

A EVOLUÇÃO DA ÉTICA E BEM-ESTAR ANIMAL DENTRO DA EXPERIMENTAÇÃO CIENTÍFICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ACERCA DE MÉTODOS ALTERNATIVOS

*THE EVOLUTION OF ETHICS AND ANIMAL WELFARE WITHIN SCIENTIFIC
EXPERIMENTATION: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW ABOUT ALTERNATIVE METHODS*

SANTOS, Bianca Vaz dos¹; PEREIRA, Geise Iris¹; DELLA COLETTA, Amanda Manoel²;
VEIGA-MENONCELLO, Ana Cristina Prado²;

¹Graduandas do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco;

²Professoras do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco

bianca.vaz.santos@mail.usf.edu.br

geise.pereira@mail.usf.edu.br

RESUMO. Desde os primórdios, diversas espécies de animais vêm sendo usadas em experimentos científicos. Camundongos, ratos, coelhos, porcos, macacos, cães e gatos são alguns exemplos de animais que têm auxiliado o avanço da ciência médica. Testes *in vivo* têm participação importante nas áreas de anatomia, fisiologia, patologia, farmacologia, entre outras áreas de ciência médica. Com o passar do tempo, pesquisadores e ativistas dos direitos dos animais começaram a questionar a prática, compreendendo que aqueles animais não eram só objetos da pesquisa, mas também seres sensíveis a dor, medo e estresse. Com isso, trouxeram para a pesquisa científica a implementação de leis e conselhos na área da experimentação animal, seguindo os princípios dos 3Rs (*Reduction, Refinement and Replacement*), que buscam a redução, refinamento e substituição dos animais de laboratório. Assim, a ação da ética e bem estar animal, junto com toda pesquisa e o avanço tecnológico que existe fez possível a introdução de métodos alternativos e menos invasivos, como, a utilização de banco de dados de pesquisas anteriores, a utilização de células *in vitro*, a cultura de tecidos 3D, os mini órgãos e outros métodos, buscando ao máximo diminuir a utilização de animais e minimizar o sofrimento deles nos casos que os testes *in vivo* ainda são indispensáveis para a validação de determinada pesquisa.

Palavras-chave: Experimentação animal, testes em animais, pesquisa em animais, animais de laboratório, bem-estar animal, bioética, pesquisa científica, ética animal, métodos alternativos aos testes em animais.

ABSTRACT. Since the dawn of time, several species of animals have been used in scientific experiments. Mice, rats, rabbits, pigs, monkeys, dogs and cats are some examples of species that have helped advance medical science. In vivo tests play an important role in the areas of anatomy, physiology, pathology, pharmacology, among other areas of medical science. But over time, researchers and animal rights activists began to question the practice, realizing that those animals were not only objects of research, but also beings sensitive to pain, fear and stress. With this, they brought to scientific research the implementation of laws and councils in the area of animal experimentation, following the principles of the 3Rs (*Reduction, Refinement and Replacement*), which seek to reduce, refine and replace laboratory animals. Thus, the action of ethics and animal welfare, along with all research and technological

advances that exist made it possible to introduce alternative methods, such as the database usage of previous searches, the use of in vitro cells, the 3D tissue culture and other methods, seeking to avoid the use of animals and minimize their suffering in cases where in vivo tests are still indispensable for the validation of a given research.

Keywords: Animal experimentation, animal testing, animal research, laboratory animals, animal welfare, bioethics, scientific research, animal ethics, alternative methods to animal testing.

INTRODUÇÃO

Os animais têm um papel importante para o avanço da humanidade, servem de alimento, vestimenta, auxiliam na caça e proteção, são usados como transporte, em terapias e até como companhia. Não é de hoje que muitas áreas utilizam animais para auxiliar no trabalho, o avanço da ciência médica não seria possível se não fossem os testes *in vivo*, utilizando animais como modelos de experimentação. Procedimentos e equipamentos cirúrgicos, e de diagnóstico, descoberta de patologias, desenvolvimento de tratamentos e medicamentos, todos esses setores tiveram auxílio de testes em animais, mas com o avanço da ciência fez-se necessário mudanças. A busca que se tem nos dias de hoje por melhores condições de vida para os animais de laboratório e o desenvolvimento de técnicas alternativas, foram impulsionados por pessoas que em algum momento da história se questionaram e se solidarizaram com esses animais (DINIZ, et al. 2006; RECH, 2013; FRANCO, et al, 2014; FERNANDES, PEDROSO, 2017; PAIVA, 2018; ROBINSON, et al, 2019; AGUIAR, et al. 2019; FURLAN, FISCHER, 2020; SILVA, CORRÊA, 2020).

