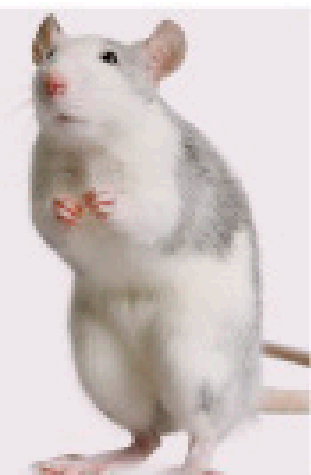


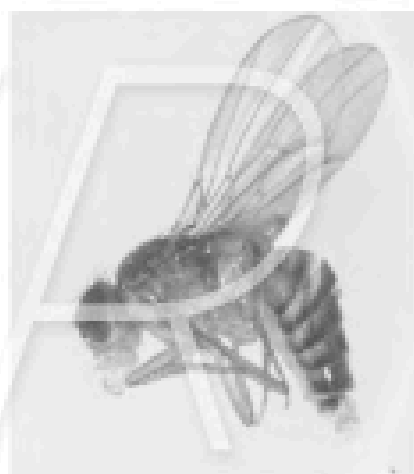
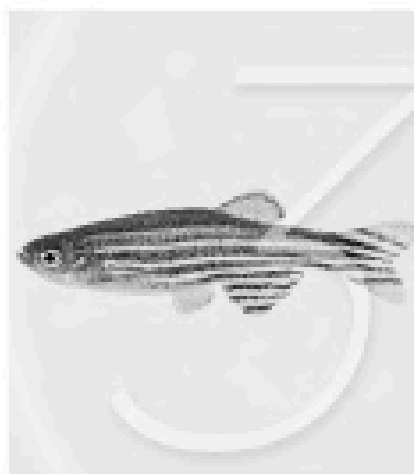
BIOÉTICA E MANEJO DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO

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 4

ASPECTOS GERAIS DA FISIOLOGIA DO RATO E CAMUNDONGO DE BIOTÉRIO

Data de aceite: 01/03/2022

Eduardo Carvalho Lira

Prof. Dr. Universidade Federal de Pernambuco

INTRODUÇÃO

Os primeiros registros de experimentos utilizando animais em ciência datam do século V a.C. Nos séculos subsequentes, o uso dos animais em pesquisa contribuiu decisivamente para o progresso científico. Diferentes espécies animais são utilizadas na experimentação científica para reproduzir, em condições controladas, doenças que afetam humanos e outros animais. Roedores são, notoriamente, os mais utilizados nas pesquisas biomédicas em diferentes áreas, como a imunologia, farmacologia, toxicologia, fisiologia, neurociências, biologia do envelhecimento, entre outras.

O rato de laboratório (*Rattus norvegicus*) pertence ao gênero *Rattus* que reúne mais de 136 espécies, assim agrupadas: (a) *norvegicus* ou rato marrom; (b) *exulans* ou rato do pacífico; (c) *rattus* ou rato preto e espécies relacionadas; (d) *fuscipes* ou espécies nativas da Austrália; (e) *leucopus* espécies nativas da Nova Guiné; (f) *xanthurus*, e (g) animais com diferenças filogenéticas importantes e ainda não bem definidas.

Embora existam diferentes espécies, apenas três delas colonizaram ambientes urbanos globalmente: o rato norueguês ou rato marrom (*R. norvegicus*), o rato preto ou de telhado (*R. rattus*) e o rato preto asiático (*R. tanezum*), os quais habitam praticamente todos os territórios no planeta, exceto Antártida, Nova Zelândia e a província canadense de Alberta. A espécie *R. exulans* ocorre somente em áreas tropicais da Ásia e do Pacífico.

O *R. norvegicus* apesar de seu nome popular rato da Noruega, sua provável origem é o norte da China, onde foram encontrados fósseis do Período Holoceno e final do Pleistoceno. Também se sugere a origem do *R. norvegicus* na Sibéria. Independentemente de sua origem, a disseminação desses animais pela Europa e Estados Unidos da América (EUA) ocorreu no século XVIII, sobretudo, com o desenvolvimento do comércio. Em meados do século XIX, eles já eram amplamente utilizados nos estudos experimentais de anatomia, farmacologia, fisiologia e nutrição.

