

FINALIZAÇÃO HUMANITÁRIA: LEGISLAÇÃO BRASILEIRA E A IMPORTÂNCIA DO ENSINO

Data de aceite: 03/07/2023

Maria Inês Doria Rossi

Instituto de Ciência e Tecnologia em
Biomodelos –ICTB / Fiocruz – RJ – Rio de
Janeiro –RJ
ORCID 0000-0002-3097-6755

André Secundino Abbagliato

Instituto de Ciência e Tecnologia em
Biomodelos –ICTB / Fiocruz – RJ – Rio de
Janeiro –RJ
ORCID 0000-0003-2728-6793

1 | INTRODUÇÃO

Há séculos, o homem utiliza animais em experimentos na busca do conhecimento científico e benefícios para a saúde de ambos. Porém, somente em 1909 houve a primeira publicação sobre aspectos éticos da utilização de animais em experimentação, proposta pela Associação Médica Americana. Em 1947, após a segunda Guerra Mundial, em virtude das atrocidades ocorridas contra civis e prisioneiros de guerra, incluindo experimentações com seres humanos, foi formulado o Código de Nuremberg, sendo

este o primeiro documento internacional com um conjunto de normas éticas em pesquisa com seres humanos, no qual se estabeleceu que “o experimento deve ser baseado em resultados de experimentação em animais e no conhecimento da evolução da doença ou outros problemas em estudo; dessa maneira, os resultados já conhecidos justificam a realização do experimento”. Desta forma, justificou-se o uso de animais em pesquisas, porém, sem nenhuma norma ou diretriz legal regulamentada (REZENDE *et al.*, 2008).

Em contrapartida a esse cenário de embate entre cientistas defensores da experimentação animal e os movimentos antiviviseccionistas, nome dado àqueles que se opõem à experimentação animal, o major Charles Hume, que era físico, escritor e ativista britânico do bem-estar animal, em 1926, fundou *University of London Animal Welfare Society* (ULAWS) que, em 1938, teve seu nome alterado para Federação das Universidades para o Bem-Estar Animal (*Universities Federation for Animal Welfare* -UFAW). Em 1947,

procurando embasar cientificamente o bem-estar animal, Hume e colaboradores publicaram a primeira edição da UFAW - *Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals* (RIVERA, 2002). Posteriormente, em 1954, Hume indicou o zoologista William M.S. Russell e o microbiologista Rex L. Burch para que fizessem um estudo sobre técnicas “humanitárias” em experimentos realizados com animais. Esse estudo resultou no livro *The Principles of Humane Experimental Technique*, publicado em 1959, no qual preconizam as técnicas humanitárias de acordo com o princípio dos 3Rs, *Replacement, Reduction e Refinement*, (HUBRECHT; CARTER, 2019), em português: Substituição (não usar animais quando puderem ser substituídos), Redução (redução do número de animais utilizados) e Refinamento (preocupação com o processo de refinamento das técnicas utilizadas na experimentação e o bem-estar animal).

Russell e Burch descreveram os 3Rs nesta ordem: *replacement, reduction e refinement*, refletindo como estes deveriam ser abordados. Entretanto, como afirmam Rossi e Oliveira (2020), não há dúvida de que, dentre os 3Rs, a substituição dos animais por métodos alternativos é o principal objetivo. Porém, hoje “r” do refinamento é considerado fundamental, já que está relacionado à busca e à promoção do bem-estar animal. Desta forma, considerando o conceito dos 3Rs, o desenho experimental bem delineado, um bom trabalho estatístico e, quando necessária, a determinação do ponto final humanitário (*endpoint*) são prerrogativas do refinamento.

Ainda de acordo com Rossi e Oliveira (2020), a aplicação do princípio dos 3Rs não impede a utilização de modelos animais nem do desenvolvimento científico, mas foi extremamente importante para que a experimentação animal fosse conduzida de forma ética, consciente e humanitária. Segundo Tannenbaum e Bennett, (2015), o tratamento mais humano possível de animais experimentais, longe de ser um obstáculo, é na verdade um pré-requisito para experiências bem-sucedidas com animais.