Tendo em vista que alguns animais possuem sistema fisiológico e anatômico semelhante ao de seres humanos, começou-se a utilizá-los em experimentos para validação de métodos científicos. Os testes em animais auxiliam na avaliação da toxicidade e sensibilização aguda, ocular, cutânea, reprodutiva, fototoxicidade, entre outros desfechos (DINIZ, et al. 2006; RECH, 2013; FERNANDES, PEDROSO, 2017; PAIVA, 2018; ROBINSON, et al, 2019; SILVA, CORRÊA, 2020; CAMBRAIA, 2021; OLIVEIRA, 2021).

Muitos são os animais utilizados em testes, como porquinhos da índia, hamsters, coelhos, cães, gatos, ovelhas, porcos, primatas não humanos, aves, peixes, entre outros. Porém, a grande maioria dos modelos em experimentos científicos são os ratos e camundongos, por possuírem um DNA muito semelhante ao dos seres humanos, além de serem animais pequenos de fácil criação e manuseio. (MORALES, 2008; RECH, 2013; FERNANDES, PEDROSO, 2017; ROBINSON, et al, 2019; CAMBRAIA, 2021; OLIVEIRA, 2021).

O método de utilizar animais em experimentos já existe a muito tempo. Na Grécia Antiga médicos dissecavam animais vivos para estudos de anatomia e fisiologia, ato conhecido como *vivisseção*. As técnicas desses experimentos foram aprimoradas durante o Império Romano por Cláudio Galeno (123-210 d.C), médico tido como pioneiro na prática de testes em animais para validar tratamentos que posteriormente seriam aplicados em pessoas (AGUIAR, et al. 2019; RIBEIRO, CARVALHO, 2019; STULP, MANSUR, 2019;).

Claude Bernard (1813-1878), fisiologista francês, fez importantes descobertas na área da fisiologia e ficou conhecido como fundador da medicina experimental. Foi um ávido praticante da *vivisseção*. Devido às práticas invasivas nos animais, sua esposa se separou dele e iniciou um manifesto contra a *vivisseção*, fundando a primeira sociedade francesa em

defesa aos animais (CARVALHO, WAIZBORT, 2012 - 2014; LACERDA, 2013; GOMES, ENGELHARDT, 2014).

Com grande importância na área da imunologia, o cientista Emil von Behring também é outro exemplo na experimentação animal, um de seus marcos foi a descoberta da antitoxina para combater a difteria recebendo inclusive um prêmio Nobel em 1901 pelo feito. Durante cerca de 10 anos, porquinhos da Índia foram os animais utilizados em sua pesquisa para o tratamento da difteria (GRUNDMANN, 2001).

O químico francês Louis Pasteur (1822-1895), teve muitos marcos importantes, além da descoberta do processo de pasteurização, um exemplo foi seu papel fundamental no desenvolvimento da vacina contra raiva. Ele, assim como a maioria dos cientistas, também teve a contribuição de animais em seus experimentos (VERMELHO, 2011).

Com o passar dos anos esses animais pararam de ser vistos só como objetos de pesquisa, mas também como seres vivos conscientes que merecem respeito. Com isso, movimentos da população empática aos animais foram ganhando espaço, implementando conselhos e leis voltadas aos direitos dos animais, buscando por melhor tratamento e qualidade de vida para eles dentro dos laboratórios (DINIZ, et al. 2006; RECH, 2013; MAJEROWICZ, 2018; ROBINSON, et al, 2019; WALKER, 2020).

