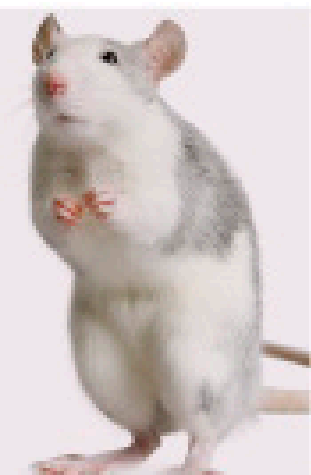


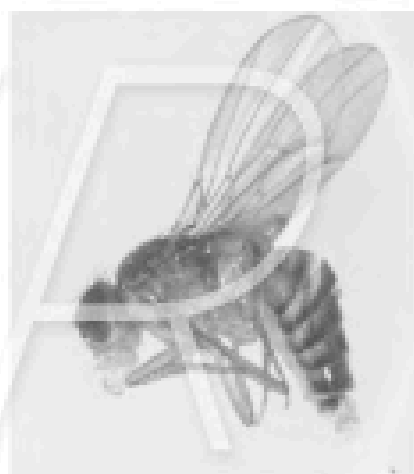
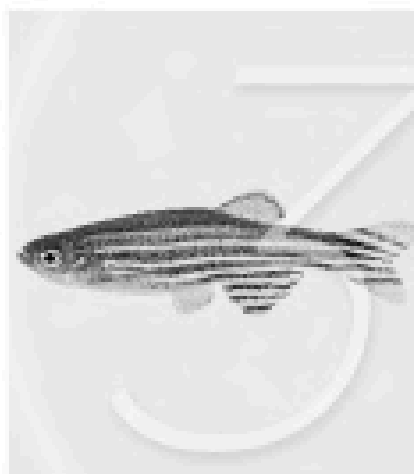
BIOÉTICA E MANEJO DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO

Eduardo Carvalho Lira
(Organizador)



BIOÉTICA E MANEJO DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO

Eduardo Carvalho Lira
(Organizador)



Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremonesi

2022 by Atena Editora

Luiza Alves Batista

Copyright © Atena Editora

Natália Sandrini de Azevedo

Copyright do texto © 2022 Os autores

Imagens da capa

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

iStock

Direitos para esta edição cedidos à Atena

Edição de arte

Editora pelos autores.

Luiza Alves Batista

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro



Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Livia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



Bioética e manejo de animais de laboratório

Diagramação: Camila Alves de Cremona
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizador: Eduardo Carvalho Lira

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

B615 Bioética e manejo de animais de laboratório /
Organizador Eduardo Carvalho Lira. – Ponta Grossa
- PR: Atena, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-0130-8

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.308221909>

1. Animais de laboratório. 2. Bioética. I. Lira,
Eduardo Carvalho (Organizador). II. Título.

CDD 636.0885

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.arenaeditora.com.br
contato@arenaeditora.com.br



Atena
Editora
Ano 2022

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



Nossos agradecimentos ao Prof. Msc. Joel Majerowicz pela gentileza em dedicar parte do seu tempo a realizar a correção técnica do manuscrito desta obra.