2 | DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

Uma série de diretrizes nacionais e internacionais estão disponíveis para auxiliar os pesquisadores na determinação do *endpoint* para animais de pesquisa. O *Office of Laboratory Animal Welfare* (OLAW) utiliza como critério para desfechos humanitários a aplicação da eutanásia antes de terminar o estudo experimental, a fim de evitar ou parar a dor e/ou angústia dos animais. Uma característica importante dos *endpoints* humanitários é que eles devem garantir que os objetivos do estudo ainda sejam alcançados, mesmo que o estudo seja encerrado em um ponto anterior. Idealmente, são buscados desfechos humanitários que possam ser usados para encerrar os estudos antes do início da dor e angústia (OLAW/ARENA 2002, p. 103).

O *Canadian Council for Animal Care* (CCAC) publicou um excelente documento com recomendações gerais sobre *endpoint* em estudos com animais. De acordo com as diretrizes

do CCAC, em experimentos envolvendo animais, qualquer dor, angústia ou desconforto real ou potencial deve ser minimizado ou aliviado pela escolha do desfecho mais precoce compatível com os objetivos científicos da pesquisa. O pesquisador, antes de iniciar uma pesquisa, deve consultar um veterinário que trabalhe com animais de laboratório e o comitê de cuidados com animais para estabelecer os parâmetros necessários para a avaliação da dor e estabelecer o momento do *endpoint* (CCAC, 1998, p. 5).

Em 1994, a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) criou um grupo de trabalho para desenvolver um documento de orientação usando sinais clínicos como parâmetros humanitários em estudos de avaliação de segurança (OECD, 2000). O documento resultante apresentou critérios baseados nos princípios dos 3Rs, bem como descrições de sinais clínicos para auxiliar os pesquisadores a determinarem quando a morte pode ser iminente ou quando dor intensa pode estar presente após a exposição de um animal a uma substância de teste. Os critérios são amplos o suficiente para serem aplicados a uma extensa gama de tipos de estudo, substâncias de teste, espécies e cepas de animais.

O Princípio dos 3Rs foi um marco importante no contexto das técnicas experimentais humanitárias, que foi incorporado à Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008.

3 | HISTÓRICO DA LEGISLAÇÃO RELACIONADA AO PONTO FINAL HUMANITÁRIO

Quando falamos de legislação relacionada ao uso de animais no ensino e pesquisa científica no Brasil, devemos sempre levar em consideração o período pré e pós Lei Arouca (Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008) como marco de evolução e mudança em direção ao uso mais racional e pautado no princípio dos 3 Rs e no bem-estar animal.

Em 1998, foi promulgada a Lei nº 9605, de crimes ambientais, que, em seu art. 32, previa o crime de maus tratos aos animais e estabelecia penas para tais atos, a fim de promover a proteção e o bem-estar dos animais estabelecido no art. 225 §1, Item VII da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 (CF/88).

Em 8 de outubro de 2008, conforme mencionado anteriormente, foi sancionada a Lei nº 11794, popularmente conhecida como Lei Arouca (em homenagem a seu autor), após longos 13 anos tramitando no Congresso Nacional. Ela revogou a Lei nº 6638, de 8 de maio de 1979 e veio, definitivamente, regulamentar o uso de animais no ensino e pesquisa científica.

No que tange ao tema deste capítulo, o art. 14, § 1º, estabeleceu as condições em que poderiam ser executados a eutanásia e o ponto final humanitário, a fim de preencher uma lacuna enquanto o Conselho Nacional de Controle a Experimentação Animal (CONCEA) ainda não os havia normatizado segundo as recomendações do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), através de resolução normativa.

4 | O PONTO FINAL HUMANITÁRIO NA LEI AROUCA

O §1º, art. 14, da Lei nº 11.794/2008, inicialmente, trata da eutanásia dos animais que foram submetidos às intervenções nos protocolos dos experimentos ou programas de aprendizado. Sempre que encerrados os procedimentos, é recomendada a prática da eutanásia. Porém, o ainda não nominado ponto final humanitário também poderá ocorrer em qualquer momento durante as fases dos experimentos ou programas de ensino, quando ocorrer intenso sofrimento dos animais (dor ou estresse) que participam dos protocolos acima mencionados, ou quando for tecnicamente recomendado o procedimento (BRASIL, 2008).

