

Aspectos instrumentais e éticos da pesquisa experimental com modelos animais

INSTRUMENTAL AND ETHICAL ASPECTS OF EXPERIMENTAL RESEARCH WITH ANIMAL MODELS

ASPECTOS INSTRUMENTALES Y ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL CON MODELOS ANIMALES

Mirian Watanabe¹, Cassiane Dezoti da Fonseca², Maria de Fatima Fernandes Vattimo³

RESUMO

Os modelos experimentais com animais oferecem possibilidades de conhecimento da fisiologia, da etiopatogenia das doenças e da ação de medicamentos que estão diretamente relacionados com a assistência de enfermagem de qualidade. Essa revisão integrativa descreve o estado atual dos aspectos instrumentais e éticos da pesquisa experimental com modelos animais, incluindo as principais recomendações dos comitês de ética que visam ao bem-estar animal e faz considerações sobre impacto de seus resultados na enfermagem assistencial. Os dados mostram que, no Brasil, o avanço na ética para o uso de animais para fins científicos consolidou-se com a Lei nº 11.794/2008, que estabelece os procedimentos éticos, atendendo ainda parâmetros sanitários, genéticos e experimentais. A aplicação da ética no manuseio de animais para fins científicos e didáticos e a obtenção de dados consistentes e de qualidade trazem contribuições inquestionáveis ao enfermeiro, uma vez que oferecem subsídios para se relacionar mecanismos fisiopatológicos e a clínica do paciente.

DESCRIPTORIOS

Experimentação animal
Pesquisa básica
Comitês de Cuidado Animal
Enfermagem
Revisão

ABSTRACT

Experimental animal models offer possibilities of physiology knowledge, pathogenesis of disease and action of drugs that are directly related to quality nursing care. This integrative review describes the current state of the instrumental and ethical aspects of experimental research with animal models, including the main recommendations of ethics committees that focus on animal welfare and raises questions about the impact of their findings in nursing care. Data show that, in Brazil, the progress in ethics for the use of animals for scientific purposes was consolidated with Law No. 11.794/2008 establishing ethical procedures, attending health, genetic and experimental parameters. The application of ethics in handling of animals for scientific and educational purposes and obtaining consistent and quality data brings unquestionable contributions to the nurse, as they offer subsidies to relate pathophysiological mechanisms and the clinical aspect on the patient.

DESCRIPTORS

Animal experimentation
Basic research
Animal Care Committees
Nursing
Review

RESUMEN

Los modelos experimentales con animales ofrecen la posibilidad de conocimiento de fisiología, etiopatogenia y la acción de los fármacos que están directamente relacionados con la calidad del cuidado de enfermería. Esta revisión integradora describe los aspectos instrumentales y éticos de la investigación experimental con modelos animales, incluyendo las principales recomendaciones de los comités de ética para resguardar el bienestar de los animales y las consideraciones sobre el impacto de sus resultados en la enfermería asistencial. Los datos muestran que, en Brasil, los avances en materia de ética sobre el uso de animales para fines científicos se consolidó con la Ley N° 11.794/2008 que establece los procedimientos éticos que considera el cumplimiento de los parámetros sanitarios, genéticos y experimentales. La aplicación de la ética en el manejo de animales con fines científicos y educativos y la obtención de datos consistentes y de calidad, traen aportes incuestionables a la enfermería, ya que ofrecen cánones para relacionar los mecanismos fisiopatológicos y clínicos del paciente.

DESCRIPTORIOS

Experimentación animal
Investigación básica
Comitês de atención animal
Enfermería
Revisión

¹ Doutora pela Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. ² Mestre pela Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. ³ Professora Livre Docente do Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. nephron@usp.br

INTRODUÇÃO

A utilização de modelos para aperfeiçoar o conhecimento acerca de doenças e tratamentos é fundamental para a avaliação, o acompanhamento e, muitas vezes, a cura. O desenvolvimento de estudos para comprovação de hipóteses determina primeiramente a decisão pelo método para obtenção dos resultados. Os modelos experimentais auxiliam a compreensão dos fenômenos naturais. Permitem ampliar o conhecimento da fisiologia, da etiopatogenia das doenças, da ação de medicamentos, dos resultados das intervenções cirúrgicas e ainda auxiliam a confirmação de hipóteses dificilmente isoladas em humanos pela coexistência de outras variáveis biológicas⁽¹⁻²⁾.

