

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
ESPECIALIZAÇÃO EM ANÁLISES CLÍNICAS VETERINÁRIAS**

**QUESTÕES ATUAIS RELACIONADAS AO USO DE MODELOS ANIMAIS EM
PESQUISA CIENTÍFICA**

Vívian Cristina Seelig

**Porto Alegre
2007**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
ESPECIALIZAÇÃO EM ANÁLISES CLÍNICAS VETERINÁRIAS**

**QUESTÕES ATUAIS RELACIONADAS AO USO DE ANIMAIS EM PESQUISA
CIENTÍFICA**

Autora: Vívian Cristina Seelig

**Monografia apresentada à
Faculdade de Veterinária como
requisito parcial para obtenção
do grau de Especialista em
Análises Clínicas Veterinárias.**

Orientadora: Eliane Dallegrove

PORTO ALEGRE

2007

AGRADECIMENTO

Agradeço o carinho, o empenho e a ajuda dos meus amigos e colaboradores:

Eliane Dallegrave, que esteve sempre presente no desenvolvimento desse trabalho;

Simone Tostes, que contribuiu com um grande apoio, carinho e atenção;

Aos meus pais, com quem posso contar sempre. Dedico-lhes esse trabalho;

e finalmente, Fábio Strauss, cujo apoio e o grande incentivo me fortaleceram, e que contribui com o amor que me incentiva a ser cada dia uma pessoa melhor.

Suas orientações, críticas e sugestões serão sempre bem-vindas.

Seu apoio me ajuda a crescer.

“O eterno limite para a ciência é o respeito, sempre vigilante, à vida e ao meio ambiente.”

Thaisa Storchi Bergmann

RESUMO

O uso de animais em pesquisa é visto na história da ciência e da humanidade e é motivo de debate nos dias atuais. Os modelos animais garantiram grandes descobertas biomédicas e acompanharam o desenvolvimento tecnológico. Na área de análises clínicas veterinárias, é preciso estar a par dos métodos e meios de uso dos animais em experimentação, e o aperfeiçoamento desse tema torna-se imprescindível diante da necessidade ainda latente de seu uso, das exigências para esse e da busca de alternativas e ponderações éticas do tema.

O objetivo desse trabalho é analisar as referências disponíveis sobre o uso de modelos animais em pesquisa, enfocando aspectos relativos às análises clínicas.

Verificou-se um grande número de publicações relacionado ao tema do bioterismo e da ética na experimentação animal. Poucos foram os textos disponíveis destinados, de uma maneira geral, ao uso de modelos animais na área de análises clínicas. Os textos vinculados a esse tema em particular descreviam experimentações específicas, sendo que grande parte mencionava o uso de animais de laboratório geneticamente modificados.

Conclui-se que o uso de animais em pesquisa ainda é necessário e o debate ético, embasado por normas legais e diretrizes de órgãos ou comitês de regulamentação, norteia a busca de alternativa e, enquanto isso, o bom uso desses. Hoje, nas pesquisas veterinárias, quando não se usa a própria espécie animal a qual se dedica o estudo, mostra-se a preferência por animais de laboratório genética e sanitariamente definidos.

Palavras-chave: Modelos animais, pesquisa científica, análises clínicas, camundongo, rato.

ABSTRACT

The use of animals in research is found in the history of science and mankind and is a cause of debate in our current time. The animal models had guaranteed great biomedical discoveries and have been following the technological development. In the field of veterinarian clinic analyses, it is necessary to be informed about the methods and ways of using animals in experimentation. The improvement of such subject is indispensable due to the still latent necessity of its use, the requirements of this use and the search of alternatives and ethic considerations about the theme.

The purpose of the present work is to analyze the available references about the use of animal models in research, focusing aspects related to clinic analyses.

A great number of published material was found related to the matter of laboratory tests and ethic in animal experimentation. Few were the available texts applied to the use of animal models, in a general way, in the field of clinic analyses. The texts related to this subject in particular described specific experimentations, the great part mentioning the use of lab animals genetically modified.

The conclusion is that the use of animals in research is still necessary and that the ethic debate, based on legal norms and guidelines of regulation organs or committees, aims the search of alternatives and meantime, the good use of such practices. Today, in veterinarian researches, when the own animal specimen, to which the study is dedicated, is not used, there is a preference for lab animals genetically and sanitarily definite.

Key-words: *Animal models; scientific research; clinic analyses; mouse; rat.*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	MODELO ANIMAL	10
2.1	A Evolução dos Animais na Ciência	10
2.1.1	Contribuintes das Grandes Descobertas	11
2.2	Definição do Termo “Modelo Animal”	12
2.3	Tipos de Modelo Animal	13
2.3.1	Especialização de Animais de Laboratório	15
2.4	Modelo Animal nas Pesquisas	17
2.4.1	Escolha do Modelo Animal	17
2.4.2	Modelo Animal na Área de Análises Clínicas	20
2.5	Extrapolação de Dados	21
3	NORMATIZAÇÃO	24
3.1	Normatização no Brasil	25
4	DISCUSSÃO	28
5	CONCLUSÕES	30
	REFERÊNCIAS	31
	ANEXO A – Vantagens e Desvantagens do Uso de Animais Silvestres, Domésticos e de Laboratório como Modelo Animal	35
	ANEXO B – Questões Específicas para a Escolha do Modelo Animal	36
	ANEXO C – Fatores de Influência para a Escolha do Modelo Animal	37
	ANEXO D – Parâmetros Bioquímicos e Hematológicos para as Principais Espécies de Laboratório	38
	ANEXO E – Princípios Éticos na Experimentação Animal	39

1 INTRODUÇÃO

Há muito tempo, no campo da ciência, têm-se buscado diferentes métodos e meios para elucidar os mistérios da biologia. Essa investigação contava com a observação dos sistemas e organismos da natureza, especulações e o uso de modelos matemáticos, físicos e biológicos. Nesse último item, modelos biológicos, os cientistas estudavam organismos de menor a maior complexidade, como registrado na história da ciência, sobre a qual apoiam-se, atualmente, todas as novas teorias e a base das informações de microorganismos, plantas, insetos, répteis, aves e mamíferos.

Hoje a ciência dá um novo passo na sua evolução. Um passo acima do desenvolvimento tecnológico, que foi a última grande revolução. Nesta, é verificada a presença constante da ética nas pesquisas. E ela questiona não apenas os fins (resultados), mas principalmente os meios. Como veículos, reagentes ou fornecedores de sistemas biológicos, os animais da ciência são os objetos de estudo para pesquisa tanto no campo veterinário como humano.

Impulsionada pelo constante crescimento das pesquisas biomédicas, as pesquisas na área veterinária também acompanham seus conceitos e tecnologias em prol da cura e do bem estar de seus pacientes. Mesmo sendo esses também animais, os testes e pesquisas *in vivo* ainda garantem respostas importantes e necessárias que métodos artificiais não fornecem satisfatoriamente, pois nunca vão expressar a complexa relação de um organismo como um todo.

No ramo veterinário de diagnóstico laboratorial, os animais dão subsídios, como reagentes ou como objetos de pesquisa, nas áreas de hematologia, bioquímica, parasitologia, imunologia, genética, entre outras. Nesse contexto, os profissionais devem enfrentar importantes decisões na escolha de métodos de uso dos modelos. Já de início, a escolha do tipo de animal para esse fim é um dos pontos de partida para garantir a consistência do trabalho, pois as particularidades e variações fisiológicas desse ser podem influenciar a validação dos resultados e, se for o caso, comprometer a extrapolação de dados para os outros, da mesma espécie ou não. Não se pode mais sucumbir a erros antes vistos de má interpretação da fisiologia, tendo em vista a existência de um grande banco de dados literal e das alternativas e tecnologias que se tem à disposição.

Nessa visão, o bom uso de modelos animais na pesquisa é o tema hoje discutido na sociedade científica, uma vez que o uso em si já demonstrou inúmeras vezes sua importância e necessidade. O que se pretende antes de chegar o dia da abolição do uso de modelos animais

– meta questionada pelos cientistas de todo o mundo para um futuro próximo, é garantir a otimização e racionalização do seu uso e o sempre presente respeito por meio da implementação de normas sérias de conduta e treinamento dos manipuladores.

Sendo assim, esse trabalho tem como objetivo reunir algumas referências disponíveis sobre modelos animais e avaliar as questões atuais relacionadas ao uso destes na pesquisa científica, em especial na área de análises clínicas.

2 MODELO ANIMAL

No mundo prático ou acadêmico da investigação, a busca por respostas científicas muitas vezes requer o uso de reagentes físicos, químicos e/ou biológicos. O modelo animal é considerado por muitos como um verdadeiro reagente biológico (SOUZA; MERUSSE, 1996) - embora o uso desse termo hoje seja evitado para evitar a conotação desse com um mero instrumento de trabalho além de ofuscar sua real importância e inibir o respeito e cuidados necessário na sua manipulação.

Os ratos, hamsters, coelhos e outros podem ser tratados de maneira diferente aos olhos da sociedade. Num mesmo contexto histórico, esses animais são pragas, animais de estimação, alimento (de humanos ou de outros animais de estimação como as serpentes), temas ou recursos de pesquisa. Dessa forma pode-se verificar a grande importância que eles têm para o ser humano. Cada uma dessas colocações está vinculada a um grupo diferente da sociedade como os protetores de animais, os pesquisadores e os ativistas. Os conflitos gerados entre os grupos sociais pelo uso dos animais muitas vezes estão relacionados à unilateralidade dos fatos. Ações contra o uso desses na ciência mostram o desconforto de certas pessoas que buscam respaldo na ética sem se preocupar em cercar-se de toda a informação a respeito da pesquisa com animais (MORTON, 1997).

