

RAZÕES DO EMPREGO DE ANIMAIS COMO MODELO EXPERIMENTAL EM AULAS PRÁTICAS E COMO FERRAMENTA DE INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA

Vera Lucia Dias Siqueira*, Roberto Barbosa Bazotte**

SIQUEIRA, V.L.D.; BAZOTTE, R.B. Razões do emprego de animais como modelo experimental em aulas práticas e como ferramenta de investigação científica. *Arq. Apadec*, 8(2):12-15, 2004.

RESUMO. Modelos experimentais, empregando animais, têm um importante papel na pesquisa científica e no ensino da ciência. Entretanto faz-se necessário observar que a escolha do modelo adequado em cada situação deve ser criteriosa, já que não existe um modelo animal ideal para simular uma condição 100% extrapolável para humanos. Este trabalho revisa aspectos éticos e históricos na escolha do animal em aulas práticas e na pesquisa científica.

PALAVRAS-CHAVE: animal; aulas práticas; pesquisa científica.

SIQUEIRA, V.L.D.; BAZOTTE, R.B. Reasons for the use of animals as experimental models in practice classes and as a tool for scientific investigation. *Arq. Apadec*, 8(2):12-15, 2004.

ABSTRACT. Experimental models using animals has an important role in scientific research and in science teaching. However, it is necessary to note that the choice of the adequate model in each instance has follow strict criteria, once there is not an ideal animal model to simulate a condition 100% applicable to humans. This work reviews ethical and historical aspects of the animal choice in practice classes and in scientific research.

KEY WORDS: animal; practice classes; scientific research.

INTRODUÇÃO

Estudos pré-clínicos empregando animais de laboratório (ratos, camundongos, cães, coelhos etc.) como modelo experimental têm constituído um precioso instrumento para a compreensão e tratamento de um grande número de patologias humanas. Da mesma maneira, em aulas práticas de farmacologia, estes animais são rotineiramente empregados para a demonstração do efeito de drogas em humanos.

Investigações utilizando animais, provavelmente, tiveram início com Hipócrates há mais de dois mil anos, mas foi Willian Harvey quem publicou, em 1638, o primeiro trabalho científico empregando animais. Neste trabalho, sob o título *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*, o autor apresentou os resultados obtidos em estudos experimentais sobre a fisiologia da circulação sanguínea em mais de 80 diferentes espécies animais (Harvey apud REICH, 1995). Desde então, inúmeros trabalhos, empregando animais para estudos em favor da saúde humana foram registrados. Assim, em meados do século XIX, Claude Bernard obteve hiperglicemia aguda em cães após punção do quarto ventrículo, demonstrando uma participação do sistema nervoso central na regulação da glicemia.

Outro interessante exemplo nos vem dos estudos de Pavlov em cães, cujo conjunto de experimentos iniciados no final do século XIX resultaram no que hoje conhecemos como condicionamento Pavloviano. Em relação a Pavlov, verifica-se em suas pesquisas uma enorme preocupação com o bem estar dos animais, o que pode ser resumido no texto abaixo transcrito:

Carece dizer que o desejo de cumprir nossa tarefa com maior confiança, para evitar perda de tempo e trabalho, e para poupar o animal tanto quanto possível, fez-nos observar estritamente todas as precauções tomadas pelos cirurgiões com seus pacientes. Aqui, também, tivemos que aplicar a anestesia própria, observar limpeza impecável durante a operação, providenciar compartimentos limpos depois da operação, e observar metuculoso cuidado com os ferimentos. Nossos saudáveis e felizes animais fizeram seu trabalho de laboratório com verdadeiro prazer. Eles sempre saíam de suas jaulas para o laboratório e prontamente pulavam sobre as mesas onde nossas experiências e observações eram conduzidas.

Apesar do evidente exagero de Pavlov, seu texto demonstra claramente uma preocupação com aspectos éticos no emprego de animais de laboratório (PAVLOV, 1980).

*Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo, 5790 – 87020-900 – Maringá-PR, Departamento de Análises Clínicas – Bloco J-90, Sala 05, e-mail: vlidsiqueira@uem.br; **Professor Adjunto do Departamento de Farmácia e Farmacologia – Bloco K-80, Sala 04, e-mail: rbbazotte@uem.br.

Este trabalho constitui uma breve revisão sobre os aspectos éticos e históricos na escolha do modelo experimental animal para uso em aulas práticas e pesquisa científica.

