

Trends in animal experimentation

Tendências em experimentação animal

Rosângela MONTEIRO¹, Ricardo BRANDAU², Walter J. GOMES³, Domingo M. BRAILE⁴

RBCCV 44205-1125

Abstract

Introduction: Animal models have been developed for scientific research over the last few decades in an attempt to comprehend etiological factors and mechanisms and to treat diseases.

Objective: The aim of this article was to discuss aspects related to animal experimentation, the choice of animal models and the current trends in Brazil. Additionally, this study aims at evaluating the space occupied by experimental articles in medical journals.

Methods: Five Brazilian journals linked to LILACS, SciELO, and MEDLINE and recently incorporated in the Institute for Scientific Information Journal of Citation Reports were selected and all the articles published in 2007 and 2008 that involved animal experimentation were identified from the abstracts.

Results: Of a total of 832 articles published by the journals, 92 (11.1%) articles were concerned with animal experimentation. The number of articles that focused on animal models is variable in the different journals analyzed with frequencies of between 5.2% and 17.9%.

Conclusions: This study may contribute by providing support to adopt editorial policies relative to the publication of original articles on animal research in the BJCVS.

Descriptors: Models, animal. Experimental surgery. Biomedical research.

Resumo

Introdução: A busca do entendimento de fatores etiológicos, mecanismos e tratamento das doenças tem

levado ao desenvolvimento de vários modelos animais nas últimas décadas.

Objetivo: Esse artigo tem por objetivo discutir aspectos relacionados a modelos animais de experimentação, escolha do animal e tendências atuais nesse campo em nosso país. Além disso, esse estudo buscou avaliar o espaço ocupado por artigos experimentais em revistas médicas.

Métodos: Foram selecionadas cinco revistas brasileiras, indexadas na LILACS, SciELO, MEDLINE, e recentemente incorporadas pelo *Institute for Scientific Information Journal of Citation Reports*. Foram selecionados pelo resumo ou abstract todos os artigos publicados nessas revistas, nos anos de 2007 e 2008, que empregaram modelos animais.

Resultados: Do total de 832 artigos publicados no período pelas revistas analisadas, foram selecionados 92 (11,1%) que empregavam animais de experimentação. O número de artigos experimentais variou de 5,2% a 17,9% do conteúdo global da revista. Nas instruções aos autores de quatro (80%) das revistas avaliadas, havia referência explícita aos princípios éticos na condução de estudos com animais. Os modelos animais induzidos representaram 100% dos artigos analisados neste estudo. O rato foi o animal mais empregado nos artigos analisados, sendo utilizado em 78,3% deles.

Conclusões: O presente estudo poderá fornecer subsídios para adoção de políticas editoriais futuras relativas à publicação de artigos originários de pesquisa animal na RBCCV.

Descritores: Modelos animais. Cirurgia experimental. Pesquisa biomédica.

1. PhD in sciences; Head biologist of the Thoracic Surgery Division, Medicine School of the University of Sao Paulo. Editorial assistant of the Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery
2. Post graduate student in Scientific Journalism. Executive editor of the Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery
3. Associated professor; Full professor of the Cardiovascular Surgery Division of the Paulista Medicine School – Federal University of Sao Paulo. Associated editor of the Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery
4. Professor; Full Professor of FAMERP and of the University of Campinas (UNICAMP). Editor-in-Chief of the Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery

Work carried out in the editorial office of the Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, São José do Rio Preto, Brazil

Correspondence address:

Domingo M. Braile

Av. Juscelino Kubitschek de Oliveira, 1.505 – Jardim Tarraf I

– São José do Rio Preto, SP, Brazil – CEP 15091-450

E-mail: domingo@braile.com.br

Article received on October 20th, 2009
Article accepted on December 3rd, 2009

INTRODUCTION

The first historical accounts of the use of animals by medical doctors come from Babylonian medicine with a practice called Aruspice – the art of making diagnoses and prognoses based on the observation of the internal organs of animals sacrificed for this purpose.

Since then, the attempt to comprehend the etiological factors and mechanisms and to treat diseases has led to the development of several animal models [1,2]. Thus, animal models are being used in all areas of biological research.

Four basic categories of animal models can be identified in the literature [3]:

- Induced – situations where the condition/disease to be investigated is experimentally induced;
- Spontaneous – Genetic variants of human diseases that occur naturally in animals are investigated;
- Negative – Animals in which a specific disease does not develop or that demonstrate a lack of reactivity to a specific stimulus are studied;
- Orphan – A condition that naturally occurs in animals, but that still has not been described in human beings, is “adopted” when a similar disease is later identified in man.

