

8. Modelos experimentais em pesquisa¹

Experimental models in research¹

Lydia Masako Ferreira², Bernardo Hochman³, Marcus Vinícius Jardini Barbosa⁴

1. Trabalho desenvolvido no Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP – EPM).
2. Professora Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica e Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da UNIFESP – EPM
3. Mestre em Medicina e pós-graduando em nível de doutorado pelo Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da UNIFESP – EPM.
4. Mestre em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da UNIFESP – EPM.

RESUMO

O objetivo deste estudo é compilar as principais classificações dos modelos experimentais utilizados em pesquisas e suas possíveis aplicações em pesquisa experimental. Realizou-se a revisão da literatura a partir dos principais bancos de dados disponíveis na Internet (Pubmed, Medline, Scielo, Lilacs, Cochrane), assim como em um levantamento dos estudos experimentais realizados no Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Destacou-se uma distribuição dos modelos animais em *status* sanitário, genotípico e como modelo experimental. A compreensão das principais classificações dos modelos experimentais em pesquisa é fundamental para o aperfeiçoamento e comprovação de técnicas e procedimentos já existentes, assim como para o desenvolvimento de outros.

Descritores: Modelos Animais. Modelos Animais de Doenças. Cultura de Tecido. Cadaver. Pesquisa Biomédica.

ABSTRACT

The purpose of this study is to collect the main classifications of experimental research models and their possible applications in experimental research. Literature search was done using the most important data bank available on the internet (PUBMED, MEDLINE, SCIELO, LILACS, COCHRANE). A compilation of the experimental studies developed at the Plastic Surgery Post Graduate Program of the Federal University of São Paulo/ Paulista School of Medicine was also done. Animals models were classified regarding sanitary and genotypical *status*. The understanding of the main classifications of the research experimental models is essential to improve and confirm procedures and techniques already described as well as the development of new ones.

Key words: Models, Animal. Disease Models, Animal. Tissue Culture. Cadaver. Biomedical Research.

Introdução

Modelos experimentais em pesquisa podem ser definidos como a materialização de uma parte da realidade, por meio da representação simples de uma ocorrência recente ou antiga. Para tanto, deve apresentar uma precisão adequada, por meio de comprovação prévia e também pela demonstração das limitações em relação à realidade que irá representar.¹ O desenvolvimento de modelos experimentais torna-se importante na medida em que estes auxiliam na compreensão dos fenômenos naturais. Na ciência médica permitem o melhor conhecimento da fisiologia, da etiopatogenia das doenças, da ação de medicamentos ou dos efeitos das intervenções cirúrgicas. Sua maior importância está relacionada ao respeito à barreira ética de não intervenção primária experimental em *anima nobile*. Nesse sentido, o modelo experimental deve ser, funcionalmente, o mais semelhante possível ao que se objetiva estudar.² Existem diversos modelos experimentais descritos. Em pesquisas clínico-cirúrgicas os modelos

experimentais mais utilizados são as culturas de células e tecidos (pesquisa *in vitro*), os animais de laboratório (pesquisa *in vivo*) e os estudos anatômicos, geralmente em cadáveres de seres humanos. Outros modelos experimentais utilizados em pesquisas das áreas básicas da saúde também podem ser encontrados na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS).³

Modelos animais

Os modelos animais podem ser utilizados em todos os campos da pesquisa biológica. Tratando-se de modelos experimentais, torna-se importante a conceituação de doença animal, que é aquela cujos mecanismos patológicos são suficientemente similares àqueles de uma doença humana, atuando assim como modelo. Esse modelo animal, obrigatoriamente, deve permitir a avaliação de fenômenos biológicos naturais, induzidos ou comportamentais, que possam ser comparados aos fenômenos humanos em questão.¹ Anteriormente a era moderna, os animais de laboratório