5 | O PONTO FINAL HUMANITÁRIO NA RN 25, DE 29 DE SETEMBRO DE 2015 (INTRODUÇÃO GERAL DO GUIA BRASILEIRO DE PRODUÇÃO, MANUTENÇÃO OU UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS PARA ATIVIDADES DE ENSINO OU PESQUISA CIENTÍFICA DO CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE E EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL) - CONCEA

A RN 25, de 29 de setembro de 2015 do CONCEA, estabelece normas para a aplicação do ponto final humanitário (*endpoint*) em complementação ao texto da lei Arouca e orienta que todos os protocolos de pesquisa devem considerar a possibilidade de incluir pontos finais humanitários, como meio de acrescentar alterações significativas no bem-estar animal, além das práticas de prevenção de dor e distresse. Como o encerramento do estudo acontece quando se alcançam os objetivos da pesquisa ou da atividade educacional, esse encerramento antecipado (ponto final humanitário) ocorre para evitar dor, desconforto ou distresse no animal, ou este é finalizado por ações de tratamento que aliviem a dor, desconforto ou distresse, interrompam um procedimento doloroso, excluam o animal do estudo ou que promovam a sua morte humanitária (BRASIL, 2015).

O ponto final deve ter o equilíbrio entre a obtenção do resultado da pesquisa e a minimização do sofrimento animal. Além disso, deve estar sempre presente nos projetos, com a descrição dos pontos finais humanitários apropriados para a espécie animal e o respectivo procedimento que será usado.

Cabe ao pesquisador, com base no seu conhecimento prévio sobre o estudo, identificar, explicar e incluir no protocolo de estudo um ponto final, que concilie a necessidade científica e o bem-estar dos animais; e, sempre que possível, antes de iniciar um estudo, realizar um piloto para que possa avaliar a dor e o distresse que podem ocorrer durante os procedimentos, a fim de basear a necessidade do ponto final em evidências, reduzindo sofrimento não previsto e a morte antecipada e desnecessária de animais, para que o bem-estar seja menos comprometido, antes do objetivo da pesquisa ser atingido. E, ainda, levar em conta a severidade do procedimento e potenciais melhorias.

6 | A RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 37 DO CONCEA

A Resolução Normativa nº 37 do CONCEA baixa a diretriz da prática da eutanásia e revoga a Resolução Normativa de nº 13 do mesmo órgão.

As definições e critérios a serem adotados são semelhantes aos da diretriz anterior, porém, no item 2.6 do anexo, enfatiza-se a necessidade de adoção do procedimento de ponto final humanitário, com o encerramento antecipado dos procedimentos, a fim de evitar dor, desconforto ou distresse do animal através de algumas ações, tais como: tratamento para aliviar a dor, desconforto ou distresse; interrupção de procedimento doloroso; retirada do animal do estudo; ou, por fim, a morte humanitária do animal, como previsto na Resolução Normativa nº 25, de 29 de setembro de 2015 (BRASIL, 2018).

7 | A ATUALIZAÇÃO DO DBCA (DIRETRIZ BRASILEIRA PARA O CUIDADO E A UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS PARA FINS CIENTÍFICOS E DIDÁTICOS) RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 55, DE 5 DE OUTUBRO DE 2022 DO CONCEA

A recente atualização da DBCA pelo CONCEA contém modificações no item 5.3 - referentes às propostas encaminhadas à CEUA - e no item 6.2 - que trata do planejamento dos projetos e elenca uma série de questões que devem ser consideradas pelos pesquisadores e professores antes de enviarem uma proposta à CEUA - que dizem respeito ao bem-estar e à finalização humanitária.

O item 7, que versa sobre a conduta durante a realização de projetos, em especial a detecção de dor e estresse, bem como o seu controle nos respectivos itens 7.1 e 7.2, estabelece que todos os envolvidos na atividade científica ou de ensino que utilizem animais devem conhecer o comportamento normal da espécie escolhida, bem como os sinais de dor e sofrimento ou estresse específico da espécie, e realizar monitoramento constantemente para avaliar os animais.

Sempre que se verificar o desvio de padrão normal de comportamento, ele deve ser relatado e registrado em livro próprio e medidas cabíveis devem ser tomadas para impedir ou minimizar suas consequências para os animais.

Quanto ao controle de dor e distresse, deve ser avaliado pelos responsáveis de forma similar aos humanos, a não ser que haja evidência em contrário. Também é de responsabilidade dessas pessoas as medidas cabíveis para evitar ou minimizar a dor e o estresse, não só com a escolha adequada dos métodos humanitários, mas também com a devida avaliação dos animais durante os procedimentos, levando em conta o grau de invasividade da manipulação para melhor detecção de dor e estresse, bem como os cuidados devidos, capacitação da equipe para uma melhor identificação desses sinais, prazo do estudo, critérios de intervenção precoce e ponto final humanitário e métodos apropriados para eutanásia.