PREFÁCIO

Este livro nasceu do anseio de expandir conceitos sobre a ciência de animais de laboratório para os que iniciam suas carreiras acadêmico-científicas, promovendo o respeito e o bem-estar para com animais utilizados na experimentação científica. Essa semente sobre a importância do Bioterismo, lançada pela Professora Dr.^a Adela Rosenkranz através da formação de recursos humanos na América Latina reverberou no Nordeste do Brasil. Portanto, este livro é uma sinopse dos cursos de formação de alunos de pós-graduação e graduação, ao longo dos últimos dez anos, sobre Bioética e manejo de animais de laboratório que é ministrado pelo Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco. Iniciamos com um breve histórico sobre a utilização de animais para fins experimentais/didáticos, desde os primórdios da ciência, o que é amplamente questionado e discutido por correntes filosóficas antagônicas, que se posicionam na negativa absoluta baseada na suposição de maus tratos, ou aquelas favoráveis a utilização de animais como meio para o desenvolvimento tecnológico. Este preâmbulo é uma forma de aguçar a curiosidade do leitor e conduzi-lo aos capítulos seguintes nos quais são abordados a legislação brasileira para o uso de animais, os conceitos de biossegurança na experimentação animal, as principais espécies utilizadas na pesquisa experimental, os aspectos da fisiologia de ratos e camundongos e os métodos de colheita das amostras biológicas. Neste sentido, esta obra busca contribuir com o debate qualificado e focado no uso legal, ético como meio para encontrar soluções para diferentes problemas de saúde que afetam os animais, inclusive os humanos. Portanto, este livro é um preparo para aqueles que buscam a carreira científica, nas áreas das ciências biomédicas, mas também para aqueles que desejam ser informados dos conceitos atuais do bem-estar animal.

Glória Isolina Boente Pinto Duarte

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....	1
UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS NA PESQUISA CIENTÍFICA – BREVE HISTÓRICO Glória Isolina Boente Pinto Duarte  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219091	
CAPÍTULO 2.....	5
BIOÉTICA: REGULAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS EM PESQUISA José Jairo Teixeira da Silva  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219092	
CAPÍTULO 3.....	12
PRINCIPAIS ESPÉCIES ANIMAIS UTILIZADAS EM PESQUISA EXPERIMENTAL Glória Isolina Boente Pinto Duarte  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219093	
CAPÍTULO 4.....	19
ASPECTOS GERAIS DA FISIOLOGIA DO RATO E CAMUNDONGO DE BIOTÉRIO Eduardo Carvalho Lira  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219094	
CAPÍTULO 5.....	27
ASPECTOS REPRODUTIVOS GERAIS DE RATOS E CAMUNDONGOS Dayane Aparecida Gomes Ismaela Maria Ferreira de Melo  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219095	
CAPÍTULO 6.....	34
ANESTESIA, ANALGESIA E EUTANÁSIA DE ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO Ismaela Maria Ferreira de Melo  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219096	
CAPÍTULO 7.....	49
BIOSSEGURANÇA NA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL Leucio Duarte Vieira  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219097	
CAPÍTULO 8.....	60
MÉTODOS DE ADMINISTRAÇÃO E COLETA DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS MAIS UTILIZADAS NA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL Valéria Nunes de Souza  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219098	
CAPÍTULO 9.....	72
MÉTODOS ALTERNATIVOS AO USO DE MAMÍFEROS EM PESQUISA EXPERIMENTAL Samara Rodrigues Bonfim Damasceno Oliveira  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219099	
SOBRE OS ORGANIZADORES	88

CAPÍTULO 3

PRINCIPAIS ESPÉCIES ANIMAIS UTILIZADAS EM PESQUISA EXPERIMENTAL

Data de aceite: 01/03/2022

Glória Isolina Boente Pinto Duarte

Profa. Dr^a Universidade Federal de Pernambuco

INTRODUÇÃO

Houve, no início do século XX, um grande avanço na experimentação animal e os roedores passaram a ocupar papel de destaque devido às suas semelhanças fisiológicas com os humanos. Ainda que a experimentação animal seja permeada por discussões e reflexões que suscitam questões religiosas, éticas e morais, não foi encontrada uma alternativa para reproduzir a complexidade do ser humano nem de outros mamíferos cujos órgãos possuem funções integradas e reguladas. Logo, em quase todas as descobertas médicas, ela continua a ter um papel essencial nas técnicas cirúrgicas modernas, como os transplantes renais, cardíaco etc., cabendo ao pesquisador a obrigatoriedade da implementação de procedimentos que tornem o modelo animal mais próximo ou adequado aos objetivos científicos propostos, para que sejam confiáveis e respeitem às exigências dos protocolos experimentais e o bem-estar animal (um conceito contemporâneo).