Há diversos modelos experimentais utilizados na pesquisa científica, desde o uso de animais, conhecidos como estudos *in vivo*, e aqueles em que são utilizadas células imortalizadas, conhecidos como *in vitro*. Dentre os últimos, destacam-se os modelos com células cultivadas em placas que reproduzem respostas fisiológicas e, por vezes, permitem a formação de tecidos normais ou com alguma alteração morfogênética, possibilitando assim a interpretação dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, mesmo longe de seu sítio de origem. Além dos modelos biológicos, existem ainda aqueles matemáticos, que podem ser utilizados para a predição do comportamento de doenças, contudo, são inapropriados para a identificação das variáveis biológicas envolvidas no processo saúde-doença⁽¹⁾.

Em que pese as restrições de manuseio dos modelos *in vivo*, eles continuam a apresentar vantagens incomparáveis na pesquisa na área da saúde. Nesse cenário, destacam-se os tratamentos para doenças miocárdicas, câncer, diabetes, doenças crônico-degenerativas, vacinas e muitos outros cujos avanços terapêuticos, quer sejam farmacológicos, quer sejam assistenciais, derivaram de modelos animais⁽³⁾. Destaca-se a necessidade de adoção de cuidados humanizados com animais para pesquisa, e de estratégias para garantir o bem-estar animal.

Os modelos animais são empregados para o estudo de morbidades ou mecanismos fisiopatológicos humanos ou de animais. Animais com morbidades semelhantes podem ser estudados e morbidades humanas podem ser induzidas em animais e seus resultados podem ser empregados para o esclarecimento da progressão de um processo patológico ou ainda para identificar os pontos críticos de sua evolução. Os modelos animais empregados no estudo de doenças ou mecanismos fisiopatológicos humanos traduzem-se em benefícios inegáveis, porém a existência de questionamentos referentes a sua aplicabilidade e validade na transposição para a prática clínica ainda persiste em alguns casos⁽¹⁻²⁾.

Atualmente, a utilização de animais em pesquisa segue diretrizes estabelecidas por comitês internacionais

e nacionais. Seus princípios baseiam-se em direitos iguais, que consistem nos direitos à existência dos animais, além de o direito de serem respeitados pelo homem. Isso posto, é consenso de que a experimentação animal que implique em sofrimento físico ou psicológico é incompatível com o direito do animal, quer se trate de uma experiência médica, científica, comercial ou qualquer outra⁽⁴⁻⁶⁾.

No Brasil, foi sancionada a Lei nº 11.794/2008, que regulamenta e estabelece os procedimentos para o uso de animais para fins científicos. A Lei estabelece a criação do Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal – CONCEA e torna obrigatória as Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUA) em instituições com atividade de pesquisa ou ensino com a finalidade de garantir o cuidado adequado e manejo ético de animais para fins científicos e didáticos⁽⁷⁾.

Considerando que algumas dúvidas sobre o uso do modelo animal ainda persistem e que o impacto da pesquisa experimental com animal na assistência de enfermagem é nebuloso, esta revisão tem o objetivo de contribuir para pesquisa em saúde e em enfermagem discorrendo sobre os aspectos instrumentais e éticos da pesquisa experimental com modelos animais.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura que seguiu as etapas preconizadas: formulação do tema, estabelecimentos de critérios de inclusão e exclusão do estudo, definições das informações extraídas dos estudos selecionados, avaliação dos estudos e apresentação dos resultados⁽⁸⁾.

O levantamento bibliográfico foi realizado pela Biblioteca Virtual em Saúde nas bases de dados eletrônicas LILACS – Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, IBICS – Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde, MEDLINE – Literatura Internacional em Ciências da Saúde, Biblioteca Cochrane, SciELO – *Scientific Electronic Library Online*. Utilizou-se a terminologia em saúde que consta dos descritores DeCS/MeSH: Pesquisa Básica/*Basic Research*, Experimentação animal/*Animal Experimentation* e Comitês de cuidado animal/*Animal care committees*. Os descritores foram combinados entre si, de acordo com a base de dados.

A questão norteadora da revisão integrativa foi *Como definir os aspectos básicos da pesquisa com modelos animais?*. Os critérios de inclusão adotados foram: artigos e periódicos disponíveis na íntegra *on line*, nos idiomas português, espanhol e inglês e com o recorte temporal de 2001 a 2013. Foram excluídos estudos com abordagens específicas que englobam mecanismos fisiopatológicos de doenças, pesquisa básica em modelos *in vitro* e pesquisa comportamental. Ao todo, foram selecionados 21 artigos. Procedeu-se a leitura de cada

resumo/artigo. A síntese e análise dos estudos possibilitou o agrupamento dos dados em unidades temáticas relacionadas à pesquisa experimental com modelos animais, subdivididas em: pesquisa experimental com modelos animais, princípios da pesquisa experimental com modelos animais, cuidado e manejo ético dos animais, legislação brasileira, pesquisa experimental para a enfermagem.

