 0155 fax: (11) 5572 5092
www.unifesp.br/dpsicobio

Apoio:
Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia – AFIP
FAPESP – Projeto CEPID (Processo 98/14303-3)
Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Princípios éticos e práticos do uso de animais de
experimentação / colaboradores Marco Aurélio
Guimarães, Renata Máزارo. – São Paulo : UNIFESP –
Universidade Federal de São Paulo, 2004.

Vários autores.

Bibliografia

Apoio: Associação Fundo de Incentivo à
Psicofarmacologia (AFIP) – Fundação de Amparo à
Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) – Colégio
Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA)

1. Animal de laboratório – Aspectos morais e éticos
2. Bioética I. Guimarães, Marco Aurélio. II. Máزارo, Renata.

04-0786

CDD-179

Índices para catálogo sistemático:

1. Animais : Experiências em laboratórios :
Bioética 179

Colaboradores

MARCO AURÉLIO GUIMARÃES

CAPÍTULO I - ÉTICA NA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

Graduado em Medicina (Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto – FMRP-USP).

Mestre e Doutor em Fisiologia (Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto – FMRP-USP).

Professor de Introdução à Ética da Medicina, Bioética e Medicina Legal na Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto – FMRP-USP.

Pós-doutorado em Identificação Humana na Universidade de Sheffield, Inglaterra.

[maguima@terra.com.br]

RENATA MÁZARO

CAPÍTULO VI - RATO

Graduada em Ciências Biológicas – Bacharelado (Universidade Estadual de São Paulo – UNESP/Botucatu).

Mestre em Farmacologia (Universidade Estadual Paulista – UNESP/Botucatu).

Doutora em Fisiologia (Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto – USPRP).

[mazaro@uol.com.br].

Índice

CAPÍTULO I

Ética na Experimentação Animal	1
Princípios éticos no uso de animais	3
Histórico dos princípios éticos	5
Regulamentação da pesquisa com animais no Brasil	10
Será que os animais pensam?	11
Conceito de modelo experimental	12
Bibliografia	15



CAPÍTULO II

Cuidados e Manutenção dos Animais de Laboratório	17
Gaiolas	19
Identificação da gaiola e do animal	22
Ventilação	23
Umidade e temperatura	24
Iluminação	26
Ruído	26
Transporte	27
Nutrição	27
Hidratação	30
Manipulação dos animais	31
Bibliografia	32



CAPÍTULO III

Saúde dos Animais de Laboratório	35
Temperatura	36
Peso	36
Olhos	37
Orelhas	37
Dentes	37
Aparelho circulatório	38
Aparelho respiratório	38
Aparelho geniturinário	38
Sistema nervoso	39
Condições gerais	39
Animais gnotobióticos	42
Animais livres de germes patogênicos específicos	42
Animais convencionais	43
Bibliografia	43





CAPÍTULO I

Ética na Experimentação Animal





“O uso de animais em pesquisa é um privilégio. Estes animais que estão nos ajudando a desvendar os mistérios da Ciência merecem nosso respeito e o melhor cuidado possível. Um animal bem tratado irá proporcionar resultados científicos mais confiáveis, o que deve ser o objetivo de todos os pesquisadores”.

Neste início de milênio, o homem se encontra diante de um acervo de conquistas científicas e tecnológicas, verdadeiras revoluções até há bem pouco tempo inimagináveis. São significativos o desenvolvimento da informática e suas múltiplas e profundas conseqüências no mundo científico e no cotidiano das pessoas; os espetaculares avanços nas áreas da saúde e da medicina com o domínio da biologia molecular, graças aos conhecimentos alcançados sobre a molécula de DNA e de todo o aparato da informação genética. Todo o conjunto de conhecimentos científicos que o homem adquiriu na área da biomedicina visando, primordialmente, à saúde humana e à dos animais domésticos foi possível, em grande parte, graças ao uso dos animais de laboratório em suas pesquisas.

Esta íntima interação entre pesquisa biomédica e uso de animais de laboratório se deve, principalmente, à grande soma de conhecimentos científicos adquiridos a respeito destes animais. O desenvolvimento de inúmeras linhagens bem definidas geneticamente, com características específicas, as tornou especialmente apropriadas para o estudo de determinadas patologias ou de certos fenômenos fisiológicos. Em outras palavras, o uso de animais de laboratório na área de biomedicina tem sido acompanhado de um intenso trabalho científico em todos os campos da Biologia, permitindo, assim, utilizá-los mais adequadamente. Certamente, o êxito dos trabalhos de pesquisa e a qualidade dos resultados experimentais dependem de diversos fatores, como animais saudáveis, manuseio correto dos animais, preocupação constante sobre o bem-estar da espécie envolvida, além de conhecimento e treinamento adequados dos responsáveis.

Antes de os elementos necessários para o uso de animais serem abordados, é indispensável que se comente os preceitos da ética que envolve o manuseio destes animais de experimentação. O termo “animal de laboratório ou de experimentação”, como utilizado neste livro, inclui qualquer animal que é retirado de seu ambiente natural para ser utilizado em pesquisa e ensino.

Toda sociedade ética e consciente deve preocupar-se com o cuidado e o uso de qualquer espécie viva. Além disso, os indivíduos que trabalham com animais na pesquisa, no ensino ou em testes laboratoriais devem valorizar a vida animal, considerá-los seres sensíveis, procurar reduzir o sofrimento e ter a responsabilidade de assegurar que o cuidado dado aos animais seja sempre de excelente qualidade. Além disso, todos os trabalhos realizados pela indústria farmacêutica, que têm a obrigação legal de testar seus produtos antes de colocá-los no mercado, devem ser conduzidos de forma a evitar que os animais submetidos a tais experimentos sofram dor, desconforto ou estresse.

Para que seja justificada, a experimentação animal deve preencher a premissa de uma expectativa razoável de benefício imediato ou eventual para a sociedade ou para os animais. Deve também garantir o seguimento de alguns critérios, tais como fornecer proteção e tratamento humanitário aos animais, evitar estresse excessivo, minimizar a dor e o desconforto e, principalmente, evitar o uso desnecessário de animais. A legislação em vigor deve proteger não somente os animais, mas também as pessoas que trabalham com eles.