O rato (*Rattus norvegicus*) como modelo biológico para produção do conhecimento científico

O primeiro registro de estudos experimentais utilizando o *Rattus norvegicus* foi uma adrenalectomia realizada pelo Dr. J. M. Philipeaux em 1856. Rapidamente, estes animais se tornaram a principal escolha para o estudo de fisiologistas, farmacologistas e demais profissionais das áreas biomédica e biológica. É necessário mencionar que existem diferentes linhagens que pertencem à espécie *R. norvegicus*, isto é, animais de mesma espécie, mas que apresentam características que os diferenciam, dentro da mesma espécie, sejam elas genéticas, morfológicas e/ou funcionais.

Neste sentido, é preciso considerar diferenças existentes entre linhagens de ratos utilizados em pesquisas, as quais, uma a uma, podem expressar peculiaridades quanto à morfologia e à fisiologia do animal. O pesquisador deve conhecer essas particularidades para escolher o modelo animal mais adequado para responder suas dúvidas experimentais. Não é escopo deste capítulo definir todas as linhagens, mas considerar os aspectos comuns dos ratos de laboratório. Todavia, é importante destacar que o conhecimento prévio do tipo de linhagem e a forma de

acasalamento para manutenção das características genóticas e fenotípicas são essenciais para alcançar os resultados tecnicamente esperados.

Por exemplo, a linhagem Wistar (Figura 1), heterogênica, foi desenvolvida na Filadélfia pelo fisiologista norte-americano Henry Donaldson, em colaboração com o administrador científico Milton Greenam e a embriologista Henel Dean King no início do século XX. Trabalhos pioneiros do Instituto Wistar que deram o nome à linhagem que permitiu a padronização das características fenotípicas bem determinadas dos ratos Wistar, tais como orelhas alongadas, cabeça grande e o comprimento da cauda sempre menor do que o corpo. Além disso, o Instituto Wistar mostrou padrões bem delineados quanto à curva de crescimento, anatomia e fisiologia, o que naturalmente permitiu que esta linhagem se tornasse uma das mais utilizadas no mundo na pesquisa científica experimental.



Figura 1 – Ratos (*Rattus norvegicus*) Wistar e Long-Evans

Fonte: Próprio autor.

A partir da linhagem Wistar, outras foram desenvolvidas para o estudo de diferentes doenças, a exemplo dos ratos espontaneamente hipertensos – *spontaneously hypertensive rat* (SHR), linhagem isogênica que permitiu o conhecimento de mecanismos envolvidos na gênese da hipertensão arterial. A linhagem heterogênica desenvolvida pelos pesquisadores Long e Evan em 1915, a partir do cruzamento de fêmeas Wistar albinas e rato cinza (*Rattus rattus*) de rua, originou a linhagem Long Evans (Figura 1) bem aceita para trabalhos que avaliam doenças oftálmicas, metabólicas, comportamentais, envelhecimento e toxicologia. Ainda há linhagens que podem ser heterogênicas ou isogênicas, como o rato obeso Zucker (Figura 2), que apresenta sintomas como polifagia, dislipidemia, hiperinsulinemia e obesidade, um fenótipo bastante semelhante ao paciente obeso.