RESULTADOS

Os artigos selecionados foram listados no Quadro 1. Houve predomínio de revistas nacionais, com 11 artigos (52,4%), sendo 2 artigos provenientes de revistas de enfermagem, e 10 artigos (47,6%) de revistas internacionais com origem nos Estados Unidos e Inglaterra. O Quadro 2 sumariza os principais achados de cada artigo incluído na amostra.

Quadro 1 - Artigos selecionados, segundo autores, revista, país de origem, título e ano de publicação.

Nº	Revista / País	Título	Ano
E1	Acta Cir Bras /	Modelos experimentais em pesquisa	2005
E2	Brasil	The origins and early days of the three Rs concept.	2009
E3	Altern Lab Anim / Inglaterra	Research ethics in animal models	2012
E4	Braz J Otorhinolaryngol / Brasil	Use of animals in experimental research: an ethical dilemma?	2004
E5	Gene Ther / Inglaterra	Modelos animais na pesquisa biomédica.	2010
E6	Sci Med / Brasil	Tendências em experimentação animal.	2009
E7	Rev Bras Cir Cardiovasc/ Brasil	Ethical and scientific considerations regarding animal testing and research.	2011
E8	PloS One / Estados Unidos	Progress in animal experimentation ethics: a case study from a Brazilian medical school and from the international medical literature.	2012
E9	Acta Cir Bras / Brasil	Reduction	2013
E10	Alter Lab Anim / Inglaterra	Aspectos fundamentais da experimentação animal - aplicações em cirurgia experimental.	2010
E11	Rev Assoc Med Bras / Brasil	Pain in laboratory animals: the ethical and regulatory imperatives.	2011
E12	PloS One / Estados Unidos	Aspectos éticos da experimentação animal.	2003
E13	Rev Bras Anestesiol / Brasil	Animal ethics training for postgraduates in medical schools in India: catch them young!	2013
E14	Alter Lab Anim / Inglaterra	Animal ethics training for postgraduates in medical schools in India: catch them young!	2013
E15	Alter Lab Anim / Inglaterra	Bioética em la experimentación científica com animales: cuestión de regulamentación o de actitud humana	2012
E16	Rev Lasallist Investig / Bolívia	The ethics of using laboratory animals to develop medicine for lifestyle.	2013
E17	Alter Lab Anim / Inglaterra	Animal models of cancer pain.	2008
E18	Comp Med / Estados Unidos	Ética e experimentação animal.	2001
E19	Acta Cir Bras / Brasil	A regulação do uso de animais no Brasil do século XX e o processo de formação do atual regime aplicado à pesquisa biomédica.	2010
E20	Hist Cien Saude Manguinhos / Brasil	As ciências básicas e a enfermagem	2011
E21	Rev Lat Am Enfermagem / Brasil	Pesquisa básica na enfermagem.	2004

Quadro 2 - Síntese dos artigos selecionados.

Nº	Revista / País
E1	Revisão realizada com o objetivo de classificar os principais modelos experimentais utilizados em pesquisas e suas possíveis aplicações na pesquisa experimental. Destaca a classificação dos animais segundo a condição sanitária, genotípica e modelo experimental.
E2	Definição do conceito 3Rs (replacement – substituição, reduction - redução, refinement - refinamento) de Russel e Burch (1959), respondendo a questões atuais, de acordo com os princípios para manuseio de animais laboratório.
E3	Revisão de literatura. Descreve o uso de animais em experimentação na pesquisa médica, segundo a legislação atual brasileira (lei nº 11.794/08). Pontua aspectos positivos da pesquisa com modelo animal.
E4	Relato detalhado da pesquisa experimental, com início de estudos fisiológicos experimentais de Claude Bernard até os dias atuais. Considera o manuseio ético e humanizado dos animais de laboratório. Analisa de forma quantitativa o uso de várias espécies animais e o objetivo do estudo.
E5	Relato da necessidade de pesquisa experimental para obtenção de conceitos importantes para o tratamento de várias doenças. Justifica e relata benefícios da pesquisa experimental.
E6	Análise de estudos publicados em revistas nacionais que empregam modelos animais com o objetivo de descrever os aspectos relacionados à pesquisa experimental.
E7	Reforço ao conceito dos três Rs em uma abordagem moderna com uma reflexão relacionada a estudos em neuroanatomia e psicologia de mamíferos de grande e pequeno portes, reptéis e cetáceos.

Continua...