A premissa do bem-estar animal e supressão ou diminuição de dor e estresse deve

sempre ser levada em conta e prevalecer sobre a conclusão de um estudo (BRASIL, 2022).

8 | O ENSINO EM CAL

A experimentação animal, bem como ações de criação e desenvolvimento de biomodelos experimentais, foram extremamente importantes para a evolução dos conhecimentos nos campos da biologia, medicina humana e veterinária. Os estudos realizados em animais de laboratório permitiram o conhecimento de anatomia, fisiologia, parasitologia imunologia e virologia, bem como de outras áreas. É inegável que essas pesquisas permitiram um avanço considerável no desenvolvimento da ciência e tecnologia, porém, por muito tempo os animais utilizados foram relegados a um segundo plano dentro do contexto científico. Há pouco tempo deu-se importância ao modelo animal, considerando sua qualidade genética e sanitária, bem como a promoção do bem-estar, para que os resultados experimentais fossem confiáveis e reprodutíveis (FLAJBLAT *et al.*, 2008). Como postulava Paulo Freire, patrono da educação brasileira, “Não há ensino sem pesquisa e pesquisa sem ensino” (FREIRE, 2000), portanto, é importante pontuar que a pesquisa experimental se desenvolveu a despeito das atividades de ensino e capacitação.

O desenvolvimento da Ciência em Animais de Laboratório (CAL), como uma ciência multidisciplinar, incluindo sanidade, genética, manejo, bem-estar e educação, é muito recente. Em um passado não muito longínquo, o bioterista ou técnicos em biotérios não eram valorizados nem capacitados para trabalhar na área, e o animal experimental era relegado a um segundo plano (RANGEL, 2017). Essa realidade começou a ser alterada com a aplicação do Princípio dos 3 Rs como base da CAL. Apesar de o livro de Russell e Burch ter sido publicado em 1959, como já mencionado, o conceito levou pelo menos 10 anos para ganhar robustez.

É interessante observar que em 1950, antes mesmo do livro ser publicado, cinco veterinários se reuniram em Chicago e fundaram a *Animal Care Panel* (ACP), que, em 1967, tornou-se a *American Association for Laboratory Animal Science* (AALAS), que é uma associação que existe até hoje e promove o cuidado responsável com animais de laboratório e oferece uma série de oportunidades e recursos educacionais, além de ser uma forma de fazer a difusão e padronização do conhecimento. O primeiro colégio de medicina de animais de laboratório surgiu em 1957, porém, em 1961, passou a se chamar *American College of Laboratory Animal Medicine* (ACLAM), que é reconhecido pela Associação Médica Veterinária Americana como a associação certificadora da medicina animal de laboratório. Em 1953 e 1956, respectivamente, foram criados o *Institute for Laboratory Animal Research* (ILAR) e o *International Committee on Laboratory Animal Science* (ICLAS), os quais têm por objetivo a padronização internacional da CAL. Em 1965, foi criada a Associação Americana de Credenciamento de Cuidados com Animais de Laboratório (AAALAC), sendo que em 1996 adicionou-se o “Internacional” em seu nome para simbolizar seu reconhecimento

internacional e o compromisso de aprimorar as ciências da vida e o cuidado de animais em todo o mundo. Portanto, é importante frisar que nos Estados Unidos da América, desde os anos 50 do século XX, tem havido um crescimento da CAL e uma preocupação crescente com a formação nessa área (ROSSI, 2021).

Na Europa, a entidade de referência é a *Federation of European Laboratory Animal Science Associations* (FELASA), que representa interesses comuns na promoção de todos os aspectos da CAL na Europa e além. A FELASA possui um sistema de acreditação por categorias ou função, seguindo a diretiva da União Europeia 2010/63. Em 2014, esse documento foi modificado, alterando o sistema de credenciamento, que antes era baseado em quatro categorias (com base no cargo), para outro baseado em funções, da seguinte forma: Função A - aplicação de procedimentos a animais; Função B - elaboração de projetos e procedimentos; Função C - cuidar de animais; e Função D - eutanásia em animais. Cabe ressaltar a importância dessa categorização porque, a partir desse credenciamento, só é permitida a entrada no biotério ou laboratório de experimentação para executar uma tarefa se o técnico ou pesquisador estiver qualificado para desenvolver aquela função específica (ROSSI, 2021).