De acordo com as normas do *Guidelines for Ethical Conduct in the Care and Use of Animals**, as pesquisas devem seguir os seguintes propósitos:

- a) Ampliar o conhecimento dos processos envolvidos no estudo, bem como o entendimento do funcionamento das espécies.
- b) Determinar a reprodutibilidade de uma pesquisa prévia.
- c) Fornecer resultados que beneficiem a saúde ou bem-estar de seres humanos ou de outros animais.

Princípios éticos no uso de animais

Os princípios abaixo são apresentados para fornecer orientação e assistência a todos aqueles que utilizam animais na condução de pesquisa e ensino:

1. Em estudos envolvendo animais deve haver uma razoável expectativa da necessidade e contribuição desses resultados para o conhecimento, que eventualmente pode levar à melhoria da saúde da sociedade ou dos animais.
2. Os investigadores possuem a obrigação moral de obedecer ao princípio humanitário de que animais de experimentação não devem ser submetidos a dor ou desconforto desnecessários.
3. Se dor ou desconforto são necessariamente concomitantes ao estudo experimental, estes devem ser minimizados em intensidade e duração.
4. O animal que se encontra em um considerável estado de dor, que não pode ser aliviada, deve ser imediatamente sacrificado. Para o sacrifício deve-se utilizar um método humanitário e aceitável e que deve incluir como ação inicial à rápida produção de inconsciência.
5. Alguns testes toxicológicos e biológicos ou pesquisas oncológicas e com doenças infecciosas podem requerer o prosseguimento até a morte do animal. Essa exigência, em face dos distintos e irreversíveis sinais a que os animais serão submetidos, pode claramente violar os princípios acima referidos. Em tais casos, devem-se buscar parâmetros alternativos que satisfaçam os objetivos do estudo, além de oferecer um tratamento humanitário ao animal.
6. Nos procedimentos experimentais, o investigador deve ser especialmente cauteloso com testes que possam causar dor e estresse. A aceitação do estudo não deve ser baseada no baixo custo e facilidade de aplicação.
7. Experimentos envolvendo restrição de alimento e água devem ser de curta duração e não podem acarretar conseqüências em detrimento da saúde do animal.
8. Procedimentos de prolongada contenção física, que resultem em angústia ou efeitos maléficos, somente devem ser utilizados se os procedimentos alternativos forem considerados inadequados.
9. Ao se fazer uso de animais conscientes para o estudo de processos dolorosos, exige-se que o pesquisador responsável forneça informações a respeito da intensidade e duração da dor, a fim de se avaliarem os limites aceitáveis ou não da pesquisa. Os investigadores devem ser ainda mais cautelosos na utilização dos seguintes procedimentos:

* Pode ser obtido em: <http://www.apa.org/science/anguide.html>

- a) Experimentos de paralisação e imobilização, em que não haja amenização da dor.
 - b) Choque elétrico como reforço negativo.
 - c) Condições ambientais extremas como temperaturas extremamente baixas ou altas, umidade, atmosfera modificada etc.
10. Deve ser compreendido que a intensidade de dor envolvida nunca deve exceder aquela determinada pela importância humanitária do objetivo a ser resolvido pelo estudo experimental. Os seguintes procedimentos devem ser restritos e usados somente quando, com base em opiniões de especialistas, haja a previsão de que sua utilização irá certamente contribuir para o conhecimento ou o benefício da vida humana:
- a) Experimentos com luta e morte de animais.
 - b) Estudos experimentais com queimaduras e fraturas.
- Estes estudos requerem anestesia durante os procedimentos, seguidos por analgesia.
11. Certos procedimentos experimentais são conhecidos por causar dor excessiva, sendo então considerados inaceitáveis. Estes incluem:
- a) Utilização de relaxantes ou paralisantes musculares (ex. curare), sem o uso de anestésicos, durante procedimentos cirúrgicos.
 - b) Procedimentos traumatizantes envolvendo esmagamento, golpes ou espancamento de animais não-anestesiados ou permitidos a recuperarem-se da anestesia.

Sempre que cientificamente aceitáveis, os sistemas biológicos *in vitro* devem ser adotados para a redução do número de animais utilizados. O aumento do uso de cultura de células, sistemas microbiais, simulação por computadores e outras técnicas substitutas fornecem uma evidência do compromisso da comunidade científica em implementar os Princípios de Russell-Burch (1959) de “redução, substituição (alternativa) e refinamento (aprimoramento)”, conhecido como dos 3R (tradução do inglês: *reduction, replacement e refinement*), no uso de animais de experimentação. Em outras palavras, o princípio dos “3R” prioriza que “qualquer técnica deve substituir (*replace*) o uso de animais, reduzir (*reduction*) seu número em um procedimento experimental, ou refinar, aperfeiçoar, aprimorar (*refinement*) um método existente para diminuir a dor e o desconforto dos animais”. As pesquisas com métodos alternativos empregando a substituição dos animais (*replacement*) vêm crescendo progressivamente e têm-se destacado, como, por exemplo, o uso de cultura de tecidos humanos para a produção de vacinas de pólio e de raiva, testes *in vitro* para avaliar a segurança de produtos, cultura de olhos bovinos para testes de cosméticos, modelos em computador. Não obstante, deve-se sempre que possível priorizar a utilização de espécies animais de posição inferior na classificação filogenética. No entanto, há diversos setores nos quais os métodos alternativos não podem ser utilizados, como em pesquisas sobre comportamento, ações farmacológicas de drogas no organismo, cirurgias experimentais, entre outros. Assim, nesses casos em que o uso de animais é indispensável, deve-se empregar o menor número (*reduction*) possível, desde que estes forneçam resultados estatisticamente significativos. Atualmente, os avanços na qualidade sanitária dos animais e a obtenção de linhagens geneticamente semelhantes aliados à maior consciência ética e técnica dos pesquisadores fizeram com que o número de animais usados na experimentação diminuísse consideravelmente.