Using computers or isolated organs, several experimental models have been developed that simulate physiological situations, however, even with all the accumulated knowledge, animal models are still fundamental.

Just to highlight the importance of animal experimentation today, scientific meetings are held with the sole purpose of discussing animal models, as, for example, the one that took place in the University of Siena involving around 80 researchers who considered new mechanisms to induce chronic obstructive pulmonary disease and to perfect the existing techniques [4]. Similarly, there are scientific journals, such as the *Acta Cirúrgica Brasileira*, whose main mission is to report on results of research obtained from experimental surgery.

Thus, the aim of this article is to discuss aspects related to animal experimentation models, the choice of animal and the current trends in this field in Brazil. Additionally, this work attempts to evaluate the space occupied by experimental articles in scientifically renowned medical journals to provide data that support the adoption of specific editorial policies to publish this type of study.

METHODS

Five Brazilian journals indexed to LILACS, (Latin-American and Caribbean Literature in Health Sciences), SciELO (Scientific Electronic Library Online), MEDLINE/ PubMed and recently incorporated by the Institute for Scientific Information Journal of Citation Reports (Thomson Scientific) were selected for this study. The characterization of these journals is shown in Table 1.

Table 1. Characterization of the selected journals

Journal	Current Periodicity	Institution	ISSN	Date of volume 1
Acta Ortopédica Brasileira	5 issues annually	Brazilian Society of Orthopedics and Traumatology - Region of São Paulo	1413-7852 printed version 1809-4406 online version	1993
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Monthly	Brazilian Society of Cardiology	0066-782X printed version 1678-4170 online version	1948
Clinics	Monthly	Hospital das Clínicas of the Medicine School of the University of Sao Paulo	1807-5932 printed version 1980-5322 online version	2005 (previous title Revista do Hospital das Clínicas, publication initiated in 1946)
Revista da Associação Médica Brasileira	Two-monthly	Brazilian Medical Association	0104-4230 printed version 1806-9282 online version	1954
Revista Brasileira de Medicina do Esporte	Two-monthly	Brazilian Society of Sports Medicine	1517-8692 printed version 1806-9940 online version	1995

It is important to mention that two journals that in principle filled the inclusion criteria of this study were not analyzed: the first, *Acta Cirúrgica Brasileira*, as it basically publishes original research articles on experimental surgery as this is the scope of the publication and the second, the São Paulo Medical Journal, as it did not publish any articles on animal experimentation in the analyzed period.

All the articles published in these journals in 2007 and 2008 that employed animal models were selected by the abstract in Portuguese or English.

For all the selected articles, the animal utilized was identified and the study was classified according to the type of experimental model employed (induced, spontaneous, negative and orphan).

RESULTS

Of the total of 832 articles published in the four selected journals in 2007 and 2008, 92 (11.1%) reported studies involving animal experimentation.

The number of articles that involved animal models is variable in the different journals with frequencies that ranged from 5.2% to 17.9% (Table 2).

It is also interesting to point out that relatively few of the articles presented specific keywords (in English or Portuguese) or descriptors related to experimental studies, as follows: *Acta Ortopédica Brasileira* – 42.1%, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* – 53.8%, *Clinics* – 51.9%, *Revista da Associação Médica Brasileira* – 40.0% and *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* – 13.0%.

In this period, experimental studies were mixed with other original articles except for the journal *Clinics* that has a specific section denominated Basic Research exclusively for animal experimentation.

In the instructions for authors of four (80%) of the participating journals, there is an explicit reference to the ethics principles concerning studies involving animals. However, the instructions for authors of the *Revista da Associação Médica Brasileira* only mention the necessity of the approval of the Institution's Research Ethics Committee in which the study was carried out.

All of the articles involving animal experimentation identified in this study used the induced model; no studies employed spontaneous, negative or orphan models.

The rat was employed in 78.3% of the analyzed articles (Table 3).