Nº	Revista / País
E8	Apresentação de uma análise de projetos submetidos ao Comitê de Ética para uso de animais no período de 2002 a 2009. O artigo realizou uma análise comparativa das publicações apresentadas pela comunidade biomédica internacional. Enfatizou as principais diretrizes para publicação em revistas de alto impacto, instituídas há mais de 40 anos, como análise e aprovação pelo comitê de ética para uso de animais e o cumprimento dos princípios éticos de manuseio de animais de laboratório.
E9	Reforço à necessidade de treinamento e preparo de pesquisadores na área experimental com animais para elaboração precisa do experimento, baseada em estudos anteriores, interpretação e análise estatística dos resultados obtidos.
E10	Artigo amplo de revisão que descreve os fundamentos da pesquisa animal, principalmente para as espécies camundongo, ratos e coelhos. Discorre sobre a padronização de modelos experimentais, genética, ambiente, segurança, analgesia, eutanásia, cuidados no pós-operatório e finalmente legislação brasileira para manuseio de animais de laboratório.
E11	Descreve o advento de novas tecnologias para aperfeiçoar a utilização de animais em estudos, reduzir o número de animais e substituir animais em larga escala. Discute sobre o melhor reconhecimento da dor e seus tratamentos e divulga informações sobre "melhores práticas", incluindo o manuseio ético e humanizado de animais para fins científicos.
E12	Descrição dos princípios éticos para o manuseio de animais de laboratório com objetivo de promover o bem-estar animal.
E13	Breve relato para manuseio ético de animais de laboratório para ensino e pesquisa. Foco em treinamento e manuseio humanizado que inclui analgesia, sedação e eutanásia.
E14	Introdução do quarto R – reabilitação – descreve a importância do treinamento de todos profissionais para manuseio correto e a realização de procedimentos padronizados recomendados para cada espécie.
E15	Artigo de reflexão que desta os principais aspectos bioéticos da experimentação com animais: evolução da ciência e o bem-estar animal. Ressalta a importância das comissões de ética para o uso de animais.
E16	Breve relato referente ao uso de animais para sobrevivência da humanidade. Enfatiza a necessidade de uso de animais como fonte de alimento e também para pesquisa científica que auxilia na descoberta de novas drogas, a partir de uma consciência humanizada e ética.
E17	Descreve novas intervenções para controle da dor em modelo experimental de indução de neoplasias, bem como métodos mais eficazes para quantificar a dor em animais (ratos, camundongos).
E18	Reflexão ética que apresenta as principais justificativas para o manuseio ético de animais em pesquisa. Reforça o direito e o respeito aos animais.
E19	Análise da política pública e regulatória do Brasil sobre o uso de animais no ensino e na pesquisa biomédica. Aborda a situação jurídica da proteção dos animais no país sob a lei 11.794/2008.
E20	Abordagem da pesquisa experimental para a enfermagem, reforçando que pode ser um facilitador da intersecção entre resultados da ciência básica e a área assistencial.
E21	Revisão bibliográfica com foco na integração da ciência fundamental e experimental com as ações diárias do enfermeiro.

DISCUSSÃO

O estudo realizado permitiu descrever os princípios que norteiam a pesquisa com modelos animais e identificar as questões relacionadas aos procedimentos éticos vigentes no país e no mundo.

A pesquisa experimental com modelos animais

A pesquisa experimental compreende estudos com animais, cadáveres, culturas de células e tecidos⁽⁹⁾. Na ciência da saúde, permite aprimorar o conhecimento da fisiologia, da etiopatogenia das doenças e das ações de novos tratamentos. Contudo, para que se obtenham resultados éticos e de qualidade, o modelo experimental deve ser reproduzir o mais fielmente possível o que se pretende estudar^(1,9).

Os modelos animais destacam-se em quase todos os campos da pesquisa biológica. O primeiro relato de pesquisa experimental com modelo animal foi realizado no ano de 1860 por Claude Bernard, conhecido como o pai da fisiologia experimental contemporânea. Bernard foi um dos pioneiros em desenvolver e descrever publicamente as vantagens da reprodução de modelos animais para o avanço da ciência. De seus ensaios derivaram os princípios da biomedicina experimental adotados até hoje. Segundo ele, a maioria dos avanços biomédicos foi

obtida por meio de experimentos laboratoriais e somente aqueles desenvolvidos com animais são capazes de reproduzir fielmente os modelos originais⁽⁴⁻⁵⁾.