Os pesquisadores e autores do site da *Minnesota Branch of the American Association for Laboratory Animal Science Inc.* (2000) afirmam que “nossa expectativa de vida, tratamentos de doenças cardíacas, diabetes, vacinações, entre outras situações são o exemplo de benefícios dos modelos animais na pesquisa”. Segundo Nicoll e Russell (1991, apud Andreatini, 2002), mais de 70% dos principais avanços biomédicos estão relacionados à experimentação com animais.

Segundo Goldim (2002), a pesquisa em animais pode ter duas finalidades: como meio ou como fim. “A pesquisa como *meio* é aquela que visa utilizar modelos animais para gerar conhecimentos que sejam transferidos ao ser humano, enquanto que a pesquisa em animais como *fim* visa estudar os próprios animais e suas características.”

2.1 A Evolução dos Animais na Ciência

A escolha do animal como modelo tem sua base histórica. Esta mostra a evolução e o sucesso do “domínio” do homem sobre os animais e a ciência. E muitas vezes esses dois assuntos foram tangíveis e resultaram em degraus na nossa evolução.

No auge do desenvolvimento da ciência no século XVIII, o homem ainda estava atrelado a uma vida campestre. Muitos ensaios ainda foram motivados pela observação da natureza e dos animais, mas já nessa época dava-se início à experimentação (SOUZA; MERUSSE, 1996). Mas antes desse crescimento intelectual europeu, as grandes contribuições que os egípcios, gregos, hebreus e islâmicos deram à medicina são referenciadas até hoje. Muitos estudos eram baseados e realizados em animais, principalmente nos dois últimos povos, que necessariamente os usavam, pois era um ato contra suas crenças a violação de corpos humanos, e daí nasciam às extrapolações e interpretações médicas.

No decorrer da história, houve registro também de situações inversas: os próprios homens foram objetos de estudo. Alguns pesquisadores fizeram um número limitado de experimentos em si próprios (VIEIRA, 2005). Em outras situações marcantes, soldados, escravos e prisioneiros também foram usados em experimentações (VIEIRA, 2005; SOUZA; MERUSSE, 1996; D'ACAMPORA, 2003). Hoje não há sinal nenhum de que casos como esses sejam aceitos pela crítica mundial e, principalmente, por órgãos de defesa dos direitos humanos. D'Acampora (2003) comenta que “proteger os animais de um laboratório onde se pratica todas as regras nacionais e internacionais é sem dúvida mais inteligente que utilizar os humanos para estes estudos”. A própria “auto-experimentação” é violentamente questionada, pois a dedicação e o amor irrefreável à ciência de pessoas que se submetem a situações de risco ferem as normas de conduta e de exigência de proteção individual desse ramo laboral; oferece possibilidade de contágio, danos pessoais e/ou risco de vida a outros colaboradores; limita o apoio e os recursos de órgãos e empresas, além de desacordar com a ideia de que muitas pesquisas devem ser possivelmente reproduzíveis.

Com o surgimento da medicina veterinária, os resultados nos estudos do reino animal davam fim ao seu “paciente”, além contribuir ainda no aprimoramento do estudo médico-humano e na sua extrapolação. Nesse contexto, teve-se o florescimento do bioterismo, pela necessidade de aprimoração dos animais de experimentação. Do ponto de vista veterinário, pode-se verificar também nas últimas décadas um grande avanço na área da saúde e de diagnóstico devido à quantidade de resultados de pesquisas para humanos, usando os modelos animais. Exemplo disso é o desenvolvimento de diversos recursos terapêuticos e de diagnósticos laboratoriais e de imagens.

2.1.1 Contribuintes das Grandes Descobertas

Muitos exemplos da grande contribuição que os modelos animais deram à ciência encontram-se também no contexto do Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina.

Alfred Nobel, que deixou sua fortuna como herança “àquele que durante o ano precedente tenha realizado o maior benefício à humanidade” (NORO, 1999), expôs dessa forma figuras e momentos de extrema importância à humanidade.

Muitos desses célebres pesquisadores utilizaram animais nos seus experimentos de destaque, como os prêmios de estudo sobre: o sistema digestivo e circulatório, tensão arterial e nervos reguladores da secreção do pâncreas, as técnicas para transplantes de órgãos, a existência de rejeição imunológica, a produção de calor no corpo, o metabolismo de carboidratos, em especial a fisiologia e patologia da diabete, a anemia, a vitamina K, os efeitos da insulina e epinefrina, o hipotálamo, a cortisona, a febre amarela, o vírus da poliomielite, o processo de imunização e os antígenos, os anticorpos monoclonais, os fatores de crescimento, o estudo do *prion*, entre outros (NORO, 1999).

Essa seqüência de itens, não expõe todos os casos de pesquisas premiadas que fizeram uso dos animais. Apesar disso, e vale ressaltar, não são os únicos grandes exemplos dessa boa contribuição.

2.2 Definição do Termo “Modelo Animal”

Como existem limitações para o estudo de uma enfermidade tanto em um único indivíduo como em uma população busca-se transpor essa limitação com uma reprodução ou amostragem (FAGUNDES; TAHA, 2004). Mas definir essa amostragem traz uma série de questionamentos e necessidade de determinações que não abrangem somente a de qual espécie a ser usada. Já de início tem-se o questionamento da definição do termo semântico.

Na visão antropocêntrica, o termo “modelo animal de doença” está convencionado a ser usado para designar “modelo em animais de doença da espécie humana”. De forma politicamente correta talvez fosse o caso de denominá-los “modelos humanos” (FAGUNDES; TAHA, 2004).

Gramaticalmente, há diversas formas de justificar o termo: “modelo é alguma coisa que se assemelha a outra coisa” (AMERICAN ASSOCIATION FOR LABORATORY ANIMAL SCIENCE, 2000). “É um objeto de imitação, algo que representa alguma coisa ou alguém. Algo que seja semelhante ou a imagem de outro” (FAGUNDES; TAHA, 2004). Já a definição “animal”, nesse contexto de modelo nas pesquisas, pode abranger toda a escala filogenética.

Sabe-se que o significado do termo modelo animal mudou sua representabilidade ao longo das décadas, assim como sua escolha e uso. No início, e por muito tempo, a ciência viveu sob a influência do conceito de René Descartes que “animais não têm alma, são autômatas e incapazes de sentir ou sofrer”. Mas as teorias da evolução de Charles Darwin aproximaram o homem dos primatas e assim, dos animais (RIVERA, 2002). As idéias de consciência, dor, sofrimento já estavam sendo representadas no reino animal. Casos de uso atroz de modelos animais começaram a ser questionados. O “modelo animal” deixou de ser uma peça manipulável na pesquisa e agora se tornou um “ser” ainda sem seu livre-arbítrio, mas digno de seus atributos sensoriais e de muito respeito e importância para os humanos. Talvez esse caso seja um outro exemplo de definição do termo “modelo animal”.

2.3 Tipos de Modelo Animal

Há diferentes opções para um modelo de pesquisa como: o modelo matemático e o de computador que podem nos dizer como a doença irá se comportar; os tecidos, saudáveis ou não, cultivados “*in vitro*”; os modelos animais; e um paciente manifestando a própria situação fisiológica (AMERICAN ASSOCIATION FOR LABORATORY ANIMAL SCIENCE, 2000). Todos esses têm sua vez e sua importância em diferentes estudos veterinários ou biomédicos.

Por mais que os pesquisadores procurem utilizar métodos alternativos, e isso é uma exigência dos órgãos regulamentadores, esses não respondem todas as questões científicas: o modelo de computador é limitado à competência de quem o manipula e aos dados que lhe estão armazenados; o cultivo celular não recebe as influências do seu organismo original, sem falar que a origem dessas células pode ser de um animal; e a observação em outros pacientes acometidos pode sofrer a influência de outros problemas orgânicos particulares, e podem ser necessários muitos anos de estudo, além das questões éticas envolvidas na experimentação e manipulação dos pacientes (AMERICAN ASSOCIATION FOR LABORATORY ANIMAL SCIENCE, 2000). Sabe-se que para garantir bons resultados nas pesquisas, e a própria evolução científica, há necessidade da soma de todas as ferramentas disponíveis.

A escolha por modelos animais é feita quando não há alternativas ou quando essas não são suficientemente adequadas ao estudo proposto, e nesse caso, essa decisão exige uma boa fundamentação, relacionada à resposta que queremos.

Geralmente, os animais na experimentação são caracterizados como: modelo induzido, espontâneo, negativo ou modelo órfão (FAGUNDES; TAHA, 2004). *Induzido* é considerado

aquele modelo que a condição a ser investigada é propositadamente induzida. O *Espontâneo* é aquele que conta com a manifestação da condição pela suas variantes genéticas, que ocorrem naturalmente, como no caso de uma mutação. Os modelos *Negativos* apresentam situação oposta por não desenvolverem a condição específica a ser estudada. E o *Modelo Órfão* é aquele que apresenta uma condição não encontrada na população em geral, mas que mais tarde é passível de ser utilizado quando essa condição se manifesta na população (FAGUNDES; TAHA, 2004).