Em 1983, no Brasil, o Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) foi fundado com objetivo de defender o bem-estar animal e seu uso racional, capacitar profissionais e lutar por uma legislação específica. Em 2008, o nome foi alterado para Sociedade Brasileira da Ciência em Animais de Laboratório, mantendo em sua sigla SBCAL/COBEA. É importante pontuar que, na época de sua fundação, não havia ainda legislação, a não ser a Lei nº 6638/1979, sobre a vivissecção, que ainda nem havia sido regulamentada. Só anos depois, em 1988, já na nova Constituição Federal, o tema da proteção animal surgiu sob a forma de um artigo proibindo a crueldade animal. A Lei Arouca, de 8 de outubro de 2008, é considerada como nosso marco legal e regulamenta o inciso 7 do parágrafo 1 do artigo 225 da Constituição Federal, e revoga a Lei nº 6638/1979. Essa lei é importante, pois normatiza a utilização de animais em estabelecimentos de ensino superior, de educação profissional técnica de nível médio na área biomédica e instituições de pesquisa. Já não há a utilização de animais em outros níveis de ensino. Em 2012, foi criada a Revista da Sociedade Brasileira em Ciência de Animais de Laboratório (RESBCAL), um dos principais veículos de divulgação do conhecimento científico em animais de laboratório. Em 2022, a RESBCAL foi internacionalizada e tornou-se a *Biological Models Research and Technology* (BMRT) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIÊNCIA EM ANIMAIS DE LABORATÓRIO, 2022).

No Brasil, várias iniciativas de capacitação ocorreram, como a criação do programa CEMIB - Centro Multi-Institucional de Bioterismo, em 1983, que teve a participação de três instituições paulistas de ensino e pesquisa: a Universidade de São Paulo, a Escola Paulista de Medicina e a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Porém, o CEMIB possuía escopo de atuação mais limitado, circunscrito às instituições citadas.

Dentro dessa questão de capacitação, o Instituto de Ciência e Tecnologia em

Biomodelos (ICTB) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), ainda sob o nome de Centro de Criação de Animais de Laboratório (CECAL), disponibiliza desde 1998 cursos na área do bioterismo (o nome anterior para ciência em animais de laboratório). Em 2016, há a mudança de nome para ICTB, a partir da implementação do Mestrado Profissional em ciência de animais de laboratório (MPCAL), que é um curso de pós-graduação *stricto sensu* singular e possui a missão de formar e capacitar profissionais para produzir conhecimento em CAL, buscando excelência científica e tecnológica.

9 | CAPACITAÇÃO E A FINALIZAÇÃO HUMANITÁRIA

A capacitação é um dos pilares éticos mais importantes na formação de profissionais e colaboradores que exercem suas atividades na experimentação animal. A formação continuada e atualizada é extremamente importante para a execução de procedimentos e técnicas que confirmam robustez e repetibilidade aos resultados experimentais, bem como objetiva o bem-estar animal (KUZEL *et al.*, 2012; FENTENER VAN VLISSINGEN *et al.*, 2015).

Paulo Freire postulou sobre o conhecimento e afirmou: “Ao ser produzido, o conhecimento novo supera outro que antes foi novo e se fez velho e se ‘dispõe’ a ser ultrapassado por outro amanhã” (FREIRE, 2000). Portanto, os assuntos pertinentes à CAL precisam ser constantemente atualizados e os pesquisadores, colaboradores, entre outros usuários, precisam ter essa percepção sobre o assunto, principalmente no tocante a um tema tão sensível quanto a finalização humanitária.

De acordo com Tannenbaum e Bennett (2015), Russel e Burch utilizaram algumas vezes, em seu livro, os termos desumanidade (ou desumano) e humanidade (ou humano) para se referir a estados mentais vivenciados por animais experimentais e aos procedimentos ou formas de tratar animais que produzem esses estados mentais. Desta forma, uma pesquisa só pode ser considerada dentro desse conceito de humanidade quando os objetivos da pesquisa são alcançados antes que o animal vivencie dor intensa, distresse ou experimente estados mentais extremos. A redução do sofrimento animal nas pesquisas, para além das questões éticas ou morais, está diretamente associada à qualidade dos dados obtidos (CARBONE; AUSTIN, 2016). Segundo Duncan (2006), o sofrimento inclui uma ampla gama de estados emocionais desagradáveis, como medo, tédio, dor e fome.