Table 2. Proportion of articles on experimental studies compared to the overall contents of the analyzed journals

Journal	Number of issues assessed (2007-2008)	Number of original articles published (2007-2008)	Number of articles published on animal experimentation (2007-2008)	Percentage of articles published on animal experimentation in respect to total original articles (2007-2008)
Acta Ortopédica Brasileira	10	106	19 [5-23]	17.9%
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	24	251	13 [24-36]	5.2%
Clinics	12	180	27 [37-63]	15.1%
Revista da Associação Médica Brasileira	12	152	10 [64-73]	6.5%
Revista Brasileira de Medicina do Esporte	12	143	23 [74-96]	16.1%

Table 3. Animal utilized in the analyzed articles

Journal	Rat	Sheep	Pig	Mouse	Others
Acta Ortopédica Brasileira	14	1	4	--	--
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	11	--	--	1	1
Clinics	19	--	2	2	4
Revista da Associação Médica Brasileira	5	--	2	2	1
Revista Brasileira de Medicina do Esporte	23	--	--	--	--

DISCUSSION

The principles for the use of animals as an experimental model and for the transposition to human physiology were introduced by Claude Bernard at the end of the XIX century. At that time, this researcher emphasized the applicability of animal experimentation for humans by means of physical and/or chemical situations that resulted in alterations in animals similar to those provoked by disease [97].

An animal model should have the following characteristics [97]:

- Allow the study of biological or animal behavioral phenomena;
- Investigate a spontaneous or induced pathological process;
- Resemble one or more aspects of a phenomenon/disease in human beings.

The choice of an animal experimentation model is determined by factors including the cost, technical viability of the procedure, the available infra-structure and scientific principles [98-100].

According to Schanaider & Silva [2], most research in the basic area, is undertaken using small animals; mice, rats, hamsters and guinea pigs total almost 90% of the species utilized in laboratories.

Similarly, the traditional use of some species has made several experimental models sacred. For example, the rat is widely used for studies of diseases that involve the respiratory tract such as asthma and bronchitis.

According to Fagundes & Taha [97], in a study based on the PubMed, LILACS, SciELO electronic databases and the Cochrane Library in a period of four years, the rat was the most commonly used animal in research, followed by the mouse, rabbit, dog, pig and primates. According to these authors, about 85% of the experimental articles in PubMed and 70% in LILACS utilized rats and mice. These data are corroborated by the data of the current study in which 78.3% of the studies employed rats as the experimentation model. The dog, which was frequently used in the past for experimentation, was utilized in only one study, reflecting the changes in specific legislation.

In the attempt to comprehend etiological factors, mechanisms and the treatment of diseases using other species of animals as a model has also posed the difficult task of extrapolation of the results of these models to human beings.

The reproduction of the pathological conditions in animal experimentation produces a series of intrinsic limitations to the complex etiopathogenic and physiopathologic mechanisms. Hence, although these limitations do not invalidate the utilization of experimental models, much caution is required in the interpretation of results [101]. Although rats and men clearly share many

basic physiological processes, each animal model should be seen as a component of a process in the study of disease and not in isolation or extrapolated directly to man [102].

This difficulty of extrapolating the data obtained in research with animals to man, together with the absence of an infrastructure to perform experimental studies, may explain the still small number of articles on basic research found in Brazilian journals compared with those of other countries. However, we observed that the number of articles on basic science has increased over recent years, a trend that has started to be seen in the Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery (BJCVS).

The current study may contribute by providing support to adopt future editorial policies in respect to the publication of original articles in animal research in the BJCVS.

REFERENCES

1. Ferreira LM, Hochman B, Barbosa MVJ. Modelos experimentais em pesquisa. *Acta Cir Bras.* 2005;20(supl. 2):28-34.
2. Schanaider A, Silva PC. Uso de animais em cirurgia experimental. *Acta Cir Bras.* 2004;19(4):441-7.
3. Salén JCW. Animal models: principles and problems. In: Rollin BE, Kesel ML, editors. *The experimental animal in biomedical research: care, husbandry and well-being: an overview by species.* 3rd ed. Boston: CRC Press; 1995.
4. Hele D. First Siena International Conference on Animal Models of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Certosa di Pontignano, University of Siena, Italy, September 30-October 2, 2001. *Respir Res* 2002;3(1):12-4.
5. Picado CHF, Garcia FL. Correção de falhas ósseas diafisárias: transporte ósseo fixado com placa. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(1):47-9.
6. Defino HLA, Wichr CRG, Shimano AC, Kandziora F. Influência do diâmetro do orifício piloto na resistência ao arrancamento dos parafusos do corpo vertebral. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(2):76-9.
7. Fernandes M, Valente SG, Amado D, Fernandes MJS, Naffah-Mazzacoratti MG, Santos JBG, et al. Estudo comparativo entre enxerto autógeno e enxerto muscular coberto com tubo de veia autógeno em nervos tibiais de ratos Wistar, utilizando o fluoro-gold® como marcador neuronal. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(2):97-100.