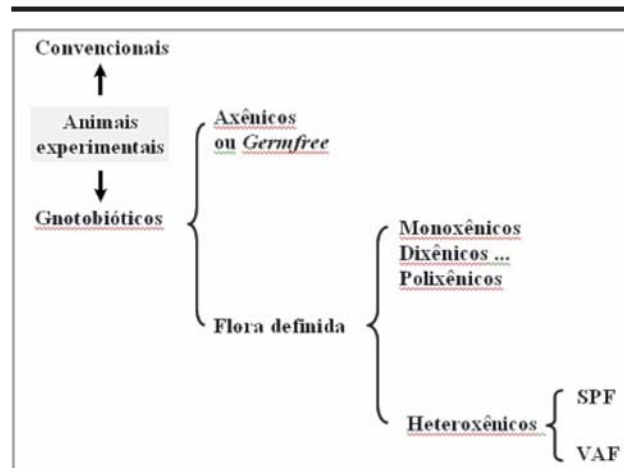
eram utilizados como simples “instrumentos de trabalho”, auxiliando na investigação do diagnóstico de diferentes pesquisas, sem levar em consideração sua condição sanitária e genética. Com o avanço da Ciência, essas condições tornaram-se exigências, levando à criação de uma autêntica especialidade, a “Ciência em animais de laboratório”.⁴ Atualmente, os pesquisadores exigem que esses animais reúnam condições ideais, e que sejam mantidos em ambiente controlado para que atendam os parâmetros de qualidade sanitária e genética, uma vez que são “reagentes biológicos”, e os resultados dos experimentos podem ser afetados em razão das condições de cada espécie utilizada. Ainda, quanto maior a uniformidade dos animais em relação às variáveis ambientais, genéticas e experimentais, menor será a quantidade amostral mínima de animais necessários para a pesquisa ser realizada. Assim, os animais utilizados em experimentação podem ser classificados quanto ao *status* ou condição sanitária, genotípica e como modelo experimental.

Status sanitário ou ecológico

Status sanitário ou ecológico é o resultado do estudo da relação dos animais com o seu particular e específico ambiente de organismos associados. Os organismos associados, ou biota, inclui a flora externa (microorganismos superficiais e ectoparasitas) e a flora interna. Os animais experimentais são distribuídos em “comuns” ou “convencionais”, com biota indefinida e ao acaso para a espécie, ou em “definidos” ou “gnotobióticos” (*gnoto* = conhecer; *biota* = vida), nos quais se sabe a biota associada por estarem submetidos a rigorosas barreiras sanitárias. Conceitualmente, os animais gnotobióticos, além de possuírem uma biota conhecida, também podem tê-la desconhecida não existente ou não detectável. Subdistribuem-se em “axênicos” (*germfree*), livres de vida associada, ou com “flora definida” propriamente dita. Na prática, por motivos técnicos e operacionais, apenas camundongos e ratos são passíveis de reprodução em ambiente axênico. A partir de animais axênicos são obtidos os animais com flora definida, pela contaminação proposital da ração com microorganismos específicos. Esses animais de flora definida são classificados conforme o número de espécies conhecidas da microbiota que o habita, sendo monoxênicos, dixênicos, e assim sucessivamente, até serem polixênicos; ou são classificados como heteroxênicos, conforme a(s) espécie(s) que sabidamente não o habita em sua biota, sendo denominados como “Animais Livres de Germes Patogênicos Específicos”, ou mais conhecidos na literatura específica como *Specific Pathogen Free* (SPF). Ainda, os animais heteroxênicos podem ser distribuídos pela sabida ausência sorológica de uma carga antigênica específica, como os animais VAF (*Virus Antibody Free*) (Quadro 1).⁵

A obtenção de animais axênicos também exige tecnologia específica. Realiza-se a histerectomia estéril na fêmea prenha um dia antes de nascerem os filhotes. O útero com os fetos é mantido em soluções apropriadas, e são nutridos por meio de um sistema de “barreira

placentária”, constituído de uma membrana semipermeável com restos placentários. No momento oportuno, a cria é retirada do útero, realiza-se uma reanimação cardiorrespiratória nos filhotes, e os mesmos são entregues aos cuidados e alimentação de uma “ama-de-leite”. Para que sejam aceitos por essa nova nutriz, os filhotes são levemente molhados com a urina da mesma.⁵



QUADRO 1 - Resumo do *status* sanitário dos animais de laboratório.