A implantação do princípio dos 3Rs, que veio à tona através do livro de William Russel e Rex Burch, "*Principles of Human Experimental Technique*", publicado em 1959, tem grande contribuição com a busca por melhor tratamento dos animais de laboratório. O princípio dos 3Rs, sigla em inglês que significa *Reduction* (redução), *Refinement* (refinamento) e *Replacement* (substituição), visa a redução de animais usados em experimentos, a diminuição de dor e sofrimento a que esses animais são submetidos e a substituição de testes *in vivo* por métodos alternativos, dentro do possível (DINIZ, et al. 2006; RECH, 2013; FRANCO, et al, 2014; FERNANDES, PEDROSO, 2017; INVITARE, 2019; ROBINSON, et al, 2019; Tae-Won Kim, 2019; FURLAN, FISCHER, 2020; WALKER, 2020).

No Brasil o princípio dos 3Rs começou a ser colocado em prática através da lei 3.964 de 12 de dezembro de 1997. Assim, se estabeleceu a CEUA (Comissão de Ética para o Uso de Animais) e com ela veio a proposta de criação do CONCEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal). Mas foi em 08 de outubro de 2008, com a Lei nº 11.794 (Lei Arouca), que houve a regulamentação das CEUAs e a criação do CONCEA. Com o decreto 6.899/2009 a lei Arouca foi regulamentada e o CIUCA (Cadastro das instituições de uso científico de animais) foi criado. A CEUA e o CONCEA coordenam e fiscalizam as normas a respeito da utilização de animais em experimentos, desde a criação e alojamento desses animais até o final da pesquisa (RECH, 2013; FRANCO, et al, 2014; FIOCRUZ, 2017; INVITARE, 2019; RIBEIRO, CARVALHO, 2019; SILVA, CORRÊA, 2020).

No Brasil, os métodos alternativos aceitos são os reconhecidos pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE). Quem coordena e aprova os métodos que buscam a substituição, refinamento e redução de animais na pesquisa é o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) do MCTI (Ministério da Ciência, Tecnologia, e Inovações). Cerca de 24 métodos alternativos já foram aceitos pelo conselho (MAJEROWICZ, 2018; INVITARE, 2019; SILVA, CORRÊA, 2020).

O Renama, Rede Nacional de Métodos Alternativos, do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI), possibilitou estrutura laboratorial e recursos para a realização, implementação e validação de métodos alternativos ao uso de animais (FIOCRUZ, 2017). O Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos (BraCVAM) é o primeiro

centro da América Latina a validar e coordenar estudos a favor da substituição, redução e refinamento ao uso de cobaias em testes de laboratório. Foi criado em 2011, por meio do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/Fiocruz) (FIOCRUZ, 2017; INVITARE, 2019).

Devido a todo o avanço na área da experimentação animal, alguns métodos alternativos já são colocados em prática. Há muita pesquisa e investimento nessa área, em busca de métodos cada vez melhores e seguros. Mas com as alternativas que se tem hoje, ainda não é possível descartar totalmente a participação de animais nos testes. Os ensaios iniciais são feitos através de métodos alternativos, tendo sucesso os testes passam a ser feitos nos animais, ao continuar com resultado positivo os testes passam para pessoas, para então o produto ou substância testada ser aprovada (DINIZ, et al. 2006; CERQUEIRA, 2008; MORALES, 2008; MAJEROWICZ, 2018).

O objetivo do artigo é abordar a inclusão e os avanços de métodos alternativos ao uso de animais em experimentações, proporcionando inovação no campo da ciência médica. Sendo contextualizada a importância de proporcionar um tratamento adequado aos animais utilizados em pesquisas, fornecendo qualidade de vida adequada com profissionais qualificados para tratá-los e manuseá-los. Em conjunto com a apresentação dos órgãos que regem e protegem os direitos dos animais na pesquisa científica e as opções de métodos alternativos para minimizar a necessidade desses animais e diminuir os riscos de erros durante os experimentos

METODOLOGIA

Essa pesquisa foi realizada por meio de uma revisão bibliográfica a respeito da evolução da ética e bem estar animal dentro da experimentação científica em conjunto com os métodos alternativos e menos invasivos. Para o trabalho foram usadas pesquisas de publicações em sites diversos e artigos acadêmicos recuperados a partir de bases de dados como, Scielo, Pubmed, Lilacs, google acadêmico entre outros, com referências de 2001 a 2021. Os descritores utilizados foram: testes em animais, pesquisa científica, experimentação animal, métodos alternativos ao uso de animais, bioética, testes *in vitro*, bioimpressão, etc. Como critérios de exclusão foram desconsiderados artigos que não estivessem em português ou inglês.