A reprodutibilidade dos resultados experimentais é um dos problemas mais importantes na investigação científica, o que leva à necessidade de se ter um modelo animal que responda à hipótese científica cujos resultados possam ser reproduzidos por outros pesquisadores. Nesse sentido, os roedores são mamíferos que têm várias semelhanças com os humanos, entre as quais os sistemas orgânicos, mecanismos de regulação e as áreas cerebrais,

além da similaridade genética. São animais de fácil manutenção, no caso de ratos e camundongos têm um período de gestação curto, prole numerosa e suportam técnicas de produção para obtenção de animais axênicos (*germ free*). Camundongos (*Mus musculus*) e ratos (*Rattus norvegicus*) representam 90% dos animais utilizados na pesquisa científica, mesmo com a grande variedade de animais que é utilizada. Eles são utilizados para infecções experimentais (viral, bacteriana ou parasitológica) para reações imunológicas, oncológicas etc. Os ratos também são frequentemente utilizados nos estudos comportamentais endócrinos, nutricionais; enquanto, os camundongos são mais utilizados para estudar às doenças humanas de origem genética. Todavia, estes últimos são sensíveis às mudanças de condições ambientais e as pequenas flutuações de temperatura (2°C a 3°C), as quais podem alterar sua fisiologia.

Ambos, ratos e camundongos, podem ser classificados geneticamente como consanguíneos ou isogênicos (*inbred strain*) e heterogênicos ou não consanguíneos (*outbred strain*). Embora, na literatura é comum o termo linhagem, alguns autores recomendam que ele deve ser restrito aos animais isogênicos, os quais resultam do acasalamento sistemático e ininterrupto entre irmãos, por mais de 20 gerações, atingindo um coeficiente de consanguinidade de 98,6%.

As principais características das linhagens isogênicas são homozigose, uniformidade fenotípica e estabilidade genética em longo prazo. Enquanto, o termo colônia ou *stock* é utilizado para animais heterogênicos, sendo necessários acasalamento rotacional para manter a heterogeneidade. A colônia de ratos e camundongos deve ser mantida fechada por algumas gerações e o acasalamento deve ser monogâmico.

O rato mais comumente utilizado na investigação

científica foi originalmente desenvolvido no Wistar Institut¹ por Henry Donaldson, Milton Greenman e Helen Dean King, em 1906, por isso mesmo é denominado rato Wistar (Figura 1). Estes animais são heterogênicos e caracterizam-se por serem dóceis, de orelhas alongadas, cabeça grande e comprimento da cauda menor que o comprimento corporal, ademais têm boa capacidade de aprendizado e baixa incidência tumoral e de alopecia, porém, contraem facilmente doenças respiratórias, daí a importância do ambiente ser monitorado, principalmente, no que se refere aos níveis de amônia. Estes animais são amplamente utilizados em estudos que envolvem reumatologia, endocrinologia, envelhecimento, nutrição, oncologia, entre outros.



Figura 1 — Rato Wistar

Fonte: Próprio autor.

A partir da colônia Wistar foram desenvolvidas as colônias Sprague Dawley e Long-Evans. A colônia inicial dos ratos Sprague Dawley, heterogênic, foi desenvolvida em 1925 e adquirida pela companhia Charles River em 1950. Estes animais são amplamente utilizados para desenvolver modelos animais de diabetes, obesidade, câncer e doenças cardiovasculares. Eles também são utilizados nos testes de segurança e eficácia, envelhecimento, nutrição, cardiologia, obesidade induzida por dieta, oncologia e modelo cirúrgico de insuficiência cardíaca. Os ratos são os animais preferenciais nos estudos que envolvem o desenvolvimento de medicamentos devido à semelhança com humanos.

A colônia Long-Evans foi desenvolvida pelos Doutores Long e Evans, em 1915, para estudos de fisiologia reprodutiva. Essa colônia foi desenvolvida através de vários cruzamentos entre fêmeas albinas do Wistar Institute com machos selvagens cinza. Os ratos Long Evans são utilizados em estudos que envolvem obesidade induzida por dieta, nutrição, estudos neurológicos, toxicológicos, oftalmológicos e comportamentais. Esses ratos conhecidos como “rato com capuz” têm coloração branca com cabeça preta (Figura 2), às vezes branca com cabeça marrom. Possuem maior resistência a problemas respiratórios que outros ratos heterogênicos, logo é uma boa escolha para procedimentos cirúrgicos que utilizam anestésicos inalatórios por um período prolongado.