Em relação à fisiologia geral, os animais axênicos são, via de regra, semelhantes aos convencionais em relação ao crescimento, peso e temperatura corporal. Porém, nos axênicos a espessura das paredes vasculares e alveolares, assim como a velocidade da maturação sexual são menores. Em relação à fisiologia digestiva, os animais axênicos também são, via de regra, semelhantes aos convencionais na estrutura histológica e funcional do estômago e pâncreas. Porém, nos axênicos a superfície da mucosa do intestino delgado é 30% menor e é mais lisa, o trânsito intestinal é mais lento, e a quantidade de células reticuloendoteliais, placas de Peyer e de plasmócitos é menor. O pH no lume do intestino grosso é mais alcalino pela depleção de ácidos graxos, em virtude da ausência de uma microflora. A escolha de modelos gnotobióticos irá depender do objetivo da pesquisa, da quantidade e da qualidade do microorganismo colonizador do animal. Esse tipo de modelo pode ser utilizado para a análise da virulência de um microorganismo, ou para o isolamento de um anticorpo específico. Animais convencionais, quando submetidos a estresse, podem apresentar infecção provocada por um microorganismo latente de sua flora podendo comprometer o resultado do experimento, principalmente com relação a quantidade amostral. Pesquisas que envolvam modelos animais raros ou apresentem alto custo, podem se beneficiar do uso de animais gnotobióticos. Os objetivos da Gnotobiologia são a obtenção de novas matrizes livres de patógenos, para a realização de pesquisas experimentais multidisciplinares, assim como a elucidação do “efeito barreira”, ou seja, do fenômeno de como a microbiota de um organismo o protege de outros micro-organismos patogênicos externos ou intermos, visando o entendimento da inter-

relação hospedeiro–flora. Ainda, visa a eliminação da interferência da flora microbiana para estudos de fenômenos biológicos. A Gnotobiologia no Brasil iniciou-se em 1961, com o pesquisador Enio Cardillo Vieira, da Universidade Federal de Minas Gerais, estudando o crescimento e a reprodução do caramujo *Biomphalaria glabrata* axênico.⁶

Status genotípico

Animais heterogênicos (não-consangüíneos, heterocruzados, heterogâmicos, *outbred*)

Os animais heterogênicos são obtidos mediante cruzamentos ao acaso, existindo um índice de 99% de heterozigose entre os genes alelos. Ainda, são os animais que fazem parte da maioria das pesquisas laboratoriais, como os camundongos (*Mus musculus*, *Swiss Webster*), ratos (*Rattus norvegicus* - Wistar) e hamsters (*Mesocricetus auratus*). Esses animais constituem-se na fonte de origem dos consangüíneos e, a partir desses, obtêm-se os híbridos e transgênicos. Os animais mutantes podem advir dos não-consangüíneos ou consangüíneos, embora na Ciência em animais de laboratório prefira-se obtê-los e mantê-los a partir do segundo tipo genético.

Animais isogênicos (consangüíneos, endocruzados, isogâmicos, *inbred*)

Os roedores conseguem suportar cruzamentos totalmente consangüíneos, permitindo acasalamentos entre irmãos por várias gerações. As linhagens são obtidas a partir do cruzamento de animais consangüíneos por 20 gerações consecutivas. Nesses animais isogênicos existe um índice de 99% de homozigose entre os genes alelos.⁷ Esse fator permite a criação de populações estáveis e geneticamente homogêneas. A ausência de variáveis genéticas inter-animais torna menor o número amostral mínimo para um experimento, co-existindo apenas as variáveis ambientais ou experimentais.

Animais híbridos

As linhagens de animais híbridos resultam do cruzamento entre linhagens de animais isogênicos (*inbred*). Esses animais mantêm respostas imunes similares aos animais das linhagens que lhe deram origem. Entretanto, os híbridos nascem em proles maiores, e possuem maior vigor físico, taxa de crescimento e longevidade que os animais das linhagens ascendentes.

Animais recombinantes consangüíneos (isogênicos recombinantes, recombinantes *inbred*)

Os animais chamados isogênicos recombinantes são resultantes do cruzamento aleatório, entre animais híbridos, durante 20 gerações consecutivas.

Animais transgênicos

A Engenharia Genética tem permitido o acréscimo de genes clonados ou fragmentos de DNA nos cromossomos de modelos animais de experimentação. Assim, criou-se um animal transgênico que adquiriu, de forma estável, informações genéticas diversas de seus genitores. Através de uma micropipeta realiza-se a inserção de um fragmento de DNA linear clonado, no interior de um dos pronúcleos da célula. Acredita-se que a integração ocorra aleatoriamente, na maioria das vezes, durante a primeira divisão mitótica. Assim sendo, todas as células possuem em seu genoma esse “transgene”. Em alguns casos, essa integração se faz de maneira heterogênea. Esses animais apresentam um genoma do tipo mosaico, pela presença tanto de células normais quanto de transgênicas.⁸ É provável que o desenvolvimento de animais transgênicos seja a melhor forma de se estudar a oncogênese. A Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), a partir do laboratório de animais transgênicos do Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais em Medicina e Biologia (CEDEME) conseguiu desenvolver, no Brasil, o primeiro animal geneticamente modificado por meio da técnica de micro-injeção pronuclear. Mediante a duplicação do receptor B2 da bradicinina, relacionado aos processos inflamatórios e hipertensão, criou-se um modelo experimental (camundongo) para o estudo de doenças como hipertensão, câncer, diabetes, Alzheimer e AIDS.⁹