Há inúmeras considerações a respeito da escolha do modelo animal: espécie, porte, raça, variedade, linhagem, sexo, idade, anatomia, características reprodutivas, hábitos diurnos/noturnos, comportamento, cor/pigmentação, alimentação, estado sanitário, facilidade de manejo, entre outros. Essas determinações são de igual importância à possibilidade desse animal de contribuir diretamente com o estudo. Em outras palavras, muitas vezes um animal pode ser o modelo perfeito para reproduzir uma enfermidade, mas seu uso é inviável, ou pode ser um animal típico de biotério, mas apresenta deficiência em reproduzir as condições por ter uma fisiologia diferenciada.

Desde as primeiras pesquisas, a corrida pelos resultados não permitia observar a importância dos cuidados de escolha, de tratamento e de manipulação. Isso gera inúmeros resultados não confiáveis. Sabe-se hoje que se lida com essas variáveis e o seu controle é a alma de resultados fidedignos.

Tratando-se de uma das variáveis, a escolha da espécie animal depende, como tantas outras, do objetivo da pesquisa, da resposta fisiológica presumível e de prover facilidades de aquisição, trato e manipulação (PETROIANU, [2007?]).

Os animais podem ser classificados como animais domésticos, silvestres ou de laboratório. No anexo A, pode-se verificar algumas vantagens e desvantagens de cada um desses três grupos, como a manutenção, manuseio e relação com o objetivo da pesquisa (ali representado como o estudo de uma doença).

Há uma tendência ao uso de animais de laboratório, pois estes evoluíram junto com o crescimento da ciência que se dedica ao estudo deles. Para seu melhor uso e aproveitamento, houve um direcionamento nos padrões comportamentais (docilidade), genéticos e sanitários (SANTOS, 2002d). Santos (2002d, p.24) comenta a existência de uma grande sofisticação na produção desses animais e a possibilidade de se ter, para cada experimento, um modelo adequado facilmente encontrado.

Essa especialização dos animais de laboratório garante o que é fundamental em muitas pesquisas: material biológico uniforme e confiável. Dessa forma muitas variáveis são

controláveis, e é menor o número de animais necessários para a exatidão ou repetibilidade (COUTO, 2002; MEZADRI; TOMÁZ; AMARAL, 2004).

2.3.1 Especialização de Animais de Laboratório

Pode-se citar alguns exemplos de especialização dos animais de laboratório, baseando-se nos termos: *status* genético e sanitário.

O *status* genético caracteriza os animais em grupos segundo sua origem genética, ou seja, pela forma de acasalamento. Dessa forma, os animais podem ser exogâmicos ou endogâmicos, e dentro desse último, podem ser híbridos, mutantes ou transgênicos (SANTOS, 2002b). Sendo assim, o termo *status* genético pode dividir dois grandes grupos:

- não-consangüíneos, ou *outbred*, ou heterogênicos, ou exogâmicos;
- consangüíneos, ou *inbred*, ou isogênicos, ou endogâmicos;

Os heterogênicos apresentam alta heterozigose (99%), possibilitando a simulação, numa mesma colônia de animais, da população natural (SANTOS, 2002b). Sendo o oposto, os isogênicos apresentam homozigose alta (99%) e são produzidos pelo acasalamento entre irmãos, ou pais e filhos, até a 20ª geração, chegando a formar animais praticamente idênticos geneticamente (SANTOS, 2002b; SOUZA; MERUSSE, 1996).

A homozigose resulta também em muitos casos de animais mutantes. Eles apresentam mutações espontâneas ao longo do genoma (SANTOS, 2002b), e dessa forma são indicados para o estudo de enfermidades hereditárias como a obesidade, diabetes e distrofia muscular (INFANTE et al., 1998), situações em que se deseja avaliar em especial o componente genético dessas doenças, além do fenótipo (SANTOS, 2002b).

Os híbridos são os resultados do acasalamento entre duas linhagens isogênicas, podendo ser animais heterozigotos para um determinado par de alelos. Também, do acasalamento entre animais híbridos, os filhotes que acasalarem entre irmãos por 20 gerações consecutivas formarão linhagens consangüíneas chamadas de *Inbred* Recombinantes (SANTOS, 2002b).

Já os transgênicos são, segundo Pesquero (2005), animais “cujo genoma foi artificialmente manipulado pela introdução, modificação ou inativação de um gene, alterando todas as células do organismo, inclusive as germinativas, de tal forma que a modificação genética é passada aos descendentes”. São modelos para pesquisas específicas (PASSOS et al., 2002).

Em resumo, o *status* genético permite-se trabalhar com condições fisiológicas específicas como as estabelecidas através dos animais anêmicos, atômicos, diabéticos, grisalhos, trêmulos, nus, nervosos, sensíveis à radiação, etc. (HARKNESS; WAGNER, 1993).

Já o *status* sanitário ou ecológico caracteriza a qualidade sanitária do animal, ou seja, a forma de criação e manejo, participando disso a microbiota associada (ou não), visando diminuir ou abolir erros por diferenças ambientais (COUTO, 2002a). Nessa situação três grupos são referidos:

- gnotobiótico;
- livres de germes patógenos específicos (*Specific Pathogen Free* - SPF);
- convencionais ou holoxênicos.

Os gnotobióticos são aqueles animais que possuem microbiota associada definida, não-existente ou não-detectável, e para isso devem ser criados com barreira sanitária rígida. Nesse contexto podem ser subdivididos em *Germfree*, ou axênico, aqueles totalmente livres de microbiota associada (parasitas internos e externos, bactérias, fungos, protozoários, algas, rickettsias e vírus) (COUTO, 2002a); e naqueles que sua própria denominação os define, Flora Definida. Esses são intencionalmente contaminados com microorganismos específicos ou parasitas e continuamente monitorados (COUTO, 2002a). Conforme o número de microbiotas associadas esses podem ser mono, di ou polixênicos.

Os animais SPF ou heteroxênicos podem conter microorganismos ou parasitas não-específicos e/ou patogênicos e exigem também barreiras sanitárias rigorosas para a sua criação (SOUZA; MERUSSE, 1996).

Já os animais convencionais apresentam microbiota indefinida e podem ser mantidos em ambiente sem barreira sanitária rigorosa (COUTO, 2002a; SOUZA; MERUSSE, 1996). Nos últimos 30 anos, esses foram a maioria dos animais usados em pesquisas (COUTO, 2002a).

A atenção dada à escolha dos animais nessa classificação leva em conta a possibilidade de que a microbiota seja o “participante” do estudo ou uma possível interferência.

Existem também outros grupos de animais muito específicos como o COBS (*Cesariam Obtained Barrier System*) que são animais nascidos por cesariana e mantidos sob sistema de barreira, e o VAF (*Vírus Antibody Free*) que são animais que não possuem anticorpos virais sorologicamente demonstráveis (ALVES et al., 2002). Esses são alguns exemplos de especificidade na produção de animais para experimentação, garantindo uniformidade e confiabilidade para pesquisas conforme o grau de exigência.

2.4 Modelo Animal nas Pesquisas

Quando os recursos alternativos de pesquisa mostram-se ineficazes ou inapropriados, o pesquisador pode contar com muitas opções de modelos animais a disposição e outros tantos com potencial de desenvolvimento – como os genética e sanitariamente definidos; e ele deve considerar todos os fatores para selecionar o melhor modelo (CANIDIAN COUNCIL ON ANIMAL, [2007?]).

Os anexos B e C expõem algumas situações importantes que devem ser ponderadas diante da escolha do uso de modelo animal. Essas questões estão muito relacionadas ao uso dos animais como “modelo humano”, fato que levará o pesquisador, mais adiante, a trabalhar com interpretações e extrapolações, e esse momento posterior tem um peso muito grande na validação do projeto. As pesquisas que estão sujeitas à extrapolação correm o risco de serem mal interpretadas. Sabe-se hoje que o que é nocivo ou ineficaz para espécies não-humanas pode ser inócuo ou eficiente em humanos, ou o inverso (FAGUNDES; TAHA, 2004). E o mesmo raciocínio deve ser usado entre diferentes espécies animais.

Nas pesquisas e estudos veterinários, trabalha-se com as diferenças fisiológicas, comportamentais e anatômicas de diversos animais. Por essa razão, a maioria acaba utilizando a mesma espécie a que se destinam os estudos e os resultados. Os que não o utilizam, estão assim fazendo por motivos relacionados à inviabilidade da própria espécie.

2.4.1 Escolha do Modelo Animal

Há uma grande dificuldade para se fornecer regras específicas para a escolha do melhor modelo animal para determinado assunto devida às várias particularidades e influências, tanto do modelo animal como de cada projeto de pesquisa e objetivos desse (FAGUNDES; TAHA, 2004).

Procura-se, quando houver mais de uma opção, escolher animais que ofereçam facilidade de obter-se um número suficiente e que sejam menos desenvolvidos filogeneticamente. Esse aspecto direciona, mais uma vez, aos animais de laboratório, em especial os roedores (PETROIANU, [2007?]). Segundo Infante et al. (1998, p.31), 80% das investigações biomédicas utilizam esses animais.

Dentro das espécies de biotério, há um número considerável de modelos animais típicos disponíveis como camundongos, ratos, cobaias e coelhos. Inclusive, conta-se com as novidades dos animais mutantes e geneticamente modificados (CANIDIAN COUNCIL ON

ANIMAL, [2007?]) e o minisuíno (minipig), que são suínos com dimensões compatíveis para o uso em laboratório (MARIANO, 2003).

Particularidades e uso de espécies convencionais de laboratório:

▪ Rato

A espécie *Rattus norvegicus*, mais utilizada em pesquisas, fornece grande contribuição nos estudos de genética, choque, sepse, metabolismo de lipídeos, efeito de vitaminas, icterícia, hipertensão, câncer, sistema mononuclear fagocitário, doenças infecciosas e também da toxicologia, endocrinologia e fisiologia reprodutiva (SOUZA; MERUSSE, 1996; PETROIANU, [2007?]).