DESENVOLVIMENTO

Ética no uso de modelos animais

Inicialmente influenciados pelas idéias do filósofo francês René Descartes (1596-1650) sobre as diferenças entre homens e animais, os cientistas realizavam seus experimentos utilizando animais sem grandes preocupações. De acordo com este pensador, os processos de pensamento e sensibilidade correspondem à alma, de onde deduziram os cientistas que, por serem desprovidos de uma “alma racional” não havia possibilidade dos animais sentirem dor. Já no final do século XVIII e início do século XIX, apareceram as primeiras ações com relação à proteção animal. Em 1876, no Reino Unido, foi proposta a primeira lei regulamentando o uso de animais em pesquisa, através do *British Cruelty to Animal Act* e, em 1909, surgiu a primeira publicação norte-americana sobre aspectos éticos da utilização de animais em experimentação, proposta pela Associação Médica Americana (RAYMUNDO & GOLDIM, 2000).

Uma proposta precursora dos esforços em humanizar o emprego de animais como modelos experimentais foi publicada no livro de RUSSEL & BURCH (1959), onde os autores estabeleceram os três “Rs” da pesquisa em animais: *Replace, Reduce and Refine* (substitua, reduza e refine). Estas medidas visavam substituir, sempre que possível, o modelo animal por técnicas alternativas, reduzir o número de exemplares utilizados e minimizar o sofrimento dos animais.

O movimento contra a viviseção animal tem crescido desde a década de 80, principalmente nos EUA e Europa, onde surgiram grupos radicais em defesa dos direitos animais. Este fato levou a Associação Mundial de Medicina a publicar uma declaração específica sobre o uso de animais em pesquisas biomédicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996).

No Brasil a primeira lei que estabelece normas para a prática didático-científica da viviseção de animais em experimentos científicos foi publicada em 1979 – Lei nº 6.638 (BRASIL, 1979) – mas esta nunca foi regulamentada. Já na Constituição da República Federativa do Brasil (BRASIL, 1988) o ato de crueldade contra animais é norma constitucional. Vários projetos de lei, visando regulamentar a experimentação animal, foram apresentados ao Congresso Nacional Brasileiro em 1996, entretanto, até o início deste século, nenhum deles havia sido aprovado.

Mesmo não havendo leis específicas em nosso país, existe uma grande preocupação, entre os

pesquisadores, quanto aos cuidados com os animais utilizados em pesquisas. O COBEA – Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – durante seu congresso em 1991, elaborou um código de ética que vem sendo amplamente divulgado entre os profissionais da área. Este código de ética é composto de nove artigos que encerram em si três princípios básicos: sensibilidade, bom senso e boa ciência (KLOTZEL et al., 1996; GOLDENBERG, 2000).

Do ponto de vista ético, é consenso entre os pesquisadores que os animais utilizados em pesquisas científicas devem ser tratados de forma adequada, sendo que o investigador tem o dever de evitar a dor e o sofrimento desnecessários.

No que se refere ao emprego de animais em aulas práticas, temos substituído parte de nossas aulas práticas de farmacologia por um vídeo, no qual o estudante pode acompanhar passo a passo diversos aspectos do efeito de drogas no organismo (BAZOTTE, 1998).

Escolha do modelo experimental animal adequado

Os modelos animais são imprescindíveis à compreensão da patofisiologia de determinada enfermidade bem como na demonstração aos estudantes de inúmeros fenômenos biológicos. Apesar de muitos estudos poderem ser conduzidos *in vitro*, como em linhagens celulares, os modelos animais oferecem uma enorme gama de possibilidades na pesquisa científica (MATHÉ, 1995) e em aulas práticas (CARLINI, 1973).

Cada estudo deve ter o seu modelo experimental definido, já que não existe um modelo animal capaz de satisfazer os requisitos necessários para esclarecer todas as hipóteses. Muitas doenças têm características únicas, sendo que o modelo animal deve ter tais características (MOGHADASIAN et al., 2001; WEIDNER, 2002).

Durante a seleção de um modelo experimental animal, deve-se avaliar a reprodutibilidade dos resultados, bem como se tal modelo mimetiza o aspecto biológico humano que está sendo investigado. Em se tratando de ensaios farmacológicos, é necessário escolher um modelo que seja sensível o suficiente para detectar mudanças significativas, sem haver necessidade de se empregar grandes quantidades do composto a ser testado, principalmente quando este é de difícil obtenção. Uma falha para medir mudanças com exatidão e sensibilidade pode causar a necessidade de repetição dos estudos. Por outro lado, se a severidade da doença é alta, muitos animais podem morrer, independentemente do tratamento, trazendo dúvidas para a certeza estatística dos resultados.