Deve-se estar atento aos cuidados com esses animais uma vez que, devido ao conhecimento incipiente de seu desenvolvimento natural, poderão ocorrer algumas alterações ainda desconhecidas, gerando condições que tornariam a sua utilização um procedimento antiético.

Animais mutantes

As mutações podem ocorrer ao acaso ou serem provocadas em laboratório, gerando animais “mutantes espontâneos” ou “mutantes provocados”, respectivamente, capazes de permitir o desenvolvimento de doenças. Quando são espontâneas e autossômicas recessivas, preserva-se a mutação cruzando o mutante com um heterozigoto para esse gene.

Animais mutantes espontâneos

Um dos modelos mais utilizados em pesquisa é o mutante espontâneo chamado camundongo atímico, também conhecido na literatura como *nude mouse*. O animal apresenta-se com ausência de timo ou com timo rudimentar, sendo assim portador de deficiência de imunidade celular por linfócitos-T, tolerando a integração de heterotransplantes. Trata-se de mutação de um gene recessivo autossômico, situado no cromossomo 11. Nesse caso, o acasalamento se faz entre machos nu/nu X fêmea Nu/nu (ou nu/+). As fêmeas têm de ser heterozigotas, pois a ausência de pêlos impede que mantenham os filhotes aquecidos e a produção de leite é menor. Os animais são menores que os respectivos não mutantes,

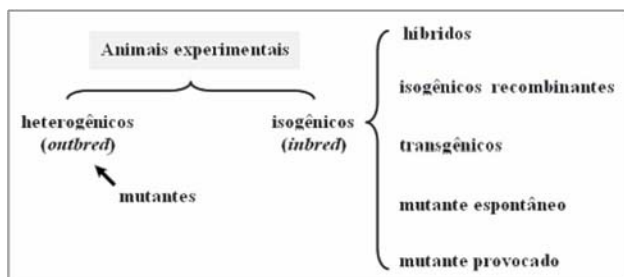
crecem mais lentamente, apresentam defeitos de ossificação, são menos férteis e apresentam maior mortalidade. A imunodeficiência torna esses animais vulneráveis e com alto grau de morbidade, sendo esse um fator limitante para alguns tipos de pesquisas. Os folículos pilosos são normais, mas a excessiva queratinização da pele impede a sua erupção.⁷

O camundongo atímico tem sido mais utilizado em estudos de neoplasias e cicatrizes normais e patológicas.¹⁰ Esse modelo possibilitou, historicamente, a descrição das células assassinas naturais (*Natural Killer* ou células NK).^{4,9} Devido a alta morbidade, a criação e manutenção desses animais necessitam de um biotério estruturado, equipado com fluxo laminar, além de alimentos e água estéreis e, portanto, com custo oneroso.²

Animais mutantes provocados

Em relação aos animais mutantes provocados, as mutações podem ser induzidas por meio de agentes mutagênicos químicos ou físicos, dentro de um gene escolhido. Consegue-se manipular *in vitro*, ou seja, dentro das células embrionárias em cultura, uma seqüência de DNA normal por uma seqüência homóloga mutada. Até o presente momento, essa técnica é usada com sucesso para vários tipos de expressões fenotípicas, unicamente nos camundongos, pois apenas nessa espécie existem células E.S. (*Embryonic Stem cells*).¹¹

A técnica de substituição *in vitro* de um segmento de DNA normal por uma seqüência alterada e de interesse experimental, é chamada de “gene *knock-out*”. Permite, em teoria, inativar qualquer gene, desde que sua seqüência genômica seja conhecida. Por exemplo, pode-se “nocautear” a produção da interleucina-4 pelo animal, chamando-se o camundongo assim obtido de “IL-4 *knock out*”. Analogamente, pode-se ativar ou duplicar uma seqüência genômica, técnica denominada de “gene *knock-in*”, ou simplesmente mudar uma seqüência (“técnica de substituição”). O quadro 2 apresenta um resumo esquemático do *status* genotípico dos modelos animais experimentais.