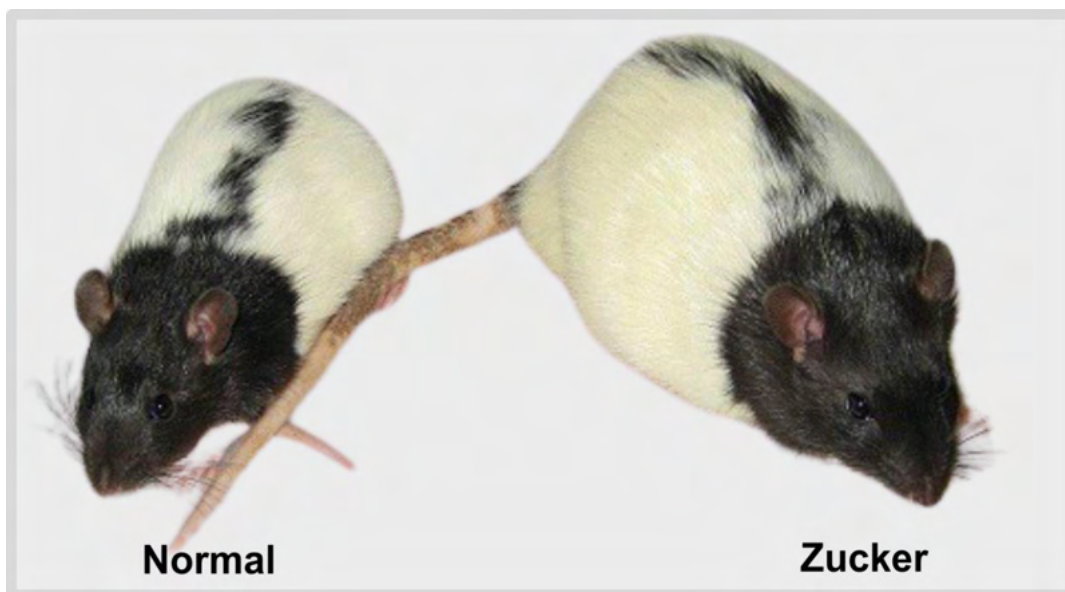


Figura 2 – Rato (*Rattus norvegicus*) obeso Zucker

Fonte: Próprio autor.

De modo geral, os ratos são animais sociais e vivem naturalmente em grupos formados por várias fêmeas, machos jovens e um macho dominante. Em ambiente de laboratório, aceitam docilmente o alojamento em grupos pequenos de mesmo gênero. São animais predominantemente crepusculares ou noturnos, evitam ambientes abertos, altos e intensamente iluminados, são exploradores que apresentam padrão locomotor diverso com capacidade de caminhar, correr, escalar e pular. Os ratos apresentam capacidades sensoriais bem desenvolvidas, sobretudo olfato, audição e paladar, os quais são utilizados para adaptação destes a diferentes ambientes e com diferentes funções como cuidados com a prole, demarcação territorial, controle reprodutivo, entre outros.

A linhagem animal influencia diretamente nas características anatômicas e funcionais importantes, tais como a cor e a distribuição da pelagem, a sensibilidade às drogas e às moléculas tóxicas, o perfil hormonal, os padrões reprodutivos, a longevidade, a sensibilidade à dor e à anestesia, entre outros parâmetros.

Considerando as diferenças existentes entre as linhagens, é essencial que o experimentador selecione, com base nessas características, a melhor linhagem para o objetivo do estudo de interesse.

De modo geral, podemos compreender que o *R. norvegicus* compartilha em comum aspectos, como formato do corpo fusiforme, cauda longa que pode ser maior do que o comprimento do próprio corpo em algumas linhagens. Não possuem glândulas sudoríparas, o que os torna pouco habilidosos na termorregulação, além de não possuírem vesícula biliar.

Compreender aspectos básicos da fisiologia do animal utilizado é fundamental para o sucesso da pesquisa (Tabela 1). Por exemplo, a eficiência nutricional dos ratos é dependente da coprofagia. Além disso, o controle do crescimento dos dentes incisivos do animal é dependente do hábito de roer a ração, o que naturalmente mostra que a dieta oferecida deve ser consistente o suficiente para o animal roê-la.

Tempo médio de vida	2,5 – 3,5 anos*
Temperatura corporal (retal)	35,8 – 37,8°C*
Frequência cardíaca	250 – 500 batimentos por minuto*
Pressão sistólica	134 – 184 mmHg*
Pressão diastólica	58 – 88 mmHg*
Frequência respiratória	66 – 146 por minutos*
PO ₂	93,2 mmHg
PCO ₂	40 mmHg
pH	7,41
Massa corporal	
Ao nascimento	4 – 6g
Macho (adulto jovem)	250 – 500g*
Fêmea (adulto jovem)	250 – 325g*
Ingestão hídrica	10 – 21ml/100g de massa corporal
Ingestão alimentar	5 – 10g/100g de massa corporal
Maturidade sexual	
Machos	4 – 5 semanas de vida
Fêmeas	4 – 6 semanas de vida
Ciclo estral	4 a 5 dias
Tempo de gestação	19 a 21 dias
Número de filhotes por ninhada	6 – 12*

Tabela 1 – Parâmetros fisiológicos gerais de ratos (*Rattus norvegicus*) utilizados em pesquisa

*Esses valores representam animais adultos e dependem do tipo de linhagem observada e o modelo de reprodução (isogênica ou heterogênica).

