

CONCEITOS GERAIS EM CIÊNCIA EM ANIMAIS DE LABORATÓRIO E FINALIZAÇÃO HUMANITÁRIA

Data de aceite: 03/07/2023

Daiani Cotrim de Paiva Campbell

Centro de Experimentação Animal,
Instituto Oswaldo Cruz, Fundação
Oswaldo Cruz,
Rio de Janeiro/RJ
ORCID 0000-0003-0699-204X

1 | CONSIDERAÇÕES GERAIS

Há milhares de anos o ser humano, na sua incessante busca pelo conhecimento, utiliza animais em experimentação. E, durante muito tempo, esses animais foram relegados a um segundo plano dentro do contexto científico. Recentemente, percebeu-se a importância dos biomodelos e do bem-estar relacionados aos resultados dos experimentos e como isso reflete diretamente na qualidade da pesquisa. Assim, surgiu a Ciência em Animais de Laboratório, que estuda o animal que será utilizado nas pesquisas e quais as exigências que este necessita quanto à criação, manejo e experimentação (FRAJBLAT; AMARAL; RIVERA, 2008).

A Ciência em Animais de Laboratório é uma especialidade no campo da medicina veterinária, porém de caráter multidisciplinar, porque absorve os conhecimentos oriundos de inúmeras áreas, bem como serve de base para todas as outras ciências que utilizam biomodelos em seus trabalhos. Nesta ciência são desenvolvidas algumas atividades, tais como: o aprimoramento de biomodelos experimentais; elaboração e aplicação de metodologias que minimizem a dor, o desconforto e o distresse dos animais no curso da experimentação; a evolução de instalações, equipamentos e procedimentos voltados à criação, manutenção e experimentação animal e à promoção do conhecimento para a melhoria da qualidade de vida humana e animal (MATTARAIA; OLIVEIRA, 2012).

É evidente que a experimentação animal se apresenta como uma atividade de elevado comprometimento e com demasiado valor ético, justamente, devido à ainda necessária utilização dos animais nas pesquisas. Assim, a

finalização humanitária na Ciência em Animais de Laboratório, principalmente no âmbito da experimentação animal, quando realizada de forma apropriada e oportuna, pode ser considerada como uma estratégia de promoção do bem-estar animal. Além disso, os princípios éticos são os primeiros pilares da experimentação animal de excelência aliados à observância dos princípios dos 3Rs, que orientam ações com o objetivo de promover o bem-estar animal. E ambos sustentam que existe uma convergência entre a utilização humanitária de biomodelos e as pesquisas de alta qualidade. Portanto, o bem-estar dos biomodelos submetidos à experimentação está intrinsecamente associado à obtenção de resultados fidedignos, garantindo, assim, a robustez, a reprodutibilidade e a replicabilidade das pesquisas com animais. Deste modo, conhecer os conceitos e a relevância dos assuntos que serão abordados neste guia faz-se de suma importância para o entendimento desta temática que é a Finalização Humanitária na Ciência em Animais de Laboratório.

2 | ÉTICA NA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

A utilização de biomodelos em ensaios biomédicos, também denominada de experimentação animal, é uma atividade de alta responsabilidade e profundo valor ético. As primeiras referências à experimentação animal encontram-se relatadas nos escritos de filósofos gregos alguns séculos antes da era cristã (MATTARAIÁ; OLIVEIRA, 2012). Logo, entende-se por experimentação quando um determinado procedimento é levado a efeito, visando descobrir princípio ou efeito desconhecido, pesquisar uma hipótese ou ilustrar um princípio ou fato conhecido. E, no caso da experimentação animal, refere-se aos procedimentos realizados em biomodelos (PAIXÃO, 2001).