Um exemplo clássico de menosprezo ao modelo animal foi à hipótese de que a penicilina nunca poderia ser utilizada em humanos e que seu uso era restrito a uma espécie de animais de laboratório, as cobaias. Naquele momento, esse fato invalidou qualquer intenção de utilização daquele agente em seres humanos. Caso essa proposição não tivesse sido questionada e o processo de investigação tivesse sido definitivamente interrompido, a penicilina não seria hoje considerada segura e nem tampouco teria representado um marco no campo de tratamentos antimicrobianos⁽¹⁰⁾.

As pesquisas *in vivo* são classificadas em quatro categorias, segundo o modelo de experimentação: 1) induzida – situações em que a condição/doença a ser investigada é induzida experimentalmente; 2) espontânea – utiliza variantes genéticas de doenças humanas que ocorrem naturalmente em animais; 3) negativa – utiliza animais em que uma doença específica não se desenvolve ou que demonstrem falta de reatividade a um estímulo específico; 4) órfão – condição que ocorre naturalmente em animais em condições não descritas em seres humanos e posteriormente adotada quando a doença é identificada no homem⁽²⁻³⁾.

Os princípios da pesquisa experimental com modelos animais

Historicamente, as premissas éticas e de bem-estar animal referentes aos ensaios de pesquisa caminham paralelamente à evolução da pesquisa experimental. Em 1959, no livro intitulado *The principles of humane animal experimental techniques*, escrito por William Russell e Rex Burch, foi apresentada pela primeira vez a regra dos três R, hoje conhecida e aplicada mundialmente: reposição, redução e refinamento, que rege os princípios éticos da pesquisa com animal^(4-5,11).

A reposição refere-se à substituição de animais maiores por menores. Essa orientação sugere que micro-organismos, plantas, ovos, répteis, anfíbios e invertebrados sejam preferenciais na pesquisa, evitando-se o uso de animais de *sangue quente*⁽⁴⁻¹¹⁾. Estudo de caso realizado em uma universidade brasileira demonstrou que os ratos e camundongos são as espécies mais utilizadas na pesquisa experimental⁽¹²⁾. A pesquisa com modelos animais vivos deve considerar a substituição de uma espécie por outra de categoria inferior na escala zoológica, a adoção de métodos computadorizados ou ainda modelos *in vitro*, como alternativos. Cabe ressaltar que nem sempre a adoção do princípio da reposição é possível e por vezes pode comprometer a reprodução integral do evento biológico em virtude da inexistência do ambiente original e de todas as variáveis fisiológicas e patológicas relacionadas⁽⁴⁻¹¹⁾.

A redução está relacionada à seleção do menor número possível de animais por estudo. Pressupõe a realização de estudos piloto para identificar potenciais problemas, a utilização exata dos animais teste e seus controles, a obtenção do máximo de informação a respeito do estudo antes do seu início, a predição estatística anterior ao estudo, a minimização de variáveis ambientais como doenças, estresse e dieta que possam interferir nos resultados e, por fim, a seleção da espécie apropriada para aquela finalidade^(4,11,13). Os animais utilizados em pesquisa devem reunir condições ideais, ou seja, devem ser mantidos em ambientes controlados para a manutenção dos parâmetros sanitários e genéticos que garantam a uniformidade em relação às variáveis ambientais, genéticas e experimentais⁽²⁻³⁾. O tamanho da amostra pode ser estimado por relações matemáticas entre o valor do efeito estudado (a diferença biologicamente significativa), o desvio padrão (usualmente obtido de um piloto), o nível de significância (usualmente entre 0,05 e 0,01) e o poder da prova (usualmente entre 80 e 90%)⁽¹⁴⁾. A variabilidade da amostra também pode ser reduzida com procedimentos padronizados, objetivos bem definidos, métodos acurados para mensurar as respostas que permitam aceitar ou rejeitar a hipótese inicial. Outro aspecto a ser ressaltado é que os resultados experimentais sem significância estatística também devem ser publicados para assegurar a não redundância de estudos similares⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Por fim, o refinamento da técnica consiste na adoção de diferentes estratégias para evitar ou reduzir o estresse,

dor ou sofrimento desnecessário aos animais. Mesmo nos ensaios em que a dor ou situações de estresse forem os objetos de estudo, modelo incomum na atualidade, medidas de conforto devem ser implementadas e nunca se deve permitir níveis de desconforto superiores àqueles tolerados pelos humanos^(4,11). O bem-estar animal é um pré-requisito para resultados experimentais mais realísticos, portanto devem ser prioridade de escolha os procedimentos que reduzam seu sofrimento e melhorem o seu bem-estar por meio de uso de analgésicos e sedativos⁽⁵⁻⁶⁾.