Como característica particular, são animais sem receptores do paladar, tonsilas, vesícula biliar e, como todo roedor, glândulas sudoríparas (MEZADRI; TOMÁZ; AMARAL, 2004). Em contra partida, são considerados mais resistentes às infecções (SCHANAIDER; SILVA, 2004), e apresentam, principalmente quando jovens, acúmulo de gordura marrom localizada próxima à coluna vertebral e entre as escápulas, que serve como isolante térmico e regulador metabólico (HARKNESS; WAGNER, 1993).

▪ Hamster

São preferencialmente usados em estudos de anomalias congênitas, microcirculação, histocompatibilidade, doenças infecciosas, neoplasias de trato respiratório e pâncreas, distrofias musculares, miocardiopatias, cálculos biliares, amiloidose e diabetes melito (HARKNESS; WAGNER, 1993).

Sua principal característica são as bolsas faciais laterais que são invaginações da cavidade oral em direção da cabeça e pescoço. (MEZADRI; TOMÁZ; AMARAL, 2004). No exame de urina de um Hamster pode se encontrar um grande número de cristais, turbidez acentuada e pH 8. (HARKNESS; WAGNER, 1993). São animais que apresentam alto grau de tolerância imunológica a transplantes homólogos e heterólogos de tecido normais ou neoplásicos, em especial no tecido da bolsa facial. (HARKNESS; WAGNER, 1993).

Apresenta várias espécies, como a *Mesocricetus auratus*, o Sírio ou Golden (SOUZA; MERUSSE, 1996), a *Cricetulus griseus*, o Chinês e o *Cricetulus cricetus*, o Europeu, todas estas utilizadas em pesquisas biomédicas (HARKNESS; WAGNER, 1993).

▪ Cobaia

A cobaia (*Cavia porcellus*) ou “porquinho-da-índia” é utilizada em testes de reativo biológico, como os bioquímicos e farmacológicos, em pesquisa sobre anafilaxia, hipersensibilidade retardada, genética, cetoacidose, leucemia, encefalomielite alérgica, colite

ulcerativa, doenças infecciosas, imunologia, função auditiva e nutrição. Além de ser um modelo eficiente para o estudo dos efeitos hormonais e na demonstração de carência por vitamina C.

As fêmeas são excelentes fontes de complemento sérico (HARKNESS; WAGNER, 1993; COUTO, 2002b). Seu sistema linfático é bem desenvolvido e garante gânglios da região ventral da cabeça e do pescoço facilmente acessíveis para fins exploratórios (MEZADRI; TOMÁZ; AMARAL, 2004; COUTO, 2002b).

Mostra-se mais exigente por não ingerir qualquer tipo de alimento (por ser vegetariano), como também necessita de suplementação com vitamina C (SOUZA; MERUSSE, 1996). São muito suscetíveis a estímulos estressantes (COUTO, 2002b).

▪ Coelho

Essa espécie é conhecida pela sua característica de hipersensibilidade. Por esse motivo são utilizados em provas de elementos ou fatores irritantes cutâneos primários, rubefacientes, fotossensibilizadores e outros alérgenos (MEZADRI; TOMÁZ; AMARAL, 2004; COUTO, 2002c). Os coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) são também usados em estudos de hidrocefalia, arteriosclerose, hipertermia, linfomas malignos, teratologia, cosmetologia, pesquisas imunológicas, choque, inflamação, oftalmologia, fisiologia reprodutiva, e no fornecimento de anticorpos e soros de imunização (HARKNESS; WAGNER, 1993; PETROIANU, [2007?]).

É classificado na *Ordem Lagomorpha* desde 1945. (SOUZA; MERUSSE, 1996). Sobre suas particularidades, além de ser coprófago, é um animal que apresentam membrana nictitante, ou terceira pálpebra, bastante desenvolvida (SOUZA; MERUSSE, 1996), um leito vascular venoso considerado delicado e a urina muito alcalina, de coloração amarela forte a alaranjada escura (que pode ser confundida com uma descarga purulenta), com alto teor de cristais de fosfato e carbonato (MEZADRI; TOMÁZ; AMARAL, 2004; COUTO, 2002c). O seu volume de fluxo biliar é cerca de oito vezes maior do que no cão e de dez a doze vezes maior do que no gato e no homem, podendo levar a lesões precoces decorrentes de colestase extra hepática (SCHANAIDER; SILVA, 2004).

▪ Camundongo

O camundongo (*Mus musculus*), espécie de eleição nas pesquisas da área biomédica, foi a base para as primeiras linhagens consangüíneas. Possui características próprias que garantiram esse *status* no ramo das pesquisas, pois são animais facilmente mantidos em grandes populações, além de serem muito bem caracterizados, seja anatômica, fisiológica ou geneticamente (HARKNESS; WAGNER, 1993; SANTOS, 2002c).

Segundo Souza e Merusse (1996, p. 9), esses animais, cujas características e anormalidades individuais tiveram grande atenção, possibilitaram um paralelismo com enfermidades de outros animais, incluindo o homem. Como visto, são notadamente conhecidas as inúmeras possibilidades e ofertas dessa espécie para a experimentação.

2.4.2 Modelo Animal na Área de Análises Clínicas

Em particular, os modelos *in vivo* fornecem subsídios importantes para o estudo das análises clínicas, sendo a protagonista a resposta multifatorial do “paciente” diante do desafio. O modelo animal pode fornecer a possibilidade de estudo da complexa relação entre o organismo e o metabolito, o microorganismo ou o parasita a ser estudado. Nesses exemplos, vale ressaltar que muito se tem a aprender com o hospedeiro específico e o não-específico: meios de transmissão, processo patogênico e eficiência dos tratamentos (SCHMIDT; WEBER, 2001). As respostas e interações hormonais; a manutenção de *cepas* e manifestação de microorganismos para diagnóstico; e as avaliações toxicológicas são méritos dos agentes nesse ramo.

Na área da imunologia, um exemplo vem à tona. No desenvolvimento de vacinas, a avaliação da imunogenicidade requer necessariamente o uso de animais, de preferência os da espécie hospedeira natural. Muitas vezes, o uso dessa, nesses testes, é inviabilizado pelo seu custo e pela dificuldade de se obter soronegativos (SILVA et al., 2007).

Em se tratando da área de microbiologia, existem muitos exemplos do desenvolvimento de microorganismos relacionados à espécie específica. O modelo *in vivo* vem auxiliar de alguma forma o pesquisador, e se torna essencial para analisar a patofisiologia do agente.

Nas áreas de bioquímica clínica, hematologia e toxicologia são vistas as maiores variações fisiológicas entre espécies animais. Lançar mão de um modelo animal de outra espécie, diferente da qual é o foco de estudo, está na dependência de extrapolações ou uso de animais geneticamente modificados. Avaliando-se as bases de dados de publicações científicas na Internet, incluindo a Medline (*National Library of Medicine-USA*) e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), sobre o uso de modelos animais nas pesquisas na área de análises clínicas, nota-se ser expressivo o uso de modelos geneticamente manipulados.

Independente desse fato, cabe mencionar as particularidades e referências bioquímicas e hematológicas (ANEXO D) de algumas espécies de laboratório:

Os coelhos possuem neutrófilos que são, aparentemente, semelhantes aos eosinófilos por terem numerosos grânulos eosinofílicos citoplasmáticos. Essas células são conhecidas como pseudo-eosinófilos, anfófilos ou heterófilos, e estão em proporção igual aos linfócitos (30 a 70 %). Outra característica é a presença mais freqüente dos basófilos (2 a 7 %), comparado a outros mamíferos (HARKNESS; WAGNER, 1993).

A Cobaia apresenta os leucócitos mononucleares com os corpúsculos de Kurloff, que são inclusões intracitoplasmáticas de material glicoprotéico, que estão relacionados à função imunológica entre o feto e a mãe (HARKNESS; WAGNER, 1993). Proporcionalmente, apresentam uma freqüência considerável de monócitos (3 a 12%). Suas hemácias são menos frágeis em soluções eletrolíticas e a protrombina apresenta um longo tempo para a sua conversão em comparação a outras das espécies. Tem uma variação de creatinina grande, que vai de 0,6 a 2,2 mg/dL. Esse animal também apresenta pequena produção de tromboplastina no pulmão (COUTO, 2002b).

As particularidades hematológicas e bioquímicas do rato e do camundongo (em especial) não são tratadas a fundo na literatura moderna. Isso é devido aos avanços da engenharia genética que produzem animais com as mais variadas condições fisiológicas. As publicações mostram o desenvolvimento de animais para modelos de diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade, icterícia, neoplasias e alterações hormonais específicas, distrofia muscular, amiloidose, cetoacidose, além de modelos com condições fisiológicas específicas para avaliação da imunogenicidade (HARKNESS; WAGNER, 1993; SANTOS, 2002a). Há a possibilidade, para estudos específicos, da análise em representantes de linhagens, como a C57 e Balb/C em camundongos, que deram origem as mais específicas e diferenciadas, e dessa forma basear-se pelo *background* genético desses.

2.5 Extrapolação dos Dados

O conhecimento gerado nas pesquisas é dedicado ao homem, aos animais e à natureza, em maior ou menor grau. Quando as repostas das pesquisas não são programadas diretamente a uma dessas três entidades, vemos com freqüência o redirecionamento dessa informação. Como é o caso dos inúmeros fármacos ou até técnicas cirúrgicas desenvolvidas para o homem serem usadas na medicina veterinária. As informações, pelas pesquisas com animais, são retiradas dessas entidades para a solução de questões científicas e devolvidas a elas no progresso do seu bem estar.