Foram demonstradas as motivações da utilização de animais na pesquisa científica, alguns nomes referência da experimentação animal, as principais espécies utilizadas, alguns testes, como começaram os movimentos a favor dos direitos dos animais, a busca por métodos alternativos, os métodos alternativos que já estão consolidados, os conselhos que regem a experimentação animal e a utilização de métodos alternativos.

DESENVOLVIMENTO

Os métodos alternativos e menos invasivos aos testes em animais fazem parte da evolução da experimentação científica. Hoje já é garantido aos modelos de experimentação *in vivo* um tratamento adequado, proporcionando mais qualidade de vida, com profissionais qualificados para tratá-los e manuseá-los. Só é possível utilizar animais em experimentos se não houver métodos alternativos disponíveis, sendo necessária autorização do CEUA para a utilização. Apesar disso, a introdução de métodos alternativos continua sendo foco de muitos cientistas que buscam por mais especificidade e segurança nos experimentos, além de ter

menos custos (MAJEROWICZ, 2018; INVITARE, 2019; WALKER, 2020; CAMBRAIA, 2021).

Para a utilização de modelos animais em testes, o CONCEA disponibiliza os Graus de Invasividade (GI) que devem ser seguidos de acordo com a necessidade do experimento. Os GI1 são os experimentos de baixa invasividade, como pouco ou nenhum desconforto/ estresse para os animais. Neles, são realizados procedimentos como exame físico, administração oral e intravenosa de substâncias, que não causem reações adversas, eutanásia por meio de anestesia e privação alimentar ou hídrica por períodos equivalentes aos que o animal passaria na natureza. No GI2 estão enquadrados procedimentos que geram estresse, desconforto ou dor de leve intensidade, como procedimentos cirúrgicos simples sob anestesia, contenção de animais conscientes por breves períodos, exposição a compostos químicos que não causem reações adversas graves (CONCEA, 2018; UFBA; UFLA, 2019).

Os graus de invasividade GI3 e GI4 possuem mais restrições, são classificados de acordo com a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica (DBCA) como procedimentos que geram estresse e desconforto de média a alta intensidade. O GI3 envolve procedimentos cirúrgicos invasivos com anestesia, imobilidade física por horas, indução de estresse, choques de leve intensidade, exposição a radiação e compostos químicos com prejuízo duradouro de função sensorial e motora, administração de substâncias por via intracerebral e intracardíaca. O GI4 é o nível com dor de alta intensidade, nele os animais passam por indução de trauma sem sedação (CONCEA, 2018; UFBA; UFLA, 2019).

Os testes *in vitro* são os mais utilizados para diminuir o uso de animais, eles se baseiam no cultivo de células e tecidos para avaliação das primeiras etapas nos experimentos. Através de simulações em computadores, os testes *in silico* conseguem avaliar dados de uma substância já conhecida, para determinar seu uso em uma nova pesquisa. Nos testes *in chemico* são avaliadas as reações químicas para prever os possíveis resultados durante o experimento. E a proposta que promete ser mais eficaz para substituição dos modelos animais é o *organ-on-a-chip*, nela são utilizadas placas de laboratório para simular as interações entre órgãos humanos. Além desses métodos alternativos, a bioimpressão e cultura de mini órgãos também prometem avanços na experimentação científica (MORALES, 2008; OLIVEIRA, et al. 2017; MAJEROWICZ, 2018; PAIVA, 2018; Tae-Won Kim, 2019; CAMBRAIA, 2021; OLIVEIRA, 2021).

A OECD/OCDE (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico) tem métodos alternativos *in vitro* já validados que são colocados em prática. Para a avaliação de sensibilidade, irritação e corrosão da pele, pode-se citar como exemplo os métodos OECD DT 431 e OECD DT 439, ambos utilizam a reconstrução da epiderme humana. Para a avaliação de irritação e corrosão ocular tem-se como exemplo o método OECD DT 492, realizado através da reconstrução de epitélio humano semelhante a córnea. É importante ressaltar que apesar de não utilizarem animais propriamente ditos, alguns dos métodos alternativos *in vitro* utilizam subprodutos dos mesmos, como nos métodos OECD DT 437 e OECD DT 438 que são realizados com o uso de globo ocular de bois e galinhas (MAJEROWICZ, 2018; MORETTO, STEPHANO 2019).