QUADRO 2 - Resumo do *status* genotípico dos animais de laboratório.

Status como modelo experimental

Modelo induzido

Trata-se de um modelo experimental no qual o animal é submetido a um procedimento capaz de provocar uma morbidade, com a finalidade de se realizar um procedimento experimental. O procedimento pode ser de natureza clínica ou cirúrgica, classificando os animais em “modelo clínico induzido” ou “modelo cirúrgico induzido”, respectivamente. O modelo experimental induzido permite a livre escolha de espécies. Exemplo de “modelo clínico induzido” é o uso do aloxano, substância capaz de provocar hiperglicemia permanente em várias espécies de roedores. Dessa forma, é possível desenvolver um estado diabético que permite, por exemplo, o estudo das complicações sistêmicas do diabetes e possíveis modalidades de tratamentos.¹²

Como exemplo de “modelo cirúrgico induzido” pode-se citar o retalho cutâneo isquêmico randômico dorsal em ratos (*rattus norvegicus*, var. *albinus*).¹³ Esse modelo tem sido utilizado em Cirurgia Plástica para o estudo da cicatrização. Esse retalho apresenta uma área de necrose em sua extremidade distal, podendo ser utilizado para avaliação experimental dos efeitos maléficos da nicotina,¹⁴ aumentando a área de necrose. Também é possível testar o efeito benéfico de fármacos como a terazocina sobre a circulação desses retalhos.¹⁵

Esse modelo experimental também tem sido utilizado para a avaliação do efeito da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) sobre a viabilidade desse retalho cutâneo randômico.¹⁶ Também existem pesquisas da utilização desse modelo experimental no estudo de alterações bioquímicas seqüenciais do estresse oxidativo sobre o retalho.^{17,18}

Modelo negativo

Quase o oposto das situações espontâneas e induzidas são os modelos negativos, nos quais uma doença específica não se desenvolve. Modelos negativos também incluem animais demonstrando falta de reatividade a um estímulo específico. Sua principal aplicação reside em estudos sobre o mecanismo de resistência para compreender melhor suas bases fisiológicas. Pode-se induzir em modelos animais uma imunossupressão por meio de quimioterápicos, tornando-os modelos negativos em relação à reatividade a um alotransplante. Assim, foi possível transplantar um membro inferior inteiro entre ratos geneticamente distintos.¹⁹⁻²³

Modelo órfão

Um modelo órfão de doença descreve a condição que ocorre naturalmente em espécies não-humanas, mas não foi descrita ainda em humanos. Trata-se de um tipo de modelo experimental relativamente raro. Exemplo seria a encefalopatia espongiiforme bovina (“doença da vaca louca”).

Modelo adotado

Um modelo “órfão” torna-se “adotado” quando uma doença semelhante em humanos é identificada posteriormente.

Modelo com “local de privilégio imunológico” artificial

A procura de modelos com deficiência imunológica para receber transplantes, para assim dispensar a utilização de animais imunodeficientes com suas implicações, e visando um ônus operacional mais acessível, tem-se desenvolvido locais de privilégio imunológico (*Immunologically Privileged Sites*).²⁴ Um Local de Privilégio Imunológico resultaria da ausência, ou deficiência, de uma via anatômica aferente apropriada para drenar material antigênico a uma estação linfática regional, cuja presença reconheceria o antígeno e iniciaria a resposta imune. Tem sido amplamente pesquisado em modelos experimentais locais de privilégio imunológico na córnea, no cristalino ocular e na câmara anterior do olho de animais, principalmente em coelhos. Foram também desenvolvidos locais de privilégio imunológico artificiais, como câmaras de difusão com *Millipore*[®], tecidos de cicatrizes e retalhos ilhados com pedículo vascular alinfático.²⁵