Para a medicina humana, o processamento dessas informações requer a interação do uso das três entidades anteriormente citadas. O estudo de um elemento químico extraído de uma planta requer o teste de seu uso em ratos antes de ser utilizado em humanos. Nesse ponto, usam-se deduções, cálculos e comprovações físico-químicas para a extrapolação dos dados para essa última entidade. Mas o raciocínio linear que solicita o uso da própria entidade destinatária, no caso o humano, vai contra a ética social.

Entre os animais, muitas vezes o uso da espécie destinatária do conhecimento buscado é inviável pelo seu porte, dificuldade de adaptação e manipulação em cativeiro, uniformidade genética e/ou sanitária, valor econômico ou dificuldade de aquisição do número necessário.

Um modelo ideal deveria ter características suficientes para ser semelhante ao objeto imitado e ter a suficiente capacidade de ser manipulado sem as limitações do objeto imitado (FAGUNDES; TAHA, 2004). As variações fisiológicas e morfológicas que os modelos em geral apresentam levam às chamadas extrapolações. Acertá-las é a grande questão da validade da pesquisa (PETROIANU, [2007?]).

A proximidade filogenética entre as espécies não traz de nenhuma forma a garantia de validação da extrapolação como visto no mal sucedido uso do chimpanzé na pesquisas da AIDS (FAGUNDES; TAHA, 2004). A indicação é a busca pela semelhança no desenvolvimento e no comportamento fisiológico de um estado orgânico ou de uma afecção (FAGUNDES; TAHA, 2004). A predição da resposta do modelo e do paciente carrega a preocupação de eliminar ao máximo as interferências externas ou próprias (ANDRADE, 2002).

Independente dessa, o contexto da experimentação facilita o registro de intolerância, exarcebação da resposta e reações adversas do lado do paciente e do modelo para a mesma situação ou objeto testado. Por exemplo, a penicilina é fatal para porcos da Índia; já a aspirina é teratogênica em gatos, cães, porcos-da-Índia, ratos, camundongos e macacos. Ambas substâncias de uso frequentes na população humana sem apresentar situações semelhantes, em oposição a talidomida que se mostrou teratogênica em humanos, mas não para ratos e outros não-primatas (FAGUNDES; TAHA, 2004). Talvez por esse motivo, os setores regulamentadores das pesquisas biológicas recomendam o uso de duas espécies nas triagens toxicológicas, sendo uma delas um não-roedor (FAGUNDES; TAHA, 2004).

As diferentes respostas fisiológicas alcançam também variações dentro das raças de uma espécie, como por exemplo o cão. Suas diferentes raças não apresentam apenas variação de fenótipo, mas também de metabolismo, como visto em reações adversas a medicamentos e até doenças associadas às raças.

Numa análise geral, deve-se considerar que muitas conclusões errôneas são baseadas em modelos animais inadequados (AMERICAN ASSOCIATION FOR LABORATORY ANIMAL SCIENCE, 2000). Uma alternativa para minimizar ou salientar esse erro é associar alternativas como as análises eletrônicas ou modelos matemáticos. Deve-se, sempre que possível, usar todos os métodos disponíveis. Também, deve-se utilizar em um número adequado de animais para certificar-se que os resultados são estatisticamente válidos (AMERICAN ASSOCIATION FOR LABORATORY ANIMAL SCIENCE, 2000).

Para completar, Marçal (2006) comenta que a “pesquisa científica básica possui papel essencial ao fornecer subsídios às interferências realizadas com base em animais, além de que, o conhecimento gerado pode ser base de novos métodos de maior eficiência e confiabilidade”.

3 NORMATIZAÇÃO

Em meados do século XIX, a importância dos animais como “instrumentos” de trabalho passou a ter outra interpretação, e assim foram traçadas as primeiras linhas e formuladas as primeiras indicações legais em prol desses. Dava-se início as idéias de protecionismo, ética e bem-estar em relação aos animais. Em 1865, no seu trabalho “Introdução ao Estudo da Medicina Experimental”, Claude Bernard colocou os princípios do uso de animais como modelo de estudo e transposição para a fisiologia humana, e procurou estabelecer as regras e os princípios para o estudo experimental da medicina (FAGUNDES; TAHA, 2004).

Mas antes disso, em 1789, o filósofo Jeremy Bentham lançou a base para a proteção dos animais ao escrever “*a questão não é podem eles raciocinar? Ou podem eles falar? Mas, podem eles sofrer?*” (D’ ACAMPORA, 2003).

No princípio, as considerações relacionadas à ética sobre o uso de animais eram concisas na idéia de defesa da crueldade, o que se tornou superficial e extremamente discutível nos dias atuais (ROLLIN, 2006). Verifica-se hoje a influência direta que a manipulação causa nas condições fisiológicas e psicológicas dos animais modelos, e que o descontrole desses parâmetros afeta a confiabilidade dos resultados da pesquisa (RIVEIRA, 2002).

Os animais são protagonistas sem livre-arbítrio. Não podem consentir com os tratamentos, assim como a sua utilização não corresponde aos seus interesses (SEROLF, 1997).

A colocação de normas para o uso do sujeito animal começou a ser importante pela defesa dos “interesses” desses, da ciência e da nossa consciência, além da garantia da possível restrição das variáveis.

Mas não só isso, há a necessidade da uniformização da prática desse ramo laboral que se encaixa na ótica da globalização. Exemplos dessa situação são a troca de informações científicas entre o mundo acadêmico (como os parâmetros bioquímicos); a repetibilidade dos procedimentos disponíveis a todos os profissionais; o comércio mundial de animais como modelo experimental; e os testes de fármacos e produtos químicos que vão suprir o mercado externo (RIVERA, 1996).

As primeiras concepções desse plano de normas beiram a visão humanista e a busca de um tratamento mais digno. Para os dias atuais, há o consenso de que o uso de animais só deve ser feito quando não existe nenhuma alternativa, e principalmente que não se deve submeter

os animais à dor, ao estresse e a mutilações injustificáveis. Soma-se a essa idéia também as restrições ao uso do mesmo animal em intervenções cirúrgicas maiores repetidamente. (SEROLF, 1997)

Em 1959, os cientistas Russel e Burch sintetizaram com três palavras o Princípio Humanitário da Experimentação Animal: *Replacement, Reduction e Refinement*, em português Substituição, Redução e Aprimoramento das técnicas e dos manipuladores. Esses princípios – princípio dos três “Rs”, sintetizam o ideal na experimentação animal atual (RIVERA, 2002).

Em geral, um conjunto de regras deve ser colocado não só para aqueles que manipulam a criação de animais, mas também para os que os utilizam nas experiências, e isso cabe aos Institutos, Conselhos e Comitês de Ética em Pesquisas (CEP). Os Órgãos Governamentais possuem também importante atuação nesse sentido quando têm o respaldo de especialistas dessa área.

Os CEP têm a função de avaliar a adequação dos projetos de pesquisa, garantir o controle dessa sob interesse da sociedade e exigir os princípios da beneficência, de respeito à pessoa e da justiça. Esses princípios se referem à consagração da idéia de que as pesquisas são empregadas para o bem comum, garantem os direitos dos indivíduos envolvidos e da equidade dos riscos e benefícios dessas para toda a sociedade (GOLDIM, 2002).

Exemplos dessa desenvoltura de normas legais bem sucedidas são vistas em países da Europa, nos EUA, no Japão e na Austrália. Em países em desenvolvimento como o Brasil, as regras são aplicadas por leis indiretas (RIVERA, 1996). Nesse caso, a atuação dos CEP estampa um papel fundamental, pois esses podem suprir a falta de normas ou diretrizes para a pesquisa em animais ao estabelecer critérios mínimos de adequação deste tipo de projeto por meio de uma proposta de auto-regulamentação (GOLDIM, 2002).

Rivera (1996, p.12) comenta que “quase todos os países do mundo têm a preocupação de regulamentar o uso de animais criados para experimentação, e possuem legislação semelhante à inglesa”. A Inglaterra possui o registro da mais antiga lei que regulamenta o uso dos animais, o “*Cruelty to Animal Act*” de 1876 (RIVERA, 1996; D’ACAMPORA, 2003). Em 1970, essa passou a ser questionada, para então, em 1987, o “*Animals (Scientific Procedures) Act*” entrar em vigor e ser seguido até hoje (RIVERA, 1996).

3.1 Normatização no Brasil

No início, as leis brasileiras eram esparsas, de difícil aplicação e não citavam claramente os experimentos com animais (OLIVEIRA; FRIZZO, 2001). A Lei Federal 9.605, de 12 de fevereiro de 1998 veio preencher uma lacuna para a regulamentação da prática didático-científica com animais que até então era regida pela Lei 6.638, de 08 de maio de 1979, herança do Decreto Federal nº 24.645 de 1934 (RIVERA, 1990; OLIVEIRA; FRIZZO, 2001).

Rivera (1996) comenta que a LF 9.605, até então não sancionada, estabelece as normas para a prática didático-científica da vivisseção de animais anestesiados, regulamenta o registro dos Biotérios e Centros de Experimentação e firma penalidades para os infratores. O Art. 32 considera crime “praticar ato de abuso, maus tratos, ferir ou mutilar animais silvestres, domésticos ou domesticados, nativos ou exóticos”. E “incorre nas mesmas penas quem realiza experiências dolorosa ou cruel em animais vivos, ainda que para fins didáticos ou científicos, quando existirem recursos alternativos”. (OLIVEIRA; FRIZZO, 2001; MEZADRI; TOMÁZ; AMARAL, 2004).