Para que os dados científicos sejam validados e fidedignos, é importante a determinação do ponto final humanitário, caso seja necessário, uma vez que o animal muito debilitado pode apresentar alterações que afetem os processos fisiológicos, metabólicos e, conseqüentemente, interferir na resposta imunológica. Além disso, a análise de amostras coletadas de animais muito debilitados ou já mortos pode interferir significativamente nos resultados da pesquisa (MORTON, 2000). Embora o ideal seja evitar a dor, a equipe também precisa garantir que os objetivos do estudo sejam alcançados antes que o animal

seja eutanasiado (OLAW/ARENA 2002, p. 103).

Para a determinação do ponto final humanitário em um experimento, são necessários planejamento, pesquisa e conhecimento dos efeitos de um determinado ensaio sobre o animal. Dentro desse contexto, a capacitação dos profissionais envolvidos na pesquisa é fundamental para poder atuar de forma ética, com conhecimento da espécie e da manipulação adequada, compreendendo as necessidades comportamentais e fisiológicas. Diminuindo-se, assim, o desconforto animal, para além da aplicação do refinamento, um experimento sem viés causado por alterações decorrentes de distresse ou eutanásia tardia pode fornecer informações robustas que poderão ser úteis à reprodutibilidade de experimentos (WÜRBEL, 2017).

Desta forma, considerando todas as possíveis variáveis para a evolução da CAL, é importante que o ensino e a capacitação continuada de profissionais da área sejam estimulados para que os experimentos sejam realizados de forma ética, com o mínimo de sofrimento e espoliação dos biomodelos experimentais, bem como haja a obtenção de dados fidedignos, robustos e reprodutíveis. É importante registrar que a estrutura de capacitação e treinamento de pesquisadores e profissionais envolvidos com a CAL varia consideravelmente entre os países dos vários continentes, sendo imprescindível que as federações nacionais e internacionais de CAL façam esforços no sentido de estabelecer um sistema harmonizado de capacitação e formação desses profissionais. Nesse sentido, Hendriksen e Morton (1999) afirmam que é fato que os parâmetros humanitários utilizados em experimentos com animais sofrem constantes mudanças. Portanto, todos os cientistas, gerentes, técnicos, comitês de supervisão e reguladores envolvidos com a experimentação animal, onde a dor é um componente potencial, devem participar das capacitações e discussões sobre o tema. Os critérios para determinar o fim humanitário de um estudo devem ser frequentemente reavaliados e revisados à medida em que novas informações se tornam disponíveis (STOKES, 2002). A busca sustentada desses esforços direcionados resultará em um uso de animais mais humano.

REFERÊNCIAS

BRASIL. **Lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008.** Regulamenta o inciso VII do parágrafo 1º do artigo 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico dos animais; revoga a Lei nº 6.638, de 08 de maio de 1979; e dá outras providências. Publicada no D.O.U. em 09.10.2008. Disponível em: <http://www.planaltp.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2008/lei/111794.htm> Acesso em: 10 jan. 2018.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações. **Resolução Normativa nº 25 do Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal (CONCEA).** Baixa o Capítulo "Introdução Geral" do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais para Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica. Publicada no D.O.U. de 02.10.2015, Seção I, Pág. 4. Republicada no D.O.U. de 06.10.2015, Seção I, p. 6. Disponível em: <<https://www.gov.br/mcti/ptbr/composicao/conselhos/concea/arquivos/arquivo/legislacao/resolucao-normativa-no-25-de-29-de-setembro-de-2015.pdf>> Acesso em: 13 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações. **Resolução Normativa nº 37 do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA)**. Baixa diretriz da prática de eutanásia. Publicada no D.O.U. de 22.02.2018, Seção I, p. 5. Disponível em: <http://www.mcti.gov.br/mcti/export/site/institucional/concea/arquivos/legislacao/resolucoes_normativas/RN-37.pdf> Acesso em: 10 jan. 2018.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações. **Resolução Normativa nº 55 do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA)**. Atualiza o texto da Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de ensino ou de Pesquisa Científica - DBCA. Publicada no D.O.U. de 07.10.2022, Seção I, p. 10. Disponível em: <https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/legislacao/outros_atos/resolucoes/Resolucao_normativa_Concea_55_de_05102022.html> Acesso em: 10 jan. 2023.