Em 1969, foi criado o Fundo para Alternativas ao Uso de Animais em Experimentação (FRAME) com o objetivo de proporcionar técnicas alternativas ao uso de animais em pesquisas.

Histórico dos princípios éticos

Antes do século XIX, não se tem notícia de legislação a respeito da proteção dos animais em geral e, muito menos, sobre o seu uso em pesquisa. Nessa época começaram a surgir movimentos que indicavam o desejo de mudar as atitudes que se tinham com os animais. A mais antiga lei da qual se tem conhecimento que regulamenta o uso de animais na pesquisa é da Inglaterra:

- Martin (1822), autor da primeira lei do mundo contra a crueldade com animais, embora aplicada só a grandes animais, foi um marco inicial.
- A lei *British Cruelty to Animals Act*, data de 1876, regulamentava o uso de animais de experimentação e preconizava “reconsiderar as necessidades da ciência com as necessidades humanitárias dos animais”. Esta lei também previa que, antes de iniciar qualquer experimento que causasse dor ao animal, o responsável deveria: a) fazer uma petição, por escrito, ao Secretário de Estado do *Home Office*, a casa civil do governo inglês, expondo o que se propunha a fazer e qual o envolvimento relativo aos animais; b) mostrar a relevância do experimento proposto; c) ter o apoio de dois pesquisadores sêniores; d) aguardar a permissão do Secretário de Estado autorizando a licença para a qual poderiam ser adicionadas condições especiais. Em 1926, Charles Hume fundou a sociedade *University of London Animal Welfare* (atualmente, *Universities Federation for Animal Welfare*) e propôs que os cientistas pensassem racionalmente sobre suas atitudes para com os animais. Desde então, os pesquisadores eram pessoalmente responsáveis pelo experimento e pelos animais utilizados. Este princípio vigorou por quase 100 anos até que na década de 1970 passou-se a questionar a validade de algumas normas. Assim, diversos setores ingleses se envolveram no aprimoramento e na atualização desta lei.
- Inglaterra (1986), é aprovada, após 16 anos de discussão na sociedade, uma nova lei, *Animal (Scientific Procedures) Act*, que apesar de exigente deve ser seguida rigorosamente. Esta lei prevê punição para aqueles que a infringirem, com pena de multa e até prisão. Estabelece um sistema de rígida fiscalização, com nomeação de fiscais, em geral veterinários, especialmente treinados para esse fim e cujas visitas aos biotérios e aos pesquisadores são sempre registradas. Exige qualificação especial para todos os profissionais que manipulam animais, de acordo com o nível de cada categoria e suas respectivas tarefas. Pessoas em treinamento só são autorizadas a realizar determinados procedimentos na presença e sob a supervisão de outras devidamente credenciadas e autorizadas para isso. Além disso, exige a manutenção de um sistema de registro de dados estatísticos sobre o número exato de animais usados e de experimentos realizados, que são publicados anualmente pelo *Home Office*. Sem dúvida, essa legislação serviu de modelo para o resto do mundo. Em relação ao número de animais utilizados em experimentação, levantamentos têm demonstrado que o número de animais está em declínio em diversos países. A Figura 1 ilustra o levantamento do número de animais utilizados no Canadá. No Reino Unido, nos Países Baixos, na Alemanha e em vários outros países da Europa, o número foi reduzido à metade desde os anos 70.
- Depois da Inglaterra, a Polônia, em 1928, foi o segundo país da Europa a criar uma lei de proteção aos animais em experimentação científica; seguiram-se a Suécia, em 1944; a França, em 1968; a Holanda, em 1977; e a Noruega, em 1984.

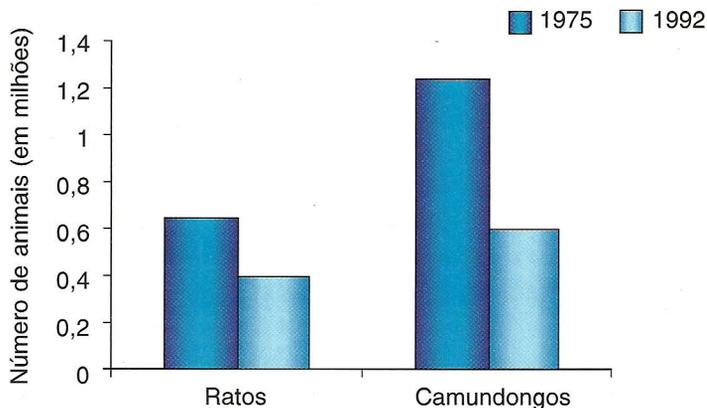


Figura 1 • Levantamento do número de animais utilizados em pesquisa no Canadá.

- Foi também extremamente importante a publicação nos EUA de um guia sobre animais de laboratório. Sua primeira edição data de 1963, com o título de *Guide for Laboratory Animal Facilities and Care* produzido pelo National Institute of Health (NIH), sendo revisado em 1965, 1968, 1972, 1978 e 1985. Em 1996, fez-se uma nova edição com o título de *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Seu propósito, segundo o comitê de revisão, é dar assistência às instituições que criam e usam animais para que isso seja feito de formas científica, técnica e humanamente apropriadas.
- Com a criação da Comunidade Européia foi feita uma convenção sobre a “Proteção de Animais Vertebrados Utilizados para Fins Experimentais e Outros Fins Científicos (1986)”, com o objetivo de uniformizar as exigências para todos os países membros. A Comunidade Européia baseia-se em dois documentos importantes: *Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes* (ETS 123) e o *Directive for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes* (86/609/EEC). Normalmente, essas leis são regulamentadas pelos Ministérios da Agricultura e/ou Saúde.
- No Canadá foi criado um programa de controle voluntário e muito eficiente que não só resultou na melhoria do cuidado e uso de animais, mas também no desenvolvimento de uma consciência mais rígida para se utilizar animais em pesquisas. Assim, houve a implementação do *Canadian Council on Animal Care* (CCAC), que incorpora diversos comitês institucionais (Comitês Permanentes das Universidades e Colégios do Canadá – AUCC), e sua legislação está sendo implantada em outros países. Um conceito fundamental desse programa baseia-se no controle exercido dentro das instituições por Comissões de Ética.