8. Hirakawa CK, Grecco MAS, Santos JBG, Leite VM, Faloppa F. Estudo comparativo da ação do fator de crescimento de fibroblastos e fragmentos de nervo na regeneração de nervo tibial em ratos. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(2):114-7.
9. Braga-Silva J, Gehlen D, Roman JA, Machado DC, Costa JC, Faúndez M, et al. Modelo experimental de lesão raquimedular em ratos com dispositivo para acesso de agentes terapêuticos locais. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(3):155-7.
10. Cunha AS, Lemos SPS, Silva CF, Barros Filho TEP, Costa MP, Ferreira MC. Utilização da veia glicerolada na regeneração neural: Estudo experimental em ratos. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(4):210-3.
11. Scopel GP, Faria JCM, Busnardo FF, Alves HRN, Orpheu SC, Ferreira MC. Hematoma intraneural experimental em ratos: avaliação da recuperação funcional e histomorfometria neural. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(4):222-6.
12. Shimano MM, Volpon JB. Comportamento mecânico do terço proximal de fêmures de ratos após período de suspensão pela cauda e exercitação. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(5):254-7.
13. Renno ACM, Faganello FR, Moura FM, Santos NSA, Tirico RP, Bossini PS, et al. Os efeitos de um programa de atividade física de carga progressiva nas propriedades físicas e na força óssea de ratas osteopênicas. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(5):276-9.
14. Gasparini ALP, Barbieri CH, Mazzer N. Correlação entre diferentes métodos de avaliação funcional da marcha de ratos com lesão por esmagamento do nervo isquiático. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(5):285-9.
15. Sartori AR, Moreira JA, Santos AMM, Cintra DEC, Sartori LR, Baraúna MA, et al. Comparação do processo de reparo ósseo em tíbias de ratas normais e osteopênicas. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(1):37-40.
16. Tuma Júnior P, Ferreira MC, Nakamoto HA, Milcheski DA, Cheroto Filho A. Influência da imunossupressão na regeneração nervosa com utilização de aloenxertos: Estudo experimental em ratos. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(1):41-4.
17. Lemos SPS, Hayashi I, Cunha AS, Silva CF, Barros Filho TEP, Costa MP, et al. Nervo alógeno conservado em glicerol: estudo experimental em ratos. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(3):133-7.
18. Carvalho LC, Shimano AC, Picado CHF. Estimulação elétrica neuromuscular e o alongamento passivo manual na recuperação das propriedades mecânicas do músculo gastrocnêmio imobilizado. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(3):161-4.
19. Rodrigues LMR, Fujiki EN, Yonezaki AMI, Puertas EB, Wajchenberg M, Milani C. Correlação entre o posicionamento dos parafusos pediculares no corpo vertebral e sua força de arrancamento. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(4):197-200.
20. Leite VC, Shimano AC, Gonçalves GAP, Kandziora F, Defino HLA. Estudo da influência do torque de inserção na resistência ao arrancamento dos parafusos pediculares. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(4):214-6.
21. Durigan JLQ, Cancelliero KM, Guirro RRJ, Silva CA, Polacow MLO. Efeitos da estimulação elétrica neuromuscular no músculo sóleo de ratos: análise morfométrica e metabólica. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(4):238-41.
22. Castro IJC, Shimano AC, Bellucci AD, Defino HLA. Estudo experimental do sequenciamento das manobras da ligamentotaxia na descompressão do canal vertebral. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(5):291-5.
23. Endo C, Barbieri CH, Mazzer N, Fasan VS. A laserterapia de baixa intensidade acelera a regeneração de nervos periféricos. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(5):305-10.
24. Pereira AC, Fernandes RG, Carvalho YR, Balducci I, Faig-Leite H. Reparação de defeitos ósseos em fêmures de ratos machos e fêmeas espontaneamente hipertensos: estudo histológico e histométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(1):104-9.
25. Bregagnollo EA, Mestrinel MA, Okoshi K, Carvalho FC, Bregagnollo IF, Padovani CR, et al. Papel relativo da remodelação geométrica do ventrículo esquerdo, morfológica e funcional do miocárdio na transição da hipertrofia compensada para a falência cardíaca em ratos com estenose aórtica supravalvar. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(2):225-33.
26. Mônaco BA, Benício A, Contreras ISB, Mingrone LE, Ballester G, Moreira LFP. Pré-condicionamento isquêmico e monitorização da função medular na abordagem da aorta torácica descendente. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(3):291-6.
27. Pinotti MF, Silva MD-P, Sugizaki MM, Novelli YSD, Sant'ana LS, Aragon FF, et al. Influências de dietas ricas em ácidos graxos saturados e insaturados sobre o miocárdio de ratos. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(3):346-53.
28. Lopes RD, Neves LB, D'Almeida V, Conceição GMS, Gabriel Junior A. Homocisteína plasmática total e fator von Willebrand no diabete melito experimental. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(4):424-9.
29. Minicucci MF, Azevedo PS, Duarte DR, Matsubara BB, Matsubara LS, Campana AO, et al. Comparação de diferentes métodos para medida do tamanho do infarto experimental crônico em ratos. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(2):93-8.
30. Souza HCD, Penteado DMD, Martin-Pinge MC, Barbosa Neto O, Teixeira VPA, Blanco JHD, et al. O bloqueio da síntese do óxido nítrico promove aumento da hipertrofia e da fibrose cardíaca em ratos submetidos a treinamento aeróbio. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(2):99-104.
31. Zornoff LAM, Duarte DR, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Efeitos do betacaroteno