O camundongo (*Mus musculus*) como modelo biológico para produção do conhecimento científico

Desde o início do desenvolvimento agrícola pela humanidade, registra-se a convivência com camundongos. Os primeiros registros mostram que a domesticação destes roedores ocorreu na Ásia, sobretudo, na Antiga China e no Japão, onde pela diversidade de cores e comportamentos peculiares, como os giros em volta do próprio corpo chamados de “valsa de ratos”, os tornaram desejados pela população da época. Naturalmente, ao longo dessa convivência entre humanidade e camundongos, na maior parte do tempo estes roedores foram vistos como pragas por sua capacidade de devorar grandes quantidades de alimentos e também transmitir doenças. No século XVIII, durante a época Vitoriana, estes pequenos roedores foram criados como animais de companhia, além de desejados por conta do comportamento e da variedade de cor da pelagem.

A partir do século XIX e início do século XX, o interesse pelos camundongos popularizou-se nos EUA e na Europa, principalmente na criação destes animais para exibição em clubes como animais sofisticados. O surgimento de fazendas de criação de camundongos, a partir de 1900, contribuiu para o conhecimento de aspectos importantes da anatomia, fisiologia, reprodução e comportamento destes roedores, isto é, as bases para o futuro estabelecimento do camundongo, como um importante modelo biológico para o estudo de diferentes áreas nas ciências biológicas e da vida.

O primeiro registro do uso de camundongos como modelo experimental foi feito pelo famoso cientista inglês, Robert Hooke, ao avaliar nestes animais os efeitos da pressão de ar no sistema respiratório. No início do século XX, a diversidade de cor na pelagem despertou a atenção de geneticistas, os quais confirmaram os princípios da genética mendeliana em camundongos. A partir da década de 1930, a produção comercial de camundongos se tornou estratégica para a “guerra americana contra o câncer”. Em 1937, o Dr. Clarence Cook Little, um dos dez geneticistas mais renomados da época, tornou-se símbolo da ideia de que animais de alto padrão genético seriam a melhor estratégia para se avançar nas pesquisas biomédicas, sobretudo no combate ao câncer.

Além disso, a necessidade de produção destes animais em escala industrial por empresas especializadas se tornou uma exigência para atender a demanda da pesquisa e a manutenção do padrão genético dos animais,

sobretudo, nos EUA.

Curiosamente, o Sr. Roscoe Jackson, fundador da empresa automobilística Hudson e um dos vários financiadores do Dr. Little, concordava que a produção padronizada de animais para as pesquisas biomédicas deveria se assemelhar à linha de produção da indústria automobilística. Naturalmente, com apoio do setor industrial de Detroit e com a visão científica aguçada, o Dr. Litter fundou em 1929, o *Jackson Laboratory*, um complexo industrial para produção e venda de camundongos padronizados para os EUA, especialmente, para as investigações sobre o câncer. O laboratório Jackson impulsionou as ciências biomédicas, a partir do conhecimento e da manipulação genética de camundongos e a criação do padrão na criação e manutenção de animais de laboratório.

Embora vermes, fungos e insetos como a mosca da fruta (*Drosophilla melanogaster*) sejam utilizados para identificação do papel de genes específicos no desenvolvimento de diferentes doenças, a comunidade científica considera o uso de mamíferos uma estratégia mais segura para compreensão destes mecanismos e sua comparação com humanos. Neste sentido, camundongos são amplamente utilizados como modelos genéticos para o estudo de diferentes doenças como câncer, síndrome metabólica, envelhecimento, diabetes *mellitus* (DM) e obesidade. Neste cenário, nas últimas décadas, o número de estudos utilizando camundongos como modelo biológico tem crescido significativamente, principalmente, a partir da engenharia genética, em meados da década de 1980.

Na década de 1970, 20% dos animais utilizados na pesquisa em neurofisiologia e neurofarmacologia eram camundongos. A partir do conhecimento da tecnologia do DNA recombinante e o surgimento de ferramentas de biologia molecular que permitiram a manipulação do genoma de camundongos a partir de 1987, este número alcançou a média de 50% nas últimas décadas. Não há dúvida de que o sequenciamento do genoma humano e também de camundongos, além de ter revelado alta homologia genética entre essas espécies (>90%), subsidiou o rápido progresso da engenharia genética e o surgimento de técnicas de biologia molecular que permitiram o desenvolvimento controlado de modelos genéticos para diferentes doenças humanas.