A Ciência em Animais de Laboratório alcançou um considerável progresso nos últimos 30 anos no Brasil, sobretudo na experimentação animal, com o advento da Lei Arouca em 2008, o que suscitou novas questões relacionadas às necessidades dos animais que antes não eram consideradas. Os biomodelos que outrora eram considerados “meros reagentes” e que, inclusive, foram durante algum tempo tratados com despreço, agora são dignos de preocupações morais e éticas (ANDRADE, 2002; MAGALHÃES, 2009; GUARALDO, 2017; RIVERA; RODRIGUES, 2009).

O universo da experimentação animal é bastante amplo e complexo, portanto, cada pesquisa que se utiliza da experimentação animal pode apontar para aspectos éticos distintos, mas diretamente relacionados àquela determinada conduta (PAIXÃO, 2001). Toda sociedade que preza pela ética e o bom senso deve se atentar para os cuidados e o uso de qualquer espécie viva, inclusive na experimentação animal. Todos aqueles que utilizam biomodelos, seja no ensino ou na pesquisa, devem valorizar a vida animal, considerando os biomodelos seres sencientes, buscando formas de reduzir ou eliminar a dor, o desconforto e o distresse e, sobretudo, assegurar que os cuidados e o manejo destinados aos biomodelos sejam sempre de excelente qualidade (MEZADRI; TOMÁZ;

AMARAL, 2004).

A ética é uma atitude cultural e crítica sobre valores e posições de relevância no momento de atuar. Atualmente, os seres humanos estão adotando um novo tipo de comportamento e de ética frente à utilização consciente dos recursos naturais. Assim, o ser humano tem uma representação significativa na filosofia moral, porque a ética é estabelecida pelo homem. E não se conhecem outras criaturas que sejam capazes de pensamentos tão abstratos, como as reflexões ou juízo de valores. Portanto, ser ético é a adoção prática de padrões de conduta estabelecidos em opções morais feitas segundo o entendimento de critérios racionais, com plena consciência e liberdade, e cujas consequências são assumidas com responsabilidade. Logo, a ética animal prescreve às pessoas, primordialmente, aquilo que não deve ser realizado. Além disso, a ética que se almeja na experimentação animal é aquela que traduza o entendimento sobre as questões éticas dos biomodelos e que se concretize na prática de ações (RIVERA; RODRIGUES, 2009).

A experimentação animal é justificada quando satisfaz a premissa de uma expectativa razoável de benefício imediato ou eventual para a sociedade ou para os animais. Além disso, deve-se garantir o cumprimento de alguns critérios, tais como: fornecer cuidados e manejos humanitários aos biomodelos; evitar ou minimizar a dor, o desconforto e o distresse; fazer o uso racional dos biomodelos; conhecer as particularidades dos biomodelos, entre outros. Assim, a legislação em vigor deve proteger tanto os biomodelos quanto os profissionais que trabalham com estes. Conforme as diretrizes preconizadas nos guias internacionais, as pesquisas com experimentação animal devem seguir os seguintes propósitos: ampliar o conhecimento dos processos envolvidos no estudo, bem como o entendimento do funcionamento das espécies; determinar previamente a reprodutibilidade e replicabilidade da pesquisa; fornecer resultados que beneficiem a saúde e o bem-estar humano e animal (GUIMARÃES; MÁZARO *et al.*, 2004).

Logo, a ética é o estudo dos padrões de conduta humana no que se refere ao bem e ao mal, de modo relativo e de modo absoluto. Já a moral é um conjunto de regras de conduta consideradas como válidas, tanto de modo absoluto, ou seja, para qualquer tempo ou lugar, como para grupos ou pessoas determinadas, ou seja, conforme a cultura. O princípio ético de reverência pela vida exige que os seres humanos protejam os animais (RIVERA, 1996). Deste modo, realizar uma pesquisa, sobretudo, utilizando a experimentação animal é uma tarefa bastante difícil, além de requerer conhecimento técnico adequado e alto rigor ético, sem os quais seriam cometidos danos irreparáveis aos biomodelos. Diante disso, as divergências éticas que envolvem a experimentação animal surgem do conflito entre as justificativas para o uso de animais em benefício para a sociedade e o ato de não causar dor, desconforto e distresse. Portanto, são consideradas pesquisas éticas aquelas que resultem em benefício direto para a saúde humana e animal ou que contribuam significativamente com mais conhecimentos (GUIMARÃES; MÁZARO *et al.*, 2004).