Realizar uma pesquisa é tarefa bastante difícil e, além de requerer conhecimento técnico adequado, a experimentação animal exige também um alto rigor ético do pesquisador, sem o qual os danos poderão ser irreparáveis. Cada pesquisador deve conhecer muito bem a etiologia e a biologia da espécie animal utilizada, ter consciência da importância de seu trabalho e de suas conclusões, sabendo que suas informações serão utilizadas por muitos, podendo beneficiar ou prejudicar centenas de milhares de pessoas. Portanto, ele deve ser rigorosamente correto em cada passo de seu trabalho.

As divergências éticas envolvendo uso de animais surgem do conflito entre as justificativas para o uso de animais em benefício para a sociedade e o ato de não causar dor e sofrimento aos animais. Consideram-se experimentos éticos aqueles que resultem em benefício direto para a saúde humana e animal, ou ainda, mesmo que não diretamente, contribuam significativamente com mais conhecimentos sobre a fisiologia e o comportamento dos seres vivos.

Nesse contexto, durante os últimos 20 anos, tem-se debatido sobre o uso e o valor da experimentação animal em pesquisas biomédicas, com correntes pró e contra o uso de animais em pesquisa. No entanto, não devemos nos esquecer que o uso de animais em pesquisa é um privilégio que deve ser cuidadosamente protegido de forma a garantir aos homens e aos animais a possibilidade de estarem livres da expectativa de uma doença e de sofrimento. Ignorar o sofrimento de homens e animais é uma atitude irresponsável e ausente de princípios éticos. A grande maioria dos principais avanços médicos do século XX foi muito dependente da pesquisa com animais.

Na verdade, a pesquisa com animais é, em muitos casos, uma obrigação. De acordo com o Código de Nuremberg, instituído após a Segunda Grande Guerra Mundial, devido às grandes atrocidades cometidas pelos nazistas, qualquer experimento com humanos “deve ser planejado e baseado em resultados obtidos com a experimentação animal”. Os nazistas não desenvolveram experimentos com animais, mas realizaram experimentação em judeus e minorias à margem da sociedade. A Declaração de Helsinki, adotada em 1964 pela XVIII Assembléia Médica Mundial e revisada em 1975, também enfatiza que a pesquisa médica em seres humanos deve ser adequadamente embasada em experimentos laboratoriais e com animais.

É crucial distinguir entre o direito dos animais e o bem-estar animal. A comunidade científica apóia o bem-estar animal, o que significa garantir a saúde e o cuidado adequado dos animais de experimentação, conforme a Declaração Universal dos Direitos dos Animais (proclamada pela UNESCO em Bruxelas, em 27 de janeiro de 1978 – Anexo VI).

Diversos episódios e conflitos ocorreram entre os que defendem a não utilização de animais (Figura 2) e os que consideram os testes em animais imprescindíveis para o progresso da ciência humana. As sociedades protetoras dos animais, bem como outras entidades engajadas na abolição total de animais na pesquisa científica, embora por diversas vezes radicais em suas manifestações ou atitudes, como seqüestro de pesquisadores, colocação de bombas, liberação de milhares de animais mantidos em cativeiros, fizeram com que houvesse a criação de entidades defensoras do uso adequado de animais, além de legislação e normas específicas e comitês de ética, com o objetivo de criar normas sobre a utilização correta de animais durante a realização de uma pesquisa. Assim, os princípios éticos que norteiam a reverência pela vida exigem que o “ganho” maior de conhecimento seja feito com um “custo” menor no número de animais utilizados e com menor sofrimento deles (*How much gain for how much pain?*).

Salienta-se que não é somente a pesquisa científica básica que utiliza os animais de laboratórios. As indústrias farmacêuticas e de cosméticos demandam milhares de animais anualmente, que são usados em baterias de testes para a investigação da segurança de uso e validação dos produtos fabricados. O uso de animais para os testes toxicológicos de novos produtos tem sido alvo de grandes protestos mundiais. Assim, há uma grande divergência de opiniões entre as sociedades protetoras, a indústria e os órgãos governamentais, que defendem a necessidade de testes a fim de garantir a segurança e a eficácia de novos produtos.

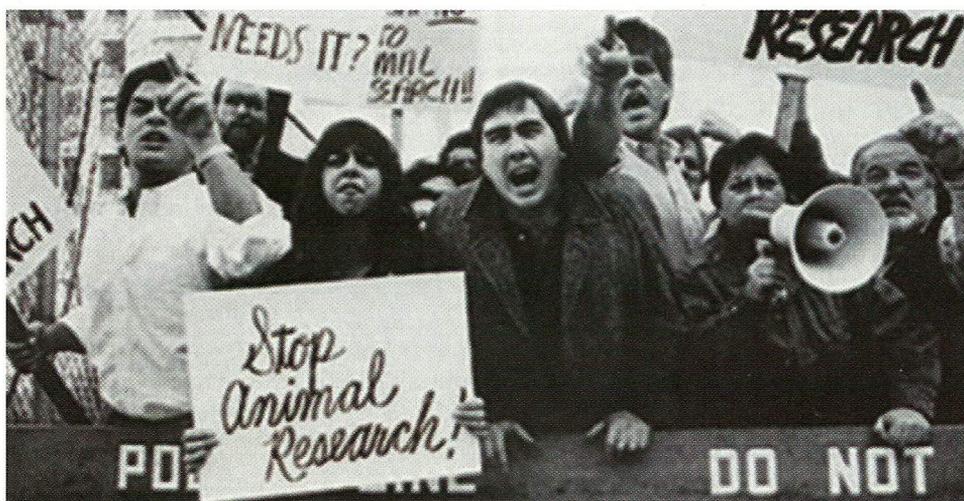


Figura 2 • Manifestação contra o uso de animais em pesquisas (Fonte: *Foundation for Biomedical Research* reproduzido com autorização).