Desde 1995, foram apresentados vários projetos para a normatização da pesquisa com animais sem que nenhum tenha sido aprovado até então (D'ACAMPORA, 2003). Tramita no Congresso Nacional dois projetos de lei relacionados a esse assunto: o primeiro deles, PL 1.153 de 1995, conhecido como Lei da Cobaia, de autoria do Deputado Sérgio Arouca, sanitarista e ex-presidente da Fiocruz, que dispõe sobre a utilização de animais em atividade de ensino, pesquisa e experimentação e dá outras providências (FIN; RIGATTO, 2007; INSTITUTO OSWALDO CRUZ, 2006); o outro PL 3.964 de 1997, dispõe sobre a criação e o uso de animais para atividades de ensino e pesquisa, e também sobre a criação do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e a exigência de instituir Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUA).

Os CEUAs têm a responsabilidade de normatizar a utilização do modelo animal.

Elas devem julgar a viabilidade e a compatibilidade dos procedimentos experimentais em animais com as normas estabelecidas, restringir ou até mesmo proibir a execução de experimentos que produzam elevado grau de agressão ao animal, e fiscalizar o andamento das pesquisas e projetos em execução (MARÇAL, 2006).

O Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) é uma sociedade civil de caráter científico-cultural filiada ao *International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS)*, constituída por pesquisadores e técnicos interessados em experimentação animal e que procura colaborar no aprimoramento das condutas dirigidas a esse tipo de experimentação no país, criando os princípios éticos em experimentação animal (MEZADRI; TOMÁZ;

AMARAL, 2004) e postulou doze artigos que passaram a nortear a pesquisa com animais (ANEXO E) (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, 2006)

Como as Lei Federais nesse sentido ainda não foram firmadas, existem casos de movimentação de Projetos de Lei estaduais e municipais, para regularizar o uso de animais em pesquisa, com conteúdos extremamente polêmicos e questionáveis, sob o ponto de vista da evolução da experimentação científica. Entre esses esta o PL 254/2006 do Deputado Palmiro Menucci, seguindo a Lei 11.977/2005 do Deputado Roberto Trípoli, para o estado de São Paulo e o PL 325/2005 do Vereador Cláudio Cavalcanti, para o Rio de Janeiro, com o veto do seu Prefeito (FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, 2006).

A Lei 11.915, de 2 de maio de 2003, que institui o Código Estadual de Proteção aos animais no Rio Grande do Sul, propõe a criação de Comissões de Ética para a pesquisa em animais. Dentre algumas de suas diretrizes encontram-se as vinculadas ao uso de anestésico, relaxantes musculares e formas de morte para os animais (GOLDIM; RAYMUNDO, 2003).

De certa forma, várias instituições já firmaram a necessidade de observar a diminuição do número de animais utilizados, bem como a melhoria das condições de manejo desses com a implantação de Comissões de Ética (MEZADRI; TOMÁZ; AMARAL, 2004).

Em resumo, hoje, na realidade, a única lei vigente no país que pode ser considerada aplicável, de forma bastante inadequada, à prática da experimentação animal é a lei de crimes ambientais (Lei nº. 9.605/1998). (COLÉGIO BRASILEIRO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL, [2007?])

4 DISCUSSÃO

Por legislação, ao delinear o projeto de pesquisa, deve-se prever em primeiro lugar métodos e meios de experimentação sem a participação de agentes vivos. Mas sabe-se que hoje as pesquisas usando ainda animais são a prova da dependência dos veículos biológicos por parte dos pesquisadores e da dificuldade destes em criar alternativas que substituam os modelos experimentais por completo. Outra prova é que as próprias leis que tentam inibir concordam com o uso dos animais indiretamente, mesmo que os coloque como última alternativa.

O problema ético do uso de “cobaias” está relacionado ao desencadear de dor, sofrimento, estresse e o não-consentimento do “indivíduo”, mas essa visão ética não enfoca as inter-relações do homem com os animais para que esses forneçam alimento, vestimenta, diversão e transporte. Entretanto, isso não censura a preocupação ética como um todo. Essa preocupação é importante para balizar e incentivar a evolução da relação homem-animal. No meio da experimentação, ela proporciona a sintonia da sensibilidade do manipulador. A ética se faz presente ao ser o “peso” e a “medida” para controlar e direcionar o treinamento dos manipuladores.

O bem-estar do animal de laboratório pode estar além do ideal, pelo seu uso. Mas a busca do estado de equilíbrio desses levará a produzir pesquisas mais qualificadas. É extremamente relevante ponderar as possíveis variações internas e externas do projeto, e tentar anular todas as interferências ao alcance do pesquisador. Escolher o animal certo é um dos pontos fundamentais para atingir o objetivo proposto, além da sua correta manutenção, do treinamento eficiente dos manipuladores e pesquisadores, do seu *status* sanitário, entre outros.

Apenas em alguns casos de pesquisas veterinárias é possível utilizar a mesma espécie a que se destina o estudo. Mesmo aderindo à lógica de utilizar os parâmetros desse indivíduo escolhido diretamente para a população que ele representa, ainda assim a necessidade de certas extrapolações está presente, contando com todas as análises das variações previstas numa distribuição Gaussiana. Entre animais de espécies diferentes, a problemática da extrapolação se torna mais presente.

Buscando diminuir as variações possíveis e obter animais de origem confiável em número garantido, recorre-se aos animais de laboratório, que estão acompanhando o crescimento tecnológico do meio de pesquisa. Hoje os animais ditos “convencionais” têm outro significado. Esses agora são animais sem uma especificidade explícita, mas muito longe de se parecerem com seus congêneres da natureza. A procura por animais de laboratório

qualificados faz diminuir o número necessário de “indivíduos” para atingir os objetivos estatísticos do projeto. Quanto mais específicos se tornam, menores são as interferências. O animal transgênico, quando bem monitorado, pode auxiliar a superação das dificuldades de extrapolação (FAGUNDES; TAHA, 2004). Esse parece ser o padrão atual na experimentação biomédica, e se confirma na maioria das pesquisas veterinárias.

Nessa linha, se enquadram também as pesquisas nas análises clínicas. Hoje, a maioria das publicações mencionando os animais-modelo cita o uso de linhagens específicas ou animais desenvolvidos para esse fim. Outras tantas são trabalhos desenvolvendo os próprios modelos animais específicos. Eles se tornam então “ferramentas” específicas importantes para avaliar as reações do organismo frente às pesquisas bioquímicas e hematológicas, aos processos patogênicos, ao estudo da interação hospedeiro-agentes infecciosos, entre outros exemplos no ramo da pesquisa laboratorial.

Para quem busca instrumentos alternativos, existem os testes *in vitro* (em tecidos, células animais, vegetais ou microorganismos), a utilização de vegetais quando possível, as simulações computacionais, os estudos clínicos em pacientes reais, os estudos epidemiológicos, as técnicas físico-químicas (espectrometria de massa, cromatografia, tomografia), os estudos em cadáveres, a utilização de manequins especialmente criados para determinados procedimentos, modelos matemáticos, a nanotecnologia, estudo observacional entre outros (GREIF, apud PINTO-NETO et al., [2007?]). Outros exemplos podem ser verificados em projetos como o do Reino Unido, o Fundo para Alternativas ao Uso de Animais em Experimentação (*FRAME*), de 1969, que procura encontrar novas técnicas para a substituição de animais (RIVERA, 2002).

Mas cabe enfatizar que muitas pesquisas ainda necessitam de análise e comprovação em organismos vivos, e Marçal (2006) complementa que “a própria otimização do uso de animais constitui-se importante forma alternativa ao uso exacerbado e descontrolado de animais experimentais”. Enquanto não são desenvolvidas alternativas que abranjam todas as necessidades e possibilidades, os animais ainda serão a chave para a compreensão dos sistemas biológicos.

O equilíbrio da dicotomia “necessidade *versus* abolição do uso de animais em pesquisa”, deverá vir dos recursos legais. Todas as esferas de interesse relacionadas a esse tema devem manter um debate produtivo, sempre constante, para atingir o objetivo de firmar leis coerentes com que a sociedade necessita para sua saúde e bem-estar frente a essas mesmas necessidades para os próprios animais.

5 CONCLUSÃO

Encerra-se com o consenso de que o uso de animais em pesquisa ainda é necessário para manter-se o desenvolvimento da ciência. Pesquisas médicas e veterinárias inevitavelmente recorrem aos modelos animais para comprovação de suas teses, auxílio diagnóstico de enfermidades e para garantir a saúde de espécies.

Em análises clínicas, confirma-se essa avaliação. Hoje, nas pesquisas veterinárias, quando não se usa a própria espécie animal a qual se dedica o estudo, mostra-se a preferência por animais de laboratório genética e sanitariamente definidos. Os avanços no desenvolvimento de linhagens de animais de experimentação é de tal magnitude que impossibilita a análise mais aprofundada de todos os modelos existentes.

O debate ético, embasado por normas legais e diretrizes de órgãos ou comitês de regulamentação, norteia a busca de alternativas e, enquanto isso, o bom uso desses. Espera-se que a tecnologia supere as barreiras existentes para a implementação definitiva de alternativas ao organismo vivo.