Modelo com “local de privilégio imunológico” natural

Existe um animal experimental portador de um local de privilégio imunológico natural.²⁶ O *hamster* sirio dourado (*Mesocricetus auratus*), mamífero roedor, possui em cada lado da cavidade oral uma bolsa. Essas bolsas jugais são divertículos ou invaginações saculares bilaterais das mucosas jugais altamente distensíveis que, sob a pele, se estendem da extremidade posterior da cavidade oral até aproximadamente o nível das escápulas do *hamster*. A função dessas bolsas é o armazenamento de comida e, especificamente na fêmea, serviria como um meio de transportar a ninhada em situações de perigo (“*hamstern*”, do idioma alemão, significa “apropriar-se”). A parede da bolsa é constituída por camadas de células epiteliais que se apóiam em tecido conjuntivo areolar frouxo naturalmente imunodeficiente, aparentemente com ausência de vasos linfáticos. A estação linfática regional de drenagem seria o linfonodo regional cervical superficial. Os pesquisadores, principalmente entre as décadas de 1950 e 1980, expressaram o entusiasmo da comunidade científica da época, referindo-se à propriedade de integração de homo e heteroenxertos no subepitélio da bolsa jugal ou da bochecha do *hamster*, como um modelo útil para o estudo de diversos tecidos, inclusive pele, cicatrizes e quelóide, apresentando um custo pouco oneroso.^{2,26-28}

Cultura de células, tecidos e órgãos (Modelos in vitro)

São modelos experimentais utilizados nos casos em que se deseja avaliar o comportamento molecular, bioquímico, celular e histoquímico de tecidos normais ou patológicos. Os avanços em Biologia Celular têm

permitido um aumento no uso desse tipo de modelo experimental. A aplicabilidade desse modelo experimental em Cirurgia Plástica, por meio da cultura de queratinócitos, tem permitido a realização de diversos estudos sobre a cicatrização e seus distúrbios.²⁹ O modelo de cultura de fibroblastos de quelóides tem sido utilizado para análise do comportamento bioquímico, e da ação de fatores de crescimento sobre estas lesões, comparando-se com fibroblastos de derme normal.^{30,31} Culturas de células provenientes de neoplasias cutâneas também vêm sendo aplicadas no estudo do comportamento destes tumores.

Cadáveres como modelo experimental

Os cadáveres têm sido utilizados como modelos experimentais desde a antiguidade, sendo possível encontrar desenhos anatômicos em pinturas rupestres na Austrália. Posteriormente, descobriu-se estudos anatômicos em pinturas persas.⁴ Esse modelo experimental tem sido utilizado em estudos dos mais variados tipos, como análise de esôfago curto,³² comparações de procedimentos cirúrgicos entre modelos animais e humanos,³³ estudos biomecânicos em fechamentos de esternotomia,³⁴ operações esofágicas,³⁵ dentre outros. Na Cirurgia Plástica a maior aplicabilidade desse modelo reside nos estudos anatômicos de retalhos musculares e vascularização de retalhos, proporcionando o aperfeiçoamento e a elaboração de novos retalhos (cutâneos, fasciocutâneos, músculo-cutâneos e microcirúrgicos).³⁶⁻³⁸ Outra aplicabilidade desse modelo experimental está no estudo da tensão dos componentes músculo-aponeuróticos da parede abdominal anterior.³⁹ Esse tipo de modelo experimental tem proporcionado a compreensão das técnicas já descritas de descolamento músculo-aponeurótico seletivo para reconstrução da parede abdominal,⁴⁰ permitindo também o desenvolvimento de novas possibilidades técnicas. Apesar da compatibilidade anatômica, trata-se de um modelo experimental ainda pouco explorado.

Contexto dos modelos experimentais

No contexto atual, a utilização de modelos experimentais tem sido muito importante não somente para o aperfeiçoamento e comprovação de técnicas e procedimentos já existentes, como também para o desenvolvimento de outros. A elaboração de protocolos de pesquisa e a submissão a comitês de ética institucionais têm permitido a execução de projetos envolvendo modelos não contemplados pela legislação vigente como, por exemplo, a utilização de cadáveres frescos em estudos específicos. A experimentação animal, assim como os estudos clínicos em humanos, tem permitido a compreensão dos diversos processos fisiológicos e patológicos que os acometem.

Referências

1. Ferreira LM, Ferreira LRK. Experimental model: historic and conceptual revision. *Acta Cir Bras*. 2003;18:1-3.
2. Hochman B, Ferreira LM, Vilas Bôas FC, Mariano M.