É preciso destacar o sucesso das técnicas de engenharia genética como a deleção, inativação ou a introdução de genes ao genoma animal, sobretudo em camundongo. Atualmente, há uma variedade expressiva de modelos genéticos em camundongos para diferentes doenças humanas, como o camundongo não obeso e diabético (NOD) utilizado como modelo genético espontâneo para o DM tipo 1, o camundongo db/db (figura 03) utilizado como modelo genético espontâneo para o DM tipo 2, o camundongo ob/ob conhecido desde a década de 1950 como modelo genético espontâneo para a obesidade, ou o camundongo *nude* (*Foxn1^{nu}/Foxn1^{nu}*) descrito pela primeira vez em 1966 em Edimburgo por Flanagan. Estes animais, além de não terem pelos, apresentam agenesia do timo, conseqüentemente produção reduzida ou ausente de linfócito T CD4⁺ e CD8⁺, o que os torna severamente imunocomprometidos, razão pela qual são utilizados nos estudos que buscam compreender os mecanismos imunomediados no desenvolvimento de doenças de interesse humano, a exemplo do câncer e transplantes heterólogos.

Além destes modelos genéticos espontâneos, a engenharia genética permite alterações no genoma animal através de inserção, modificação ou inativação de um ou mais genes, o que naturalmente oferece a possibilidade de produzir modelos biológicos virtualmente para qualquer doença de interesse.

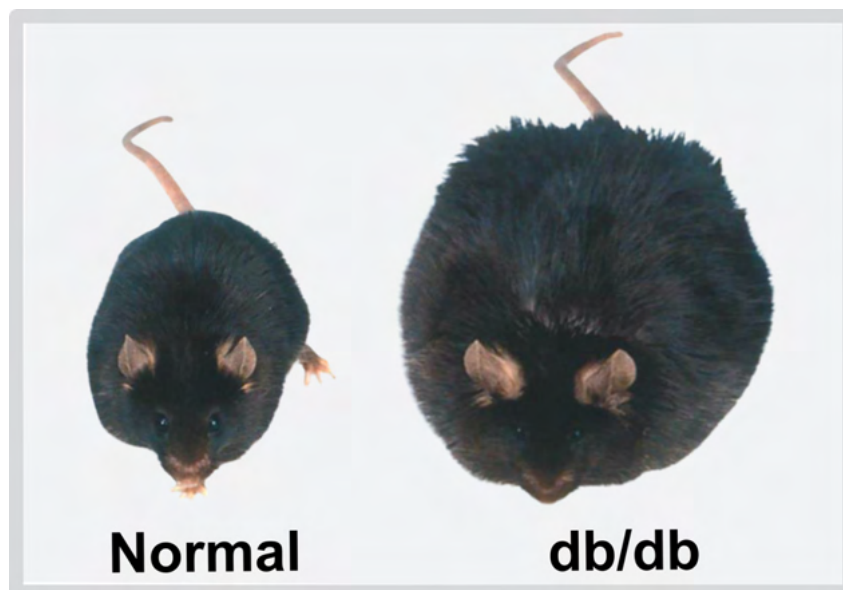


Figura 3 – Camundongo (*Mus musculus*) db/db

Fonte: Próprio autor.

Dentre os modelos genéticos, os mais comumente encontrados são o animal transgênico, no qual é inserido um segmento de DNA estranho ao genoma original; o animal *knockout* (KO) em que um gene de interesse é inativado ou deletado ou um gene cuja expressão é modificada produzindo variações da proteína expressa (em quantidade e/ou função) pelo gene-alvo (*knock in*) capazes de produzir o fenótipo desejado. As possibilidades, a partir desta tecnologia e a facilidade com que é empregada em camundongo quando comparado a outros animais, torna esta espécie preferencialmente a primeira escolha para o estudo de mecanismos genéticos envolvidos no desenvolvimento de diferentes doenças.

Outros fatores explicam esse crescente uso de camundongos na pesquisa biomédica, além das similaridades quanto à fisiologia e biologia celular, também aspectos práticos que envolvem custo de produção e manutenção dos animais em biotérios, menor consumo de insumos e ração quando comparados a outras espécies de animais e ciclo rápido de vida (longevidade).