¹ <https://wistar.org/>.



Figura 2 — Rato Long-Evans

Fonte: Próprio autor.

Ainda que ratos e camundongos sejam os animais mais utilizados nas pesquisas biomédicas, uma das questões que se impõe é a relação entre a idade deles e a dos humanos. A literatura mostra que os ratos crescem rapidamente durante a infância e se tornam sexualmente maduros por volta da sexta semana, mas só atingem a maturidade social 5-6 meses depois. Porém, há divergências quanto à correlação com a idade adulta; alguns estudos sugerem que cada mês da idade do animal é aproximadamente três anos humanos. Essa correlação deve ser bastante cautelosa e considerar os dados que estão sendo analisados.

Desde o século XVII, o camundongo é utilizado na pesquisa científica, quando o Dr. Hooke utilizou este modelo animal para investigar doenças infecciosas. Em 2002, a revelação do genoma do camundongo mostrou que tem cerca de 24.000 genes, os quais são distribuídos em 40 cromossomos, enquanto os humanos possuem 46 cromossomos. A similaridade entre os genomas do camundongo e humano é de 70% a 90%.

O camundongo de laboratório é um híbrido cujo genoma é um mosaico de três subespécies, *Mus musculus domesticus*, *Mus musculus musculus* e *Mus musculus castaneus*. Logo, como o camundongo de laboratório foi criado para ter maior uniformidade genética, ele se tornou geneticamente muito diferente dos selvagens e são menos agressivos. Ademais, a obtenção de linhas consanguíneas permite obter resultados experimentais precisos e comparáveis.

Dentre os ratos isogênicos, destacamos o rato espontaneamente hipertenso (SHR), obtido originalmente do cruzamento de seu controle normotenso Wistar-Kyoto (WKY) com ratos Wistar *inbred*. Esta linhagem é utilizada como modelo para estudos de hipertensão essencial ou primária. A pressão arterial dessa linhagem apresenta valores normais até a quarta semana de idade, a partir daí aumenta drasticamente até a décima primeira semana, com incremento gradual até a vigésima semana de idade, quando atinge valores entre 180 e 200mmHg de pressão arterial sistólica. Nos estágios precoces da hipertensão, neste modelo, o débito cardíaco está aumentado e a resistência periférica total normal, mas com a evolução do quadro, o débito cardíaco retorna ao normal e à resistência periférica aumenta. No estágio final do quadro, desenvolvem mudanças na estrutura cardíaca (hipertrofia cardíaca) que culmina em insuficiência cardíaca.

Os ratos WKY, usados como ratos controles para os SHR, apresentam um aumento da pressão sistólica até a décima semana, quando estabiliza em 126 mm de Hg. Eles têm características comportamentais que podem servir como marcadores de depressão. Evidências experimentais mostraram que ficam imóveis por um tempo maior no teste de natação forçada (um teste usado como marcador para “desespero comportamental”). Ainda, apresentam atividade diminuída no teste de campo aberto (teste para exploração de novidades e ansiedade) e

anedonia aumentada (perda da capacidade de sentir prazer) em resposta ao estresse crônico e estresse agudo.

Os camundongos cruzados aleatoriamente não são definidos geneticamente, conseqüentemente, são colônias mais fáceis de criar e apresentam frequência de acasalamentos produtivos próxima a 100%. Uma das colônias *outbred* mais utilizadas é a Swiss (ou camundongo suíço). Os camundongos Swiss resultam de uma seleção de cruzamentos feita pelo Dr. Webster, usando uma colônia de camundongos oriunda da Suíça e mantidos no instituto Rockefeller, nos Estados Unidos, em 1926. São utilizados como modelos em estudos farmacológicos, tumores de mama, pulmão, doenças autoimunes etc. A colônia Swiss Webster é usada para vários propósitos, entre os quais está o teste de segurança para drogas. As fêmeas são usadas como receptoras de embriões e pseudogestantes para aleitamento de lactentes.