O cuidado e o manejo ético dos animais

A diversidade de técnicas e comportamentos de modelos animais exigiu a elaboração de guias para a padronização de condutas que assegurassem o respeito ao animal e a confiabilidade dos resultados^(4,11).

Em Genebra no ano de 1985, o Conselho *International Organizations of Medical Sciences* estabeleceu padrões éticos para o desenvolvimento de pesquisa em modelos animais por meio da elaboração dos *Principles for Biomedical Research Involving Animals* que foram adotadas internacionalmente por várias instituições de ensino e pesquisa⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Nesse consenso, as principais recomendações foram⁽¹⁷⁾:

- o avanço do conhecimento biológico requer muitas vezes o uso de animais vivos de perfeita qualidade e de uma larga variedade de espécies;
- métodos alternativos devem ser utilizados sempre que apropriados;
- a experimentação animal deve ser conduzida apenas após a consideração de sua relevância para a saúde do homem e dos animais;
- pesquisadores e outras pessoas envolvidas na pesquisa devem ter como imperativo ético a conduta de evitar ou minimizar o desconforto, estresse e dor nos animais.

Considerando que a prioridade da pesquisa é o bem-estar dos animais de laboratório, os biotérios de experimentação devem ter características padrão pré-determinadas para a manutenção da temperatura, umidade, ciclos alternados de dia e noite e filtração eficiente para manutenção da qualidade do ar^(6,18). Ainda com o objetivo de garantir o bem-estar animal, o ambiente de cativeiro pode ser modificado para proporcionar estímulos para que os animais atendam suas necessidades espécie-específicas. Exemplos de enriquecimento ambiental seriam acessórios semelhantes a ninhos, tubos que sirvam de esconderijo e áreas de refúgio para roedores e coelhos⁽⁶⁻¹⁸⁾.

O manuseio e procedimento cirúrgico ou a administração de medicamentos em animais devem ser realizados apenas por profissionais habilitados. Recentemente, a introdução do conceito do quarto R, a reabilitação, reforça a necessidade de treinamento e aperfeiçoamento da equipe de pesquisa⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

A *Federation of European Laboratory Animal Science Association* (FELASA) recomenda a existência de quatro categorias de profissionais (**A**, **B**, **C** e **D**) em laboratórios de pesquisa com modelos animais e recomenda o treinamento específico para as categorias **A**, **B** e **C**. Na categoria **A**, seria o profissional ou pesquisador que inicia a sua formação teórico-prática e, somente quando adquire a experiência laboratorial, evolui na escala de dificuldades para desempenho das tarefas rotineiras no manuseio de animais. A categoria **B** deve ser reservada para profissionais e pesquisadores que realizam procedimentos com animais e a categoria **C** inclui o profissional ou pesquisador responsável pelo experimento com animais. A categoria **D** é restrita ao profissional ou pesquisador com formação especializada para cuidado e manuseio de animais em laboratório⁽¹⁸⁾.

Atualmente, na pesquisa experimental realizada em modelos animais para fins didáticos ou de pesquisa é mandatória a minimização do desconforto, do estresse e da dor durante todo o experimento^(6,15,21). Segue-se sempre a premissa de que todos os procedimentos que resultem em dor no homem, também causam dor em outras espécies vertebradas^(15,21). Esses procedimentos que podem causar dor ou angústia momentânea ou mínima devem ser realizados evitados ao máximo ou, em caso extremo de necessidade científica, sob sedação, analgesia ou anestesia. Ao final do experimento ou em qualquer momento da pesquisa, quando o animal manifestar dor severa ou crônica, angústia, desconforto ou invalidez que não podem ser aliviados, ele deve ser submetido a eutanásia de maneira rápida e indolor^(6,15,21-22).

Muitas vezes, a eutanásia é considerada a principal alternativa para o gerenciamento da dor em modelos crônicos ou de difícil controle⁽¹⁵⁾. Um exemplo clássico é a dor oncológica em neoplasias de origem óssea ou da cavidade oral que está presente nos estágios precoces da evolução desta doença em humanos e em modelos animais de indução. O controle da dor crônica é realizado por meio do gerenciamento contínuo e o uso progressivo do tratamento com opioides que incluem potentes formulações como a morfina. A administração de altas doses de analgésicos e a progressão da doença podem alterar os dados da pesquisa, portanto, a eutanásia surge como principal alternativa para controle da dor⁽²³⁾. Princípios éticos que visam o bem-estar dos animais de laboratórios exigem justificativas consistentes e consideram como altamente questionáveis os experimentos que provocam dor severa ou acima do limiar de tolerância de animais conscientes não anestesiados⁽¹⁵⁾.