O quadro 1 apresenta alguns dos métodos *in vitro* reconhecidos pela OECD no Brasil e suas finalidades:

Quadro 1: Alguns métodos *in vitro* reconhecidos pela OECD no Brasil:

Teste:	Material:	Finalidade:
--------	-----------	-------------

Método OECD DT 431	Epiderme humana reconstituída	Corrosão cutânea
Método OECD DT 439	Reconstrução da epiderme humana	Irritação cutânea
Método OECD DT 442C	Reatividade do peptídeo (DPRA)	Sensibilização cutânea química
Método OECD DT 437	Córnea Bovina	Teste de opacidade e permeabilidade
Método OECD DT 438	Globo ocular de galinha	Irritação e corrosão ocular
Método OECD DT 492	Epitélio humano semelhante a córnea (RhCE) reconstruído	Irritação e corrosão ocular
Método OECD DT 432	3T3 NRU	Fototoxicidade
Método OECD DT 428	Tecido epitelial de diversos mamíferos	Absorção Cutânea
Método OECD DT 487	Micronúcleos em células de mamíferos	Genotoxicidade

Fonte: Adaptado de MORETTO, STEPHANO 2019.

Os métodos alternativos *in silico* envolvem softwares computacionais capazes de prever ações de determinadas substâncias no organismo. Isso ocorre através de um banco de dados com informações obtidas em testes realizados no passado. Essa tecnologia é de grande auxílio em áreas como a farmacologia e proporciona custos menores. O QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) é um exemplo de sistema técnico que utiliza a comparação de estrutura e atividade das substâncias para prever seus efeitos tóxicos. Por outro lado, o sistema PBPK (*Physiologically Based Pharmacokinetic*) tem capacidade de prever as ações farmacocinéticas das substâncias (FERREIRA, 2017; PRESGRIVE, 2006).

As técnicas físico-químicas, testes *in chemico*, substituem a necessidade dos testes *in vivo* de algumas substâncias através de ensaios químicos ou físico-químicos. Por exemplo, para avaliar a eficácia da insulina existe o método HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Resolução) capaz de substituir testes em camundongos e coelhos (PRESGRIVE, 2006).

A bioimpressão vem sendo estudada e seu uso está cada vez mais próximo. Quando o assunto é transplante, por exemplo, a cultura de mini-órgãos traz esperança para um futuro já próximo. Essa tecnologia é citada nos tratamentos oncológicos e doenças crônico-degenerativas. A bioimpressão vem se desenvolvendo quanto a testes farmacológicos, conseguindo projetar um órgão 3D para avaliar a farmacocinética, poupando a necessidade do modelo animal (OLIVEIRA, et al. 2017).

A opção de voluntários humanos é muito procurada, afinal, os experimentos precisam de um último teste em seres humanos para serem provados. Contudo, os testes só são iniciados com a confirmação de que a substância não causará danos graves ao organismo do indivíduo. Sendo assim, testes em humanos são realizados na última etapa da experimentação, na pesquisa clínica, seguindo normas rigorosas de ética e segurança (PRESGRIVE, 2006).

No Brasil, quem avalia os projetos de pesquisa em seres humanos é o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do hospital ou clínica, sob supervisão do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Instituições como a Unifag (Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia), a Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz) e outras recrutam candidatos voluntários para testes de medicações, dispositivos e procedimentos na área da saúde (Hospital Oswaldo Cruz; Unifag).

Existem dois tipos de voluntários, os voluntários saudáveis e os pacientes voluntários. Voluntários saudáveis têm papel fundamental na avaliação de novos medicamentos e dispositivos, pois geram resultados dos valores normais dos exames e os possíveis efeitos colaterais. Através desses resultados pode-se iniciar a pesquisa nos pacientes voluntários com objetivo de diagnóstico e tratamento, buscando dentro do possível a cura da doença do indivíduo (Hospital Oswaldo Cruz; Unifag).