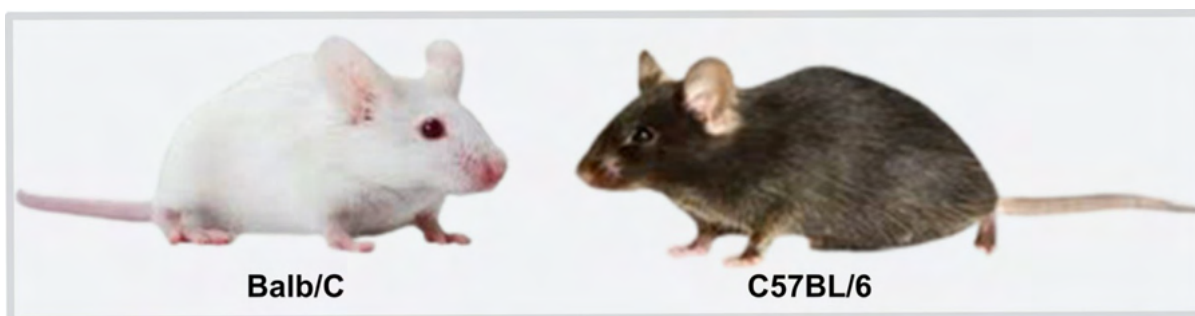


Figura 3 – Camundongos Balb/c e C57BL/6

Fonte: Próprio autor.

A linhagem C57BL/6 é classificada como *inbred*. Esta linhagem foi obtida por Little em 1921, na busca de produzir linhagens isogênicas. Sua uniformidade genética permite a redução do número de animais para a realização de experimentos. Por outro lado, pela alta consanguinidade, apresenta maior susceptibilidade às doenças e uma menor capacidade reprodutiva. Possui pelagem escura, variando do marrom escuro ao preto (Figura 3). É empregada para estudos do diabetes, de obesidade, além de estudos nas áreas da imunologia, neurobiologia, comportamento e oncologia. Essa linhagem tem a preferência aumentada por álcool e narcóticos, o que a torna adequada para estudos genéticos que objetivam avaliar a preferência por estas substâncias. Enquanto, a linhagem Balb/c (Figura 3) foi criada em 1923 por Bager e pelo almirante McDowel, sendo frequentemente utilizada para a produção de anticorpos monoclonais.

O desenvolvimento de modelos animais permite mimetizar várias características de uma doença. Alguns modelos são de interesse da pesquisa básica, outros, da terapêutica. Os modelos podem ser induzidos por uma perturbação metabólica, como é o caso da obesidade provocada pelo consumo de dietas hipercalóricas, ou por administração de um agente químico (diabetes induzido por aloxana ou por estreptozotocina) ou ainda, pela criação de cepas geneticamente modificadas para reproduzir doenças neurodegenerativas, por exemplo. Há um número considerável de modelos animais, como camundongos, ratos, hamsters, cobaias, coelhos, primatas e peixes. Os coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) (Figura 4) mais empregados na experimentação são das raças holandesa e neozelandesa.



Figura 4 - Coelho (*Oryctolagus cuniculus*).

Fonte: Próprio autor.

Eles pesam entre 4kg a 6 kg, e devem ser mantidos em gaiolas individuais, os machos devido à disputa de território e as fêmeas por poderem apresentar pseudogestação. A facilidade de acesso ao sistema circulatório, através das veias marginais de sua orelha, permite os estudos imunológicos e sorológicos. Esses animais são de grande valia nas investigações sobre a aterosclerose, os linfomas malignos, o choque, inflamação, hipertermia, fisiologia reprodutiva etc.