Nesse cenário, a implementação de uma nova era pró-alternativas à experimentação animal se deu, principalmente em 1998, por meio de determinação legal que estabelecia que produtos europeus não poderiam mais ser testados em animais e, atendendo a pressão de diversos grupos, as indústrias vêm adotando novas metodologias para o desenvolvimento de seus produtos. No Brasil, há projetos que visam à criação de selos que identifiquem produtos que não utilizaram animais.

Modelos computadorizados e cultura de células, assim como outros métodos adjuntos de pesquisa, são excelentes modelos para reduzir o número de animais usados em experimentação. Estes métodos são úteis para selecionar e determinar o potencial tóxico de uma substância nos primeiros estágios da investigação, diminuindo assim o número total de animais necessários à pesquisa. O teste final, entretanto, deve ser feito em um organismo completo. Mesmo a tecnologia mais sofisticada não poderá mimetizar as interações complexas entre as células, os tecidos e os órgãos que ocorrem em animais e humanos. Os cientistas devem compreender estas interações antes de introduzir um novo tratamento em seres humanos. O mesmo deve ser levado em conta quando consideramos a Medicina Veterinária, já que o tratamento de animais também é consequência de pesquisas que utilizam animais de experimentação.

Embora o modelo animal tenha suas limitações quanto à aplicabilidade de seus resultados, ele é ainda o melhor análogo para se estudar as condições encontradas nos seres humanos. Entretanto, nenhuma teoria pode ser demonstrada ou refutada por mera analogia. Ainda que os modelos animais de doenças não sejam idênticos às condições estudadas em humanos, deve-se lembrar que eles não foram designados para ser desta forma; e sim, tais modelos provêm meios para se estudar um procedimento em particular. Assim, como exemplo, a fibrose cística em camundongos pode não mimetizar exatamente a condição humana, mas fornece condições para estabelecer terapias satisfatórias no intuito de melhorar as condições dos pacientes que sofrem desta doença.

O uso de animais na pesquisa biomédica é justificado por meio de relatos e episódios, em que o uso de animais foi fundamental para a obtenção de bons resultados, bem como dos conhecimentos científicos alcançados nestes dois últimos séculos. Podemos citar como exemplo a descoberta e o aperfeiçoamento de uma vacina eficaz para a difteria maligna; a descoberta da vacina para a poliomielite com o uso de macacos; a realização de transplantes bem-sucedidos em animais possibilitou salvar muitas vidas e também representou um papel crucial no desenvolvimento de novos tratamentos médicos e continuará sendo necessária na busca e validação de novos medicamentos. Fatos como esses fazem com que as entidades justifiquem o uso de animais, além de preconizarem que uma pesquisa bem fundamentada e bem conduzida traz benefícios para a sociedade com novas descobertas na prevenção de doenças, bem como para o desenvolvimento de novas técnicas de tratamento clínico e cirúrgico (Figura 3).

Outro importante ponto que deve ser levado em consideração é o número de animais a ser utilizado em um experimento. Várias são as justificativas apresentadas até aqui para que os animais de experimentação sejam utilizados em pesquisa científica, mas qual o número de animais que devemos incluir em um experimento? Caso se pretenda “economizar” animais, corre-se o risco de não ser possível usar os dados, por falta de *poder* na análise estatística dos resultados. Por outro lado, o uso de um grande número de animais sem necessidade estará desperdiçando vidas. A variabilidade dos valores obtidos por meio das medidas que se pretende fazer em um experimento permite que se determine qual o número mínimo de dados necessários para dar confiabilidade à análise estatística dos resultados. A análise dessa variabilidade deve ser realizada antes de se iniciar um experimento para que, então, seja definido o número de animais necessários.



Figura 3 • Cartazes enfatizando a necessidade do uso de animais em pesquisa (Fonte: *Foundation for Biomedical Research* reproduzido com autorização).

Regulamentação da pesquisa com animais no Brasil

No Brasil, diversas leis já foram elaboradas referentes ao uso de animais de experimentação. Em 1934, o Decreto Federal 24.645 determina a proteção a todos os animais sem exceção. A experimentação com animais está prevista pela Lei Federal nº 6.638, de 8 de maio de 1979 (Anexo VI), no entanto, até hoje não foi sancionada. Essa lei estabelece, entre outras providências, a necessidade de registro de biotérios e centros de pesquisa em órgãos competentes e, conforme o Art. 3º, fica proibida a vivisseção de animais nas seguintes condições:

- a) sem emprego de anestesia;
- b) em centros de pesquisas e estudos não registrados em órgão competente;
- c) sem supervisão técnica especializada;
- d) com animais que não tenham permanecido mais de quinze dias em biotérios legalmente autorizados;
- e) em estabelecimentos de ensino de 1º e 2º graus e em locais freqüentados por menores de idade.

Essa lei estabelece ainda que “o animal poderá ser submetido às intervenções recomendadas nos protocolos das experiências que constituem a pesquisa ou os programas de aprendizado cirúrgico, quando durante ou após a vivisseção receber cuidados especiais”.

O projeto de lei do poder executivo nº 03964-1997 está em tramitação no Congresso Nacional e visa à regulamentação do uso de animais de experimentação. Assim, embora o Brasil não disponha, até hoje, de uma legislação voltada para o uso de animais na experimentação científica, a Academia Brasileira de Letras, juntamente com a SBPC (Sociedade Brasileira de Progresso da Ciência), a FESBE (Federação das Sociedades de Pesquisa Experimental), o COBEA (Comissão de Ensino do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal) e a Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz) apresentaram esse projeto de lei, criando, junto ao Ministério de Ciência e Tecnologia, o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Segundo esse documento seriam criadas Comissões de Proteção Animal (CPA) que teriam o papel de Conselhos de Ética. Mesmo sem a aprovação desta lei, têm surgido iniciativas independentes, pelo menos no estado de São Paulo, de se criar e fazer funcionar Comitês de Ética de Pesquisa Animal em diferentes unidades de instituições governamentais.