CONCLUSÃO

A experimentação animal tem grande contribuição para o avanço da pesquisa científica e ciência médica. Através da utilização de animais como modelos de experimentação, diversas áreas da medicina foram aprimoradas até chegar a tecnologia atual. Apesar de toda a evolução tecnológica ainda não é possível descartar totalmente a utilização de animais em experimentos, mas através de leis e conselhos já é possível proporcionar ética e bem estar aos animais de laboratório. Em conjunto a isso, a implementação de métodos alternativos e menos invasivos têm papel fundamental para reduzir o número de testes em animais e gerar resultados mais precisos com menos custos. Porém, nas etapas finais de qualquer experimento ainda é necessário a testagem em animais e posteriormente os testes clínicos em seres humanos para garantir sua aprovação. A adesão de métodos alternativos impulsiona cada vez mais pesquisas a respeito de novas técnicas para que no futuro não seja mais necessário a utilização de animais.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Ana Carolina Correia da Silva; SERRA, Emerson Silva; AGUIAR, Olívia Lorena Correia da Silva; SILVA, Tagore Trajano de Almeida. **Um estudo sobre a utilização dos animais em pesquisas científicas no Brasil** (Revista Latino-Americana de Direito da Natureza e dos Animais). Disponível

em:<https://www.researchgate.net/publication/342534791_Um_estudo_sobre_a_utilizacao_dos_animais_em_pesquisas_cientificas_no_Brasil_Revista_Latino-Americana_de_Direito_da_Natureza_e_dos_Animais> Salvador, 2019

CAMBRAIA, Stela. **Os testes em animais na indústria de cosméticos**. Disponível em: <<https://blogfca.pucminas.br/colab/cosmeticos-animais/>> - Belo Horizonte, 2021

CARVALHO, André Luis de Lima; WAIZBORT, Ricardo. **Os mártires de Bernard: a sensibilidade do animal experimental como dilema ético do darwinismo na Inglaterra vitoriana**. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/ss/a/MqJcdsNv6MvrQzdxZNVZPF/?lang=pt>> Rio de Janeiro, 2012



<http://ensaios.usf.edu.br>

CARVALHO, André Luis de Lima; WAIZBORT, Ricardo. **Sobre cães, vivissecção e darwinismo: uma história da Biologia e de seus dilemas éticos.** Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/9962/andrelui_carvalho_IOC_2014.pdf?squence=2> Acta Scientiae, v.16, n.2, 2014.

CERQUEIRA, Nereide. **Métodos alternativos ainda são poucos e não substituem totalmente o uso de animais.** Disponível em: <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252008000200021> - Cienc. Cult. vol.60 no.2, São Paulo, 2008.

CEUA. **Concea determina uso de métodos alternativos em 17 tipos de testes em animais.** Disponível em: <<https://ceua.ufsc.br/2019/11/05/concea-determina-uso-de-metodos-alternativos-em-17-tipos-de-testes-com-animais/>> São Paulo, 2019.

CONCEA. **Resolução Normativa N°39, de 20 de junho de 2018.** Disponível em: <http://www.eerp.usp.br/media/wcms/files/RN_39_CONCEA.pdf> 2018.

DINIZ, Renata; DUARTE, Ana Lúcia dos Anjos; OLIVEIRA, Charles Artur Santos de; ROMITI, Marcello. **Animais em aulas práticas: podemos substituí-los com a mesma qualidade de ensino?** Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbem/a/LhqrGmPyYwXP9mHWLMBDbzH/?lang=pt>> Santos SP, 2006

FERNANDES, Marcos Rassi; PEDROSO, Aline Ribeiro. ***Animal experimentation: A look into ethics, welfare and alternative methods.*** Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ramb/a/qhprhsmTMhgthnQSLQjfcSz/?lang=en>> - São Paulo, 2017.

FERREIRA, Luiz Felipe Gomes Rebello. **Novas estratégias para métodos in silico na inovação terapêutica utilizando computação distribuída: GriDoMol.** Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/24870/1/TESE%20Luiz%20Felipe%20Gomes%20Rebello%20Ferreira.pdf>> Recife, 2017.

Fiocruz. **Métodos alternativos.** Disponível em: <<https://www.ictb.fiocruz.br/content/m%C3%A9todos-alternativos>> Rio de Janeiro.