A utilização de biomodelos em ensino ou pesquisa é um privilégio. Esses animais estão ajudando a desvendar os mistérios da ciência e merecem respeito e cuidados de excelência. Os cuidados, manejo e utilização acertados dos biomodelos proporcionam resultados científicos mais robustos e fidedignos, o que impacta diretamente na reprodutibilidade e replicabilidade das pesquisas.

3 | FINALIZAÇÃO HUMANITÁRIA

Os estudos experimentais podem envolver procedimentos que necessitem da observação de sinais clínicos ou morbidade nos animais a partir de uma infecção ou de uma lesão induzida (NUNAMAKER *et al.*, 2013). Para evitar essas situações, a finalização humanitária ou *humane endpoints* é o momento no qual o encerramento do uso do animal na experimentação é antecipado para que a dor, o desconforto e o distresse sejam prevenidos, interrompidos ou aliviados mediante algumas ações (LAPCHIK *et al.*, 2017). Para tanto, utilizam-se critérios predeterminados para avaliar quando e como deve ser realizada a finalização humanitária.

As ações que podem ser tomadas no momento de decisão para a execução da finalização humanitária são: a adoção de medidas de intervenção para alívio da dor, desconforto ou distresse; a interrupção de um procedimento doloroso; a exclusão do animal do estudo; e o óbito humanitário do animal (CONCEA, 2015). Quanto aos critérios predeterminados utilizados como indicadores preditivos de morte iminente e para a realização da finalização humanitária, pode-se observar os parâmetros clínicos e/ou fisiológicos; os parâmetros comportamentais e/ou etológicos; e os marcadores bioquímicos e/ou moleculares (MORTON, 2000; LITTIN *et al.*, 2008).

São objetivos da finalização humanitária: evitar o óbito do animal sozinho na gaiola, que geralmente ocorre por diversos fatores nem sempre intrínsecos ao protocolo experimental, porém esse óbito é utilizado como o desfecho mais provável do projeto de pesquisa. Ou mesmo que o animal atinja o estágio considerado “moribundo” durante o curso da experimentação. Além disso, as intervenções e assistências médico-veterinárias são cruciais na promoção do bem-estar e na garantia da qualidade de vida dos biomodelos neste ínterim da experimentação (TOTH, 2000).

Portanto, os benefícios da aplicação acertada da finalização humanitária na experimentação animal são inúmeros, tais como: promoção do bem-estar animal; melhoria das habilidades e competências das equipes laborais; aplicabilidade dos princípios dos 3Rs; resultados experimentais mais robustos e fidedignos; incremento da reprodutibilidade e replicabilidade nas pesquisas.

4 | PRINCÍPIOS DOS 3RS

A utilização de biomodelos para as finalidades de ensino e pesquisa cada vez mais tem sido motivo de controvérsia, com preocupações levantadas sobre a senciência dos animais e, sobretudo, os danos causados a estes, que, na maioria das vezes, são significativos. Em 1959, através de iniciativas da Federação das Universidades para o Bem-Estar Animal (UFAW), dois cientistas ingleses, William M. S Russel e Rex L. Burch, formularam os Princípios Humanitários da Experimentação Animal, cujo objetivo principal é a promoção do bem-estar dos animais através de ações que podem reduzir ou eliminar os danos (dor, desconforto e distresse). No livro *The Principles of Humane Experimental Technique*, foi possível sintetizar com três palavras (*reduction, refinement, e replacement*) a definição de que o uso humanitário de animais de laboratório na experimentação animal está correlacionado com a excelência das pesquisas (HUBRECHT; CARTER, 2019).