Essas iniciativas são, às vezes, conseqüência da atuação de uma única pessoa ou de um grupo de pesquisadores que reconhecem a importância e a necessidade da existência de Comitês de Ética que estudem e aprovem os protocolos experimentais antes de as experiências serem realizadas. Em geral, procura-se dar a esses Comitês um caráter educativo, estabelecendo diálogo com os pesquisadores e introduzindo nos seus protocolos todos os cuidados e exigências previstos nos princípios éticos adotados fora do Brasil. Ressalta-se aqui a importância do Prof. Dr. Roberto Sogayar, da Universidade Estadual Paulista (UNESP – Campus de Botucatu), como uma verdadeira liderança nacional no campo da ética animal.

Algumas universidades como a UNESP, a Universidade de São Paulo (USP) e a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) já contam com Comitês de Ética para a experimentação animal, e outras instituições têm procurado seguir as mesmas iniciativas.

Na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), a experimentação com animais deve ser precedida de autorização pelo Comitê de Ética em Pesquisa que se baseia nos *Princípios Internacionais para a Pesquisa Biomédica Envolvendo Animais*, adaptado do guia de

princípios internacionais instituído em Genebra em 1985 (Anexo I). Para tanto, o pesquisador ou pesquisadores responsáveis pelo trabalho devem enviar um projeto acompanhado de formulário próprio (Anexo II) para avaliação pelo Comitê. Somente após esta avaliação e recebimento do parecer favorável à realização do estudo é que ele poderá ser iniciado. Além disso, relatórios parciais deverão ser avaliados periodicamente.

Será que os animais pensam?

A pesquisa envolvendo animais evoluiu de forma extraordinária nas últimas décadas. Da concepção de um animal incapaz de realizar tarefas complexas ou emitir expressões próprias, como os pesquisadores acreditavam no passado, atualmente os animais nos surpreendem com diferentes demonstrações de comportamentos articulados. As habilidades mentais que, até então, eram consideradas como marca registrada dos seres humanos passaram a ser observadas também em animais.

O grande avanço deu-se nos anos 60. Ao ensinar Linguagem Americana dos Sinais a chimpanzés, Roger Fount relatou que os chimpanzés assim como as crianças têm idéias próprias. Ao apresentar diferentes tipos de frutas e legumes à Lucy, uma chimpanzé de seis anos, ela descreveu o sabor da melancia de “doce beber” ou “beber fruta”, que, conforme o autor, é o mais próximo de *watermelon* (melancia em inglês, ou pela tradução literal “melão d’água”). Ao provar frutas cítricas, Lucy referia-se a elas como “fruta cheirar”, provavelmente devido ao aroma que exalavam quando mordida a casca. Além disso, Lucy também apresentava espontaneamente combinação de palavras a fim de criar novos significados, como xingar um gato travesso da vizinhança, do qual não gostava, de “gato sujo”. Na verdade, os cientistas ainda são controversos em suas opiniões quanto ao fato que Washoe (uma chimpanzé capaz de distinguir 130 palavras da Língua Americana dos Sinais) quis dizer quando, ao ver um cisne num lago, fez os sinais correspondentes a “pássaro da água”. Estaria a chimpanzé articulando uma frase ou simplesmente emitindo sinais associados à cena diante dela?

Ainda a respeito do estudo com chimpanzés, Frans De Waal, na década de 1980, observou um chimpanzé que, ao apanhar do chimpanzé líder da colônia, machucou sua perna e passou semanas mancando. Durante a recuperação, o pesquisador observou que o chimpanzé dominante não batia enquanto o outro estivesse ferido, assim, mesmo depois de curado, o submisso passou a fingir que mancava sempre que encontrava com o seu adversário.

As aves também são capazes de realizar tarefas, como é o caso do papagaio Alex. Após ser treinado por Irene Pepperberg, o papagaio conseguiu nomear corretamente 50 objetos, 7 cores, 5 formas e números de 1 a 6. Alex, ainda é capaz de compreender conceitos abstratos como igual e diferente. Esses dados nos sugerem que a capacidade de linguagem não depende unicamente de um córtex cerebral muito desenvolvido.

É conhecido o fato de que ratos e camundongos são capazes de realizar várias tarefas quando adequadamente treinados, como, por exemplo, encontrar uma saída em um labirinto ou acionar uma alavanca para obter água ou alimento.

Pesquisas recentes demonstraram que estes animais podem ser ainda mais inteligentes quando manipulações genéticas foram realizadas com o objetivo de aumentar a capacidade cognitiva de camundongos*. Animais com alterações em receptores NMDA (N-metil-D-

* Joe Z. Tsien – Building a Brainier Mouse. *Scientific American*, 2000, p. 42-48.

aspartato) são capazes de distinguir objetos que já viram antes, assim como encontrar mais rapidamente uma plataforma em um tanque com água do que camundongos normais. Estes achados mostram não só que estes animais têm capacidades cognitivas e memória mais desenvolvidas, como também que certos genes podem estar relacionados com estes comportamentos, como é o caso do gene NR2B (que codifica uma subunidade do receptor NMDA).

Até pouco tempo atrás, os cientistas descreveriam tais fatos como instinto e coincidência para explicar essas atitudes. Atualmente, um número crescente de estudos vem comprovando o desenvolvimento e as proezas mentais dos animais. A capacidade de os animais sentirem medo, dor, desconforto faz com que seja inevitável repensarmos o futuro e discutirmos a real necessidade do prosseguimento das pesquisas com animais.

“Direito de usar é inseparável do dever de não abusar desse direito.”

“O que o bem-estar animal precisa é de pessoas educadas com cabeças frias e corações quentes preparados para ver o sofrimento dos animais e procurando meios práticos de aliviá-los.”

Charles Hume (UFAW – Universities Federation for Animal Welfare)

Conceito de modelo experimental

A curiosidade do homem fez com que ele procurasse, desde muito cedo, conhecer o mundo ao seu redor, inclusive os animais e os vegetais. Desses conhecimentos, rudimentares no início, originaram-se outros, objetivos e organizados, com base experimental, que são chamados de conhecimento científico. A descoberta científica tem caminhos certos a serem seguidos e exige, também, determinadas metodologias a serem empregadas. À medida que os conhecimentos científicos avançam, as metodologias também se modificam, adaptando-se aos novos desafios para desvendar a intimidade dos fenômenos.