- e do tabagismo sobre a remodelação cardíaca pós-infarto do miocárdio. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):151-7.
32. Fernandes MLMP, Ferro EAV, Beletti ME, Resende ES. Efeitos da espirolactona sobre as alterações miocárdicas induzidas pelo hormônio tireoideano em ratos. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(6):398-402.
33. Zago AC, Simon DI, Wang Y, Sakuma M, Chen Z, Croce K, et al. Importância da interação entre a integrina Mac-1 dos leucócitos e a glicoproteína Iba das plaquetas para o recrutamento de leucócitos pelas plaquetas e para a resposta inflamatória à lesão vascular. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(1):54-63.
34. Costa ECS, Gonçalves AA, Areas MA, Morgabel RGB. Os efeitos da metformina sobre a dispersão do intervalo QT e QTc de ratos diabéticos. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(4):254-60.
35. Nobre MDP, Fernandes RG, Chin CM, Faig-Leite H. Ação local do alendronato sódico na reparação óssea de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(4):261-8.
36. Pabis FC, Miyague NI, Francisco JC, Woitowicz V, Carvalho KAT, Faria-Neto JR, et al. Avaliação ecocardiográfica evolutiva do infarto do miocárdio em ratos jovens e adultos. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(5):321-6.
37. Higa OH, Parra ER, Ab'Saber AM, Farhat C, Higa R, Capelozzi VL. Efeito protetor do pré-tratamento com ácido ascórbico em modelo experimental de isquemia-reperfusão intestinal: um estudo histomorfométrico. *Clinics.* 2007;62(3):315-20.
38. Nakagawa NK, Jukemura J, Aikawa P, Nogueira RA, Poli-de-Figueiredo LF, Sannomiya P. Avaliação in vivo da interação leucócito-endotélio mesentérico após ligadura e punção cecal e remoção cirúrgica do foco séptico. *Clinics.* 2007;62(3):321-6.
39. Barros CMMR, Lessa RQ, Grechi MP, Mouço TLM, Souza MGC, Wiernsperger N, et al. Substituição da água por solução de frutose induz hiperinsulinemia e hiperglicemia em hamster. *Clinics.* 2007;62(3):327-34.
40. Pazetti R, Pego-Fernandes PM, Ranzani OT, Parra ER, Lorenzi-Filho G, Jatene FB. Ciclosporina A reduz a secreção de muco das vias aéreas e o transporte mucociliar de ratos. *Clinics.* 2007;62(3):345-52.
41. Farah VMA, De Angelis K, Joaquim LF, Candido GO, Bernardes N, Fazan Jr R, et al. Modulação autonômica da pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca em ratos hipertensos e diabéticos. *Clinics.* 2007;62(4):477-82.
42. Andraus W, Jukemura J, Dutra F, Bechara E, Cunha JEM, Machado MCC. Oxidative stress is enhanced by hypothermia imposed on cerulein-induced pancreatitis in rats. *Clinics.* 2007;62(4):483-90.