REFERÊNCIAS

- ALVES, D. P. et al. Gnotobiologia. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (Org.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2002. p. 211 – 224.
- AMERICAN ASSOCIATION FOR LABORATORY ANIMAL SCIENCE . **Animal model of disease**. Cordova, 2000. Disponível em: <<http://www.ahc.umn.edu/rar/MNAALAS/Models.html>>. Acesso em: 22 maio 2007.
- ANDRADE, A. Bioterismo: evolução e importância. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (Org.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2002b. p. 19 - 21.
- ANDREATINI, R. A importância dos modelos animais em psiquiatria. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 24, n. 4, out. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462002000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 22 maio 2007.
- BONELLI ANÁLISES CLÍNICAS. **Tipos de exames**. [2007?]. Disponível em: <http://www.bonelli.com.br/Paginas/ASP/relativo/pgnExames_tipos_a.asp>. Acesso em: 07 nov. 2007.
- CANIDIAN COUNCIL ON ANIMAL. **Choosing the appropriate animal model**. [2007?]. Disponível em: http://www.ccac.ca/en/CCAC_Programs/ETCC/Module05/05.html>. Acesso em: 22 maio 2007.
- COLÉGIO BRASILEIRO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL. **Ética em experimentação animal: situação atual**. [2007?]. Disponível em: <http://www.uri.br/cep/etica_em_experimentacao_animal.html>. Acesso em: 13 ago. 2007.
- COUTO, S. E. R. Classificação dos animais de laboratório quanto ao *status* sanitário. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (Org.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2002a. p. 59 – 63.
- COUTO, S. E. R. Criação e manejo de cobaias. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (Org.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2002b. p. 71 – 92.
- COUTO, S. E. R. Criação e manejo de coelhos. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (Org.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2002c. p. 93 – 114.
- D' ACAMPORA, A. J. Utilização de modelos animais em pesquisa. **Revista CREMESC**, Florianópolis, v.92, esp., dez. 2003. Disponível em: <<http://www.portalmedico.org.br/Regional/crmesc/revista/revista11.htm>>. Acesso em: 03 jan. 2007.
- GRANGEIRO, S. S.; SCHENKEL, O. Valores laboratoriais de referência. In: DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R. J. **Medicina ambulatorial: condutas clínicas em atenção primária**. Porto Alegre: ARTMED, 1996. p. 817 – 820.

FAGUNDES, D. J.; TAHA, M. O. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 19, n. 1, 2004.

Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01026502004000100010&lng=pt&nr m =isso>. Acesso em: 04 jan. 2007.

LABORATÓRIO FAILACE. **Valor referência**. [2007?]. Disponível em: <<http://www.failace.com.br/valorreferencia.html>>. Acesso em 07 nov. 2007.

FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL. **Regulamentação do Uso de Animais para Fins de Ensino e Pesquisa**. 2006. Disponível em: <http://www.fesbe.org.br/v3/index.php?page=informacoes/ler&tipo=informacao_n&id=851>. Acesso em: 24 ago. 2007.

FIN, C. A.; RIGATTO, K. Utilização de animais em experimentação: aspectos éticos, jurídicos e metodológicos. In: I CURSO DE CUIDADOS NO MANEJO DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO DA FFFCMPA, 2007, Porto Alegre. **Resumos**. Porto Alegre: Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Comitê de Ética da FFFCMPA, Comissão de Biossegurança da FFFCMPA, Colégio Brasileiro de Experimentação. 2007.

GOLDIM, J.R. **A avaliação da pesquisa em animais**. 2002. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/jusani.htm>>. Acesso em: 04 jan. 2007.

GOLDIM, J. R.; RAYMUNDO, M. M. **Pesquisa em modelos animais**. 2003. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/animrt.htm>>. Acesso em: 04 ago. 2007.

HARKNESS, J. E.; WAGNER, J. E. **Biologia e clínica de coelhos e roedores**. 3. ed. São Paulo: Roca, 1993. p. 10 – 76.

INFANTE, J. F. et al. Los biomodelos aplicados al desarrollo de vacunas y sueros em el Instituto Finlay. **Revista Animales de Experimentación**, México, v. 3, n. 3, p.30 - 32, primavera 1998.

INSTITUTO OSWALDO CRUZ. **Experimentação animal permanece em debate**. 2006. Disponível em: <http://www.ioc.fiocruz.br/pages/informerede/corpo/informeemail/130706/mat_02_13_07.htm>. Acesso em: 15 ago. 2007.

MARÇAL, A.C. et al. (Org.). **Ética em experimentação animal e humana**. 2006. Disponível em: <http://www.fisio.icb.usp.br/posgraduacao/disciplinas/bmb5805/relatorio_etica_em_Pesquisa2006.html>. Acesso em: 05 maio 2007.

MARIANO, M. Minisuino (*minipig*) na pesquisa biomédica experimental: o *minipig br1*. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 18, n. 5, out. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502003000500003>. Acesso em: 17 jul. 2007.

MEZADRI, T. J.; TOMÁZ, V. A.; AMARAL, V. L.L. **Animais de laboratório: cuidados na iniciação experimental**. Florianópolis: UFSC, 2004. p. 32 -97.

MORTON, D.B. La importancia etica del sufrimiento de los animales para los profesionales responsables de su atención. **Revista Animales de Experimentación**, México, v. 3, n. 2, p. 9 – 11, invierno 1997.

NORO, J. J. (Coord.). **Nobel – O prêmio e o homem: prêmios Nobel de fisiologia e medicina**. São Paulo: JSN, 1999.

OLIVEIRA, E.A.; FRIZZO, G. B. Animais reais e virtuais no sul do Brasil: atitudes e práticas laboratoriais. **Psicologia: teoria e pesquisa**. Brasília, v.17, n. 2, ago. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-37722001000200006 &Ing=pt&nrm=iso>. Acesso em: 23 maio 2007.

PASSOS, L. A. C. et al. Criopreservação de embriões murinos em biotérios. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (Org.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2002. p. 225 – 233.

PESQUERO, J. B.; CHAIMOVICH, H. **Transgênicos**. 2005. Disponível em: <http://www.fisio.icb.usp.br/posgraduacao/disciplinas/bmb5805/relatorio_transgenicos2005.html >. Acesso em: 23 maio 2007.

PETROIANU, A. **Escolha do modelo animal**. [2007?]. Disponível em: <<http://www.medicina.ufmg.br/cememor/pubet6.htm>>. Acesso em: 23 maio 2007.

PINTO-NETO, A. M. et al. **Ética para os animais**. [2007?]. Disponível em: <<http://www.comcienciam.br/comciencia/?section=9> >. Acesso em: 23 maio 2007.

RIVERA, E. A. Ética, bem-estar e legislação. In: . In: LUCA, R. R. et al. (Ed.). **Manual para técnicos em bioterismo**. 2. ed. São Paulo: Winner Graph, 1996. p. 11-14.

RIVERA, E. A. Ética na experimentação animal. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (Org.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2002. p. 25 – 28.

RIVERA, E. A. Ética na experimentação animal. In: VALERO, V.B. (Coord.). **Manual para técnicos de biotério**. São Paulo: FINEP, 1990. P. 11-13.

RIVERA, E. A. Analgesia em animais de experimentação. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (Org.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2002. p. 247 - 254.

ROLLIN, B. E. **The regulation of animal research and the emergence of animal ethics: a conceptual history**. 2006. Disponível em: <<http://www.ingentaconnect.com/content/klu/meta/2006/00000027/00000004/00009007>>. Acesso em: 23 maio 2007.

SANTOS, B. F. Camundongos mutantes mais utilizados. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (Org.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2002a. p. 23-24.

- SANTOS, B. F. Classificação dos animais de laboratório quanto ao *status* genético. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (Org.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2002b. p. 65 - 70.
- SANTOS, B. F. Criação e manejo de camundongos. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (Org.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2002c. p. 115 - 118.
- SANTOS, B. F. Modelo animal. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (Org.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2002d. p. 23-24.
- SCHMIDT, A.; WEBER, O.F. (Edit.). **Animal testing in infectiology**. 2001. Disponível em: <<http://www.content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=showproducts&ProduktNr=226880&searchWhat=books&searchParm=toc>>. Acesso em: 17 abr. 2007
- SEROLF, O. I. La persona humana inviolable, el sujeto animal violable. **Revista Animales de Experimentación**, México, v. 2, n. 4, p.11, verano. 1997.
- SCHANAIDER, A.; SILVA, P. C. Uso de animais em cirurgia experimental. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 19, n. 4, ago. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-86502004000400014&script=sci_arttext>. Acesso em: 23 maio 2007.
- SILVA, L. F. et al. Cobaias como modelo para teste de vacinas inativadas contra o herpesvírus bovino tipo 1 e o vírus da diarréia viral bovina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.37, n. 4, p. 1060 -1065, ago. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v37n4/a23v37n4.pdf>> Acesso em: 17 ago. 2007.
- SOUZA, N. L.; MERUSSE, L. B. A utilização de animais de laboratório. In: LUCA, R. R. et al. (Ed.). **Manual para técnicos em bioterismo**. 2. ed. São Paulo: Winner Graph, 1996. p. 3 – 10.
- VIEIRA, S. **Ética e metodologia na pesquisa médica**. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v5n2/a13v05n2.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2007.