É fundamental o conhecimento de aspectos básicos da fisiologia do camundongo (Tabela 2) para a escolha desta espécie e suas diferentes linhagens como modelo experimental. De modo geral, camundongos são animais sociáveis que vivem em grupos formados por um macho dominante e outros machos submissos associado a fêmeas reprodutoras. A permanência em comunidades é fundamental para o desenvolvimento de comportamentos típicos da espécie, como explorar o ambiente, escalar, roer, pular e perseguir, bem como atividades reprodutivas. O isolamento social contribui decisivamente para o surgimento de comportamentos semelhantes à depressão e ansiedade, agressividade, comprometimento do comportamento sexual e estereotípias, como giros, lambadura e pulos repetitivos.

São animais crepusculares, evitam espaços abertos e buscam proteção, permanecendo sempre próximos a anteparos como paredes. Apresentam olfato bastante desenvolvido e interpretam odores como elemento de interação social como a demarcação de território, função sexual, cuidado parental. Camundongos são extremamente territorialistas cujo domínio é exercido pelo macho dominante, através das fezes e urinas. Nas criações de camundongos, a causa mais comum de morte são as brigas em função do estresse ambiental ou disputa por territórios com o macho dominante.

Outro elemento de interação são as vocalizações amigáveis em frequência ultrassônica dada à aguçada capacidade auditiva destes animais. Neste aspecto, ruídos e vibrações em excesso podem ser extremamente prejudiciais aos camundongos, predispondo-os a crises epilépticas audiogênicas, redução da capacidade

reprodutiva e perda da acuidade auditiva. Ao contrário, são animais de baixa visão e extremamente sensíveis à luz. Diante do crescimento constante dos dentes incisivos a uma taxa de 1 a 2mm por semana, é fundamental que se ofereça elementos para a roedura e manutenção do bem-estar animal.

Tempo médio de vida	1.5 a 2.5 ano
Temperatura corporal (retal)	37,1 - 39,0°C
Frequência cardíaca	450 – 700 batimentos por minutos*
Pressão arterial média (PAM)	93 – 103 mmHg*
Sistólica (PS)	110 – 117 mmHg*
Diastólica (PD)	75 – 85 mmHg*
Frequência respiratória	106 – 230 min ⁻¹
PO ₂	35,0 mmHg
PCO ₂	78 – 84 mmHg
pH	7,37
Massa corporal	
Ao nascimento	1 – 1,5g
Machos (adulto jovem)	35 – 40g*
Fêmeas (adulto jovem)	30 – 35g*
Ingestão hídrica	15 – 21g/100g de massa corporal
Ingestão alimentar	12 – 18g/100g de massa corporal
Maturidade sexual	
Machos	5 – 7 semanas de vida*
Fêmeas	4 – 5 semanas de vida
Ciclo estral	4 a 5 dias*
Tempo de gestação	19 a 21 dias*
Número de filhotes por ninhada	10 – 12*

Tabela 02 – Parâmetros fisiológicos gerais de camundongos (*Mus musculus*) utilizados

Esses valores representam animais adultos e dependem do tipo de linhagem observada e o modelo de reprodução (isogênica ou heterogênica).

CONCLUSÃO

Naturalmente, ratos e camundongos são os animais mais utilizados na pesquisa biomédica no mundo. Entretanto, é preciso considerar que são espécies distintas, do ponto de vista evolutivo, genético e funcional. Neste sentido, reconhecer as diferenças e, também, as similaridades entre essas espécies, torna mais segura a escolha para o modelo animal a ser desenvolvido (modelos genéticos) ou utilizados na pesquisa científica na geração de resultados experimentais reprodutíveis e confiáveis. Além da escolha da espécie, é necessário considerar as diferentes linhagens existentes, como modelo ideal para o objetivo proposto.

O reconhecimento destas necessidades contribui para o experimentador realizar a pesquisa baseada na ideia central da bioética: refinar os métodos empregados, reduzir o número de animais utilizados e substituí-los sempre que possível por métodos alternativos.

Independentemente da espécie e/ou linhagens escolhidas, a utilização de animais na experimentação científica, não somente de mamíferos, envolve um delineamento experimental e estatístico bem feito, associado à utilização de metodologias padronizadas que permitam a produção de resultados confiáveis para se evitar repetições desnecessárias de experimentos e o uso excessivo de animais.

REFERÊNCIAS

BRESCHI, A.; GINGERAS, T. R.; GUIGÓ, R., **Comparative transcriptomics in human and mouse**. v. 18, n. 7, p. 425-440. DOI: 10.1038/nrg.2017.19, 2017.