Algumas espécies animais já foram descritas como sendo o modelo mais adequado para o estudo de determinadas doenças. Um exemplo é o chimpanzé, descrito por BARILE et al. (1987), como sendo o

modelo animal recomendado para avaliação da patogenicidade de infecções por bactérias do gênero *Mycoplasma*, principalmente *M. pneumoniae*. O babuíno é um outro exemplo descrito de modelo animal ideal para investigações patofisiológicas, já que este animal tem diversas similaridades fisiológicas com o ser humano (DORMEHL et al., 1992).

No que se refere a aulas práticas, mais especificamente de farmacologia, ratos da linhagem Wistar e camundongos da linhagem Swiss cobrem mais de 90% das necessidades desta disciplina (CARLINI, 1973).

Ao se definir uma determinada espécie animal para empregar como modelo experimental, deve-se conhecer as características relacionadas com a doença ou função fisiológica que se pretende estudar. Por exemplo, em estudos metabólicos, onde se deseja avaliar alterações na concentração de determinados compostos, faz-se necessário conhecer o perfil bioquímico normal destes compostos na corrente sanguínea deste animal. Dentre os trabalhos onde podemos encontrar valores séricos referenciais bioquímicos e hematológicos para animais de laboratório, destaca-se o realizado por WOLFORD et al. (1986), que apresenta valores obtidos com mais de 3000 animais.

Para o desenvolvimento de experimentos com animais existem modelos já referendados na literatura que desenvolvem espontaneamente a doença a ser estudada, como é o caso dos camundongos diabéticos não obesos (NOD – *nonobese diabetic mouse*) e ratos BB (*Bio-Breeding Laboratories*), usados em estudos sobre diabetes mellitus (BUSCHARD, 1996; GREINER et al., 2001) e modelos animais que desenvolvem a doença a partir de um estímulo externo, como dieta alterada (KRAUSE et al., 1996; DIXON et al., 1999), uso de produtos químicos (CETTO et al., 2000; KAMESWARA et al., 2001) ou infecção por um determinado microrganismo (CRAIG, 1993; O'REILLY et al., 1996; WEIDNER, 2002).

Um terceiro tipo de modelo experimental, atualmente empregado, utiliza animais modificados geneticamente. Estes modelos, cada vez mais específicos, vêm sendo criados a uma velocidade impressionante (KRAUSE & PRINCEN, 1998; MOGHADASI et al., 2001). Animais transgênicos, diferentes dos testes *in vitro*, podem providenciar condições para se avaliar sítios específicos em vias sinalizadoras hormonais e metabólicas, sob condições fisiológicas (LEVINGSTON, 1999), ou ainda podem expressar certas moléculas de forma alterada, estabelecendo modelos de determinadas doenças (EYNON & FLAVELL, 1999).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando não existem modelos experimentais específicos para avaliação de um fenômeno biológico de interesse para a espécie humana, o modelo experimental passa a ser o próprio homem. Um exemplo clássico é o prejuízo à saúde que tiveram as mulheres que utilizaram contraceptivos orais, particularmente nos anos sessenta e setenta. Assim, entendemos que a pesquisa científica na área biomédica continuará a depender de estudos em ratos e outros animais de laboratório.

Quanto ao emprego de animais em aulas práticas, técnicas modernas, que fornecem imagens de alta definição, aliadas aos recursos de informática, poderão em breve substituir grande parte das aulas práticas de fisiologia e farmacologia por "vídeos educativos".

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARILE, M.F.; GRABOWSKI, M.W.; SNOY, P.J.; CHANDLER, D.K. Superiority of the chimpanzee animal model to study the pathogenicity of known *Mycoplasma pneumoniae* and reputed mycoplasma pathogens. *Isr. J. Med. Sci.*, 23(6):556-60, 1987.
- BAZOTTE, R.B. *Aula prática de farmacologia*. Maringá: Convênio de Cooperação Técnica Científica, Universidade Estadual de Maringá e Universidade Paranaense, 1998. 1 cassete (90 min.): son., color., 12mm. VHS.
- BRASIL. Lei que estabelece normas para a prática didático-científica da vivisseção de animais e determina outras providências. Lei nº 6.638, de 08 de maio de 1979. Diário Oficial da República Federativa do Brasil.
- BRASIL. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil: promulgada em 5 de outubro de 1988; atualização até Emenda Constitucional nº 20, de 15.12.1998. 21.ed. São Paulo:Saraiva, 1999.
- BUSCHARD, K. Diabetic animal models. *APMIS*, 104(9):609-14, 1996.
- CARLINI, E.L.A. *Farmacologia prática sem aparelhagem*. São Paulo: Sarvier, 1973. 198p.
- CETTO, A.A.; WIEDENFELD, H.; REVILLA, M.C.; SERGIO, I.A. Hypoglycemic effect of *Equisetum myriochaetum* aerial parts on streptozotocin diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.*, 72:129-33, 2000.
- CRAIG, W. Relevance of animal models for clinical treatment. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infec. Dis.*, 12(Supl.1):55-57, 1993.
- DIXON, J.L.; STOOPS, J.D.; PARKER, J.L.; LAUGHLIN, M.H.; WEISMAN, G.A.; STUREK, M. Dyslipidemia and vascular dysfunction in diabetic pigs fed an atherogenic diet. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 19:2981-2992, 1999.
- DORMEHL, I.C.; HUGO, N.; BEVERLEY, G. The baboon: an ideal model in biomedical research. *Anesth. Pain Control Dent.*, 1(2):109-115, 1992.
- EYNON, E.E.; FLAVELL, R.A. Walking through the forest of transgenic models of human disease. *Immunol. Rev.*, 169:5-10, 1999.
- GOLDENBERG, S. Aspectos éticos da pesquisa com animais. *Acta Cir. Bras.*, 15(4):193-194, 2000.
- GREINER, D.L.; ROSSINI A.A.; MORDES J.P.