- Experimental model in hamsters (*Mesocricetus auratus*) to study heterologous graft of scars and cutaneous diseases in plastic surgery. Acta Cir Bras [serial on the Internet]. 2004 [cited 2005 Aug 29];19. Available from URL: <http://www.scielo.br/acb>.
3. Health sciences descriptors [homepage on the Internet]. [cited 2005 Aug 29]. Bireme; [about 3 screens]. Available from: <http://decs.bvs.br/>.
 4. History of medicine [homepage on the Internet]. [cited 2005 April 1]. [about 3 screens]. Available from: <http://www.art-bin.com/aaehome.html>.
 5. Couto SER. Classificação dos animais de laboratório quanto ao *status* sanitário. In: Andrade A, Pinto SC, Oliveira RS editores. Animais de Laboratório – criação e experimentação. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2002. p. 59-64.
 6. Alves DP, Passos LAC, Guaraldo AMA, Zanfolin M. Gnotobiologia. In: Andrade A, Pinto SC, Oliveira RS editores. Animais de Laboratório – criação e experimentação. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2002. p. 211-224.
 7. Santos BF. Classificação dos animais de laboratório quanto ao *status* genético. In: Andrade A, Pinto SC, Oliveira RS editores. Animais de Laboratório – criação e experimentação. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2002. p. 65-70.
 8. Abdelhay ESW. Criação e produção de animais transgênicos e nocaute. In: Andrade A, Pinto SC, Oliveira RS editores. Animais de Laboratório – criação e experimentação. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2002. p. 325-352.
 9. Gonçalves Neto J. Unifesp produz animais transgênicos. Jornal da Paulista [publicado na Internet]. 2002 [citado 2004 Ago 9];15(165). Disponível em: <http://www.unifesp.br/comunicacao/jpta/ed165/pesq1.htm>.
 10. Shetlar MR, Shetlar CL, Kischer CW, Pindur J. Implants of keloid and hypertrophic scars into the athymic nude mouse: changes in the glycosaminoglycans of the implants. Connect Tissue Res. 1991;26:23-6.
 11. Godard ALB, Guénet JL. Genética de camundongos - Modelos animais de doenças humanas. Biotecnologia, Ciência & Desenvolvimento [publicado na Internet]. [citado 2004 Ago 9]. [5 telas – p. 96-100] Disponível em: <http://biotecnologia.uol.com.br/revista/bio09/genetica.pdf>.
 12. Carvalho EN, Carvalho NAS, Ferreira LM. Experimental model of induction of *diabetes mellitus* in rats. Acta Cir Bras. 2003;18:60-4.
 13. McFarlane RM, Deyoung G, Henry RA. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. Plast Reconstr Surg. 1965;35:177-82.
 14. Campos H, Ferreira LM, Santos WLC, Araújo MCM. Efeitos da nicotina nos retalhos cutâneos em ratos / Effects of nicotine in skin flaps in rats. Acta Cir Bras. 2001;16(4):206-10.
 15. Fonseca AV, Ferreira LM, Gomes HC, Percário S. Terazosin and propranolol as blockers to the deleterious effect of nicotine in a random skin flap, in the rat. Acta Cir Bras. 2004;19(3):183-90.
 16. Liebano RE, Ferreira LM, Sabino Neto M. Experimental model for transcutaneous electrical nerve stimulation on ischemic random skin flap in rats. Acta Cir Bras. 2003;18:54-9.
 17. Cymrot M, Percário S, Ferreira LM. Oxidative stress and total antioxidant status in ischemic skin flaps in rats. Acta Cir Bras. 2004;19(1):18-26.
 18. Freire ST, Ferreira LM, Gomes HC, Percário S. Uric acid as a monitor of oxidative stress in a random skin flap in rats. Acta Cir Bras. 2003;18(6):502-8.
 19. Benhaim P, Anthony JP, Ferreira L, Borsanyi JP, Mathes SJ. Rat limb allotransplantation: efficacy of subtherapeutic dose combination immunotherapy with cyclosporine (CsA) and RS-61443. Transplantation. 1996;61(4):527-32.
 20. Ferreira LM, Benhaim P, Anthony JP, Borsanyi JP, Mathes SJ, Andrews JM. Síndrome Enxerto versus Hospedeiro: uma possibilidade em transplante homólogo de membro. Acta Orthop Bras. 1994;2(2):63-6.
 21. Ferreira LM, Andrews JM, Laredo Filho J. Homologous transplantation of a limb (compound tissue): perspective for the future. Rev Assoc Med Bras. 1995;41(2):151-7.
 22. Benhaim P, Anthony JP, Ferreira L, Borsanyi JP, Mathes SJ. Rat limb allotransplantation: efficacy of subtherapeutic dose combination immunotherapy with cyclosporine (CsA) and RS-61443. Transplantation. 1996;61(4):527-32.
 23. Ferreira LM. Transplantes homólogos de membro. In: Ferreira LM editor. Manual de Cirurgia Plástica. São Paulo: Editora Atheneu; 1995. p. 261-4.
 24. Head JR, Billingham RE. Immunologically privileged sites in transplantation immunology and oncology. Perspect Biol Med. 1985;29(1):115-31.
 25. Addendum to *in vitro* ocular toxicity draft background review documents [homepage on the Internet]. The interagency coordinating committee on the validation of alternative methods [update 2005 Aug 26; cited 2005 Aug 29]. ICCVAM-NICEATM; [about 3 screens]. Available from <http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocudocs/reanalysis.htm>.
 26. Williams DE, Evans DMD, Blamey RW. The primary implantation of human tumours to the hamster cheek pouch. Br J Cancer. 1971;5(3):533-7.
 27. Hochman B, Ferreira LM, Bôas FCV, Mariano M. Integração do enxerto heterólogo de pele humana no subepitélio da bolsa jugal do hamster (*Mesocricetus auratus*). Acta Cir Bras. 2003;18(5):415-30.
 28. Hochman B, Vilas Bôas FC, Mariano M, Ferreira LM. Keloid heterograft in the hamster (*Mesocricetus auratus*) cheek pouch. Acta Cir Bras [serial on the Internet]. 2005 [cited 2005 Aug 29];20(3). Available from: <http://www.scielo.br/acb>.
 29. Gagnani A, Morgan JR, Ferreira LM. Experimental model of cultured keratinocytes. Acta Cir Bras. 2003;18:4-14.
 30. Garbuzenko E, Nagler A, Pickholtz D, Gillery P, Reich R, Maquart FX, et al. Human mast cells stimulate fibroblast proliferation, collagen synthesis and lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis. Clin Exp Allergy. 2002;32(2):237-46.