Na pesquisa, os problemas que buscam entender uma determinada realidade são tratados por meio do que pode ser chamado modelo. Modelo é uma representação de uma realidade específica, possível de ser manipulada, que permite a realização de análise para o seu melhor conhecimento, inferindo dados e testando hipóteses. Podem-se ter modelos físicos, como a construção de um protótipo qualquer, ou representações gráficas, como desenhos, atlas anatômicos, esquema de átomos, de moléculas ou do universo. Às vezes, quando o objeto de estudo se presta a isso, o modelo pode ser simplesmente uma equação matemática, servindo para descrever um fenômeno físico, químico, biológico ou mesmo social. Há ainda os chamados modelos biológicos, que podem constituir-se em um ser vivo qualquer, ou partes dele, como órgãos isolados e cultura de células, dependendo do que se pretende estudar. Teoricamente, os modelos biológicos vão desde vírus até o próprio homem. Os resultados das pesquisas com esses modelos podem ser aceitos como válidos enquanto não forem contrariados por nenhum outro resultado experimental considerado correto. Em outras palavras, uma hipótese é aceita enquanto os dados experimentais a estiverem corroborando; do contrário, deixa de ser aceita e uma nova hipótese deve então ser elaborada para explicar os resultados experimentais.

Em geral, os fenômenos biológicos são mais intrincados do que os físicos e químicos. Entre os seres vivos, alguns fenômenos podem ser mais complexos em uma dada espécie do que em outra, razão pela qual o sucesso da descoberta ou do conhecimento de determinados fenômenos depende, em grande parte, do modelo que foi selecionado para o estudo.

No estudo dos fenômenos biológicos, não só é possível, como também é bastante comum, transferir os conhecimentos adquiridos por meio de um modelo para outro, ou seja, de uma espécie para outra. Naturalmente, a transferência só é feita ou aceita depois de ser devidamente testada. É bom lembrar que essa possibilidade só existe porque os seres vivos são produtos de um processo evolutivo, como foi descrito exaustivamente por Darwin, em 1859, em seu livro *A Origem das Espécies*. A teoria de Darwin foi, e ainda tem sido, amplamente confirmada ao longo do tempo em todos os estudos até agora realizados. Exerceu uma forte influência sobre o desenvolvimento de vários campos da Biologia e provocou o surgimento dos estudos comparados, como na anatomia, na histologia, na fisiologia, na embriologia, sempre reforçando o estabelecimento de relações filogenéticas entre as espécies.

As estruturas morfológicas e os processos metabólicos obedecem a padrões bastante semelhantes, sendo mais simples nas espécies ancestrais e mais complexas nas espécies mais evoluídas. Dessa forma é justo que se busquem os conhecimentos iniciais nas formas mais simples para, finalmente, poder chegar a um entendimento das estruturas e do funcionamento das formas mais complexas. Convém notar também que, em certos casos, condições patológicas facilitam a compreensão do funcionamento normal de um órgão ou de um fenômeno qualquer. Por isso, alguns modelos biológicos portadores de condições patológicas são escolhidos para estudo.

É, pois, absolutamente lícito, do ponto de vista de metodologia científica, fazer uso de determinadas espécies para o estudo de certos fenômenos biológicos e transferir os resultados obtidos para outras espécies, inclusive para a espécie humana. No entanto, é necessário ter em mente o potencial exato de um modelo para os problemas que se pretende analisar. Em Genética, por exemplo, há vários casos que ilustram bem essa situação em que um dado modelo se esgota, não sendo mais apropriado para novas descobertas na área. Mendel foi muito feliz quando escolheu a ervilha para iniciar seus trabalhos no estudo da herança. Os modelos usados por outros pesquisadores que o precederam eram bastante complexos e os resultados da hibridização, como eram então chamados os cruzamentos entre linhagens que diferiam por alguns caracteres, não forneciam nenhuma pista que permitisse estabelecer uma boa hipótese para explicar os resultados. Como a ervilha se reproduz naturalmente por autofecundação, na natureza produz plantas puras ou homozigotas, isto é, verdadeiros *inbred* naturais. Esta condição foi fundamental para permitir a Mendel interpretar os resultados dos cruzamentos e estabelecer as leis básicas da herança. Este modelo, mais simples, facilitou a análise dos resultados que se mostraram válidos para todas as espécies de seres vivos, vegetais e animais. Mas a potencialidade do modelo se esgota aí. Só bem mais tarde, em 1910, Morgan e seus discípulos, trabalhando com um novo modelo, a *Drosophila melanogaster*, puderam estabelecer novos princípios fundamentais para a Genética, consubstanciados na Teoria Cromossômica da Herança. Talvez nenhum outro modelo, que não a drosófila, tivesse as propriedades necessárias para essas descobertas. Trata-se de um organismo fácil de ser criado em laboratório, por ocupar muito pouco espaço e cujo ciclo reprodutivo, extremamente curto, produz aproximadamente 12 gerações por ano. Além disso, produz muitos descendentes por casal, em média 100 indivíduos, o que é importante para a análise genética feita com métodos estatísticos. Apresenta um número pequeno de cromossomos, apenas



quatro pares, e alguns dos seus tecidos especiais têm cromossomos politênicos, fáceis de serem analisados ao microscópio. Graças a essas condições foi possível estabelecer a relação entre genes e cromossomo e, conseqüentemente, desenvolver a citogenética.

Esse modelo, a drosófila, dominou os trabalhos realizados em Genética por longos anos e em vários centros de pesquisa no mundo todo. Quanto mais informações eram obtidas e quanto mais conhecimento genético era acumulado, mais precioso ele se tornava, a tal ponto que só era possível fazer alguns tipos de experimento com certas linhagens portadoras de determinadas mutações e/ou arranjos cromossômicos especiais.