43. Azevedo LCP, Park M, Noritomi DT, Maciel AT, Brunialti MK, Salomão R. Characterization of an animal model of severe sepsis associated with respiratory dysfunction. *Clinics.* 2007;62(4):491-8.
44. Garippo A, Parra E, Teodoro W, Rivero D, Souza F, Yoshinari N, et al. Tolerância nasal com a proteína colágeno V reverte o remodelamento no eixo broncovascular na bronquiólite obliterante experimental. *Clinics.* 2007;62(4):499-506.
45. Maganhin CC, Correa O, Gomes RCT, Simões R, Baracat EC, Soares-Jr JM. Efeitos da terapia de reposição hormonal estroprogestativa sobre o sistema de coagulação e de fibrinólise em mulheres na pós-menopausa. *Clinics.* 2007;62(5):607-12.
46. Doria AS, Cunha FG, Modena M, Rodrigues CJ, Garcez AT, Godoy Junior R, et al. Efeito da osteotomia intertrocanterica no femur proximal de coelhos: avaliação com ultra-sonografia power Doppler e cintilografia. *Clinics.* 2007;62(6):741-8.
47. Mattar AL, Machado FG, Fujihara CK, Malheiros DMAC, Zatz R. Hipertensão persistente e lesão renal progressiva induzidas por sobrecarga de sal após inibição temporária do óxido nítrico. *Clinics.* 2007;62(6):749-56.
48. Tannuri ACA, Tannuri U, Coelho MC, Santos NA, Mello ES. Modelos experimentais de hepatectomia e regeneração hepática em ratos recém-nascidos e recém-desmamados. *Clinics.* 2007;62(6):757-62.
49. Emre A, Bayram O, Salman B, Ercan S, Anadol Z, Akin O. Sodium nitroprusside as a nitric oxide donor in a rat intestinal ischemiareperfusion model. *Clinics.* 2008;63(1):91-6.
50. Barros Filho TEP, Molina AEIS. Analysis of the sensitivity and reproducibility of the Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) scale in Wistar rats. *Clinics.* 2008;63(1):103-8.
51. França LHG, Pereira AH, Perini SC. Self-expandable nitinol stent placement in homocysteinemic porcine aorta. *Clinics.* 2008;63(2):229-36.
52. Rossi FS, Mascaretti RS, Haddad LB, Freddi NA, Mauad T, Rebello CM. Utilization of the lower inflection point of the pressure-volume curve results in protective conventional ventilation comparable to high frequency oscillatory ventilation in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Clinics.* 2008;63(2):237-44.
53. Almeida Jr HL, Sotto MN, Castro LAS, Rocha NM. Transmission electron microscopy of the preclinical phase of experimental phytophotodermatitis. *Clinics.* 2008;63(3):371-4.
54. Perniconi SE, Simões MJ, Simões RS, Haidar MA, Baracat EC, Soares Jr JM. Proliferation of the superficial epithelium of ovaries in senile female rats following oral administration of conjugated equine estrogens. *Clinics.* 2008;63(3):381-8.