DEINUM EE, HALLIGAN DL, NESS RW, ZHANG YH, CONG L, ZHANG JX, KEIGHTLEY PD. Recent Evolution in *Rattus norvegicus* Is Shaped by Declining Effective Population Size. **Mol. Biol. Evol.**, v. 32, n. 10, p. 2547-2558, 2015.

ELLENBROEK, B.; YOUN, J. Rodent models in neuroscience research: is it a rat race? **Dis Model Mech.**, v. 9, n. 10, p. 107-

108, 2016.

FRANK KOENTGEN, GABRIELE SUESS, DIETER NAF. 2010. Engineering the mouse genome to model human disease for drug discovery. **Methods Mol Bio.**, v. 602, p. 55-77. DOI: 10.1007/978-1-60761-058-8_4

GILL T.J. SMITH, G.J., WISSLER R.W., KUNZ, HW. Rats as an experimental animal. **Science.**, v. 21, n. 245-4915), p. 269-76, 1989. DOI: 10.1126/science.2665079.

HOWES LG AND LOUIS WJ. Genealogy of the spontaneously hypertensive rat and Wistar-Kyoto rat strains: implications for studies of inherited hypertension. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v. 7, S1 – S5, 1990.

JACOB HJ, KWITEK AE. 2002. Rat genetics: attaching physiology and pharmacology to the genome. **Nat Rev Genet.**, v. 3, n. 1, p. 33-42, 2002. DOI: 10.1038/nrg702.

KERCMAR, J.; TOBET, S. A.; MAJDIC G. 2014. Social isolation during puberty affects female sexual behavior in mice. **Front Behav Neuro.**, v. 29, p 337. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00337.

KHLYAP L, GLASS G, KOSOY M. Rodents in urban ecosystems of Russia and the USA. In: TRIUNVERI, A.; SCALISE, D. (Ed.). *Rodents: Habitat, Pathology and Environmental Impact*. Hauppauge, NY: Nova Scientific Publishers, p. 1-22, 2012.

KOSOY M, KHLYAP L, COSSON JF, MORAND S. 2015 Aboriginal and invasive rats of genus *Rattus* as hosts of infectious agents. **Vector Borne Zoonotic Dis.**, v. 15, n. 1, p. 3-12, 2015.

KRISTINA RYDELL-TÖRMÄNEN, JILL R JOHNSON. The Applicability of Mouse Models to the Study of Human Disease. **Methods. Mol Biol.** 2019 -1940, p. 3-22. DOI: 10.1007/978-1-4939-9086-3_1.

LIN XD, GUO WP, WANG W, ZOU Y, HAO ZY, ZHOU DH, DONG Z, QU YG, LI MG, TIAN HF, WEN JF, PLYSNIN A, XU J, ZHANG YZ. Migration of Norway rats resulted in the worldwide distribution of Seoul hantavirus today. **J. Virol.**, v. 86, n. 2, p. 972-981, 2012.

LOGAN et al., 2019 Commercial Rodents in America: Standard Animals, Model Animals, and Biological Diversity. **Rrain Behav Evol.**, v. 93, n. 2-3, p. 70-81. DOI: 10.1159/000500073. Epub 2019 Aug 15.

NAKANISHI S, KURAMOTO, T., KASHIWAZAKI N, YOKOI N. 2017. Genetic profiling of two phenotypically distinct outbred rats derived from a colony of the Zucker fatty rats maintained at Tokyo Medical University. **Exp Anim.**, v. 66, n. 2, p. 91-98, 2017.

VANHOOREN. V., LIBERT, C. The mouse as a model organism in aging research: usefulness, pitfalls and possibilities. **Ageing Res Rev.** V. 12, n. 1, p. 8-21, 2013.

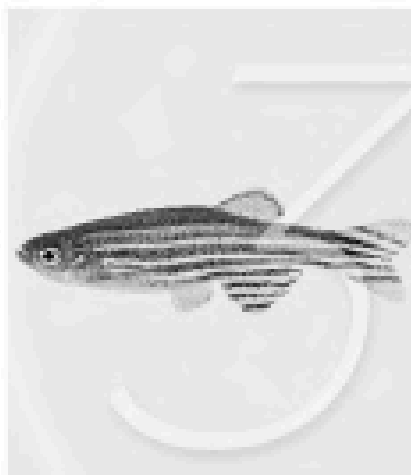
BIOÉTICA E MANEJO DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO

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 