A obra de Russel e Burch tornou-se um legado para a experimentação animal, visto que os princípios dos 3Rs transformaram-se em medidas para melhorar o bem-estar dos biomodelos utilizados em pesquisas, e agora são empregados como uma estrutura ética para todos aqueles que se dedicam à ciência em animais de laboratório no mundo. Os termos introduzidos por Russel e Burch são conhecidos e definidos como: redução, refinamento e substituição. E contribuem sobremaneira para a realização de procedimentos humanitários envolvendo os biomodelos na experimentação (MAJEROWICZ, 2008).

Os princípios dos 3Rs se constituem em:

- *Replacement* – traduzido como substituição, refere-se aos métodos alternativos que utilizam organismos com sensibilidade limitada ou metodologias com material insensível, como, por exemplo, cultivos celulares, uso de órgãos ou microrganismos, testes *in vitro*, modelos matemáticos e computacionais, entre outros.
- *Reduction* – traduzido como redução, refere-se aos esforços dedicados para o uso racional dos biomodelos, seja através da limitação ao uso de animais ou a diminuição do número de animais utilizados, mas que forneça resultados estatísticos significativos, evitando repetições desnecessárias. Para tanto, é fundamental o planejamento da pesquisa com o uso de ferramentas específicas para o delineamento experimental e análise prévia do número amostral mediante métodos estatísticos.
- *Refinement* – traduzido como refinamento, refere-se aos métodos que visam eliminar ou minimizar a dor, o desconforto e o distresse dos biomodelos. O aprimoramento de procedimentos operacionais padronizados, a utilização de procedimentos experimentais menos invasivos, o uso de ações mitigadoras para danos, seja com medidas de intervenção ou assistência médico-veterinária, e o desenvolvimento de manejo humanitário são exemplos de refinamento.

Deste modo, Russel e Burch descreveram nesta ordem, destacando a ordem em que devem ser abordados os termos, assim: animais sencientes não devem ser utilizados se

alternativas não sencientes estiverem disponíveis; se os animais tiverem que ser utilizados, então o delineamento e a análise do projeto devem ser tais que o número de animais sencientes seja compatível com o alcance dos objetivos da pesquisa; e que medidas apropriadas devem ser tomadas para mitigar quaisquer dores, desconforto ou distresse que os animais possam sentir (TANNENBAUM; BENNETT, 2015).

Logo, o impacto positivo que os princípios dos 3Rs têm no bem-estar dos animais utilizados na experimentação tem influência direta nas pesquisas. Além disso, os princípios são internacionalmente aceitos como uma estrutura ética sob a qual a experimentação deve ser conduzida. Portanto, no contexto do refinamento de protocolos experimentais e considerando os princípios dos 3Rs, a determinação da finalização humanitária é cientificamente justificada para que a dor, o desconforto e o distresse dos biomodelos possam ser prevenidos, rescindidos ou aliviados, atendendo aos objetivos científicos das pesquisas.

5 | REPRODUTIBILIDADE NA PESQUISA COM ANIMAIS

A crise mundial de reprodutibilidade e replicabilidade é uma crise metodológica contínua, na qual se constatou que muitos estudos científicos são difíceis ou impossíveis de serem reproduzidos ou replicados. Essa preocupação tomou repercussão em meados de 2010 como parte de uma crescente consciência do problema - a crise afeta severamente as ciências biomédicas, as ciências naturais e as ciências sociais. Assim, representa um importante campo de pesquisa na área da metaciência. Portanto, considerações sobre os fatores que originam essa problemática, assim como as medidas resolutivas, são objetivos do escopo da metaciência (JÚNIOR, 2018).

A reprodutibilidade e a replicabilidade dos resultados experimentais, sobretudo na experimentação animal, são uma parte essencial do método científico, deste modo, a incapacidade de reproduzir ou replicar pesquisas de outros cientistas tem consequências potencialmente graves para inúmeros campos da ciência, e, justamente, nos quais as teorias significativas são baseadas em procedimentos experimentais irreprodutíveis. Atualmente, a comunidade científica mundial empreende esforços para reinvestigar os resultados ditos clássicos, para determinar a confiabilidade dos resultados, e, caso não sejam confiáveis, compreender as razões que resultaram nas falhas de reprodução e/ou replicação (BEGLEY, 2013).