55. Rai R, Ranade A, Nayak S, Vadgaonkar R, Mangala P, Krishnamurthy A. A study of anatomical variability of the omohyoid muscle and its clinical relevance. *Clinics*. 2008;63(4):521-4.
56. Lobo VLR, Soares Júnior JM, Simões MJ, Simões RS, Lima GR, Baracat EC. Does gestrinone antagonize the effects of estrogen on endometrial implants upon the peritoneum of rats? *Clinics*. 2008;63(4):525-30.
57. Karadeniz G, Acikgoz S, Tekin IO, Tascýlar O, Gun BD, Cömert M. Oxidized low-density-lipoprotein accumulation is associated with liver fibrosis in experimental cholestasis. *Clinics*. 2008;63(4):531-40.
58. Ibrahim SF, Osman K, Das S, Othman AM, Majid NA, Rahman MPA. A study of the antioxidant effect of alpha lipoic acids on sperm quality. *Clinics*. 2008;63(4):545-50.
59. Gibelli NEM, Tannuri U, Mello ES. Immunohistochemical studies of stellate cells in experimental cholestasis in newborn and adult rats. *Clinics*. 2008;63(5):689-94.
60. Galia CR, Macedo CA, Rosito R, Mello TM, Camargo LMAQ, Moreira LF. In vitro and in vivo evaluation of lyophilized bovine bone biocompatibility. *Clinics*. 2008;63(6):801-6.
61. Habib SHM, Makpol S, Hamid NAA, Das S, Ngah WZW, Yusof YAM. Ginger extract (*Zingiber officinale*) has anti-cancer and anti-inflammatory effects on ethionine-induced hepatoma rats. *Clinics*. 2008;63(6):807-13.
62. Potu BK, Rao MS, Kutty NG, Bhat KMR, Chamallamudi MR, Nayak SR. Petroleum ether extract of *Cissus quadrangularis* (LINN) stimulates the growth of fetal bone during intra uterine developmental period: a morphometric analysis. *Clinics*. 2008;63(6):815-20.
63. Madhyastha S, Prabhu LV, Saralaya V, Rai R. A comparison of vitamin A and leucovorin for the prevention of methotrexate-induced micronuclei production in rat bone marrow. *Clinics*. 2008;63(6):821-6.
64. Cunha MS, Silva JCF, Nakamoto HA, Fels KW, Ferreira MC. Estreptoquinase e oxigênio hiperbárico em congestão após reimplante de membro. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(1):29-33.
65. Prado RAA, Aoki T, Aldrighi JM. Peso do útero após ligadura no ramo ovariano do vaso uterino. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(2):166-70.
66. Paulo ICAL, Paulo DNS, Kalil M, Guerra AJ, Guerzet EA, Silva AL. Lípidios plasmáticos em ratos após cirurgia esplênica: efeito de dois tipos de dieta. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(2):171-7.
67. Gomes RCT, Simões RS, Soares Júnior JM, Nader HB, Simões MJ, Baracat EC. Perfil de glicosaminoglicanos sulfatados no útero de camundongos durante o ciclo estral. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(3):261-6.
68. Soldá SC, Rodrigues FCM, Rasslan S, Perlingeiro JAG, Figueiredo LFP, Rocha e Silva M. Repercussões respiratórias e hemodinâmicas do pneumoperitônio na lesão do diafragma: estudo experimental. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(4):294-9.
69. Mendes Júnior ECS, Viterbo F, Rosa CS. Análise histológica e morfométrica da área cruenta tratada com membrana de silicone: estudo em ratos. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(5):395-400.
70. Udelsmann A, Lorena SERS, Girioli SU, Silva WA, Moraes AC. Efeitos hemodinâmicos da intoxicação aguda com bupivacaína e a mistura enantiomérica: estudo experimental em suínos. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(6):502-5.
71. Santos MR, Krignl CJ, Nava A, Reik CMS, Silva FEB, Roman SS. Avaliação do efeito cumulativo do antimoniato de meglumina sobre a prole de camundongos Swiss: ensaio biológico. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(1):13-6.
72. Chaves DNB, Alberti LR, Petroianu A. Estudo comparativo dos efeitos da talidomida, da ciclosporina e do diclofenaco na sobrevida de aloenxertos cutâneos em coelho. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(1):42-7.
73. Paulo ICAL, Paulo DNS, Ferrari TA, Azeredo TCV, Silva AL. O pólo inferior do baço de ratos e a oxigenoterapia hiperbárica. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(1):77-81.
74. Costallat BL, Miglioli L, Silva PAC, Novo NF, Duarte JLG. Resistência à insulina com a suplementação de creatina em animais de experimentação. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(1):22-6.
75. Matheus JPC, Gomide LB, Oliveira JGP, Volpon JB, Shimano AC. Efeitos da estimulação elétrica neuromuscular durante a imobilização nas propriedades mecânicas do músculo esquelético. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(1):55-9.
76. Contarteze RVL, Machado FB, Gobatto CA, Mello MAR. Biomarcadores de estresse em ratos exercitados por natação em intensidades igual e superior à máxima fase estável de lactato. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(3):169-74.
77. Franco FSC, Natali AJ, Costa NMB, Lunz W, Gomes GJ, Carneiro Junior MA, et al. Efeitos da suplementação de creatina e do treinamento de potência sobre a performance e a massa corporal magra de ratos. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(5):297-302.
78. Araujo GG, Araújo MB, Mota CSA, Ribeiro C, D'Angelo RA, Machado FB, et al. Respostas fisiológicas ao exercício agudo em ratos obesos tratados com metformina. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(6):393-6.
79. Menon T, Casarolli LM, Cunha NB, Souza L, Andrade PHM, Albuquerque CE, et al. Influência do alongamento passivo em