Os hamsters são utilizados nos estudos de reprodução, de citogenética e imunologia. Apesar de existirem mais de 54 espécies de hamsters, apenas três espécies de gêneros diferentes são as mais empregadas nas pesquisas biomédicas: *Mesocricetus auratus*, *Cricetulus griséus* e *Cricetulus cricetus*.

Os porquinhos da Índia ou cobaias (*Cavia porcellus*) frequentemente são empregados para testes de sensibilidade cutânea, estudos de anomalias congênitas, microcirculação, histocompatibilidade, doenças infecciosas, neoplasias do trato respiratório e pâncreas, distrofias musculares, miocardiopatias e cálculos biliares. Além de ser um modelo eficiente para estudar os efeitos hormonais, também permite a demonstração de carência por vitamina C.

Na busca de um animal vertebrado para uso em genética molecular, George Streisinger sugeriu no início dos anos 1980, o Zebrafish (*Danio rerio*) conhecido como peixe-zebra ou como paulistinha. Ele é originário do Paquistão, norte da Índia, Nepal e Bangladesh. Em 2013, foi publicada a sequência completa do seu genoma, observando-se que cerca de 70% de seus genes são similares aos humanos. É interessante que foi observado que mais de 80% dos genes conhecidos por desencadear doenças em humanos, estão presentes no peixe-zebra. Ele apresenta as vantagens de modelos invertebrados, como elevada taxa reprodutiva, tamanho pequeno (3-5 centímetros na idade adulta), facilidade de manejo, baixo custo de manutenção e possibilidade de emprego em diversas áreas da ciência, como farmacologia, toxicologia, imunologia, doenças infecciosas e manipulação genética. É um animal de interesse como modelo para estudos sobre doenças neurodegenerativas, comportamento etc. Um casal de peixe-zebra pode produzir 300 ovos por semana e as larvas eclodem dois dias após a fertilização. Seus embriões são quase transparentes, o que permite ao pesquisador examinar facilmente o desenvolvimento de estruturas internas, muitas vezes utilizando apenas um microscópio simples. Curiosamente, eles têm a capacidade única de reparar o músculo cardíaco, ou seja, se parte de seu coração for removido, ele pode ser recuperado em algumas semanas. Esta observação é promissora na área da cardiologia.

A pandemia da SARs-CoV-2 incitou a procura do modelo ideal para encontrar a estratégia terapêutica para combater essa infecção viral, uma vez que o modelo mais comum na pesquisa não é sensível ao vírus, isso

porque o receptor murino para ECA-2 (enzima de conversão da angiotensina-2) que permite a entrada do vírus nas células, difere em vários aspectos daquele encontrado em humanos. É possível que modelos transgênicos de camundongos, com receptores de ECA-2 humanos, possam vir a ser infectados pelo SARs-CoV-2. Nesse sentido, o hamster possui o receptor para ECA-2 mais parecido com o humano, sendo demonstrado que o hamster é suscetível ao SARs-CoV-1. Após a infecção com o SARs-CoV-2, as manifestações apresentadas por esse roedor são similares à infecção respiratória humana, ademais foi encontrado grande quantidade do vírus nos pulmões e intestinos. Logo, esse modelo pode ser empregado para o estudo dos mecanismos do vírus, sua transmissão e infecção.

O furão é um modelo importante para o estudo das doenças respiratórias, principalmente da gripe. Este modelo foi utilizado para estudar o ebola e a SARS, sendo observado que 93% dos animais mais velhos que contraem a SARS-CoV-2 morrem, enquanto os animais jovens desenvolvem sintomas mais leves da doença. Essa semelhança com o desenvolvimento da doença em humanos, o torna um modelo interessante, principalmente ao considerar que ele pode transmitir o vírus.

Os macacos (*cynomolgus e rhesus*) infectados pelo SARS-CoV-2 desenvolvem as lesões pulmonares com evolução clínica similar à humana. Nesse contexto, é importante assinalar que os primatas possuem um sistema imune e genético muito próximo ao humano. São utilizados para estudar a fisiopatologia do vírus, a influência das comorbidades e a avaliação de vacinas, bem como outras estratégias terapêuticas. Portanto, é inegável a contribuição dos vários modelos animais na busca por uma melhora na qualidade de vida dos humanos e não humanos, haja visto o progresso das ciências biomédicas. Apesar dos esforços e avanços da ciência para substituir a experimentação animal por métodos alternativos, ainda não é possível prescindir dos modelos animais.