Alguns fatores contribuem para a crise de reprodutibilidade e replicabilidade das pesquisas, inclusive na experimentação animal, e são: delineamento experimental inadequado, falta de randomização de grupos experimentais, não realização de experimentos de forma cega, problemas na análise estatística, seleção inadequada de dados, outliers e resultados manipulados, falta de réplicas e tréplicas dos experimentos, não uso de controles positivos e negativos, uso de reagentes, equipamentos e métodos não

validados ou certificados, testes estatísticos inapropriados, além da má conduta científica com fabricação ou falsificação de dados (IOANNIDIS, 2005).

No entanto, a maneira pela qual as pesquisas são incentivadas pode ser o cerne da crise. Os objetivos tanto das instituições de pesquisa quanto dos pesquisadores é obter financiamento para as pesquisas, realizar a publicação dos resultados e conclusões em revistas de alto impacto, e conseguir elevado prestígio junto à comunidade científica. Porém, a própria comunidade científica não reconhece o incentivo perverso que essa produtividade científica exacerbada, pressionada por eficiência e eficácia, cria.

Assim, a crise mundial de reprodutibilidade e replicabilidade observada nas pesquisas científicas com experimentação animal demonstra o desperdício com recursos financeiros, de tempo, de vidas animais e humanas e, principalmente, na chance de contribuir para o progresso da ciência. Geralmente, as pesquisas apresentam baixo grau de robustez, de reprodutibilidade e replicabilidade, como foi exposto num estudo recente realizado no Brasil (JÚNIOR, 2018). Cada vez mais, a importância do planejamento e da execução dispensada tanto nos cuidados dos animais quanto nos procedimentos experimentais é evidenciada e diretamente relacionada com a qualidade das pesquisas. Portanto, com a finalidade de redução dos custos operacionais e o estabelecimento para a garantia do padrão de excelência nas pesquisas, é fundamental que as medidas resolutivas dessa problemática sejam determinadas.

Logo, as medidas resolutivas para a crise de reprodutibilidade e replicabilidade são: incentivo à política de integridade científica; emprego de relatórios parciais contendo a descrição da metodologia, possíveis alterações quando pertinentes e com os resultados prévios; incentivo à utilização de ferramentas para delineamento experimental e guias para orientação das atividades relacionadas à pesquisa; publicação dos resultados e conclusões em repositórios cuja política seja de ciência aberta e transparência; uso de métodos e análises estatísticas adequados; estímulo aos estudos cegos, duplo-cegos e randomização; publicação de dados completos, sobretudo, os negativos; salientar a importância dos dados negativos nas pesquisas que utilizam experimentação animal; uso de plataformas para a notificação de incidentes. Essas ações contribuem para a robustez, rastreabilidade, transparência, reprodutibilidade e replicabilidade das pesquisas, além de garantir que as publicações científicas sejam sustentadas sob o escrutínio dos pares. O que também contribui sobremaneira para a observância aos princípios dos 3Rs (BEGLEY, 2013).

As pesquisas que utilizam biomodelos necessitam de atenção especial por parte dos pesquisadores, porque os animais submetidos à experimentação podem apresentar algumas variações de difícil controle. Essas variações podem ser relacionadas com as características dos biomodelos: quanto à qualidade sanitária e genética dos biomodelos; quanto às particularidades das instalações e seus controles ambientais; devido à incompatibilidade de protocolos experimentais; registros dos procedimentos incompletos

ou ausentes; particularidades relativas ao manejo e cuidados destinados aos biomodelos. Portanto, é imprescindível que as medidas resolutivas para a crise sejam colocadas em ação. Além disso, os pesquisadores podem implementar recursos como a rastreabilidade das informações através do uso de registros dos procedimentos, bem como a compreensão sobre as particularidades de cada biomodelo.