- três repetições de 30 segundos a cada 48 horas em músculo sóleo imobilizado de ratos. Rev Bras Med Esporte. 2007;13(6):407-10.
80. Netto Jr. J, Braile DM, Cecchini R, Cicogna AC, Guarnier FA, Pastre CM, et al. Comportamento da produção de espécies reativas de oxigênio em miocárdio de ratos submetidos a treinamento de baixa intensidade em diferentes temperaturas. Rev Bras Med Esporte. 2007;13(6):411-5.
81. Lana AC, Paulino CA, Gonçalves ID. Efeitos dos exercícios físicos sobre o edema inflamatório agudo em ratos Wistar. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(1):33-7.
82. Vieira RP, França RF, Carvalho CRF, Dolhnikoff M, Ribeiro W, Martins RAB, et al. Efeitos da suplementação oral com creatina sobre o metabolismo e a morfologia hepática em ratos. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(1):38-41.
83. Cunha NB, Moesch J, Mallmann JS, Ciena AP, Bertolini GRF. Uso do laser, 670 nm, no quadro algico de ratos submetidos à modelo experimental de ciatalgia. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(2):115-8.
84. Konno EAB, Alves EPB, Bertolini GRF, Barbieri CH, Mazzer N. Remobilização por alongamento estático cíclico em músculo sóleo de ratos imobilizados em encurtamento. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(2):122-5.
85. Eguchi R, Cheik NC, Oyama LM, Nascimento CMO, Mello MT, Tufik S, et al. Efeitos do exercício crônico sobre a concentração circulante da leptina e grelina em ratos com obesidade induzida por dieta. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(3):182-7.
86. Silva-Costa E, Gonçalves AA, Brito IJL, Silva CA. Metformina interage com o treinamento físico diminuindo a glicemia e aumentando o armazenamento de glicogênio em ratos diabéticos. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(4):337-40.
87. Bertolini GRF, Silva TS, Ciena AP, Trindade DL. Efeitos do laser de baixa potência sobre a dor e edema no trauma tendíneo de ratos. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(4):362-6.
88. Matheus JPC, Milani JGPO, Gomide LB, Volpon JB, Shimano AC. Análise biomecânica dos efeitos da crioterapia no tratamento da lesão muscular aguda. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(4):372-5.
89. Portinho D, Boin VG, Bertolini GRF. Efeitos sobre o tecido ósseo e cartilagem articular provocados pela imobilização e remobilização em ratos Wistar. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(5):408-11.
90. Moura RF, Cambri LT, Quadros Junior AC, Nascimento CMC, Arantes LM, Sebastião E, et al. Capacidade aeróbia de ratos alimentados com dieta rica em frutose. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(5):422-6.
91. Freire TO, Gualano B, Leme MD, Polacow VO, Lancha Jr AH. Efeitos da suplementação de creatina na captação de glicose em ratos submetidos ao exercício físico. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(5):431-5.
92. Bosi PL, Delfino GB, Durigan JLQ, Cancelliero KM, Polacow MLO, Silva CA. Metformina minimiza as alterações morfométricas no músculo sóleo de ratos submetidos à imobilização articular. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(5):436-9.
93. Borato E, Oliveira JJJ, Ciena AP, Bertolini GRF. Avaliação imediata da dor e edema em lesão muscular induzida por formalina e tratada com laser 808 nm. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(5):446-9.
94. Natali LH, Silva TS, Ciena AP, Padoin MJ, Alves EPB, Aragão FA, et al. Efeitos da corrida em esteira em músculos sóleos de ratos encurtados por imobilização. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(6):490-3.
95. Donatto FF, Prestes J, Ferreira CKO, Dias R, Frollini AB, Leite GS, et al. Efeitos da suplementação de fibras solúveis sobre as células do sistema imune após exercício exaustivo em ratos treinados. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(6):528-32.
96. Cunha VNC, Cunha RR, Segundo PR, Moreira SR, Simões HG. Treinamento de natação na intensidade do limiar anaeróbio melhora a aptidão funcional de ratos idosos. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(6):533-8.
97. Fagundes DJ, Taha MO. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. Acta Cir Bras. 2004;19(1):59-65.
98. Calasans-Maia MD, Monteiro ML, Áscoli FO, Granjeiro JM. The rabbit as an animal model for experimental surgery. Acta Cir Bras. 2009;24(4):325-8.
99. Schnaider TB, Souza C. Aspectos éticos da experimentação animal. Rev Bras Anestesiologia. 2003;53(2):278-85.
100. Cooper AJ, Johnson CD. Animal experimentation. Br J Surg. 1991;78:1409-11.
101. Fusco LB. Estudo morfométrico e da mecânica ventilatória em ratos portadores de enfisema experimental provocado por papaína submetidos ou não à redução de volume pulmonar [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;1999.
102. Mahadeva R, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease: experimental animal models of pulmonary emphysema. Thorax 2002;57(10):908-14.