Sublinhe-se que, apesar da extrema necessidade da reprodução de modelos biológicos em animais para o avanço da ciência em saúde em benefício da humanidade, sua implementação exige o respeito ao direito e a preservação de sua vida sem sofrimento de todos os animais. Padrões éticos, conhecimento e responsabilidade são os fundamentos básicos para o planejamento de uma pesquisa com modelos animais.

A reflexão acerca da forma e da necessidade da pesquisa com animais deve ser diária e particular e considerar que: *Quem não sabe o que procura, não entende o que encontra* (Claude Bernard).

Legislação brasileira

No Brasil, o Decreto Lei nº 6638/1979 foi o primeiro que estabeleceu normas para a prática didático-científica da viviseção de animais⁽²⁴⁾. Em 1998 foi sancionada a Lei nº 9605/1998 ou a lei de crimes ambientais, que estabelece como crime e define multa e pena para quem praticar atos de abuso e maus tratos, ferir ou mutilar animais de qualquer espécie. Inclui na mesma categoria a pessoa que realiza experiência dolorosa e cruel com animais vivos, ainda que para fins didáticos ou científicos⁽²⁵⁾.

Atualmente, a Lei nº 11.794/2008, conhecida como lei Arouca, estabelece procedimentos para o uso científico de animais⁽²⁶⁻²⁷⁾. Determina a criação do CONCEA, formado por uma equipe multidisciplinar de caráter normativo, consultivo, deliberativo e recursal. O CONCEA torna obrigatório o credenciamento e a formação de CEUA em todas as instituições que utilizam animais para fins didáticos ou científicos e também administra o cadastro de protocolos experimentais ou pedagógicos aplicáveis aos procedimentos de ensino e projetos de pesquisa científica realizadas ou em andamento em todo o país, a partir de informações remetidas pelas CEUA⁽⁷⁾.

A lei Arouca versa sobre condições de criação em biotérios, intervenções recomendadas no protocolo experimental, cuidados especiais como sedação e analgesia adequadas, morte humanitária, conforme estabelecidas pelo CONCEA. Os artigos 17 e 18 definem penalidades para pessoas ou instituições que transgredirem esses regulamentos, incluindo advertência, multa, suspensão e interdição temporária e definitiva das atividades⁽⁷⁾.

Essas determinações federais visam assegurar a definição de um planejamento cuidadoso dos experimentos, conhecimento de leis e diretrizes do país e a aplicação de princípios éticos para o manuseio de animais de laboratório para resguardar o bem-estar animal e o reconhecimento das pesquisas em publicações no mundo científico^(5,14,27).

A pesquisa experimental para a enfermagem

A ciência básica é definida como estudos que fundamentam a formação profissional nas áreas biológicas, humanas e exatas. Funciona como um suporte para a prática profissional e a realização da pesquisa aplicada⁽²⁸⁾. O enfermeiro habilitado no desenvolvimento da pesquisa experimental busca contribuições para a sistematização da assistência e o aprimoramento da capacidade de relacionar mecanismos fisiopatológicos, ação de drogas e a clínica do paciente⁽²⁸⁻²⁹⁾.

O novo conceito de interdisciplinaridade na pesquisa em enfermagem valoriza a proposta de interface profissional e acadêmica, uma vez que possibilita a integração

de informações, dados, técnicas, instrumentos, perspectivas, conceitos ou teorias de várias disciplinas ou especialidades para avançar na compreensão ou na resolução de problemas⁽³⁰⁾.

CONCLUSÃO

As premissas éticas e o bem-estar animal levaram ao estabelecimento da regra dos três R reposição, redução e refinamento. A pesquisa experimental com animais mantém ambientes controlados para o atendimento dos

parâmetros sanitários e genéticos que garantem a uniformidade em relação às variáveis ambientais, genéticas e experimentais. A prioridade da pesquisa é o bem-estar dos animais de laboratório, sendo que seus direitos devem ser respeitados, segundo a Lei nº 11.794/2008 que estabelece procedimentos para o uso científico de animais.