Translating data from animal models into methods for preventing human autoimmune diabetes mellitus: *Caveat Emptor and primum non nocere*. *Clin. Immunol.*, 100(2):134-143, 2001.

KAMESWARA, R.B.; KESAVULU, M.M.; APPARAO Ch. Antihyperglycemic activity of *Momordica cymbalaria* in alloxan diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.*, 78:67-71, 2001.

KLOTZEL, J.K.; SILVA, J.A.P.; SILVA-FILHO, M.R.; SOGAYAR, R. Uso de animais de laboratório. In: REUNIÃO ANUAL DA SBPC, 48., 1996, São Paulo. *Anais...* Maringá, 1996. p.65-72.

KRAUSE, B.R.; BARNETT, B.C.; ESSENBURG, A.D.; KIEFT, K.A.; AUERBACH, B.J.; BOUSLEY, R.; STANFIELD, R.; NEWTON, R.S.; BISGAIER, C.L. Opposite effects of benzaifibrate and gemfibrozil in both normal and hypertriglyceridemic rats. *Atherosclerosis*, 127:91-101, 1996.

KRAUSE, B.R.; PRINCEN, H.M.G. Lack of predictability of classical animal models for hypoglycemic activity: a good time for mice? *Atherosclerosis*, 140:15-24, 1998.

LEVINGSTON, J.N. Genetically engineered mice in drug development. *Intern. Med.*, 245(6):627-635, 1999.

MATHÉ, D. Dyslipidemia and diabetes: animal models. *Diabete Metabol.*, 21(2):106-111, 1995.

MOGHADASIAN, M.H.; FROHLICH, J.J.; McMANUS, B.M. Advances in experimental dyslipidemia and atherosclerosis. *Lab. Invest.*, 81(9):1173-1183, 2001.

O'REILLY, T.; CLEELAND, R.; SQUIRES, E.L. Evaluation of antimicrobials in experimental animal infections. In: LORIAN, V. (ed.) *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 4.ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins, 1996. cap. 14. p.604-765.

PAVLOV, I.P. *Textos escolhidos*. São Paulo: Abril Cultural, 1980. p.4-14.

RAYMUNDO, M.T.; GOLDIM, J.R. Pesquisa em modelos animais: proposta e diretrizes. *Rev. HCPA*, 20(1):44-49, 2000.

REICH W.T. (ed.) *Encyclopedia of Bioethics*. 2.ed. New York: Macmillan, 1995. p.143-144.

RUSSELL, W.M.S.; BURCH, R.L. *The principles of humane experimental technique*. London: Methuen, 1959. p.46-53.

WEIDNER, J. Preparation of an experimental animal model by use of a drug delivery system. *Drug Discov. Today*, 7(1):80-81, 2002.

WOLFORD, S.T.; SCHROER, R.A.; GOHS, F.X.; GALLO, P.P.; BRODECK, M.; FALK, H.B.; RUHREN, R. Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals. *J. Toxicol. Envir. Health*, 18:161-188, 1986.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Statement on animal use in biomedical research. Human rights and professional responsibilities of physicians. In: The world psychiatric association. Physicians, patients, society. Kiev: BPA. 1996. p.40-41.

Recebido em: 03.04.03
Aceito em: 30.10.03

ISSN 1414-7149

Revista indexada no *Periodica*, índice de revistas Latino Americanas em Ciências

<http://www.dgbiblio.unam.mx>