REFERÊNCIAS

- ABLAIN, J.; ZON, L.I. Of fish and men: using zebrafish to fight human diseases. **Trends in Cell Biology**, v. 23, n. 12, p. 584-586, 2013.
- BAMBINO, K., CHU, J. Zebrafish in Toxicology and Environmental Health. **Curr Top Dev Biol**, n. 124, p. 331-367, 2017.
- BARRÉ-SINOUSSE, F., MONTAGUTELLI, X. Animal models are essential to biological research: issues and perspectives. **Future Science AO**, v. 4, n. 1, 2015.
- BOCKAMP, E. et al. Of mice and models: Improved animal models for biomedical research; *Physiol.* **Genomics**, 11: 115-132, 2002
- BRAGA, L. M. G. M. Controle reprodutivo em biotérios de criação de animais de laboratório com ênfase em roedores. **Rev. Bras. Reprod. Anim.**, Belo Horizonte, v. 41, n. 1, p. 105-109, 2017.
- BROWER, M. et al. Comparative analysis of growth characteristics of Sprague Dawley rats obtained from different sources. **Lab Anim Res.**, v. 31, n. 4, p. 166-173, 2015.
- CASELLAS, J. Inbred mouse strains and genetic stability: a review. **Animal**, n. 5, p. 1-7, 2010.
- CHAN J.F. et al. Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus Disease. **CID**, 71, 2019 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>
- GORSKA, P. Principles in laboratory animal research for experimental purposes. **Med Sci Monit.**, v. 6, n. 1, p: 171-180, 2000.
- GUÉNET, J. L. The mouse genome. **Genome Res.**, n. 15, p. 1729-1740, 2005.
- GUÉNET, J. L. et al. **Genetics of the Mouse**. Berlin: Springer, 408p, 2015.
- HOWE, K. et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. **Nature**. v. 496, n.7446, p. 498-503. 2013.

JOHNSON-DELANEY, C. **Small rodents**: rats. Florida: Exotic Companion Medicine Handbook, 200p, 1996.

OKAMOTO, K., AOKI, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. **Jpn. Circ. J.**, n. 27, p. 282-293, 1963.

RICHTER, C.P. The effects of domestication and selection on the behavior of the Norway rat. **J Natl Cancer Inst.**, n. 15, p. 727-738, 1954.

SAI, S.F. et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. **Nature**, v. 583, n. 7818, p. 834-838, 2020.

SENGUPTA, P. The laboratory rat: Relating it's age with human's. **Int J Prev Med.**, v. 4, n. 6, p. 624-630, 2013.

WEINTRAUB, A. All eyes on zebrafish. **Lab. Anim.** 46, 323–326, 2017.

WILL, C. C., AIRD, F., REDEI, E. E. Selectively bred Wistar-Kyoto rats: an animal model of depression and hyper-responsiveness to antidepressants. **Molecular Psychiatry**, n. 8, p. 925-932, 2003.

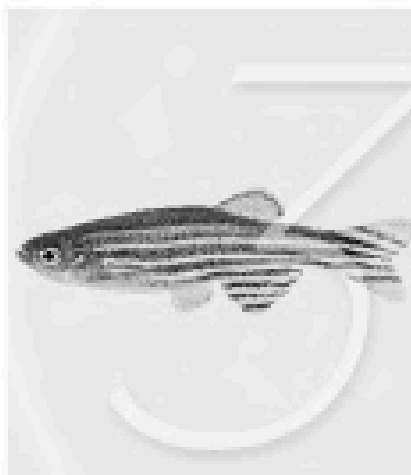
BIOÉTICA E MANEJO DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 



BIOÉTICA E MANEJO DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