A pesquisa experimental com animais pode se traduzir em contribuições inquestionáveis ao enfermeiro e oferece subsídios conceituais para relacionar mecanismos fisiopatológicos, ação de medicamentos e a clínica do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Desenho de pesquisa. *Acta Cir Bras.* 2005;20(Supl 2):2-9.
2. DaMatta RA. Modelos animais na pesquisa biomédica [editorial]. *Sci Med.* 2010; 20(3):210-11.
3. Monteiro R, Brandau R, Gomes WJ, Braille DM. Tendências em experimentação animal. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(4):506-31.
4. Balls M. The origins and early days of the Three Rs concept [editorial]. *Altern Lab Anim.* 2009;37(3):255-65.
5. Miziara ID, Magalhães AT, Santos MD, Gomes EF, Oliveira RA. Research ethics in animal models. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78(2):128-31.
6. Damy SB, Camargo RS, Chammas RE, Figueiredo LF. Aspectos fundamentais da experimentação animal - aplicações em cirurgia experimental. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(1):103-11.
7. Brasil. Lei n. 11.794, de 8 de outubro de 2008. Dispõe sobre procedimentos para o uso científico de animais. *Diário Oficial da União, Brasília, 9 out. 2008. Seção 1, p.1.*
8. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa par incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2008;17(4):758-64.
9. Ferreira LM, Hochman B, Barbosa MVJ. Modelos experimentais em pesquisa. *Acta Cir Bras.* 2005;20(2):28-34.
10. Baumans V. Use of animals in experimental research: an ethical dilemma? *Gene Ther.* 2004;11(Suppl 1):S64-6.
11. Ferdowsian HR, Beck N. Ethical and scientific considerations regarding animal testing and research. *PloS One.* 2011;6(9):e24059.
12. Ramalli Jr EL, Ho W, Alves M, Rocha EM. Progress in animal experimentation ethics: a case study from a Brazilian medical school and from the international medical literature. *Acta Cir Bras.* 2012;27(9):659-63.
13. Balls M. Reduction. *Altern Lab Anim.* 2013;41(2):P24-5.
14. Eckelman WC, Kilbourn MR, Joyal JL, Labiris R, Valliant JF. Justifying the number for each experiment. *Nucl Med Biol.* 2007;34(3):229-32.
15. Carbone L. Pain in laboratory animals: the ethical and regulatory imperatives. *PloS One.* 2011;6(9):e21578.
16. Schnaider TB, Souza C. Aspectos éticos da experimentação animal. *Rev Bras Anestesiologia.* 2003;53(2):278-85.
17. U. S. National Institute for Health; Department of Agriculture. Consensus recommendations on effective institutional Animal Care and Use Committees. *Lab Anim Sci.* 1987;37(n. spec):11-3.
18. Guillen J. FELASA guidelines and recommendations. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2012;51(3):311-21.
19. Shehnaz SI, Agarwal AK. Animal ethics training for postgraduates in medical schools in India: catch them young! *Altern Lab Anim.* 2013;41(1):P2-4.
20. Tiplady C. Animal use in veterinary education-the need for a fourth R: respect. *Altern Lab Anim.* 2012;40(5):P5-6.
21. Giraldo LFG, Zulunga CG. Bioética em la experimentación científica com animales: cuestión de regulamentación o de actitud humana. *Rev Lasallist Investig.* 2012; 9(1):159-66.
22. Phillips C. The ethics of using laboratory animals to develop medicines for lifestyle diseases. *Altern Lab Anim.* 2013;41(2):P22-3.
23. Pacharensak C, Beitz A. Animals models of cancer pain. *Comp Med.* 2008; 58(3):220-33.
24. Brasil. Lei n. 6638, de 8 de maio de 1979. Dispõe sobre normas para prática didático-científica de vissecação de animais e dá outras providências. *Dário oficial da União, Brasília, 10 maio 1979. Seção1, p.6537.*

25. Brasil. Lei n. 9605, de 12 de fevereiro de 1998. Dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente e outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 13 fev. 1998. Seção 1, p.1.
26. Machado CJS, Filipecki ATP, Teixeira MO, Klein HE. A regulação do uso de animais no Brasil do século XX e o processo de formação do atual regime aplicado à pesquisa biomédica. Hist Ciênc Saúde Manguinhos. 2010;17(1):87-105.
27. Pimenta LG, Silva AL. Ética e experimentação animal. Acta Cir Bras. 2001;16(4): 255-60.
28. Cárnio EC. Basic sciences and nursing [editorial]. Rev Latino Am Enferm. 2011;19(5):1061-2.
29. Alves LMM, Nogueira MS, Godoy S, Cárnio EC. Pesquisa básica na enfermagem. Rev Latino Am Enferm. 2004;12(1):122-7.
30. Oliveira MAC. Interdisciplinarity in nursing education and research [editorial]. Rev Esc Enferm USP [Internet]. 2012 [cited 2013 May 22];46(2):1-2. Available from: http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v46n2/en_a01v46n2.pdf

Apoio

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (Processo nº 2011/24028-6).