31. Kikuchi K, Kadono T, Takehara K. Effects of various growth factors and histamine on cultured keloid fibroblasts. *Dermatology*. 1995;190(1):4-8.
32. Herbella FAM, Del Grande JC. Short esophagus or bad dissected esophagus? An experimental cadaveric study. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(6):721-5.
33. McCarthy MC, Ranzinger MR, Nolan DJ, Lambert CS, Castillo MH. Accuracy of cricothyroidotomy performed in canine and human cadaver models during surgical skills training. *J Am Coll Surg*. 2002;195(5):627-9.
34. Losanoff JE, Collier AD, Wagner-Mann CC, Richman BW, Huff H, Hsieh F, Diaz-Arias A, et al. Biomechanical comparison of median sternotomy closures. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:203-9.
35. Herbella FA, Del Grande JC. Human cadaver as an experimental model for esophageal surgery. *Dis Esophagus*. 2001;14:218-22.
36. Ferreira LM, Andrews JM, Laredo Filho J. Retalho fasciocutâneo de base distal: estudo anatômico e aplicação clínica nas lesões do terço inferior da perna e tornozelo. *Rev Bras Ortop*. 1987;22(5):127-31.
37. Ferreira LM, Ramos RR, Andrews JM, Chohfi LMB, Hochman BS, Falzoni R, et al. Fasciocutaneous irrigation of anterior region of the forearm. *Folha Med*. 1987;94(6):373-6.
38. McKinnon BJ, Wall MP, Karakla DW. The vascular anatomy and angiosome of the posterior auricular artery. *Arch Facial Plast Surg*. 1999;1:101-4.
39. Nahas FX, Ferreira LM. Cadaver as an experimental model to study abdominal wall tension. *Acta Cir Bras*. 2003;18:37-4.
40. Nahas FX, Ishida J, Gemperli RF, Ferreira MC. Abdominal wall closure after selective aponeurotic incision and undermining. *Ann Plast Surg*. 1998;41:606-17.

Correspondência:

Lydia Masako Ferreira
Disciplina de Cirurgia Plástica / Departamento de Cirurgia
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP – EPM)
Rua Napoleão de Barros, 715 - 4º andar
04024-900 São Paulo - SP Brasil
Tel: (5511) 5576-4118
lydia.dcir@epm.br

Como citar este artigo:

Ferreira LM, Hochman B, Barbosa MVJ. Modelos experimentais em pesquisa. *Acta Cir Bras* [serial online] 2005;20 Supl. 2:28-34. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb>.