A reprodutibilidade e a replicabilidade das pesquisas apresentam maior probabilidade de ocorrer quando as informações contidas nos documentos são suficientemente adequadas, objetivas e completas, para que, assim, outros cientistas consigam conduzir os procedimentos experimentais de forma semelhante à pesquisa original, e obtenham resultados semelhantes. Mesmo que alguns pontos da metodologia sejam diferentes, os resultados devem ser próximos. Ademais, não existe o incentivo à publicação de resultados considerados negativos, no entanto, estes são de grande relevância para o avanço científico. Porque a divulgação desses resultados pode evitar que outros cientistas realizem pesquisas desnecessárias, envolvendo o desperdício de recursos financeiros e humanos, de tempo dedicado em pesquisa e das vidas dos biomodelos (BEGLEY; IOANNIDIS, 2015).

Pode-se concluir que os resultados das pesquisas têm intrínseca relação com o planejamento e a realização dos cuidados e procedimentos experimentais na utilização de biomodelos. A implantação das medidas resolutivas para a crise de reprodutibilidade e replicabilidade, aliada a uma forte política institucional de integridade científica, contribuirá para o incremento na qualidade das pesquisas.

6 | BEM-ESTAR ANIMAL

O bem-estar animal tornou-se uma importante área de estudo, sobretudo, quando inserida na Ciência em Animais de Laboratório e no âmbito da experimentação. Essa transformação foi proporcionada pela evolução da ciência aliada aos constantes questionamentos sobre a utilização de biomodelos nas pesquisas científicas. A necessidade de regulamentação do uso de animais na experimentação e a pressão exercida pela sociedade civil suscitaram uma mudança de paradigma. E, assim, as relações entre o ser humano e os animais sofreram profundas alterações (FRAJBLAT; AMARAL; RIVERA, 2008).

A Ciência em Animais de Laboratório considera o bem-estar animal como um dos principais fatores que podem influenciar diretamente nos resultados das pesquisas, e, portanto, valoriza o uso ético dos biomodelos enfatizando os princípios dos 3Rs. Logo, o termo bem-estar poderá apresentar inúmeras interpretações em relação à sua concepção e, inclusive, de acordo com as características intrínsecas das diversas espécies de biomodelos, além de situações e particularidades afins (FRAJBLAT; AMARAL; RIVERA, 2008).

É sabido que o bem-estar animal é um assunto complexo e multifacetado com

dimensões científicas, éticas, econômicas, culturais, sociais, religiosas e políticas. Assunto este que sempre atrai o interesse da sociedade civil, portanto, é considerado prioridade em nível internacional. A legislação brasileira, assim como as diretrizes preconizadas nos guias internacionais, versa sobre o tema, enfatizando os cuidados que devam ser dedicados aos animais utilizados em pesquisas (WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH/ TERRESTRIAL ANIMAL HEALTH CODE, 2021).

Durante o período da evolução dessa área de estudo que se tornou o bem-estar animal, inúmeras foram as tentativas de alguns autores em conceituar esse termo. Atualmente, o conceito mais abrangente e completo é o seguinte:

O bem-estar é compreendido em três componentes, a saber: quando a fisiologia e a anatomia do organismo em questão não estão comprometidas; um estado completo de bem-estar físico, mental e social; e com a íntegra capacidade de realizar seu repertório comportamental inato ou as adaptações específicas para a espécie (GUIMARÃES; MÁZARO *et al.*, 2004).

Geralmente, nas pesquisas científicas verifica-se algum grau de desconforto imposto aos animais para se atingir os objetivos científicos, mas, em todos os casos, esforços devem ser feitos para minimizar os prováveis danos, visto que animais com seu bem-estar comprometido têm comportamento, fisiologia e imunologia alterados, levando a conclusões não confiáveis ou variação indesejada na produção científica, afetando a confiabilidade, a reprodutibilidade e a replicabilidade do estudo (POOLE, 1999).