ANEXO A – Vantagens e Desvantagens do Uso de Animais Silvestres, Domésticos e de Laboratório como Modelo Animal

Animais	Vantagens	Desvantagens
Silvestres	<ol style="list-style-type: none"> 1. Permitam a avaliação da frequência de uma doença na natureza. 2. Animais estão expostos ao ciclo natural da doença. 3. Permitem a avaliação da patogenicidade de uma agente. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Observação de resultados e registros de dados limitados. 2. Informações básicas sobre as várias espécies ainda são escassas. 3. Dificuldade de manutenção em laboratório. 4. Portadores potenciais de agentes patogênicos para o homem e animais domésticos. 5. Em geral, apresentam comportamento agressivo. 6. Risco de extinção da espécie.
Domésticos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vivem em ambientes semelhantes ao do homem. 2. Permitem o estudo de doenças de ocorrência espontânea, com via natural de infecção. 3. Informações básicas sobre estas espécies são abundantes. 4. Em geral, são muito dóceis. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Difícil manutenção em virtude do custo elevado. 2. A utilização para outras finalidades (companhia, produção) muitas vezes inviabiliza o emprego do animal em experimentação.
de Laboratório	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fácil manutenção e observação. 2. Permite que se trabalhe com uma quantidade muito grande de indivíduos. 3. Ciclos vitais curtos (prenhez, lactação, puberdade, etc.) 4. Permite a padronização do ambiente. 5. Permite a padronização genética. 6. Permitem transplantes ou transmissão de tumores. 7. Grande quantidade de informação básica disponível. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vivem em ambiente totalmente artificial. 2. Dieta padronizada. 3. As doenças são artificialmente induzidas na grande maioria dos experimentos.

Fonte: SOUZA; MERUSSE (1996).

ANEXO B - Questões Específicas para a Escolha do Modelo Animal

- Um modelo animal poderá atender ao pressuposto de permitir o estudo de um processo patológico espontâneo ou induzido a ser investigado?
 - O problema vale a pena ser investigado?
 - Existe uma relação plausível de custo/benefício?
 - O problema já foi solucionado ou estudado por alguém anteriormente?
 - A revisão exaustiva da literatura pode abreviar alguns passos da pesquisa e talvez até mostrar sua inadequação, pois talvez o problema já tenha sido resolvido alhures ou que conclusões úteis podem ser tiradas da pesquisa que falhou?
 - Há algum embasamento empírico se suporte ao modelo animal?
 - A espécie a ser usada é a espécie apropriada para o problema?
 - Variações genéticas e ambientais podem ser avaliadas/controladas/
 - O estado de saúde do animal pode ser controlado durante toda a duração do projeto?
 - A decisão a favor de um modelo específico pode ser totalmente baseada em argumentos científicos, ou será grandemente anulada por fatores tais como conveniência pessoal, inadequação de facilidades locais, financeiras, restrições éticas ou legais, falta de disponibilidade de espécie (em contraste, o fato de que uma espécie está prontamente disponível não pode ser considerada como um critério sério para a escolha da mesma), falta de cooperação inter ou intradepartamental e a tradição e conveniência do laboratório (por exemplo, facilidade de manipulação por técnicos ou experimentadores, tamanho da ninhada, sucesso na procriação)?

FONTE: FAGUNDES; TAHA (2004).

ANEXO C - Fatores de Influência para a Escolha do Modelo Animal

Os principais fatores que devem ser observados no momento da escolha do modelo animal mais adequado à pesquisa são:

- adequação do modelo ou do organismo ao estudo proposto;
- aspectos genéticos e sanitários do modelo;
- modelo natural *versus* experimental;
- respostas do animal em relação aos procedimentos;
- aspectos ambientais;
- informações armazenadas disponíveis do animal;
- disponibilidade da espécie;
- número de animais necessários, de acordo com as exigências estatísticas;
- idade e sexo necessários;
- expectativa de vida;
- tamanho do animal;
- custo do animal e de sua manutenção;
- manejo, manutenção e adequação das instalações;
- experiência na manipulação.

FONTE: CANIDIAN COUNCIL ON ANIMAL [2007?].

ANEXO D – Parâmetros Bioquímicos e Hematológicos para as Principais Espécies de Laboratório e para o Homem

Parâmetros	Camundongo	Rato	Hamster	Cobaia	Coelho	Homem
Eritrócitos (x 10 ⁶ / mm ³)	7 a 12,5	7 a 10	6 a 10	4,5 a 7	4 a 7	4,7 a 6,3
Hematócrito (%)	39 a 49	36 a 48	36 a 55	37 a 48	36 a 48	40 a 54
Hemoglobina (g/ dL)	10,2 a 16,6	11 a 18	10 a 16	11 a 15	10 a 15,5	22,9 a 27,9
Leucócitos (x 10 ³ / mm ³)	6 a 15	6 a 17	3 a 11	7 a 18	9 a 11	4 a 10
Neutrófilos (%)	10 a 40	9 a 34	10 a 42	28 a 44	20 a 75	-
Linfócitos (%)	55 a 95	65 a 85	50 a 95	39 a 72	30 a 85	-
Eosinófilos (%)	0 a 4	0 a 6	0 a 4,5	1 a 5	0 a 4	-
Monócitos (%)	0,1 a 3,5	0 a 5	0 a 3	3 a 12	1 a 4	-
Basófilos (%)	0 a 0,3	0 a 1,5	0 a 1	0 a 3	2 a 7	-
Plaquetas (x 10 ³ / mm ³)	160 a 410	500 a 1300	200 a 500	250 a 850	250 a 270	140 a 400
Proteína sérica (g/dL)	3,5 a 7,2	5,6 a 7,6	4,5 a 7,5	4,6 a 6,2	5,4 a 7,5	-
Albumina (g/dL)	2,5 a 4,8	3,8 a 4,8	2,6 a 4,1	2,1 a 3,9	2,5 a 4,6	3,4 a 4,8
Globulina (g/dL)	0,6	1,8 a 3	2,7 a 4,2	1,7 a 2,6	1,5 a 2,8	2,5 a 3,3
Glicose sérica (mg/dL)	62 a 175	50 a 135	60 a 150	60 a 125	75 a 150	100
Nitrogênio ureico (mg/dL)	12 a 28	15 a 21	12 a 25	9,0 a 31,5	17 a 23,5	18 a 40
Creatinina (mg/dL)	0,3 a 1	0,2 a 0,8	0,91 a 0,99	0,6 a 2,2	0,8 a 1,8	0,9 a 1,3
Bilirrubina total (mg/dL)	0,1 a 0,9	0,2 a 0,55	0,25 a 0,60	0,3 a 0,9	0,25 a 0,74	1,2
Lipídeos séricos (mg/dL)	-	70 a 415	-	95 a 240	280 a 350	400 a 1000
Fosfolipídios (mg/dL)	-	36 a 130	-	25 a 75	75 a 113	125 a 250
Triglicerídeos (mg/dL)	-	26 a 145	-	<145	124 a 156	10 a 180
Colesterol (mg/dL)	28 a 82	40 a 130	25 a 135	20 a 43	35 a 53	200
Cálcio sérico (mg/dL)	3,2 a 8,5	5,3 a 13	5 a 12	5,3 a 12	5,6 a 12,5	8,5 – 10,5
Fosfato sérico (mg/dL)	2,3 a 9,2	5,3 a 8,3	3, 4 a 8,2	3 a 7,6	4 a 6,2	2,5 a 4,5

FONTE: adaptado HARKNESS; WAGNER (1993); BONELLI ANÁLISES CLÍNICAS [2007?]; LABORATÓRIO FAILLACE [2007?]; GRANGEIRO; SCHENKEL (1996).

ANEXO E - Princípios Éticos na Experimentação Animal

Postulado:

Artigo I - É primordial manter posturas de respeito ao animal, como ser vivo e pela contribuição científica que ele proporciona.

Artigo II - Ter consciência de que a sensibilidade do animal é similar à humana no que se refere a dor, memória, angústia, instinto de sobrevivência, apenas lhe sendo impostas limitações para se salvaguardar das manobras experimentais e da dor que possam causar.

Artigo III - É de responsabilidade moral do experimentador a escolha de métodos e ações de experimentação animal

Artigo IV - É relevante considerar a importância dos estudos realizados através de experimentação animal quanto a sua contribuição para a saúde humana em animal, o desenvolvimento do conhecimento e o bem da sociedade.

Artigo V - Utilizar apenas animais em bom estado de saúde.

Artigo VI - Considerar a possibilidade de desenvolvimento de métodos alternativos, como modelos matemáticos, simulações computadorizadas, sistemas biológicos "in vitro", utilizando-se o menor número possível de espécimes animais, se caracterizada como única alternativa plausível.

Artigo VII - Utilizar animais através de métodos que previnam desconforto, angústia e dor, considerando que determinariam os mesmos quadros em seres humanos, salvo se demonstrados, cientificamente, resultados contrários.

Artigo VIII - Desenvolver procedimentos com animais, assegurando-lhes sedação, analgesia ou anestesia quando se consignar o desencadeamento de dor ou angústia, rejeitando, sob qualquer argumento ou justificativa, o uso de agentes químicos e/ou físicos paralisantes e não anestésicos.

Artigo IX - Se os procedimentos experimentais determinarem dor ou angústia nos animais, após o uso da pesquisa desenvolvida, aplicar método indolor para sacrifício imediato.

Artigo X - Dispor de alojamentos que propiciem condições adequadas de saúde e conforto, conforme as necessidades das espécies animais mantidas para experimentação ou docência.

Artigo XI - Oferecer assistência de profissional qualificado para orientar e desenvolver atividades de transportes, acomodação, alimentação e atendimento de animais destinados a fins biomédicos.

Artigo XII - Desenvolver trabalhos de capacitação específica de pesquisadores e funcionários envolvidos nos procedimentos com animais de experimentação, salientando aspectos de trato e uso humanitário com animais de laboratório.

FONTE: COLÉGIO BRASILEIRO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL [2007?].