O mesmo ocorre hoje com os ratos e os camundongos. São tantas as informações sobre sua anatomia, fisiologia, reprodução, imunologia, nutrição, reações comportamentais e, especialmente, tantos dados genéticos obtidos em relação a essas duas espécies que também elas se tornaram preciosas e só elas podem ser escolhidas como bons modelos experimentais para um grande número de pesquisas.

Voltando ainda aos estudos básicos de Genética, o modelo drosófila serviu perfeitamente para fornecer informações sobre os mecanismos de herança. Esses mecanismos universais foram essenciais para a formulação do conceito de gene que perduraria ainda por longos anos. Para outros tipos de problemas que começavam a preocupar os geneticistas de então, no entanto, esse modelo já não era tão adequado. Foi assim enquanto os objetivos dos estudos eram procurar entender como os genes funcionavam, o que realmente faziam ou como agiam na expressão dos caracteres fenotípicos. Passadas algumas tentativas de se trabalhar com drosófila, um novo modelo de muito sucesso na época foi introduzido no final da década de 1930. Dois pesquisadores americanos, Beadle e Tatum, começaram a trabalhar com um fungo, *Neurospora crassa*, que produz o mofo do pão. Estes trabalhos demonstraram, pela primeira vez, que os genes eram os responsáveis pela produção das enzimas formadas por cadeias polipeptídicas, que catalisavam uma série de reações metabólicas, chegando, no final do processo, ao produto que determina o caráter hereditário. Foi assim formulada pela primeira vez a hipótese **um gene, uma enzima**, ou melhor, **um gene, uma cadeia polipeptídica**.

Estes trabalhos iniciais não só abriram as portas para o avanço do conhecimento da função do gene, como também provocaram a introdução de outros modelos biológicos nas pesquisas. O uso de bactérias, principalmente da *Escherichia coli*, e de vários vírus, em especial, dos fagos (bacteriófagos) que vivem em bactérias, tornou possível a extraordinária aventura do desenvolvimento da Biologia Molecular.

Em síntese, o avanço do conhecimento científico foi obtido por meio do uso de modelos, principalmente na área biológica que se baseia em experimentação. Estes modelos são seres vivos, escolhidos de acordo com vários critérios, principalmente por sua simplicidade, nos quais os fenômenos básicos podem ser mais facilmente entendidos e os trabalhos em laboratório também mais fáceis de serem realizados. Diferentes problemas exigem modelos especiais. Cabe ao pesquisador, para o sucesso de suas pesquisas, escolher o modelo mais adequado aos seus objetivos. O acúmulo de informações científicas sobre os próprios modelos é importante para o sucesso do trabalho, eliminando variáveis que não dizem respeito ao objeto das pesquisas.

Com esses conhecimentos acumulados o pesquisador pode, sempre que necessário, aprofundar-se na escolha de variantes mais apropriadas dos modelos originais ou tentar produzir, com técnicas apropriadas, novas variantes que permitam um maior progresso no conhecimento dos problemas que deseja investigar.

Bibliografia

- ANIMALS (SCIENTIFIC PROCEDURES) ACT 1986. Draft-Revision 04/03 Disponível em:
URL: http://www.homeoffice.gov.uk/docs2/regToxicologydraftrevision4_03.html
- APA COMMITTEE ON ANIMAL RESEARCH AND ETHICS. *Guidelines for ethical conduct in the care and use of animals*. Disponível em:
URL: <http://apa.org/science/anguide.html>
- BERNARD, J. Da biologia à ética. Campinas: Editora Psy II, 1994. 256p.
- BROWN, F., CUSSLER, K., HENDRIKSON, C.F.M. (eds). *Replacement, reduction and refinement of animal experiments in the development and control of biological products: developments in biological standardization*. Basel: Karger, 1996.
- CANADIAN COUNCIL ON ANIMAL CARE. *Guide to the Care and Use of Experimental Animals*. Ottawa: Canadian Council on Animal Care (CCAC), 1984, v.1. 120p.
- ASSUMPÇÃO, E.A. d'. Comportar-se fazendo Bioética para quem se interesse pela ética. Petrópolis, RJ: Ed. Vozes, 1998. 300p.
- FOUNTS, R., MILLS, S.T. O parente mais próximo. Ed. Objetiva, 1998. 416p.
- LEVAI, L.F. Direito dos Animais. São Paulo: Ed Manti-queira, 1998. 120p.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL-INSTITUTE OF LABORATORY ANIMAL RESOURCES, Committee on Rodents. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Washington: National Academy Press, 1996. 125p.
- ORLANS, F.B., BEAUCHAMP, T.L., DRESSER, R., MORTON, D.B., GLUCK, J.P. *The human use of animals - Case studies in Ethical Choice*. Oxford: University Press, 1998. 120p.
- POOLE, T.B. (Ed). *The UFAW handbook on the care and management of laboratory animals*. 6th ed. London: UFAW, Churchill Livingstone, 1987. 635p.
- REMFRY, J. Ethical aspects of animal experimentation. In: Tuffery, A.A. (ed.). *Laboratory Animals: An introduction for new experimenters*. New York: John Wiley, 1987.
- ROTHSCHILD, H.A., ROSENKRANZ, A., MOURA-DUARTE, F.A. (eds.). *Laboratory animal studies in the quest of health and knowledge*. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 1987. 331p.
- RUSSELL, W.M.S., BURCH, R.L. *The principles of human experimental technique*. Disponível em:
URL: http://altweb.ihsph.edu/publications/humane_exp/het-toc.htm
- SCIENTIFIC AMERICAN. The benefits and ethics of animal research. v. 272, p. 63-77, 1997.
- SEGRE, M., COHEN, C. *Bioética*. Editora da Universidade de São Paulo, 1999. 188p.
- SINGER, P. Igualdade para os animais. In: Fontes, M. *Ética prática*. 2ª ed., 1998.
- TANG, Y.-P., SHIMIZU, E., DUBE, G.R., RAMPON, C., KERCHNER, G.A., ZHUO, M., LIU, G., TSIEN, J.Z. Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature*, v. 401, p. 63-69, 1999.