Fiocruz. **Uso de animais em pesquisa abrange desafios éticos e compromisso com novas tecnologias.** Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/uso-de-animais-em-pesquisa-abrange-desafios-eticos-e-compromisso-com-novas-tecnologias>> - Rio de Janeiro, 2017.

FRANCO, Ana Lúcia; NOGUEIRA, Marianne Nicole M.; SOUZA, Natália Guimarães Kalatzis; FROTA, Matheus Franco; FERNANDES, Clemente Maia S.; SERRA, Mônica da Costa. **Pesquisas em animais: uma reflexão bioética.** Disponível em: <<https://www.scielo.cl/pdf/abioeth/v20n2/art12.pdf>> Acta Bioethica 2014; 20 (2)

FURLAN, Ana Laura Diniz; FISCHER, Marta Luciane. **Métodos alternativos ao uso de animais como recurso didático: um novo paradigma bioético para o ensino da zoologia.**

Disponível em: <http://educa.fcc.org.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-46982020000100269> Educ. rev. vol.36, Belo Horizonte, 2020.

GOMES, Marleide da Mota; ENGELHARDT, Elias. ***Claude Bernard: bicentenary of birth and his main contributions to neurology***. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/anp/a/qD7LBSnw38kKx6PfBZ5NHqj/>> São Paulo, 2014.

GRUNDMANN, Kornelia. ***Emil von Behring: The Founder of Serum Therapy***. Disponível em: <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1901/behning/article/>> Amsterdam, 2001.

Hospital Oswaldo Cruz. **Seja voluntário**. Disponível em: <<https://www.hospitaloswaldocruz.org.br/inovacaopesquisaeeducacao/pesquisa-e-tecnologia/pesquisa/seja-voluntario/>> Acesso em 10/2022

INVITARE. **Métodos alternativos ao uso de animais em pesquisas e ensaios pré clínicos**. Disponível em: <https://www.invitare.com.br/pub/MetAlternativos_pronto.pdf> - São Paulo, 2019.

LACERDA, Gabriela Farias. **Vivisseção: Crueldade ou ciência necessária?** <https://www.puc-rio.br/ensinopesq/ccpg/pibic/relatorio_resumo2013/relatorios_pdf/ccs/DIR/DIR-Gabriela%20Lacerda.pdf> Rio de Janeiro, 2013.

MAJEROWICZ, Joel. Saúde abril. **É possível criar novos remédios sem os animais de laboratório?** Disponível em: <https://saude-abril-com-br.cdn.ampproject.org/v/s/saude.abril.com.br/coluna/com-a-palavra/e-possivel-criar-novos-remedios-sem-os-animais-de-laboratorio/amp/?amp_js_v=a6&_gsa=1&usqp=mq331AQKKAFQArABIIACAw%3D%3D#aoh=16485559363959&referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com&_tf=Fonte%3A%20%251%24s&share=https%3A%2F%2Fsaude.abril.com.br%2Fcoluna%2Fcom-a-palavra%2Fe-possivel-criar-novos-remedios-sem-os-animais-de-laboratorio%2F> Publicado em 2018

MORALES, Marcelo M. **Métodos alternativos à utilização de animais em pesquisa científica: mito ou realidade?** Disponível em: <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252008000200015> - Cienc. Cult. vol.60 no.2 São Paulo, 2008

MORETTO, Lauro Domingos; STEPHANO, Marco Antonio. **Métodos alternativos ao uso de animais em pesquisa reconhecidos no Brasil**. Disponível em: <https://ceua.unifesp.br/images/documentos/Guias_Artigos/Metodos_Alternativos_ao_Uso_d_e_Animais_em_Pesquisa_Reconhecidos_no_Brasil_2019.pdf> São Paulo, 2019.

OLIVEIRA, Jéssica. **A indústria da beleza engrossa a frente para acabar com os testes em animais**. Disponível em: <<https://propmark.com.br/industria-da-beleza-engrossa-a-frente-para-acabar-com-testes-em-animais/>> - Publicado em 2021

OLIVEIRA, Naila A.; ROBALLO, Kelly C.S.; NETO, Antônio F.S. Lisboa; SANDINI, Thaís Meira; SANTOS, Amilton Cesar dos; MARTINS, Daniele S.; AMBROSIO, Carlos E.. **Bioimpressão e produção de mini-órgãos com células tronco.**

<<https://www.scielo.br/j/pvb/a/W9zfJHDMRhWmCYHRGfwGwwp/>> Rio de Janeiro, 2017.