Portanto, os regulamentos relacionados ao bem-estar dos animais exigem que os procedimentos nos quais estes estejam envolvidos sejam projetados com a finalidade de evitar ou minimizar a dor, o desconforto e o distresse. Igualmente, que sejam descritas as ações mitigadoras dos potenciais danos através de intervenções mediante a assistência médico-veterinária. Deste modo, a aplicação acertada do ponto final humanitário colabora para a melhoria do bem-estar dos animais submetidos à experimentação. Assim, a finalização humanitária é sempre a opção mais ponderada e aceita, tendo em vista a manutenção do bem-estar animal (BRASIL, CONCEA, RN n° 25, 2015).

Sabe-se que os biomodelos que estão sob os cuidados de seres humanos e submetidos à experimentação vivenciam uma variedade de fatores que podem afetar o seu bem-estar. Esses fatores incluem o microambiente e o macroambiente, as interações intraespecíficas e interespecíficas, além do repertório comportamental inato ou adaptativo. Ademais, a compreensão de que os biomodelos são animais dotados de sensibilidade é outro fator determinante para o êxito das pesquisas. Desta forma, sensibilidade é a capacidade de sentir, perceber ou experienciar estados emocionais tanto positivos quanto negativos, além da consciência do ambiente e a capacidade para fazer escolhas.

Mas proporcionar bem-estar aos biomodelos submetidos à experimentação não é uma tarefa simples. Para o entendimento sobre as particularidades do bem-estar animal, ainda é necessário: determinar os fatores que influenciam o bem-estar; reconhecer

os aspectos relacionados à fisiologia, ao comportamento, ao psicológico e ao social; mensurar o bem-estar de forma objetiva e mediante prévia validação; e avaliar as ações voltadas à promoção do bem-estar. Finalmente, verifica-se que todos esses elementos podem influenciar o bem-estar dos biomodelos numa escala contínua e variável entre bem-estar negativo, neutro ou positivo. E, portanto, a partir desse conhecimento adquirido, é concebida uma série de obrigações éticas que certamente favorecerão a qualidade de vida dos biomodelos, inclusive, quando da implantação de ações voltadas à promoção do bem-estar.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, A. O Bioterismo: evolução e importância. In: ANDRADE, A; PINTO, S. C; OLIVEIRA, R. S. (org.). **Animais de Laboratório: criação e experimentação**. P. 19-22. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2002.
- BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL – CONCEA. **Resolução Normativa nº 25, de 29 de setembro de 2015**. Baixa o capítulo “Introdução Geral” do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais para Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. 2015.
- BEGLEY, C. Six red flags for suspect work. **Nature**, v. 497, p. 433–434, 2013.
- BEGLEY, C. G.; IOANNIDIS, J. P. Reproducibility in Science: Improving the Standard for Basic and Preclinical Research. **Circulation Research**, v. 116, p. 116–126, 2015.
- FRAJBLAT, M.; AMARAL, V. L. L.; RIVERA, E. A. B. Ciência em animais de laboratório. **Ciência e Cultura**, v. 60, n. 2, p. 44-46, 2008.
- GUARALDO, A. M. A. Prefácio. In: LAPCHIK, V. B. V.; MATTARAIA, V. G. M.; KO, G. M. (org.). **Cuidados e manejo de animais de laboratório**. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu Editora, 2017. 733 p.
- GUIMARÃES, M. A.; MÁZARO, R. (col.). ANDERSEN, M. L.; D’ALMEIDA, V.; KO, G. M.; KAWAKAMI, R.; MARTINS, P. J. F.; MAGALHÃES, L. E.; TUFIK, S. **Princípios éticos e práticos do uso de animais de experimentação**. São Paulo: UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo, 2004.
- HUBRECHT, R. C.; Carter, E. The 3Rs and Humane Experimental Technique: Implementing Change. **Animals** (Basel), 2019.
- HUBRECHT, R. C.; CARTER, E. The 3Rs and Humane Experimental Technique: Implementing Change. **Animals** (Basel), v. 9, n. 10, 2019.
- IOANNIDIS, J. P. A. Why Most Published Research Findings Are False. **PLOS Medicine**, v. 2, 2005.
- JÚNIOR, E. R. **Uma análise crítica sobre a confiabilidade, Rastreabilidade e reprodutibilidade dos estudos não clínicos desenvolvidos no Brasil nas áreas biomédicas e publicados em revistas científicas nacionais e internacionais**. Dissertação (Mestrado Profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2018. 141 p.
- LAPCHIK, V. V.; MATTARAIA, V. M.; KO, G. M. **Cuidados e Manejo de animais de laboratório**. Rio de Janeiro: Atheneu Editora, 2017.