CARBONE, L.; AUSTIN, J. **Pain and laboratory animals**: Publication practices for better data reproducibility and better animal welfare. *PLoS ONE*, 11(5), 1–24, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155001>

DUNCAN, I. J. H. The changing concept of animal sentience. **Applied Animal Behaviour Science**, Amsterdam, v. 100, p. 11-19. 2006 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2006.04.011>.

FENTENER VAN VLISSINGEN, J.; LELOVAS, P.; TORRES, Y. S.; BORRENS, M.; MORRISON, F.; GIROD, A. The reporting of clinical signs in laboratory animals. **Laboratory Animals**, v. 49, n. 4, 267–283, 2015. <https://doi.org/10.1177/0023677215584249>

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.

FREIRE, A. M. **Paulo Freire**. Pedagogia da autonomia: saberes necessários à prática educativa. 16. ed. Paz e Terra, São Paulo, Brasil, 165 p, 2000. ISBN 85-219-0243-3.

HENDRIKSEN, C. F. M.; MORTON, D. B. (editors). **Humane Endpoints in Animal Experiments for Biomedical Research**. Proceedings of the International Conference; 22–25 November 1998; Ziest, The Netherlands. London: The Royal Society Medical Press; 1999.

HUBRECHT, R. C. & CARTER, E. The 3Rs and Humane Experimental Technique: Implementing Change. **Animals**, v.9, n.10, p.754, 2019. doi: 10.3390/ani9100754.

KUZEL, M. A. A. *et al.* A importância da qualificação profissional e o trabalho em equipe no biotério de experimentação. **Revista da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório**, São Paulo, v.1 n. 3, p. 263-269, 2012.

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

OLAW/ARENA (Office of Laboratory Animal Welfare/Applied Research Ethics National Association). **Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook**. 2nd ed. Bethesda: National Institutes of Health; 2002.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT - OECD. **Guidance document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation** - Series on testing and assessment nº 19. Paris: OECD Environmental Health and Safety Publications, 2000.

RANGEL, H. A. **A Evolução da Ciência de Animais de Laboratório no Brasil**. In: LAPCHIK, V. B. V; MATTARAIA, V. G. M; KO, G. M. Cuidados e Manejo de animais de laboratório. 2 ed. P. 3-8. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

REZENDE, A. H.; PELUZIO, M. C. G.; SABARENSE, C. M. Experimentação animal: ética e legislação brasileira. **Rev. Nutr.**, v.21, n.2, 2008. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732008000200010>

RIVERA, E. A. B. Ética na experimentação animal. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (org.). **Animais de Laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. 388 p. ISBN: 85-7541-015-6

ROSSI, M. I. D. In COSTA, M. L.; MERMELSTEIN, C. (org.) Os Modelos Animais em Biologia e Medicina 2- Aspectos Éticos: Formação de pessoal em Ciência em Animais de Laboratório. In: **Fronteiras da Biologia e da Medicina** - Livro de Conferências da Cátedra Carlos Chagas Filho de Fronteiras da Biologia e da Medicina do CBAE da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

ROSSI, M. I. D.; OLIVEIRA, G. M. O Princípio Ético dos 3rs a Base de uma Diretriz Institucional para a Ciência de Animais de Laboratório. **RESBCAL/SBCAL** v. 8, p. 15 - 18, 2020.

RUSSELL, W. M. S. & BURCH, R. L. **The Principles of Humane Experimental Technique**. Methuen, Londres, 1959.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIÊNCIA EM ANIMAIS DE LABORATÓRIO – SBCAL. **A Sociedade: Histórico**. 2022. Disponível em: <[https:// https://www.sbcal.org.br/conteudo/view?ID_CONTEUDO=87](https://www.sbcal.org.br/conteudo/view?ID_CONTEUDO=87)>. Acesso em: 04 de março de 2023.

STOKES, W. S. Humane Endpoints for Laboratory Animals Used in Regulatory Testing Moribund Condition as a Current Humane Endpoints for Safety Testing. **ILAR Journal**, 43, S31–S38, 2002

TANNENBAUM, J.; BENNETT, T. Russell and Burch's 3Rs Then and Now: The Need for Clarity in Definition and Purpose. **J Am Assoc Lab Anim Sci.**, v. 54, n. 2, p. 120–132, 2015.

WÜRBEL, H. More than 3Rs: the importance of scientific validity for harm-benefit analysis of animal research. **Lab Animal**, v. 46, n. 4, p. 164–166, 2017.