PAIVA, Vinícius. **É possível evitar testes em animais.** Disponível em:

<<https://jornal.ufg.br/n/104515-e-possivel-evitar-testes-em-animais>> -Goiás, 2018.

PL 3964/1997. Disponível em:

<<https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=20522>>.

Acesso 09/2022

PRESGRAVE, Octavio Augusto França. **Alternativas para Animais de Laboratório: do animal ao computador.** Disponível em:

<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/12296/Animais_Octavio_2.pdf?sequence=2&isAllowed=y> 2006.

RECH, Maya Pauletti. **Experimentação animal: uma abordagem acerca do sofrimento e crueldade.** Disponível em: <https://www.pucrs.br/direito/wp-content/uploads/sites/11/2018/09/maya_rech.pdf> Rio Grande do Sul, 2013.

RIBEIRO, Viviane Aparecida Ferreira; CARVALHO, Semíramis Regina Moreira de.

Vivissecção: o uso de animais em laboratórios e entidades de ensino como cobaias.

Disponível em: <https://uniesp.edu.br/sites/_biblioteca/revistas/20191204164155.pdf> São Paulo, 2019.

ROBINSON, N. Bryce; KRIEGER, Katherine; KHAN, Faiza M.; HUFFMAN, William; CHANG, Michelle; NAIK, Ajita; YONGLE, Ruan; HAMEED, Irbaz; KRIEGER, Karl; GIRARDI, Leonard N.; GAUDINO, Mario. ***The current state of animal models in research: A review.*** Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919119302808?via%3Dihub>> - Publicado em 2019.

SBCAL. **Diretriz brasileira para o cuidado e a utilização de animais para fins científicos e didáticos - DBCA.** Disponível em

<https://www.sbcal.org.br/conteudo/view?ID_CONTEUDO=65>

SILVA, Tatiana Tavares; CORRÊA, Marilena Cordeiro Dias Villela. **Inovação biomédica e ética: técnicas substitutivas na experimentação animal.** Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/bioet/a/v7DM3HrLjjKYYPrZy8nz3Cs/>>

<https://doi.org/10.1590/1983-80422020284431>. Brasília, 2020.

STULP, Camille Bertha; MANSUR, Samira Schultz. **O estudo de Cláudio Galeno como fonte de conhecimento da anatomia humana.** Disponível em:

<<https://www.revistas.usp.br/khronos/article/view/159295>> - Santa Catarina, 2019.



<http://ensaios.usf.edu.br>

Tae-Won Kim; Jeong-Hwan Che; Jun-Won Yun. *Use of stem cells as alternative methods to animal experimentation in predictive toxicology*. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0273230019300881?via%3Dihub>> - <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.03.016>, 2019.

UFBA. **Comissão de Ética no Uso de Animais. Graus de invasividade (GI) - definições segundo o CONCEA.**

<https://ceuaics.ufba.br/sites/ceuaics.ufba.br/files/Graus_de_invasividade_CONCEA.pdf>
Acesso em: 20 de set. 2022

UFPA. **Uso de animais no ensino e na pesquisa científica deve seguir normas éticas.**

Disponível em: <<https://ufpa.br/noticias/pesquisa/13419-uso-de-animais-no-ensino-e-na-pesquisa-cientifica-deve-seguir-normas-eticas>> - Lavras, 2019.

UNIFAP. **Banco de dados de voluntários.** Disponível em: <<https://unifap.com.br/>> Acesso em 10/2022

VERMELHO, Alane Beatriz. **Louis Pasteur foi determinante para a criação das primeiras vacinas.** Disponível em:

<<http://redeglobo.globo.com/globociencia/noticia/2011/11/artigo-louis-pasteur-foi-determinante-para-criacao-das-primeiras-vacinas.html>> - Rio de Janeiro, 2011.

WALKER, Rebecca L. *Virtue Ethics and Laboratory Animal Research*. Disponível em:

<<https://academic.oup.com/ilarjournal/article/60/3/415/5876595?login=false>> 2020.