LITTIN, K.; ACEVEDO, A.; BROWNE, W.; EDGAR, J.; MENDEL, M.; OWEN, D.; SHERWIN, C.; WÜRBEL, H.; NICOL, C. (2008). Towards humane end points: behavioural changes precede clinical signs of disease in a Huntington's disease model. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 275, n. 1645, p. 1865-1874, 2008.

MAGALHÃES, L. E. Evolução da Ciência de Animais de Laboratório. *In*: LAPCHIK, V. B. V.; MATTARAIA, V. G. M.; KO, G. M. (org.). **Cuidados e manejos de animais de laboratório**. São Paulo: Atheneu Editora, 2009, 708 p.

MAJEROWICZ, J. Boas práticas em biotérios e biossegurança. Rio de Janeiro: Interciência, 2008.

MATTARAIA, V. G. M.; OLIVEIRA, G. M. Introdução. *In*: MATTARAIA, V. G. M.; OLIVEIRA, G. M. **Comportamento de camundongos em biotério**. P. 17-30. São Paulo: SBCAL, 2012.

MEZADRI, T. J.; TOMÁZ, V. A.; AMARAL, V. L. L. **Animais de laboratório**: cuidados na iniciação experimental. Florianópolis: Editora UFSC, 2004, 155 p.

MCINTOSH, R. D.; CHAMBERS, C. D. The three R's of scientific integrity: Replicability, reproducibility, and robustness. **Cortex**, v. 129, p.4-7, 2020.

MORTON, David B. A systematic approach for establishing humane endpoints. **ILAR Journal**, v. 41, n. 2, p. 80-86, 2000.

NUNAMAKER, E. A.; ANDERSON, R. J.; ARTWOHL, J. E.; LYUBIMOV, A.V.; FORTMAN, J. D. Predictive observation-based endpoint criteria for mice receiving total body irradiation. **Comparative Medicine**, v. 63, n. 4, p. 313-322, 2013.

PAIXÃO, R. L. **Experimentação animal**: razões e emoções para uma ética. 2001. 189 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2001.

POOLE, T. UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals. **Blackwell Science**, v. 1, n. 7, p. 97-134, 1999.

RIVERA, E. B.; RODRIGUES, U. B. **Ética na utilização de modelos animais**. *In*: LAPCHIK, V. V.; MATTARAIA, V. M.; KO, G. M. São Paulo: Atheneu Editora, 2009.

RIVERA, E. Ética, bem-estar e legislação. *In*: DE LUCA, R. R.; ALEXANDRE, S. R.; MARQUES, T.; SOUZA, N. L.; MERUSSE, J. L. B.; NEVES, S. P. **Manual para técnicos em bioterismo**. São Paulo: Winner Graph, 1996.

TANNENBAUM, J.; BENNETT, B. T. Russell and Burch's 3Rs then and now: the need for clarity in definition and purpose. **Journal of the American Association for Laboratory Animals Science**, v. 54, n.2, p.120-32, 2015.

TOTH, L. A. Defining the moribund condition as an experimental endpoint for animal research. **ILAR Journal**, v. 41, n. 2, p. 72-79, 2000.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH – WOAHO/OIE. **Terrestrial Animal Health Code Online Access**. Section 7: Animal Welfare. Chapter 7.8: Use of Animals in Research and Education. WOAHO/OIE, p. 1-12, 2021.